

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 00803237.8

C07D317/28

C07D307/14

C07D207/48

C07D207/09

C07D263/04

A61K 31/335

A61P 35/04

[45] 授权公告日 2005 年 10 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 1222519C

[22] 申请日 2000.1.27 [21] 申请号 00803237.8

[30] 优先权

[32] 1999.1.27 [33] US [31] 09/239087

[86] 国际申请 PCT/US2000/002038 2000.1.27

[87] 国际公布 WO2000/044739 英 2000.8.3

[85] 进入国家阶段日期 2001.7.27

[71] 专利权人 艾博特公司

地址 美国伊利诺伊州

[72] 发明人 M·L·库尔丁 戴瑜嘉

S·K·戴维森 H·R·海曼

J·H·霍尔梅斯

M·R·米歇利德斯

D·H·斯坦曼

审查员 康 蕾

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

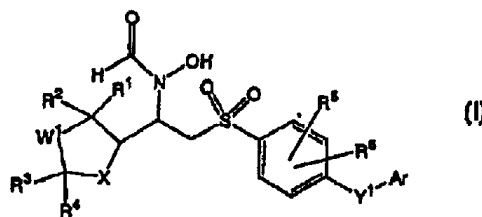
代理人 周慧敏 王其灏

权利要求书 5 页 说明书 32 页

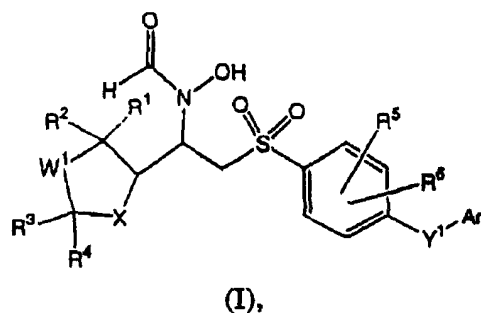
[54] 发明名称 间质金属蛋白酶的反异羟肟酸酯抑制剂

[57] 摘要

式(I)化合物是间质金属蛋白酶抑制剂。本发明还公开了间质金属蛋白酶抑制组合物,以及在哺乳动物中抑制间质金属蛋白酶的方法。



1. 式(I)化合物或其可药用盐,



5 其中

 W^1 选自下列一组基团(1) $-O-$,(2) $-\text{CH}_2\text{O}-$,

和

10 (3) $-\text{CH}_2-$;

其中每一基团划向左手端的是与含有 R^1 和 R^2 的碳原子连接的一端,
划向右手端的是与含有 R^3 和 R^4 的碳原子连接的一端;

 X 选自下列一组基团(1) $-O-$,

15 和

(2) $-\text{N}(R^7)-$, 其中 R^7 选自下列一组基团

(a) 氢,

(b) C_1 -烷基, 和(c) $-\text{SO}_2-\text{C}_1$ 烷基;20 R^1 和 R^2 独立地选自下列一组基团

(1) 氢, 和

(2) C_1 -烷基, R^3 和 R^4 独立地选自下列一组基团

(1) 氢, 和

25 (2) C_1 -烷基, 或者 R^3 和 R^4 一起成为氧代基; R^5 和 R^6 为氢;

Y^1 选自下列一组基团

(1) 共价键, 和

(2) $-O-$;

Ar 为未取代的或被独立选自下列的一、二或三个取代基取代的苯基:

5 (a) C_1 -烷基,

(b) 未取代的或被 C_1 烷氧基取代的 C_1 - C_2 -烷氧基,

(h) 卤素,

(i) C_1 -全氟烷基, 和

(t) C_1 -全氟烷氧基.

10 2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 Y^1 是 $-O-$.

3. 根据权利要求 2 的化合物, 其中 W^1 是 $-O-$.

4. 根据权利要求 3 的化合物, 其中 X 是 $-O-$.

5. 根据权利要求 4 的化合物, 选自下列一组

15 (1S)-1-((4S)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺,

(1R)-1-((4S)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺,

(1R)-1-((4R)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺,

20 (1S)-1-((4R)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺,

(1S)-1-((4S)-2, 2-二乙基-1, 3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺,

25 1, 4, 5-三去氧-4-(甲酰基(羟基)氨基)-2, 3-O-(1-甲基亚乙基)-5-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)-D-木糖醇,

(1S)-1-((4S)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-甲氧基苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺,

(1S)-2-((4-(4-氟苯氧基)苯基)磺酰基)-1-((4S)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-基)乙基(羟基)甲酰胺,

30 (1S)-1-((4S)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺,

(1S)-1-((4S)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-甲基苯

氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺,

(1S)-1-((4S)-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺, 和

(1S)-1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺。

6. 根据权利要求3的化合物, 其中X是 $-N(R^7)-$, 其中 R^7 选自(a)氢, (b) C_1 烷基, 和(c) $-SO_2-C_1$ 烷基。

7. 根据权利要求6的化合物, 选自下列一组化合物

羟基((1R)-1-((4S)-2-氧代-1,3-噁唑烷-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)甲酰胺

和

羟基((1R)-1-((4S)-3-甲基-2-氧代-1,3-噁唑烷-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)甲酰胺。

8. 根据权利要求2的化合物, 其中 W^1 是 $-CH_2-$ 。

9. 根据权利要求8的化合物, 其中X是 $-O-$ 。

10. 根据权利要求9的化合物, 选自下列一组化合物

羟基((1S)-1-((2R)-四氢-2-呋喃基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)甲酰胺

和

羟基((1R)-1-((2R)-四氢-2-呋喃基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)甲酰胺。

11. 根据权利要求8的化合物, 其中X是 $-N(R^7)-$, 其中 R^7 选自(a)氢, (b) C_1 烷基, 和(c) $-SO_2-C_1$ 烷基。

12. 根据权利要求11的化合物, 它是羟基((1S)-1-((2R)-1-(甲磺酰基)吡咯烷基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)甲酰胺。

13. 根据权利要求2的化合物, 其中 W^1 是 $-CH_2O-$ 。

14. 根据权利要求13的化合物, 是1,2,4-三去氧-2-(甲酰基(羟基)氨基)-4,4-二甲基-3,5-0-(1-甲基亚乙基)-1-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)-D-苏-戊五醇。

15. 根据权利要求1的化合物, 其中 Y^1 是共价键, W^1 是 $-O-$, 并且X是 $-O-$ 。

16. 根据权利要求15的化合物, 包括

4-氯-4'-(((2S)-2-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-(甲酰基(羟基)氨基)乙基)磺酰基)-1,1'-联苯,

4-(((2S)-2-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-(甲酰基(羟基)氨基)乙基)磺酰基)-4'-((三氟甲基)-1,1'-联苯,

和

4-(((2S)-2-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-(甲酰基(羟基)氨基)乙基)磺酰基)-4'-(2-甲氧基乙氧基)-1,1'-联苯。

17. 根据权利要求1的化合物, 选自:

(1S)-1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺,

(1R)-1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺,

(1R)-1-((4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺,

(1S)-1-((4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺,

4-氯-4'-(((2S)-2-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-(甲酰基(羟基)氨基)乙基)磺酰基)-1,1'-联苯,

(1S)-1-((4S)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺,

1,4,5-三去氧-4-(甲酰基(羟基)氨基)-2,3-O-(1-甲基亚乙基)-5-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)-D-木糖醇,

(1S)-1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-甲氧基苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺,

(1S)-2-((4-(4-氯苯氧基)苯基)磺酰基)-1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基(羟基)甲酰胺,

(1S)-1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺,

(1S)-1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-甲基苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺,

4-(((2S)-2-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-(甲酰基(羟基)

基) 氨基) 乙基) 磺酰基)-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯,

(1S)-1-((4S)-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺,

4-(((2S)-2-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-(甲酰基(羟基)氨基)乙基)磺酰基)-4'-(2-甲氧基乙氧基)-1,1'-联苯,

(1S)-1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺,

1,2,4-三去氧-2-(甲酰基(羟基)氨基)-4,4-二甲基-3,5-O-(1-甲基亚乙基)-1-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)-D-苏-戊五醇,

羟基((1S)-1-((2R)-四氢-2-呋喃基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)甲酰胺,

羟基((1R)-1-((2R)-四氢-2-呋喃基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)甲酰胺,

羟基((1S)-1-((2R)-1-(甲磺酰基)吡咯烷基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)甲酰胺,

羟基((1RS)-1-((4S)-2-氧代-1,3-噁唑烷-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)甲酰胺, 和

羟基((1RS)-1-((4S)-3-甲基-2-氧代-1,3-噁唑烷-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)甲酰胺。

18. 根据权利要求5的化合物, 它是(1S)-1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺。

19. 化合物 1,2-二去氧-2-(甲酰基(羟基)氨基)-3,4-O-(1-甲基亚乙基)-1-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)-L-苏-戊五醇。

20. 权利要求1或19的化合物在制备用于抑制哺乳动物中间质金属蛋白酶的药剂中的用途。

间质金属蛋白酶的反异羟肟酸酯抑制剂

技术领域

- 5 本发明涉及具有抑制间质金属蛋白酶活性的化合物，含有这些化合物的药物组合物，以及治疗方法。更具体地是，本发明涉及含有反异羟肟酸酯的抑制间质金属蛋白酶的化合物，含有该化合物的药物组合物，以及在哺乳动物中抑制间质金属蛋白酶的方法。

