

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D333/60



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01812221.3

C07D409/12 C07D307/81

C07D215/14 A61K 31/381

A61K 31/343 A61K 31/47

A61P 29/00 A61P 37/00

[43] 公开日 2003 年 9 月 3 日

[11] 公开号 CN 1440400A

[22] 申请日 2001.5.21 [21] 申请号 01812221.3

[30] 优先权

[32] 2000. 5. 25 [33] GB [31] 0012809.0

[32] 2001. 2. 28 [33] GB [31] 0104970.9

[86] 国际申请 PCT/EP01/05798 2001.5.21

[87] 国际公布 WO01/90100 英 2001.11.29

[85] 进入国家阶段日期 2003.1.2

[71] 申请人 史密斯科莱·比奇曼公司

地址 英国米德尔塞克斯

[72] 发明人 德斯蒙德·J·贝斯特

戈登·布鲁顿 巴里·S·奥莱克

基肖尔·拉纳 格雷厄姆·沃克

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

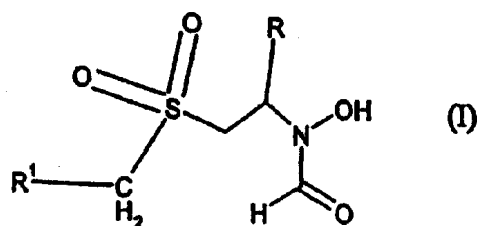
代理人 黄益芬 巫肖南

权利要求书 8 页 说明书 78 页

[54] 发明名称 二环基或杂二环基甲磺酰氨基 - 取代的 N - 羟基甲酰胺化合物

[57] 摘要

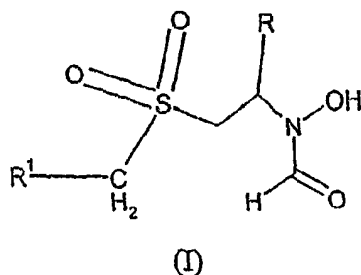
本发明提供了式(I)化合物, 其中 R 为氢, 烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基或杂环基; 且 R¹ 为二环基或杂二环基, 它们可用于治疗和预防 s - CD23 介导的病症。



ISSN 1008-4274

1.式(I)化合物:

5



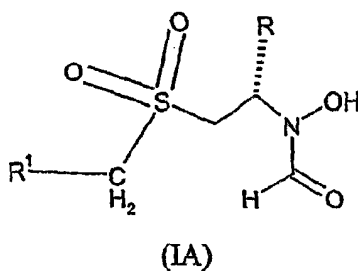
10

其中

R 为氢, 烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基或杂环基; 和
R¹ 为二环基或杂二环基。

2.式(IA)化合物:

15



20

其中

R 为氢, 烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基或杂环基; 和
R¹ 为二环基或杂二环基。

25

3.根据权利要求 1 或权利要求 2 的化合物, 其中 R 选自任选被至多三个独立选自卤素、(C1-6)烷氧基、二-N-(C1-6)烷基氨基磺酰基、(C1-6)酰氨基、芳基(C1-6)烷氧基羰基氨基、氨基、(C1-6)烷氧基羰基、羧基、羟基和(C1-6)烷基的基团或者被一起形成稠合环的两个基团取代的苯基; 苯并噻吩, 任选被(C1-6)烷基、羧基或(C1-6)烷氧基羰基取代的噻吩; 呋喃基; 被至多两个(C1-6)烷基任选取代的吡唑; 被(C1-6)烷氧基、芳基(C1-6)烷氧基或苯基任选取代的(C1-6)烷基; 被(C1-6)烷基任选取代的异噁唑; 苯并二噁烷; 苯并二氧杂萘; 和苯并噁嗪。

30

4.根据权利要求 1-3 中任一项的化合物, 其中 R¹ 选自被氟任选取代的

苯并噻吩；2,3-二氢化茚基；苯并呋喃基；喹啉基；萘基；苯并噻唑；噻吩并吡啶基；异喹啉基；和喹喔啉基。

5. 根据上述权利要求中任一项的化合物，其中 R 选自任选被一个或两个独立选自氯、氟、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 、氨基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、羧基、羟基和甲基的基团取代的苯基；苯并噻吩-2-基；任选被甲基、羧基或甲氧基羰基取代的噻吩-2-基；任选被甲基和/或叔丁基取代的吡唑-3-基；呋喃-2-基；呋喃-3-基；甲基，乙基，正丙基，异丙基，异丁基或新戊基，它们各自任选被甲氧基、异丙氧基、苄氧基或苯基取代；任选被甲基取代的异噁唑-3-基；3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基；3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂茚-7-基；和 2,3-二氢化苯并[1,4]二噁英-6-基。

6. 根据上述权利要求中任一项的化合物，其中 R^1 选自任选被 F 取代的苯并噻吩-5-基；2,3-二氢化茚-2-基；苯并呋喃-2-基；苯并呋喃-5-基；苯并呋喃-6-基；喹啉-3-基；2-萘基；苯并噻唑-6-基；噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基；噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基；异喹啉-3-基；和喹喔啉-2-基。

7. 根据上述权利要求中任一项的化合物，其中 R 为苯基；被一个或两个独立选自氯、氟、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 、氨基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、羧基、羟基和甲基的基团取代的苯基；任选被甲基取代的噻吩-2-基；3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基；3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂茚-7-基；或 2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-6-基；任选被甲氧基或异丙氧基取代的甲基；乙基；正丙基；异丙基；和异丁基。

8. 根据上述权利要求中任一项的化合物，其中 R^1 为苯并噻吩-5-基；喹啉-3-基；噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基；或噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基。

9. 根据上述权利要求中任一项的化合物，其中 R 为取代或未取代的苯基，如被一起形成稠环的两个基团取代的苯基，和/或 R^1 为苯并噻吩-5-基，3-喹啉基，噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基或噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基。

10. 选自以下的化合物：

- N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(3,4-二氯苯基)-乙基]-N-羟基甲酰胺，
N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-苯基-乙基]-N-羟基-甲酰胺，
N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-N-羟基甲酰胺，

胺,

N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-6-基)-乙基]-N-羟基甲酰胺,

5 N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂革-7-基)-乙基]-N-羟基甲酰胺,

(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-N-羟基甲酰胺,

(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(苯基)-乙基]-N-羟基甲酰胺,

10 (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-6-基)-乙基]-N-羟基甲酰胺,

(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(3,4-二氯苯基)-乙基]-N-羟基甲酰胺,

(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂革-7-基)-乙基]-N-羟基甲酰胺,

15 (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(2,4-二氟苯基)-乙基]-N-羟基甲酰胺,

(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(3-羟基苯基)-乙基]-N-羟基甲酰胺,

20 (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(4-二甲氨基磺酰基苯基)-乙基]-N-羟基甲酰胺,

(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(3-甲氧基苯基)-乙基]-N-羟基甲酰胺,

(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(3-氟苯基)-乙基]-N-羟基甲酰胺,

25 (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(4-氟苯基)-乙基]-N-羟基甲酰胺,

(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(苯并[b]噻吩-2-基)-乙基]-N-羟基甲酰胺,

30 (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(3-甲基噻吩-2-基)-乙基]-N-羟基甲酰胺,

(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(1-叔丁基-5-甲基吡唑-3-基)-乙基]-N-羟基甲酰胺,

基]-N-羟基甲酰胺,

(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(呋喃-2-基)-乙基]-N-羟基甲酰胺,

5 (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(呋喃-3-基)-乙基]-N-羟基甲酰胺,

(S)-N-[1-苯基-2-(2,3-二氢化茚-2-基甲磺酰基)-乙基]-N-羟基甲酰胺,

(S)-N-[1-苯基-2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺,

(S)-N-[1-苯基-2-(2-氟-苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺,

(S)-N-[1-苯基-2-(3-氟-苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺,

10 (S)-N-[1-苯基-2-(3-喹啉基甲磺酰基)-乙基]-N-羟基甲酰胺,

(S)-N-[2-(苯并[b]呋喃-5-基甲磺酰基)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-N-羟基甲酰胺,

(S)-N-[1-苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-2-丙基]-N-羟基甲酰胺,

15 (S)-N-[1-苄氧基-3-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-2-丙基]-N-羟基甲酰胺,

(S)-N-[1-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-3-苯基-2-丙基]-N-羟基甲酰胺,