发明背景

- 10 间质金属蛋白酶(MMP's)是一族细胞外酶，包括胶原酶、溶基质素和明胶酶，据信它们与组织破坏有关，而这些组织破坏伴随有从关节炎到癌改变的大量疾病状态。

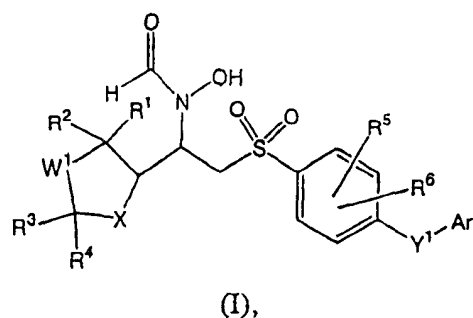
- 通常，结缔组织细胞包埋在高分子量蛋白和糖蛋白的细胞外间质中。在健康组织中，存在有一系列连续和微妙均衡的过程，包括细胞分裂，间质合成和间质降解。在某些病理状态下，这三个过程的失衡会导致不适当的组织重构。例如在关节炎中，当负重关节软骨不适当的改变时，关节的可动性会丧失。而对于癌症，缺少细胞分裂与间质合成和间质降解两个过程之间的协调会导致转化细胞转变为侵入性表型，其中增加的间质的周转使得肿瘤细胞穿透毛细管周围的基础膜，因而导致随后的转移。

- 20 人们对于发现与MMP结合并抑制MMP的治疗剂已经产生的更大的兴趣。具有这种活性的新治疗剂的发现将会导致具有新的对抗疾病作用机制的新药的产生，所述疾病涉及组织的退化过程，包括例如类风湿性关节炎、骨关节炎、骨质减少(osteopenias)例如骨质疏松、牙周炎、龋炎、角膜、表皮或胃溃疡以及肿瘤生长和转移或侵入。

25 本发明公开了一系列具有独特的组合效能、药代动力学和很少副作用的MMP抑制剂。

发明概述

- 在原则性的具体实施方式中，本发明提供了式(I)的间质金属蛋白酶抑制化合物或其可药用盐或其前药，



其中

W^1 选自下列一组基团

- 5 (1) $-O-$,
 (2) $-\text{CH}_2\text{O}-$,
 和
 (3) $-\text{CH}_2-$;

其中每一基团划向左手端的是与含有 R^1 和 R^2 的碳原子连接的一端；
 10 端，划向右手端的是与含有 R^3 和 R^4 的碳原子连接的一端；

X 选自下列一组基团

- (1) $-O-$,
 和
 (2) $-\text{N}(R^7)-$, 其中 R^7 选自下列一组基团
 15 (a) 氢,
 (b) 烷基,
 (c) $-\text{SO}_2-$ 烷基,
 和
 (d) 链烷酰基;

20 R^1 和 R^2 独立地选自下列一组基团

- (1) 氢,
 (2) 烷基,
 和
 (3) 羟基烷基;

25 R^3 和 R^4 独立地选自下列一组基团

- (1) 氢,

和

(2) 烷基,

或者

R^3 和 R^4 一起成为氧代基,

5 或者

R^3 和 R^4 与和它们相连的碳原子结合在一起形成环烷基环;

R^5 和 R^6 独立地选自下列一组基团

(1) 氢,

10 (2) 烷基,

(3) 全氟烷基,

(4) 卤素,

(5) 卤代烷基,

(6) 烷氧基,

15 (7) 羟基,

(8) 羟基烷基,

(9) 烷氧基烷基,

和

(10) 硝基;

20

Y^1 选自下列一组基团

(1) 共价键,

(2) $-O-$,

(3) 2 - 4 个碳原子的亚烷基,

25 (4) 哌啶基(piperidineneyl),

(5) 2 个碳原子的亚烯基,

(6) 2 个碳原子的亚炔基,

(7) $-SO_2-$

和

30 (8) $-C(=O)-$;

Ar 选自下列一组基团

- 5 (1) 苯基,
(2) 吡啶基,
(3) 吡嗪基,
(4) 哒嗪基,
(5) 呋喃基,
(6) 噻吩基,
(7) 异噁唑基,
(8) 噁唑基,
(9) 噻唑基,

10 和

- (10) 异噻唑基,

其中(1)-(10)可任选地被一、二或三个独立选自下列一组基团的取代基取代

- 15 (a) 烷基,
(b) 烷氧基, 其中烷氧基可任选地被烷基取代,
(c) $-(\text{亚烷基})-\text{CO}_2\text{R}^8$, 其中 R^8 是氢或烷基,
(d) $-(\text{亚烷基})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 独立地选自下列一组基团
(i) 烷基,
(ii) 苯基,

20 和

- (iii) 苯基烷基,

其中对于(ii)和(iii)来说, 苯基和苯基烷基上的苯基部分可以任选地被一或二个独立地选自卤素和烷氧基的取代基取代,

- 25 (e) 烷氧基烷基,
(f) 氰基,
(g) 氰基烷基,
(h) 卤素,
(i) 卤代烷基,
(j) 羟基,
30 (k) 羟基烷基,
(l) 硫代烷氧基(thioalkoxy),
(m) 硫代烷氧基烷基,

- (n) 苯基烷氧基,
 (o) 苯氧基,
 (p) 苯氧基烷基,
 (q) (杂环)氧基,
 5 (r) (杂环)氧基烷基,
 (s) 全氟烷基,
 (t) 全氟烷氧基,
 (u) 亚磺酰基烷基,
 (v) 磺酰基烷基,
 10 $\begin{matrix} \text{A} \\ \text{B}^1 \\ \text{O} \end{matrix}$, 其中 A 选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 和 $-\text{O}-$, 并且 B^1 选自 $-\text{C}(\text{O})-$ 和 $-(\text{C}(\text{R}''))_v-$, 其中 R'' 是氢或烷基, 并且 v 是 1-3,
 和
 (x) $-\text{N}(\text{R}^8)\text{SO}_2\text{R}^{11}$, 其中 R^{11} 选自下列一组基团
 15 (i) 氢,
 (ii) 烷基,
 和
 (iii) $-\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^{12})$, 其中 R^{12} 是氢或烷基,
 其中对于 (q) 和 (r) 来说, (杂环)氧基和 (杂环)氧基烷基的杂
 20 环部分选自
 (i) 吡啶基,
 (ii) 吡嗪基,
 (iii) 哒嗪基,
 (iv) 呋喃基,
 25 (v) 噻吩基,
 (vi) 异噁唑基,
 (vii) 噁唑基,
 (viii) 噻唑基,
 和
 30 (ix) 异噻唑基,
 并且对于 (q) 和 (r) 来说, (杂环)氧基和 (杂环)氧基烷基的杂环部分可任选地被一或二个独立地选自下列一组基团的取代基取代

- (i) 烷基,
(ii) 烷氧基,
(iii) 全氟烷基,
(iv) 卤素,
5 (v) 氟基,
(vi) 氟基烷基,
(vii) 卤代烷基,
和
(viii) 链烷酰基,

10 并且

其中对于(o)和(p)来说,苯氧基和苯氧基烷基的苯基部分可任选地被一或二个独立地选自下列一组基团的取代基取代

- (i) 烷基,
(ii) 烷氧基,
15 (iii) 全氟烷基,
(iv) 卤素,
(v) 氟基,
(vi) 氟基烷基,
(vii) 卤代烷基,
20 和
(viii) 链烷酰基。

本发明优选的是式 I 中的 X 和 W' 均为氧的那些化合物。

在另一具体实施方式中,本发明提供了药物组合物,该组合物含有治疗有效量的式 I 化合物与可药用载体。

25 在另一具体实施方式中,本发明提供了在需要抑制间质金属蛋白酶治疗的哺乳动物中抑制间质金属蛋白酶的方法,包括给哺乳动物施用治疗有效量的式 I 化合物。

发明详述

在本说明书和所附权利要求书中,下列术语具有指定的含义:

30 本文所用术语“链烷酰基”表示通过羰基与母体分子部分连接的烷基。

本文所用术语“亚烯基”表示由含有至少一个双键的直链或支链

烃基衍生的二价基团。

本文所用术语“烷氧基”表示通过氧原子与母体分子部分连接的烷基。本发明的烷氧基可任选被取代。

5 本文所用术语“烷氧基烷基”表示通过亚烷基与母体分子部分连接的烷氧基。

本文所用术语“烷基”表示饱和的直链或支链烃基。

本文所用术语“亚烷基”表示由直链或支链饱和烃基除去两个氢原子衍生的饱和二价烃基。

10 本文所用术语“亚炔基”表示由含有至少一个三键的直链或支链烃基衍生的二价基团。

本文所用术语“氰基”表示-CN。

本文所用术语“氰基烷基”表示通过烷基与母体分子部分连接的氰基。

本文所用术语“卤素”表示-F、-Cl、-Br、和-I。

15 本文所用术语“卤代烷基”表示被一、二、三或四个卤原子取代的烷基。

本文所用术语“杂环”表示含有一、二或三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 5-、6-或 7-元环。5-元环具有 0-2 个双键，6-和 7-元环具有 0-3 个双键。本发明的杂环基可任选被取代。