(S)-N-[1-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-4,4-二甲基-2-戊基]-N-羟基甲酰胺,

(S)-N-[1-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-3-甲基-2-丁基]-N-羟基甲酰胺;

N-[1-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-4-甲基-2-戊基]-N-羟基甲酰胺;

20 (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(5-甲基异噁唑-3-基)-乙基]-N-羟基甲酰胺;

(S)-N-[1-(4-乙酰氨基苯基)-2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺;

25 (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(5-羧基噻吩-2-基)乙基]-N-羟基甲酰胺;

(S)-N-[2-(2,3-二氢化茚-2-基-甲磺酰基)-1-(5-甲氧基羰基噻吩-2-基)乙基]-N-羟基甲酰胺;

(S)-N-[2-(2,3-二氢化茚-2-基甲磺酰基)-1-(3-苄氧基羰基氨基苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺;

30 (S)-N-[2-(2,3-二氢化茚-2-基甲磺酰基)-1-(3-氨基苯基)-乙基]-N-羟基甲酰胺;

- (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(4-乙氧基羰基苯基)-乙基]-N-羟基甲酰胺；
- (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(4-羧基苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺；
- 5 (S)-N-[2-(3-喹啉基甲磺酰基)-1-(4-乙氧基羰基苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺；
- (S)-N-[2-(3-喹啉基甲磺酰基)-1-(4-羧基苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺；
- (S)-N-[1-苯基-2-(苯并[b]呋喃-6-基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺；
- (S)-N-[1-苯基-2-(2-萘基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺；
- 10 (S)-N-[1-苯基-2-(苯并噻唑-6-基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺；
- (S)-N-[1-苯基-2-(苯并[b]呋喃-2-基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺；
- (S)-N-[1-苯基-2-(5-噻吩并[2,3-b]吡啶基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺；
- (S)-N-[1-苯基-2-(6-噻吩并[3,2-b]吡啶基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺；
- 15 (S)-N-[1-(4-甲氧基苯基)-2-(3-喹啉基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺；
- (S)-N-[1-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂萘-7-基)-2-(3-喹啉基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺；
- (S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-2-戊基]-N-羟基甲酰胺；
- 20 (S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-2-丁基]-N-羟基甲酰胺；
- (S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-4-甲基-2-戊基]-N-羟基甲酰胺；
- (S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-甲氧基-2-丙基]-N-羟基甲酰胺；
- (S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-甲基-2-丁基]-N-羟基甲酰胺；
- (S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-异丙氧基-2-丙基]-N-羟基甲酰胺；
- 25 (S)-N-[1-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-3-异丙氧基-2-丙基]-N-羟基甲酰胺；
- (S)-N-[1-(4-甲氧基苯基)-2-(5-噻吩并[2,3-b]吡啶基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺；
- (S)-N-[1-(4-甲氧基苯基)-2-(6-噻吩并[3,2-b]吡啶基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺；
- 30 (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]

噁嗪-6-基)乙基]-N-羟基甲酰胺;

(S)-N-[1-(4-甲氧基苯基)-2-(3-异喹啉基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺;

5 (S)-N-[1-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂萘-7-基)-2-(3-异喹啉基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺;

(S)-N-[1-(4-甲氧基苯基)-2-(2-喹啉基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺;

(S)-N-[2-(2-氟苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(4-甲基苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺; (S)-N-[2-(2-氟苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-
10 N-羟基甲酰胺;

(S)-N-[1-(3-甲基噻吩-2-基)-2-(3-喹啉基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺;

(S)-N-[2-(3-喹啉基甲磺酰基)-1-(3-甲氧基羰基-4-甲氧基苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺; 和

15 (S)-N-[2-(3-甲磺酰基甲磺酰基)-1-(3-羧基-4-甲氧基苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺。

11.上述权利要求中任一项的化合物在生产用于治疗或预防与 s-CD23 过度产生有关病症的药物中的应用。

12.一种治疗或预防与 s-CD23 过度产生有关疾病的方法,该方法包括
20 给需要的人或非人哺乳动物服用权利要求 1-10 中任一项的化合物。

13.用于治疗或预防与 s-CD23 过度产生有关疾病的药物组合物,它包括权利要求 1-10 中任一项的化合物以及任选的可药用载体。

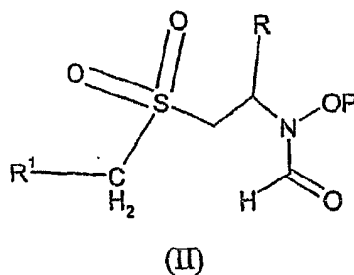
14.权利要求 1-10 中任一项的化合物在生产治疗或预防 TNF 介导之病症用的药物中的应用。

25 15.一种治疗或预防 TNF 介导的病症的方法,该方法包括对需要的人或非人哺乳动物施用权利要求 1-10 中任一项的化合物。

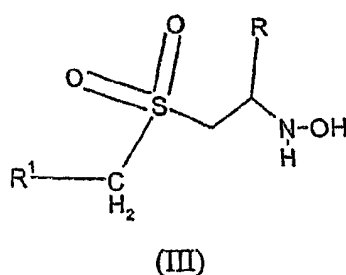
16.用于治疗或预防 TNF 介导之病症的药物组合物,它包括权利要求 1-10 中任一项的化合物以及任选的可药用载体。

17.制备权利要求 1-10 中任一项化合物的方法,该方法包括:

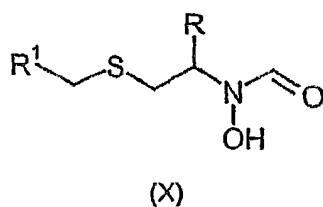
30 (a)脱保护式(II)化合物:



其中 R 和 R¹ 如上定义，且 P 为保护基，或者
 (b) 将式(I)化合物转化为上述式(I)的不同化合物，或者
 (c) 甲酰化式(III)化合物：

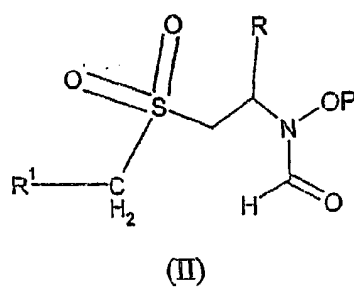


其中 R 和 R¹ 如上定义，或者
 (d) 氧化式(X)化合物：



其中 R 和 R¹ 如上定义，
 得到如上定义的式(I)化合物。

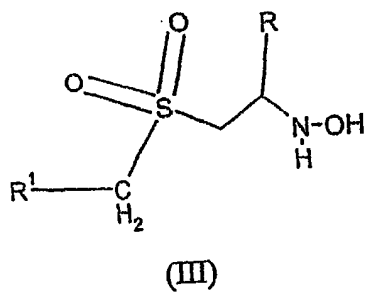
18. 式(II)化合物：



其中 R 和 R¹ 如上定义，且 P 为保护基。

19. 式(III)化合物：

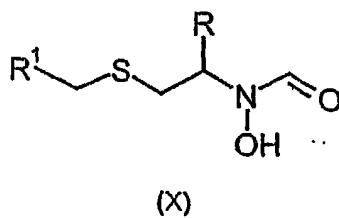
5



其中 R 和 R¹ 如上定义。

10

20. 式(X)化合物：



15 其中 R 和 R¹ 如上定义。

二环基或杂二环基甲磺酰氨基-取代的
N-羟基甲酰胺化合物

5

本发明涉及抑制可溶性人 CD23 形成的新型抑制剂以及它们在治疗与可溶性 CD23(s-CD23)过度产生有关的病症(如自身免疫疾病和变态反应)中的应用。

10 CD23(低亲和力 IgE 受体 FcεRII, Blast 2)是一种 45KDa 的 II 型整合蛋白, 表达在包括 B 和 T 淋巴细胞、巨噬细胞、天然杀伤细胞、朗氏细胞、单核细胞及血小板在内的各种成熟细胞的表面上(Delespesse 等, *Adv Immunol*, 49 [1991] 149-191)。嗜伊红性粒细胞上也存在有 CD23-样分子(Grangette 等, *J Immunol*, 143 [1989] 3580-3588)。CD23 参与调节免疫应答(Delespesse 等, *Immunol Rev*, 125[1992] 77-97)。人 CD23 存在有两种分化调节同种型 a 和 b
15 形式, 其差异仅在于胞内 N-端的氨基酸不同(Yokota 等, *Cell*, 55 [1988] 611-618)。在人体中, 组成型 a 同种型仅见于 B-淋巴细胞, 而可由 IL4 诱导的 b 型则见于所有能表达 CD23 的细胞上。