20 本文所用术语“(杂环)氧基”表示通过氧原子与母体分子部分连接的杂环基。本发明的(杂环)氧基可任选被取代。

本文所用术语“(杂环)氧基烷基”表示通过烷基与母体分子部分连接的(杂环)氧基。本发明的(杂环)氧基烷基可任选被取代。

本文所用术语“羟基”表示-OH。

25 本文所用术语“羟基烷基”表示通过烷基与母体分子部分连接的羟基。

本文所用术语“硝基”表示-NO₂。

本文所用术语“氧代”表示(=O)。

30 本文所用术语“全氟烷氧基”表示通过氧原子与母体分子部分连接的全氟烷基。

本文所用术语“全氟烷基”表示其中每个与烷基结合的氢均被氟置换的烷基。

本文所用术语“可药用的前药”表示那些在合理的医学判断内，适用于与人和低级动物的组织接触、而没有过分毒性、刺激性、变应性反应等，具有相称合理的有益/危险比，并对于其预期的应用有效的，以及如果可能的话为两性离子形式的本发明化合物那些的本发明化合物的前药。

本文所用术语“可药用盐”表示那些在合理的医学判断内，适用于与人和低级动物的组织接触、而没有过分毒性、刺激性、变应性反应等，并具有相称合理的有益/危险比的盐。该盐可以在本发明化合物的最终分离与纯化期间就地制备，或者通过将游离碱性基团与合适的有机酸反应单独制备。有代表性的酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐(digluconate)、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐(hemisulfate)、庚酸盐、己酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐(pamoate)、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。有代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等，以及无毒铵、季铵和胺阳离子，包括、但不限于铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。

本文所用术语“苯氧基”表示通过氧原子与母体分子部分连接的苯基。本发明的苯氧基可任选被取代。

本文所用术语“苯氧基烷基”表示通过烷基与母体分子部分连接的苯氧基。本发明的苯氧基烷基可任选被取代。

本文所用术语“苯基烷氧基”表示通过烷氧基与母体分子部分连接的苯基。

本文所用术语“苯基烷基”表示通过烷基与母体分子部分连接的苯基。本发明的苯基烷基可任选被取代。

本文所用术语“前药”表示可在体内例如通过在血液中水解迅速

转化为如上定义的母体化合物的化合物。

本文所用术语“亚磺酰基”表示 $-S(O)-$ 。

本文所用术语“亚磺酰基烷基”表示通过亚磺酰基与母体分子部分连接的烷基。

5 本文所用术语“磺酰基”表示 $-SO_2-$ 。

本文所用术语“磺酰基烷基”表示通过磺酰基与母体分子部分连接的烷基。

本文所用术语“硫代烷氧基”表示通过硫原子与母体分子部分连接的烷基。

10 本文所用术语“硫代烷氧基烷基”表示通过烷基与母体分子部分连接的硫代烷氧基。

本发明化合物可以以立体异构体形式存在，其中存在不对称或手性中心。根据围绕手性碳原子的取代基的构型，这些化合物用符号“R”或“S”表示。

15 本发明包括各种立体异构体及其混合物。

立体异构体包括对映体和非对映体，对映体或非对映体的混合物被标示(RS)。本发明化合物的单个立体异构体可以如下制备：由含有不对称或手性中心的市售原料合成，或者先制备外消旋混合物、然后如本领域普通技术人员公知的那样进行拆分。可以例举的拆分方法是：(1)使对映体混合物附着到手性助剂上，通过重结晶或色谱分离
20 所得非对映体混合物，并将旋光纯的产物从助剂上释放出来，或者(2)直接在手性色谱柱上分离旋光对映体混合物。

根据本发明的治疗方法和药物组合物，该化合物可以单独给药或者与其他间质金属蛋白酶抑制剂联合给药。在使用该化合物时，对于
25 每一特定患者来说，具体的治疗有效剂量水平取决于多种因素，例如所治疗的疾病和疾病的严重程度；所用具体化合物的活性；所用的特定组合物；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；给药时间；给药途径；所用化合物的排泄速度；治疗持续的时间；以及与本发明化合物联合使用或同时使用的药物。本发明化合物可以以含有载体、
30 辅剂、稀释剂、赋形剂或其结合的单位剂量制剂的形式，经口、非肠道、渗透(鼻喷雾)、直肠、阴道或局部给药。术语“非肠道”包括输注以及皮下、静脉内、肌肉和胸骨内注射。

本发明化合物经非肠道给药的水或油悬浮液可以用分散剂、润湿剂或悬浮剂进行配制。可注射制剂还可以是在稀释剂或溶剂中的可注射溶液或悬浮液。所用的可接受的稀释剂或溶剂是水、盐水、林格氏溶液、缓冲剂、甘油单酯、甘油二酯、脂肪酸例如油酸和固定油例如甘油单酯或甘油二酯。

通过减缓其吸收，非肠道给药化合物的抑制作用可以延长。减缓某一特定化合物吸收的一种方法是以含有晶状、非晶形或其他水不溶形式的化合物的可注射储药形式 (injectable depot forms) 给药。化合物的吸收速度取决于它的溶解速度，这又取决于它的物理状态。减缓某一特定化合物吸收的另一种方法是以含有该化合物的油溶液或悬浮液的可注射储药形式给药。减缓某一特定化合物吸收的再一种方法是以含有该化合物的微胶囊基体的可注射储药形式给药，其中该化合物截留在脂质体、微乳液或可生物降解聚合物例如聚交酯-聚乙交酯 (polyglycolide)、聚原酸酯 (polyorthoesters) 或聚酞类上。根据药物与聚合物的比例和聚合物的组成，可以控制药物释放的速度。

透皮贴剂也可以用来控制化合物的释放。通过使用控制释放速度的膜，或者通过将化合物截留在聚合物基质或凝胶中，可以使吸收速度减缓。相反，使用吸收促进剂可以使吸收增加。

口服固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物可任选含有稀释剂例如蔗糖、乳糖、淀粉、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙、聚酰胺粉末、压片润滑剂和压片助剂例如硬脂酸镁或微晶纤维素。胶囊、片剂和丸剂还可以含有缓冲剂，片剂和丸剂还可以用肠溶包衣或其他释放控制包衣制备。粉剂和喷雾剂还可以含有赋形剂例如滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙、聚酰胺粉末或其混合物。喷雾剂还可以含有常规的推进剂例如氯氟烃或其替代物。

口服液体剂型包括含有惰性稀释剂例如水的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酞剂。这些组合物还可以含有辅剂例如润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

局部给药剂型包括油膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂和透皮贴剂。该化合物在无菌条件下与载体和任何所需的防腐剂或缓冲剂混合。这些剂型还可以包括赋形剂例如动物和植

物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄耆胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或其混合物。可以如下制备直肠或阴道给药栓剂：将化合物与合适的无刺激赋形剂例如可可脂或聚乙二醇混合，每一赋形剂在常温下均为固体、而在直肠或阴道内为液体。眼用制剂包括滴眼剂、眼用软膏、粉剂和溶液，眼用制剂也包括在本发明的范围内。

化合物对宿主分单次或多次给药的总日剂量可以是约 0.1 至约 200 mg/kg 体重，或者优选为约 0.25 至约 100 mg/kg 体重。单次剂量组合物可以含有这些量或其约数而构成日剂量。

10 优选的本发明化合物是其中在式 I 中 X 和 W¹ 均为氧的那些化合物。

其他优选的实施方案是：其中 R⁵ 和 R⁶ 均为氢的式 (I) 化合物，其中 Y¹ 是 -O- 的式 (I) 化合物和其中 Y¹ 是共价键的式 (I) 化合物。

最优选的是实施例 1 的化合物。

15 本发明特定的化合物包括、但不限于：

(1S)-1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺，

(1R)-1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺，

20 (1R)-1-((4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺，

(1S)-1-((4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺，

25 4-氯-4'-(((2S)-2-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-(甲酰基(羟基)氨基)乙基)磺酰基)-1,1'-联苯，

(1S)-1-((4S)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺，

1,4,5-三去氧-4-(甲酰基(羟基)氨基)-2,3-O-(1-甲基亚乙基)-5-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)-D-木糖醇，

30 (1S)-1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-甲氧基苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺，

(1S)-2-((4-(4-氯苯氧基)苯基)磺酰基)-1-((4S)-2,2-二甲基

-1,3-二氧戊环-4-基)乙基(羟基)甲酰胺,

(1S)-1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺,

(1S)-1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-甲
5 基苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺,

4-(((2S)-2-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2(甲酰基(羟基)氨基)乙基)磺酰基)-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯,

(1S)-1-((4S)-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺,

10 4-(((2S)-2-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2(甲酰基(羟基)氨基)乙基)磺酰基)-4'-(2-甲氧基乙氧基)-1,1'-联苯,

(1S)-1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺,

1,2,4-三去氧-2-(甲酰基(羟基)氨基)-4,4-二甲基-3,5-0-(1-
15 甲基亚乙基)-1-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)-D-苏-戊五醇,

羟基((1S)-1-((2R)-四氢-2-呋喃基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)甲酰胺,

羟基((1R)-1-((2R)-四氢-2-呋喃基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)甲酰胺,
20

羟基((1S)-1-((2R)-1-(甲磺酰基)吡咯烷基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)甲酰胺,

羟基((1RS)-1-((4S)-2-氧代-1,3-噁唑烷-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)甲酰胺,

25 羟基((1RS)-1-((4S)-3-甲基-2-氧代-1,3-噁唑烷-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)甲酰胺,

和

1,2-二去氧-2-(甲酰基(羟基)氨基)-3,4-0-(1-甲基亚乙基)-1-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)-L-苏-戊五醇。

30 在本发明实践中更优选的化合物是(1S)-1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺。

生物活性测定

通过如下对明胶酶 A (间质金属蛋白酶族中的一个成员) 所述的测量抑制作用, 来测定本发明化合物作为间质金属蛋白酶抑制剂的功效. 重组活性明胶酶-A (MMP-2) 购自 Oncogene Research. 如 Science 1990, 247, 954-958 所述, 在测微荧光板 (microfluor plate) 中, 通过其裂解在 150 μ l 体积中的荧光底物, 对该酶进行分析. 一旦底物裂解, EDANS 的荧光增加 30 倍, 用 f-max (Molecular Devices) 荧光板读数器 (ex: 335 nm; em: 485 nm) 监测这种增加. 在室温, 对有或无抑制剂存在下明胶酶-A 使底物裂解的速度进行为期 40 分钟的测定. 制备化合物在 DMSO 中的储液, 用分析缓冲剂 (50 mM Tris HCl, pH 7.4, 含 150 mM NaCl 和 10 mM CaCl_2) 将这些溶液稀释, 同样的缓冲剂还用于稀释酶和底物. 通过将相对于对照的百分抑制数据的对数函数对抑制剂浓度的对数制图, 计算化合物的效能 [IC_{50}], IC_{50} 值示于下表 1 中.

表 1: MMP-2 抑制作用

实施例	IC_{50} (nM)
1	0.8
8	0.3
9	0.5
11	0.8
13	0.2
14	0.4
15	0.3
17	0.6
20	1.4
21	0.9

合成方法

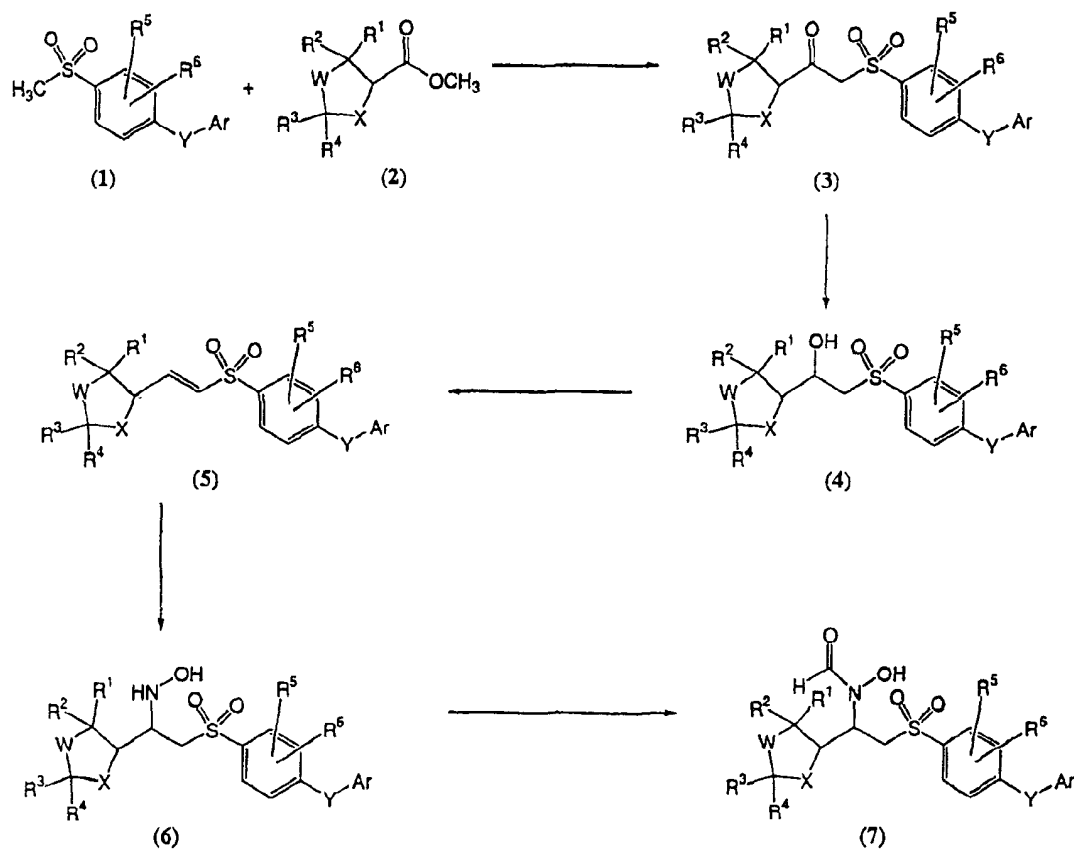
在描述反应方案和实施例中使用的缩写如下: DMSO 为二甲基亚砜; MTBE 为甲基叔丁基醚, THF 为四氢呋喃, 和 DMF 为 N,N-二甲基

甲酰胺。

结合下面的合成反应方案将会更好地理解本发明化合物和本发明方法，该合成反应方案说明了可以制备本发明化合物的方法。该化合物可以通过各种合成路线制备。有代表性的方法示于反应方案 1 中。基团 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 如上所定义。对于本领域普通技术人员显而易见的是，如上定义的化合物可以通过替代下面所示合成中的适当反应物和试剂进行合成。

反应方案 1

10



如反应方案 1 所示，通过用碱处理、然后与式 (2) 化合物缩合，可以将式 (1) 化合物转化为式 (3) 化合物。有代表性的碱包括正丁基锂、叔丁基锂、六甲基二硅氮烷锂 (Lithium hexamethyldisilazide) 和二异丙基氨基锂。在该反应中所用溶剂的实例包括 THF、乙醚、甲苯、己烷或其混合物。反应温度约为 -100°C 至 30°C ，并取决于所选

择的方法。反应时间通常为 0.5 至 8 小时。在优选的实施方案中，在 -78℃，用在 THF 中的正丁基锂处理式 (1) 化合物，然后在 -78℃、用在 THF 中的式 (2) 化合物处理 3 小时，得到式 (3) 化合物。

通过用还原剂处理，可以将式 (3) 化合物转化为式 (4) 化合物。有代表性的还原剂包括硼氢化钠、氢化二异丁基铝、三叔丁氧基铝合氢化锂 (Lithium tri-tert-butoxyaluminumhydride) 和三乙酰氧基硼氢化钠。在这些反应中所用溶剂的实例包括甲苯、己烷、THF、乙醇、甲醇或其混合物。反应温度约为 -78℃ 至 60℃，并取决于所选择的方法。反应时间通常为约 15 分钟至 12 小时。在优选的实施方案中，在室温用在乙醇中的硼氢化钠处理式 (3) 化合物 0.5 小时，得到式 (4) 化合物。

在过量碱存在下，通过用酰化剂处理，可以将式 (4) 化合物转化为式 (5) 化合物。有代表性的酰化剂包括甲磺酰氯、对甲苯磺酰氯、三氟乙酸酐和苯磺酰氯。碱的实例包括三乙胺、二异丙基乙胺和吡啶。在这些反应中所用的有代表性的溶剂包括二氯甲烷、四氯化碳、氯仿、THF 和乙醚。反应温度约为 -40 至 100℃，并取决于所选择的方法。反应时间通常为 0.5 至 24 小时。在优选的实施方案中，在 0℃，用在二氯甲烷中的甲磺酰氯和过量三乙胺处理式 (4) 化合物 15 分钟，然后温热至室温 1 小时，得到式 (5) 化合物。

通过用羟胺处理，可以将式 (5) 化合物转化为式 (6) 化合物。在该反应中所用溶剂的实例包括 THF、乙醚、水、二噁烷或其混合物。反应温度约为 -78℃ 至 30℃，并取决于所选择的方法。反应时间通常为 0.5 至 24 小时。在优选的实施方案中，在 -35℃，在 THF 中用羟胺水溶液处理式 (5) 化合物，并用 4 小时温热至 0℃，得到式 (6) 化合物。

通过用甲酸 2, 2, 2-三氟乙酯或甲酸乙酸酐处理，可以将式 (6) 化合物转化为式 (7) 化合物。在这些反应中所用溶剂的实例包括 MTBE、乙醚、THF、二氯甲烷和二噁烷。反应温度约为 25 至 120℃，并取决于所选择的方法。反应时间通常为 2 至 36 小时。在优选的实施方案中，在回流下，用在 MTBE 中的甲酸 2, 2, 2-三氟乙酯处理式 (6) 化合物 20 小时，得到式 (7) 化合物。