已知完整的细胞结合 CD23(i-CD23)能从细胞表面裂解形成多种大小一定的可溶性片段(s-CD23), 这些片段是由复杂的系列蛋白水解作用而产生的, 其机制仍不十分清楚(Bourget 等, *J Biol Chem*, 269[1994] 6927-6930)。尽管尚未证实, 但可以认为这些蛋白水解作用的主要可溶性片段(Mr 37, 33, 29 和 25 kDa)都保留着与 i-CD23 共有的 C-端凝集素结构域, 并且是通过最初形成 37 kDa 片段而顺序形成(Letellier 等, *J Exp Med*, 172[1990] 693-700)。另一种胞内裂解途径产生其 C-端结构域不同于 i-CD23 的稳定 16kDa 片段
25 (Grenier-Brossette 等, *Eur J Immunol*, 22 [1992] 1573-1577)。

业已认为人体中的膜结合的 i-CD23 具有多种活性, 所有这些活性都被证实在 IgE 调控方面起作用。具体活性包括: a) 抗原呈递, b) IgE 介导的嗜酸性粒细胞的细胞毒性, c) B 细胞归巢到淋巴结和脾的生发中心, 以及 d) 下调 IgE 的合成(Delespesse 等, *Adv Immunol*, 49, [1991] 149-191)。这三种分子
30 量较大的可溶性 CD23 片段(Mr37, 33 和 29 kDa)具有多功能细胞因子特性, 这些性质在 IgE 产生中可能起十分重要的作用。因此, s-CD23 的过量

生成预示着 IgE 的过度产生, 而 IgE 的过度产生则是变态反应性疾病如外因性哮喘、鼻炎、过敏性结膜炎、湿疹、特应性皮炎和过敏反应的典型标志(Sutton 和 Gould, *Nature*, **366**, [1993] 421-428)。

其它源于 s-CD23 的生物活性包括刺激 B 细胞生长和诱导单核细胞释放介质。因此, 已经在 B-慢性淋巴细胞性白血病患者血清(Sarfati 等, *Blood*, **71** [1988] 94-98)和类风湿性关节炎患者滑膜液(Chomarat 等, *Arthritis and Rheumatism*, **36** [1993] 234-242)中观测到 s-CD23 的水平升高。已经有多篇文献揭示了 CD23 在炎症中的作用。首先, 有报道称 sCD23 可与胞外受体结合, 当活化时, 它们参与细胞介导的炎症反应。例如, 据报道 sCD23 能直接激活单核细胞释放 TNF、IL-1 和 IL-6 (Armant 等, vol 180, *J. Exp. Med.*, 1005-1011 (1994))。已有报道称 CD23 能与单核细胞/巨噬细胞上的 B2 整联蛋白粘附分子 CD11b 和 CD11c 相互作用(S. Lecoanet-Henchoz 等, *Immunity*, vol 3; 119-125 (1995)), 这些粘附分子引发 NO₂⁻、过氧化氢和细胞因子(IL-1, IL-6 和 TNF)的释放。最后, IL-4 或 IFN 诱导 CD23 的表达并作为 sCD23 由人单核细胞释放。膜结合 CD23 受体与 IgE/抗-IgE 免疫复合物或抗 CD23 mAb 的结合激活 cAMP 和 IL-6 的产生以及血栓烷 B2 的形成, 这证明 CD23 在炎症中的受体介导作用。

鉴于 CD23 的这些不同性质, 能抑制 s-CD23 生成的化合物应当具有双重作用: a)通过维持 B 细胞表面上的 i-CD23 水平, 增强对 IgE 合成的负反馈抑制, 和 b)抑制 s-CD23 的高分子量可溶性片段(Mr 37, 33 和 29 kDa)的免疫刺激细胞因子活性。另外, 抑制 CD23 的裂解应能减缓 sCD23-诱导的单核细胞活化和介质生成, 从而降低炎症反应。

TNF α 是一种前炎性细胞因子, 通过特异性裂解失活前体中 76 氨基酸信号序列产生成熟形式从而刺激细胞释出。有报道 TNF α 的裂解是通过金属蛋白酶进行的(Gearing, A.J.H.等, (1994) *Nature* 370, 555-557; McGeehan, G.M.等, (1994) *Nature* 370, 558-561; Mohler, K.M.等(1994) *Nature* 370, 218-220)。已报道的通过 TNF 加工酶抑制 TNF α 裂解的化合物可统称为基质金属蛋白酶抑制剂, 特别是羟肟酸类。

作为对细菌、内毒素、各种病毒和寄生虫的反应, 在各种不同细胞种类内诱导产生 TNF α , 因此 TNF α 的一种生理功能就在于炎症应答由细菌、寄生虫等引起的急性感染(Dinarello, CA. (1992) *Immunol.*4, 133-145)。TNF α

烷氧基、芳基(C1-6)烷氧基、芳基(C1-6)烷硫基、氨基、单-或二-(C1-6)烷基氨基、其中的氨基可任选被(C1-6)烷基取代的酰氨基和磺酰氨基、环烷基、环烯基、羧酸(C1-6)酯、羟基、卤素和甲酰胺： CONR^2R^3 ，其中 R^2 和 R^3 独立地选自氢、烷基、芳基、芳烷基和杂环基，并且包括作为杂环基部分的

5 R^2 和 R^3 。

R 定义中所述的环烷基和环烯基包括具有 3-8 个环碳原子的基团，并且如上面烷基、链烯基和炔基所述任选被取代。

R 定义中所用的术语“芳基”包括苯基。适宜的是，包括苯基在内的任何芳基都可被多至五个(优选多至 3 个)的取代基任选取代，而且任意两个

10 取代基可任选地一起形成稠环，并且环中任选被多至 3 个的杂原子间断，这些杂原子各自选自氧、氮和硫。合适的取代基包括卤素，卤代(C1-6)烷基或多卤代(C1-6)烷基(例如 CF_3)，卤代(C1-6)烷氧基或多卤代(C1-6)烷氧基(例如 OCF_3)，CN，(C1-6)烷基，(C1-6)烷氧基，羟基，氨基，单-和二-N-(C1-6)烷基氨基，其中氨基可任选被(C1-6)烷基取代的酰氨基(例如乙酰氨基)，酰

15 氧基，羧基，(C1-6)烷氧基羰基，氨基羰基，单-和二-N-(C1-6)烷基氨基羰基，单-和二-N-(C1-6)烷基氨基烷基，其中氨基任选被(C1-6)烷基取代的(C1-6)烷基磺酰氨基，其中氨基任选被(C1-6)烷基取代的芳基(C1-6)烷氧基羰基氨基，其中氨基任选被(C1-6)烷基取代的(C1-6)烷氧基羰基氨基，氨基磺酰基，(C1-6)烷硫基，(C1-6)烷基磺酰基，(C1-6)烷基磺酰氧基，单-和二-N-(C1-6)

20 烷基氨基磺酰基，杂环基，杂环基(C1-6)烷基，氨基磺酰氧基和(C1-6)单-和二烷基氨基磺酰氧基。术语“芳基”包括单环和稠合环(其中至少一个环为芳香性的)，这些环可以是未取代的或被例如多至三个的上述取代基取代。每个环宜含有 4-7 个(优选 6 或 7 个)的环原子。

R 定义中使用的术语“杂芳基”宜包括含有至少一个芳环(杂环或碳环)

25 的任何杂环基。适宜的杂芳基包括噻吩，如噻吩-2-基和噻吩-3-基；呋喃，如呋喃-2-基和呋喃-3-基；苯并噻吩，如苯并噻吩-2-基；吡唑，如吡唑-3-基；和异噻唑，如异噻唑-3-基。

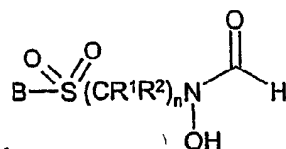
除另有定义外，R 定义中使用的术语“杂环基”和“杂环”适宜包括芳香性和非芳香性的单环或稠合环，一个或多个环的每一环中适当地含有