下面将结合某些优选的实施方案对本发明进行描述，这些实施方案不是意在限制本发明的范围。相反，本发明覆盖了所有包括在权利

要求范围内的供替代的选择、修改和等同方案。因此，包括了优选实施方案的下列实施例将举例说明本发明的优选实践，应该理解这些实施例是为了说明某些优选的实施方式，并提供据信是对其方法和概念最适用的和易于理解的说明。

5

实施例 1

(1S)-1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺

实施例 1A

10

4-(4'-三氟甲氧基苯氧基)苯基甲基砒

将无水碳酸钾(159.0 g, 1.15 mol)、4-三氟甲氧基苯酚(150 mL, 1.16 mol)和 4-氟苯基甲基砒(200.0 g, 1.15 mol)在 DMSO (1.5 L) 中的混合物加热至 120℃，并剧烈搅拌 18 小时。使该混合物冷却至室温，经玻璃棉塞用 MTBE 过滤，并浓缩。浓缩物用水(1 L)稀释，并冷至 0℃。过滤收集所得沉淀，用水洗涤并在 50℃ 真空干燥。从 MTBE/己烷中重结晶，得到所需产物。mp: 71.5-72℃。

15

实施例 1B

1-((4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙酮

20

在-78℃，用正丁基锂(2.5M 己烷溶液，48.0 mL, 0.12 mol)处理 4-(4'-三氟甲氧基苯氧基)苯基甲基砒(36.6 g, 0.11 mol)在 THF (600 mL) 中的溶液 5 分钟，并搅拌 1 小时。用 30 分钟，用套管将该溶液转入 (4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲酸甲酯(19.6 g, 0.12 mol)在 THF (400 mL) 中的-78℃ 溶液中，搅拌 3 小时，用 1M 硫酸(75 mL)处理，并温热至 0℃。水相用 MTBE (500 mL) 萃取，合并的有机相用水和盐水洗涤，用硫酸钠干燥并过滤。使该溶液通过硅胶垫(100 g)，硅胶垫用 MTBE 洗涤，并将所得溶液浓缩至原体积的 1/5，用己烷(300 mL)处理，并冷却至室温。过滤收集所得沉淀，用 MTBE/己烷洗涤并干燥，得到所需产物。mp: 80-81℃; (α)_D + 49.9° (c 4.1, CH₂Cl₂)。

25

30

实施例 1C

(4S)-2,2-二甲基-4-((EZ)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)

磺酰基)乙基)-1,3-二氧戊环

在室温, 用硼氢化钠(1.40 g, 37 mmol)处理实施例 1B (37.3 g, 81 mmol)在乙醇(250 mL)中的悬浮液, 搅拌 30 分钟, 滴加乙酸(1 mL)进行处理并浓缩。浓缩液在乙酸乙酯和水之间分配, 有机相依次用 1M NaHCO₃、水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并过滤。使该溶液通过硅胶垫(200 g), 用 3:2/己烷:乙酸乙酯洗涤, 浓缩, 再溶解于二氯甲烷(250 mL)中, 用三乙胺(31.1 mL, 222 mmol)处理, 冷却至 0℃, 并用甲磺酰氯(8.0 mL, 103 mmol)处理 40 分钟。搅拌该混合物 15 分钟, 温热至温热, 搅拌 1 小时, 依次用水、1M HCl、水、1M NaHCO₃、水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并过滤。浓缩物经硅胶闪式柱色谱纯化, 用 98:2/二氯甲烷:乙酸乙酯洗脱。纯化的浓缩物从 MTBE/己烷中重结晶, 得到所需产物, 为顺式和反式异构体的混合物。mp: 67-71℃。

实施例 1D 和 1E

(4S)-4-((1S)-1-(羟基氨基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环

和

(4S)-4-((1R)-1-(羟基氨基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环

在-35℃, 用 50%羟胺水溶液(6.4 g, 193 mmol)处理实施例 1C (28.6 g, 64.3 mmol)在 THF (800 mL)中的溶液, 用 4 小时温热至 0℃, 并浓缩。将浓缩物溶解在 MTBE 中, 用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。浓缩物从 MTBE/己烷中重结晶, 得到两种非对映体的混合物, 经硅胶闪式柱色谱将其分离, 用 70:30/己烷:乙酸乙酯洗脱, 得到所需产物。

实施例 1F

(1S)-1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺

将 2,2,2-三氟乙醇(500 mL)和甲酸(95-97%, 1140 mL)的混合物在 75℃搅拌 16 小时, 然后蒸馏(64-66℃), 得到甲酸 2,2,2-三氟乙醇(TFE-F 试剂), 为 8.9M 溶液。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.55 (q, 2H), 8.12 (s, 1H).

用 TFE-F 试剂(8.9M, 50 mL, 443 mmol)处理实施例 1D (21.6 g,

45.2 mmol) 在 MTBE (200 mL) 中的溶液, 加热至回流, 搅拌 20 小时, 并缓缓冷却至室温。使该混合物冷却至 0℃, 过滤收集所得沉淀, 用冷的 MTBE 洗涤, 并干燥, 得到所需产物。

mp: 127.5-128.5 °C; (α)_D + 4.85° (c 2.14, CH₂Cl₂);

MS (APCI) *m/z* 506 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.20 (s, 1.2H), 1.23 (s, 1.8H), 1.26 (s, 1.2H), 1.30 (s, 1.8H), 3.32 (t, 0.6H, J=7.5 Hz), 3.59-3.76 (m, 2.1H), 3.92-4.15 (m, 3H), 4.57 (t, 0.4H, J=8.4 Hz), 7.18-7.32 (m, 4H), 7.48 (d, 2H, J=9.6 Hz), 7.82 (s, 0.6H), 7.88 (d, 0.8H, J=9.6 Hz), 7.94 (d, 1.2H, J=9.6 Hz), 8.13 (s, 0.4H), 9.63 (s, 0.6H), 10.00 (s, 0.4 H);

C₂₁H₂₂NO₈SF₃ 的分析计算值: C, 49.90; H, 4.39; N, 2.77; S, 6.34.

5 实测值: C, 49.88; H, 4.24; N, 2.76; S, 6.43.

实施例 2

(1R)-1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺

10 在实施例 1F 中用实施例 1E 代替实施例 1D, 制备所需产物。

mp: 149-150°C;

MS (ESI) *m/z* 506 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.04 (s, 1.5H), 1.13 (s, 1.5H), 1.20 (s, 1.5H), 1.23 (s, 1.5H), 3.57-4.11 (m, 5.5H), 4.39 (t, 0.5H, J=9.80 Hz), 7.19-7.30 (m, 4H), 7.49 (d, 2H, J=8.70 Hz), 7.86-7.97 (m, 2.5H), 8.15 (s, 0.5H), 9.71 (bs, 0.5H), 10.20 (s, 0.5H);

C₂₁H₂₂NO₈SF₃ 的分析计算值: C, 49.90; H, 4.38; N, 2.77. 实测值: C, 49.90; H, 4.35; N, 2.52.

实施例 3

15 (1R)-1-((4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺

实施例 3A 和 3B

20 (4R)-4-((1R)-1-(羟基氨基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环

和

(4S)-4-((1S)-1-(羟基氨基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环

在实施例 1A-1E 中, 用 (4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲酸甲酯代替 (4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲酸甲酯, 制备所需产物。

MS (ESI) m/z 506 ($M+H$)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.21 (s, 1.5H), 1.23 (s, 1.5H), 1.26 (s, 1.5H), 1.30 (s, 1.5H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.60-3.75 (m, 2H), 3.9-4.1 (m, 2.5H), 4.5-4.6 (m, 0.5H), 7.2-7.3 (m, 4H), 7.48 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.81 (s, 0.5H), 7.85-7.95 (m, 2H), 8.13 (s, 0.5H), 9.63 (br s, 0.5H), 10.0 (br s, 0.5H);

C₂₁H₂₂F₃N₂O₈S 的分析计算值: C, 49.90; H, 4.38; N, 2.77. 实测值: C, 49.90; H, 4.51; N, 2.66.

10

实施例 3C

(1R)-1-((4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺

在实施例 2 中, 用实施例 3B 代替实施例 1E, 制备所需产物。

15

实施例 4

(1S)-1-((4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺

在实施例 1F 中, 用实施例 3A 代替实施例 1D, 制备所需产物。

MS (ESI) m/z 506 ($M+H$)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.05 (s, 1.5H), 1.14 (s, 1.5H), 1.20 (s, 1.5H), 1.23 (s, 1.5H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.5-4.1 (m, 4.5H), 4.3-4.4 (m, 0.5H), 7.2-7.3 (m, 4H), 7.48 (d, 2H), 7.8-8.0 (m, 2.5H), 8.15 (s, 0.5H), 9.68 (br s, 0.5H), 10.10 (br s, 0.5H).

20

实施例 5

4-氯-4'-(((2S)-2-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-(甲酰基(羟基)氨基)乙基)磺酰基)-1,1'-联苯

实施例 5A4'-氯(1,1'-联苯)-4-基甲基砷

- 在实施例 12A 中, 用 4-氯苯基硼酸代替 4-三氟甲基苯基硼酸,
5 制备所需产物。

实施例 5B

4-氯-4'-(((2S)-2-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-(甲
酰基(羟基)氨基)乙基)磺酰基)-1,1'-联苯

- 10 在实施例 1 中, 用实施例 5A 代替 4-(4'-三氟甲氧基苯氧基)苯基
甲基砷, 制备所需产物。

MS (ESI) m/z 440 ($M+H$)⁺;

¹H NMR (DMSO- d_6): δ 1.20 (s, 1.5H), 1.22 (s, 1.5H), 1.26 (s, 1.5H), 2.30 (s, 1.5H), 3.32-
3.40 (m, 1H), 3.62-3.78 (m, 2H), 3.93-4.15 (m, 2.5H), 4.64 (t, 0.5H, $J=8.4$ Hz), 7.58 (d,
2H, $J=8.4$ Hz), 7.77-7.83 (m, 2H), 7.89 (s, 0.5H), 7.93-8.02 (m, 4H), 8.13 (s, 0.5H), 9.62
(bs, 0.5H), 9.97 (bs, 0.5H);

C₂₀H₂₂N₂O₆SCl 的分析计算值: C, 54.60; H, 5.04; N, 3.18。实测值:
C, 54.48; H, 5.30; N, 3.13。

- 15 实施例 6

(1S)-1-((4S)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟
甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺

实施例 6A

- 20 (1RS)-1-((4R)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟
甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙醇

- 在-78℃, 用正丁基锂(2.5M 己烷溶液, 1.3 mL, 3.3 mmol)处理
实施例 1A (1.0 g, 3.0 mmol)在 THF (50 mL)中的溶液, 并搅拌 1.5
小时。用套管将该溶液加入(R)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-甲醛
25 (0.95 g, 6.0 mmol) (按照 Synthesis, 1992, p. 587 中所述方法
制备)在 THF (10 mL)中的-78℃溶液中, 搅拌 3 小时, 用饱和氯化铵
处理, 并用乙酸乙酯萃取。合并的提取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥,

过滤并浓缩。浓缩物首先经硅胶闪式柱色谱纯化，用 3:1/己烷:乙酸乙酯至 3:2/己烷:乙酸乙酯洗脱，然后经 HPLC 纯化，用 3:2/己烷:乙酸乙酯洗脱，得到所需化合物，为非对映体的混合物。

5

实施例 6B

(1S)-1-((4S)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺

在实施例 1C (省略硼氢化钠还原)中，用实施例 6A 代替实施例 1B，然后在实施例 1D 和 1F 中用所得产物代替实施例 1C，制备所需产物。

MS (ESI) m/z 534 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.7-0.8 (m, 6H), 1.4-1.6 (m, 4H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H, J=8.7, 15.6 Hz), 3.95-4.15 (m, 2.5H), 4.5-4.6 (m, 0.5H), 7.2-7.3 (m, 4H), 7.47 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.81 (s, 0.5H), 7.85-7.95 (m, 2H), 8.14 (s, 0.5H), 9.66 (br s, 0.5H), 10.11 (br s, 0.5H);

C₂₃H₂₆NO₈SF₃ 的分析计算值: C, 51.77; H, 4.91; N, 2.62。实测值: C, 51.98; H, 5.12; N, 2.63。

实施例 7

15 1,4,5-三去氧-4-(甲酰基(羟基)氨基)-2,3-O-(1-甲基亚乙基)-5-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)-D-木糖醇

在实施例 1 中，用 3,4-亚异丙基-L-苏糖酸甲酯代替(R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲酸甲酯，制备所需产物。

MS (ESI) m/z 520 (M+H)⁺;

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.2-1.3 (m, 9H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.6-3.9 (m, 3H), 4.1-4.2 (清晰可见的 t, 0.5H, J=5.0 Hz), 4.6-4.7 (清晰可见的 t, 0.5H, J=5.0 Hz), 7.2-7.3 (m, 4H), 7.48 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.85-8.00 (m, 2.5H), 8.15 (s, 0.5H), 9.69 (s, 0.5H), 9.95 (s, 0.5H);

25 C₂₂H₂₄NO₈SF₃ 的分析计算值: C, 50.86; H, 4.65; N, 2.69。实测值: C, 51.01; H, 4.38; N, 2.47。

实施例 8(1S)-1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-甲氧基
苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺

在实施例 1 中, 用 4-甲氧基苯酚代替 4-三氟甲氧基苯酚, 制备
5 所需产物。

mp: 167.8-169°C; (α)_D +4.4° (c 0.4, CH₃OH);

MS (ESI) *m/z* 452 (M+H)⁺;

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.20-1.32 (m, 6H), 3.24-3.35 (m, 1H),
3.58-3.70 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.92-4.13 (m, 2.5H), 4.57
10 (t, 0.5H, J=8.1 Hz), 7.00-7.14 (m, 6H), 7.84 (dd, 2H, J=12.3,
2.1 Hz), 7.89 (s, 0.5H), 8.13 (s, 0.5H), 9.64 (s, 0.5H), 10.02
(s, 0.5H);

C₂₁H₂₅NO₈S 的分析计算值: C, 55.87; H, 5.58; N, 3.10. 实测值:
C, 55.72; H, 5.59; N, 2.96.

15

实施例 9(1S)-2-((4-(4-氯苯氧基)苯基)磺酰基)-1-((4S)-2,2-二甲基-
1,3-二氧戊环-4-基)乙基(羟基)甲酰胺

在实施例 1 中, 用 4-氯苯酚代替 4-三氟甲氧基苯酚, 制备所需
20 产物。

mp: 157-158 °C; (α)_D +2.2° (c 0.4, CH₃OH);

MS (ESI) *m/z* 456 (M+H)⁺;

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.19-1.33 (m, 6H), 3.28-3.36 (m, 1H), 3.50-3.72 (m, 2H), 3.92-
4.13 (m, 2.5H), 4.55 (t, 0.5H, J=8.1 Hz), 7.15-7.24 (m, 4H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.81 (s,
0.5H), 7.90 (t, 2H, J=9.3 Hz), 8.12 (s, 0.5H), 9.62 (s, 0.5H), 10.03 (s, 0.5H);

C₂₀H₂₂NO₇SCl 的分析计算值: C, 52.69; H, 4.86; N, 3.07. 实测值:
C, 52.67; H, 4.79; N, 2.87.

实施例 10(1S)-1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟
甲基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺

在实施例 1 中, 用 4-三氟甲基苯酚代替 4-三氟甲氧基苯酚, 制

备所需产物。

mp: 141-143 °C; (α)_D+2.0°(c 0.1, CH₃OH);

MS (APCI) *m/z* 490 (M+H)⁺;

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.20-1.33 (m, 6H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.62-3.77 (m, 2H), 3.95-4.15 (m, 2.5H), 4.57 (t, 0.5H, J=8 Hz), 7.27-7.35 (m, 4H), 7.77-7.85 (m, 2.5H), 7.91-7.99 (m, 2H), 8.13 (s, 0.5H), 9.50-9.85 (m, 1H);

C₂₁H₂₂F₃NO₇S 的分析计算值: C, 51.53; H, 4.53; N, 2.86。实测值: C, 51.60; H, 4.61; N, 2.88。

5

实施例 11

(1S)-1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-甲基苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺

在实施例 1 中, 用 4-甲基苯酚代替 4-三氟甲氧基苯酚, 制备所需产物。

mp: 156-158 °C; (α)_D+5.0°(c 0.2, CH₃OH);

MS (APCI) *m/z* 436 (M+H)⁺;

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.17-1.36 (m, 6H), 3.21-3.31 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.58-3.73 (m, 2H), 3.91-4.16 (m, 2.5H), 4.57-4.64 (m, 0.5H), 6.97-7.06 (m, 2H), 7.10 (d, 2H, J=9 Hz), 7.26 (d, 2H, J=9 Hz), 7.78-7.93 (m, 2.5H), 8.13 (s, 0.5H), 9.41-10.12 (bs, 1H);

10 C₂₁H₂₅NO₇S 的分析计算值: C, 57.92; H, 5.79; N, 3.22; S, 7.36。实测值: C, 57.63; H, 5.81; N, 3.11, S, 7.21。

实施例 12

15 4-(((2S)-2-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-(甲酰基(羟基)氨基)乙基)磺酰基)-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯

实施例 12A

甲基 4'-(三氟甲基) (1,1'-联苯)-4-基硼

20 用 Cs₂CO₃ (61g, 187 mmol)和 PdCl₂ (dppf)₂ (1.5g)处理 4-(三氟甲基)苯基硼酸(12.0g, 62 mmol)和 4-溴苯基甲基硼(14.93g, 62 mmol)在 DMF (200 mL)中的溶液, 加热至 60℃, 搅拌 3 小时, 冷却至室温, 并搅拌 16 小时。该混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机相依次用 1:1/盐水:水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。浓缩物从乙酸乙酯/己烷中重结晶, 得到所需产物。

MS (APCI) m/z 318 ($M+NH_4$)⁺.

实施例 12B

5 4-(((2S)-2-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-(甲酰基(羟基)氨基)乙基)磺酰基)-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯

在实施例 1B-1F 中, 用实施例 12A 代替实施例 1A, 制备所需产物。

mp: 204-205 °C; (α)_D +6.0°(c 0.1, CH₃OH);

MS (ESI) m/z 474 ($M+H$)⁺;

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.13-1.42 (m, 6H), 3.35-3.48 (m, 1H), 3.62-3.85 (m, 2H), 3.93-4.24 (m, 2.5H), 4.61-4.76 (m, 0.5H), 7.79-8.27 (m, 9H), 9.79-10.20 (m, 1H);

C₂₁H₂₂F₃NO₆S 的分析计算值: C, 53.27; H, 4.68; N, 2.96; S, 6.77; F, 12.04. 实测值: C, 53.09; H, 4.74; N, 2.89; S, 6.79; F, 12.21.

10

实施例 13

(1S)-1-((4S)-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺

15

实施例 13A

(2R,3E)-4-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)-3-丁烯-1,2-二醇

用 3N HCl (3 mL) 处理实施例 1C (760 mg, 0.95 mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液, 加热至 45°C, 搅拌 1.5 小时, 冷却至室温, 并用
20 乙醚萃取。合并的萃取液用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到所需产物。

MS (DCI) m/z 422 ($M+NH_4$)⁺.

实施例 13B

25 (4S)-4-((E)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)-1,3-二氧戊环

在 65°C, 用 POCl₃ 处理实施例 13A (970 mg) 在 DMSO (12 mL) 中的溶液, 搅拌 2.5 小时, 并在乙醚和水之间分配。有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。浓缩物经硅胶闪式柱色谱纯化, 用 9:1/

乙酸乙酯洗脱, 得到所需产物。

MS (DCI) m/z 434 ($M+NH_4$)⁺。

实施例 13C

5 (1S)-1-((4S)-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺

在实施例 1D 和 1F 中, 用实施例 13B 代替实施例 1B, 制备所需产物。

MS (ESI) m/z 476 ($M-H$)⁻;

¹H NMR (DMSO- d_6): δ 3.53-4.16 (m, 5.5H), 4.51-4.63 (m, 0.5H), 4.74 (d, 1H, $J=12$ Hz), 4.84 (s, 0.5H), 4.95 (s, 0.5H), 7.23 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7.48 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7.83 (s, 0.5H), 7.94 (dd, 2H, $J=9, 8.8$ Hz), 8.17 (s, 0.5H), 9.15 (s, 0.5H), 10.03 (s, 0.5H);

C₁₉H₁₈NO₆SF₃ 的分析计算值: C, 47.80; H, 3.80; N, 2.93. 实测值:

10 C, 47.55; H, 3.76; N, 2.82.

实施例 14

4-(((2S)-2-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-(甲酰基(羟基)氨基)乙基)磺酰基)-4'-(2-甲氧基乙氧基)-1,1'-联苯

15

实施例 14A

4-(2-甲氧基乙氧基)-4'-(甲基硫烷基)-1,1'-联苯

在实施例 12A 中, 分别用 4-(甲基硫烷基(methylsulfanyl))苯基硼酸和 1-溴-4-(2-甲氧基乙氧基)苯代替 4-(三氟甲基)苯基硼酸
20 和 4-溴苯基甲基砒, 制备所需产物。

实施例 14B

4'-(2-甲氧基乙氧基)(1,1'-联苯)-4-基甲基砒

在 0℃, 用 NaHCO₃ (2.14g, 25.3 mmol) 和 oxone (15.7g, 25.3 mmol) 处理实施例 14A (2.8g, 10.2 mmol) 在 2:1/甲醇:水 (100 mL) 中的悬浮液, 搅拌 1 小时, 温热至室温, 并搅拌 48 小时。该混合物在水和二氯甲烷之间分配, 水相用二氯甲烷萃取。合并的萃取液用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。浓缩物经硅胶闪式柱色谱纯化,

用 1 : 1/己烷:乙酸乙酯洗脱, 得到所需产物。

MS (ESI) m/z 307 (M+H)⁺.

实施例 14C

5 4-(((2S)-2-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-(甲酰基(羟基)氨基)乙基)磺酰基)-4'-(2-甲氧基乙氧基)-1,1'-联苯

在实施例 1B-1D 和 1F 中, 用实施例 14B 代替实施例 1A, 制备所需产物。

MS (ESI) m/z 478 (M-H)⁻;

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.21 (d, 3H, J=9 Hz), 1.25-1.35 (m, 3H), 3.28-3.42 (m, 4H), 3.46-3.57 (m, 1H), 3.10-3.26 (m, 3H), 3.86-4.20 (m, 4H), 4.29-4.45 (m, 0.5H), 4.57-4.68 (m, 0.5H), 7.08 (d, 2H, J=9 Hz), 7.68-7.77 (m, 2H), 7.83-7.97 (m, 4.5H), 8.14 (s, 0.5H), 9.62 (s, 0.5H), 9.98 (s, 0.5H);

C₂₃H₂₉NO₈S 的分析计算值: C, 57.60; H, 6.09; N, 2.92。实测值:

10 C, 57.61; H, 6.10; N, 2.92。

实施例 15

(1S)-1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺

15

实施例 15A

1-(苄氧基)-4-(2-甲氧基乙氧基)苯

20 在 0℃, 用二乙基偶氮二甲酸酯(5.3 mL, 33.5 mmol)处理 4-(苄氧基)苯酚(6.1g, 30.5 mmol)、2-甲氧基乙醇(2.4 mL, 30.5 mmol)和三苯膦(8.78g, 30.5 mmol)在 THF (150 mL)中的溶液, 搅拌 10 分钟, 温热至室温, 并搅拌 12 小时。该混合物用乙酸乙酯稀释, 用 2N NaOH 和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。浓缩物经硅胶闪式柱色谱纯化, 用 9:1/己烷:乙酸乙酯洗脱, 得到所需产物。

25

实施例 15B4-(2-甲氧基乙氧基)苯酚

用 20% Pd (OH)₂/碳 (0.48 g) 处理实施例 15A (4.8 g, 18.6 mmol) 在甲醇 (48 mL) 中的溶液, 并在 413.4 kPa (60 psi) 氢气下、于 50℃ 搅拌 1 小时。

5 将该混合物过滤, 并浓缩滤液, 得到所需产物。

MS (DCI) m/z 186 (M+NH₄)⁺.

实施例 15C

(1S)-1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(2-甲
 10 氧基乙氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基(羟基)甲酰胺

在实施例 1 中, 用实施例 15B 代替 4-三氟甲氧基苯酚, 制备所需产物。

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.22 (d, 3H, J=9 Hz), 1.28 (d, 3H, J=12 Hz), 3.22-3.35 (m, 3H), 3.57-3.60 (m, 4H), 3.93-4.15 (m, 5.5H), 4.52-4.63 (m, 0.5H), 7.0-7.13 (m, 6H), 7.83 (d, 0.5H, J=3 Hz), 7.87 (d, 2H, J=10 Hz), 8.12 (s, 0.5H), 9.63 (s, 0.5H), 9.98 (s, 0.5H);

C₂₃H₂₉O₉SN 的分析计算值: C, 55.74; H, 5.89; N, 2.82. 实测值: C, 55.65; H, 5.82; N, 2.79.

15

实施例 16

1,2,4-三去氧-2-(甲酰基(羟基)氨基)-4,4-二甲基-3,5-O-(1-甲基亚
乙基)-1-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)-D-苏-戊五醇

20

实施例 16A

(3R)-3-((叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基)-5-羟基-4,4-二甲基-1-
((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)-2-戊酮

在实施例 1B 中, 分别用 (3R)-3-((叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基)-4,4-二甲基二氢-2(3H)-呋喃酮和甲基 4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基砒代替 (4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲酸甲酯和 4-(4'-三氟甲氧基苯氧基)苯基甲基砒, 制备所需产物。

25

实施例 16B(3R)-3,5-二羟基-1-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)-2-戊酮

在 0℃, 用氟化四丁基铵(1M THF 溶液, 8.7 mL, 8.7 mmol)处理实施例 16A (1.7 g, 2.9 mmol)在 THF (10 mL)中的溶液, 搅拌 1 小时, 温热至室温, 搅拌 3 小时, 并在乙酸乙酯和盐水之间分配。有机相用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。浓缩物经硅胶闪式柱色谱纯化, 用 65:35/己烷:乙酸乙酯洗脱, 得到所需产物。

10

实施例 16C1-((4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙酮

在室温, 用催化的樟脑磺酸处理实施例 16B (1.1g, 2.4 mmol)和 2,2-丙二醇(350 mL)在 DMF (10 mL)中的溶液, 搅拌 15 小时, 并在水和乙酸乙酯之间分配。有机相用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。浓缩物经硅胶闪式柱色谱纯化, 用 3:1/己烷:乙酸乙酯洗脱, 得到所需产物。

实施例 16D1,2,4-三去氧-2-(甲酰基(羟基)氨基)-4,4-二甲基-3,5-0-(1-甲基亚乙基)-1-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)-D-苏-戊五醇

在实施例 1C、1D 和 1F 中, 用实施例 16C 代替实施例 1B, 制备所需产物。

MS (ESI) m/z 546 (M-H)⁺;

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.64-0.83 (m, 3H), 0.90 (s, 3H), 1.25-1.33 (m, 6H), 3.03-3.14 (m, 1H), 3.33-3.54 (m, 2H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.73-3.85 (m, 1H), 3.92-4.05 (m, 0.5H), 4.69-4.78 (m, 0.5H), 7.19-7.20 (m, 4H), 7.48 (d, 2H, J=9 Hz), 7.76 (s, 0.5H), 7.88-7.97 (m, 2H), 8.05 (s, 0.5H), 9.28 (s, 1H);

C₂₄H₂₈N₂O₈SF₃ 的分析计算值: C, 52.64; H, 5.15; N, 2.55. 实测值:

25 C, 52.83; H, 5.30; N, 2.30.

实施例 17

羟基((1S)-1-((2R)-四氢-2-呋喃基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)甲酰胺

5

实施例 17A 和 17B

(2R)-2-((1S)-1-(羟基氨基)-2-((4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)四氢呋喃

和

10

(2R)-2-((1R)-1-(羟基氨基)-2-((4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)四氢呋喃

在实施例 1A-1E 中, 用(2R)-四氢-2-呋喃甲酸甲酯代替(4R)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-甲酸甲酯, 制备所需产物。

实施例 17C

15 羟基((1S)-1-((2R)-四氢-2-呋喃基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)甲酰胺

在实施例 1F 中, 用实施例 17A 代替实施例 1D, 制备所需产物。

mp: 121-122 °C; (α)_D = -2.5° (c 1.08, CH₃OH);

MS (ESI, +Q1MS) *m/z* 476 (M+H)⁺;

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 1.37-1.45 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 2H), 1.88-1.99 (m, 1H), 3.28 (m, 0.6H), 3.56-3.73 (m, 4H), 3.81-3.91 (m, 2H), 4.46 (t, 0.4H, J=10.0 Hz), 7.22 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.46 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.77 (s, 0.6H), 7.90 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.93 (d, 2H, J=8.5 Hz), 8.12 (s, 0.4H), 9.45 (s, br, 0.6H), 9.82 (s, br, 0.4H);

C₂₀H₂₀F₃NO₇S 的分析计算值: C, 50.52; H, 4.24; N, 2.95。实测值: C, 50.69; H, 4.47; N, 2.89。

20

实施例 18

羟基((1R)-1-((2R)-四氢-2-呋喃基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)甲酰胺

在实施例 2 中, 用实施例 17B 代替实施例 1E, 制备所需产物。

25 mp: 142.5-143.5 °C; (α)_D = -23.8° (α)_D +2.0° (c 0.98, CH₃OH);

MS (ESI, +Q1MS) *m/z* 476 (M+H)⁺;

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.47-3.93 (m, 4H), 3.38-3.93 (m,

5.5H), 4.36 (t, 0.5H, J=8.8 Hz), 7.20-7.30 (m, 4H), 7.46 (d, 2H, J=8.88 Hz), 7.87-7.92 (m, 2.5H), 8.11 (s, 0.5H), 9.63 (s, br, 0.5H), 10.05 (s, br, 0.5H);

C₂₀H₂₀F₃N₇O₇S 的分析计算值: C, 50.52; H, 4.24; N, 2.95. 实测值:

5 C, 50.76; H, 4.34; N, 2.77.

实施例 19

羟基((1S)-1-((2R)-1-(甲磺酰基)吡咯烷基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)甲酰胺

10

实施例 19A

(2R)-1-(甲磺酰基)-2-吡咯烷甲酸甲酯

在 0℃, 在室温, 用三乙胺(11.3 mL, 81 mmol)和甲磺酰氯(3.13 mL, 40 mmol)处理 D-脯氨酸甲酯盐酸盐(4.5g, 27 mmol) (按照
15 Synthesis, 195, p. 772 中所述方法制备)在二氯甲烷(200 mL)中的 0℃溶液, 然后搅拌 4 小时。反应物在饱和氯化铵和二氯甲烷之间分配, 有机相依次用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到所需产物。

MS (DCI) m/z 225 (M+NH₄)⁺.

20

实施例 19B

羟基((1S)-1-((2R)-1-(甲磺酰基)吡咯烷基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)甲酰胺

在实施例 1 中, 用实施例 19A 代替(R)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊
25 环-4-甲酸甲酯, 制备所需产物。

MS (ESI) m/e 553 (M+H)⁺, 570 (M+NH₄)⁺, 551 (M-H)⁻; (α)_D-12.33°C, (CHCl₃, c 0.3);

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.65-1.78 (m, 3H), 1.93-2.08 (m, 1H), 2.85 (s, 0.4H), 2.88 (s, 0.6H), 3.12-3.45 (m, 3H), 3.71-3.79 (m, 0.6H), 4.23-4.28 (m, 0.4H), 7.19-7.29 (m, 4H), 7.43-7.46 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.80 (s, 0.6H), 7.86-7.92 (m, 2H), 8.17 (s, 0.4H), 9.48 (s, 0.6H), 9.71 (s, 0.4H).

高分辨 MS (FAB) (M+H)⁺的计算值 m/z 553.0926, 实测值 m/z 553.0930.

实施例 20

羟基((1RS)-1-((4S)-2-氧代-1,3-噁唑烷-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)甲酰胺

在实施例 1 中, 用 (4R)-2-氧代-1,3-噁唑烷-4-甲酸甲酯 (按照
5 Tet. Lett. 1994, p. 2397 中所述方法制备) 代替 (R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲酸甲酯, 制备所需产物。

MS (ESI+Q1MS) m/z 508 ($M+NH_4$)⁺;

¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 3.42-3.60 (m, 1H), 3.68-4.00 (m, 3H), 4.05-4.60 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 4H), 7.47 (d, 2H, $J=6.6$ Hz), 7.80-7.96 (M, 3.5H), 8.15 (s, 0.5H), 9.53 (s, br, 0.25H), 9.71 (s, br, 0.25H), 9.97 (s, br, 0.25H), 10.12 (s, br, 0.25H);

C₁₉H₁₇F₃N₂O₈S 的分析计算值: C, 46.53; H, 3.49; N, 5.71. 实测值: C, 46.26; H, 3.43; N, 5.57.

10

实施例 21

羟基((1RS)-1-((4S)-3-甲基-2-氧代-1,3-噁唑烷-4-基)-2-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)乙基)甲酰胺

在实施例 1 中, 用 (4R)-3-甲基-2-氧代-1,3-噁唑烷-4-甲酸甲酯代替 (R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲酸甲酯, 制备所需产物。

MS (ESI, Q+1MS) m/z 505 ($M+H$)⁺, 522 ($M+NH_4$)⁺;

¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 2.69 (s, 1.5H), 2.76 (s, 1.5H), 3.54-3.65 (m, 1H), 3.79-3.94 (m, 2H), 4.21 (t, 1H, $J=8.8$ Hz), 4.27-4.35 (m, 1H), 4.49 (m, 0.5H), 4.89 (m, 0.5H), 7.22-7.32 (m, 4H), 7.47 (d, 2H), 7.90-7.98 (m, 2.5H), 8.17 (s, 0.5H), 9.88 (s, br, 0.5H), 10.20 (s, br, 0.5H);

15 C₂₀H₁₉F₃N₂O₈S 的分析计算值: C, 47.62; H, 3.80; N, 5.55. 实测值: C, 47.95; H, 4.03; N, 5.34.

实施例 22

20 1,2-二去氧-2-(甲酰基(羟基)氨基)-3,4-O-(1-甲基亚乙基)-1-((4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)磺酰基)-1-苏-戊五醇

在实施例 6A 中, 用 (2S,3S)-2,3-O-亚异丙基-2,3,4-三羟基丁醛叔丁基二甲基甲硅烷基醚 (按照 J. Org. Chem. 1993, v. 58, p. 5153 中所述方法制备) 代替 (R)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-甲
25 醛, 然后在实施例 6B 和实施例 16B 中, 用所得产物代替实施例 6A, 制备所需产物。

MS (ESI) m/z 536 (M+H)⁺, 553 (M+NH₄)⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.96 (s, 0.5H), 9.62 (s, 0.5H), 8.14 (s, 0.5H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.81 (s, 0.5H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 4H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.10-3.92 (m, 2H), 3.80-3.62 (m, 2H), 3.60-3.30 (m, 4H); 1.29-1.22 (m, 6H).

对于本领域专业人员显而易见的是，本发明不限于前面的说明性实施例，并且在不背离其本质属性的条件下，可以以其他特定的形式具体化。因此要求将这些实施例在所有方面看作是说明性的、而非限制性的，以所附权利要求书、而不是前述实施例为参照，并且所有的变化均落入权利要求的等同含义和范围内，因此将包括在权利要求中。