30 多至 4 个的杂原子，它们各自选自氧、氮和硫，这些环可以是未取代的或者被例如多至三个的取代基所取代。每一环宜含有 4-7 个(优选 5 或 6 个)的

的过度产生与诸如类风湿性关节炎、败血症性休克、Crohn 病和恶病质之类的疾患有关(Dinarelli, 1992)。因此, 抑制 $\text{TNF}\alpha$ 加工成成熟活化形式将有利于治疗这些炎症性疾病。尽管 $\text{TNF}\alpha$ 不是自身免疫疾病的引发因子, 但它也可能参与这些疾病的组织破坏。为了证实 $\text{TNF}\alpha$ 在类风湿性关节炎中的重要性, 利用类风湿性关节炎模型的短期研究已经表明, $\text{TNF}\alpha$ 抗体能够减缓疾病的严重程度(Elliott, M.J. 等 (1993) *Arthrit. Rheum.* 12, 1681-1690; Elliott 等 (1994) *Lancet* 344, 1125-1127)。

WO 99/06361 (Abbott)和 WO 00/1478 (Zeneca Limited)描述了各种用作金属蛋白酶抑制剂的化合物, 包括逆异羟肟酸磺酰基和磺酰胺化合物。

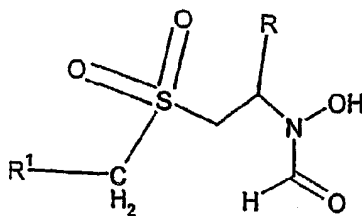
WO 99/38843 (Darwin Discovery Limited)公开了可用于治疗特别是参与 CD23 脱落的酶介导的病症的同类化合物, 它包括式(A)化合物:



(A)

其中 B, R^1 和 R^2 可以是各种有机基团之一。

本发明提供了式(I)化合物:



(I)

其中

R 为氢, 烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基或杂环基; 和 R^1 为二环基或杂二环基。

这里所述的烷基、链烯基和炔基基团无论是单一基团还是作为其它基团的一部分都可以是直链、支链或环状的。

R 定义中所述的烷基、链烯基或炔基基团含有多至 8 个的碳原子, 并且任选被一个或多个选自以下的基团取代: 芳基、杂环基、(C1-6)烷硫基、(C2-6)链烯硫基、(C2-6)炔硫基、芳氧基、芳硫基、杂环氧基、杂环硫基、(C1-6)

环原子。稠杂环体系可包括碳环，并且必须只包括一个杂环。合适的杂芳基包括苯并二噁烷，如 2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-6-基；苯并二氧杂萘，如 3,4-二氢-2H-苯并[1,4]二氧杂萘-7-基；和苯并噁嗪，如 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基。

- 5 杂芳基或杂环基的适当取代基包括卤素、卤代(C1-6)烷基或多卤代(C1-6)烷基(如 CF_3)，卤代(C1-6)烷氧基或多卤代(C1-6)烷氧基(如 OCF_3)，(C1-6)烷基，(C1-6)烷氧基，羟基，CN，氨基，单-和二-N-(C1-6)烷基氨基，其中氨基可任选被(C1-6)烷基取代的酰氨基(例如乙酰氨基)，酰氧基，羧基，(C1-6)烷氧基羰基，氨基羰基，单-和二-N-(C1-6)烷基氨基羰基，(C1-6)烷基磺酰氨基，氨基磺酰基，单-和二-N-(C1-6)烷基氨基磺酰基，(C1-6)烷基磺基和(C1-6)烷基磺酰基。
- 10

- R^1 定义中使用的“二环基”是指稠合二环，每个环中宜含有 4-7 个(优选 5 或 6 个)环原子。二环基的一个环可以是饱和或部分饱和的。适宜的二环基包括萘基如 2-萘基，四氢萘基如 1,2,3,4-四氢萘-2-基，以及 2,3-二氢化茚基如 2,3-二氢化茚-2-基。
- 15

- R^1 定义中使用的杂二环基是指每个环中含有多至 4 个杂原子的芳香性和非芳香性稠合二环，这些杂原子各自选自氧、氮和硫。每个环宜含有 4-7 个，优选 5 或 6 个环原子。稠合的二环体系可包括一个碳环，并且这两个环之一可以是饱和或部分饱和的。适宜的杂二环基包括苯并噻吩，如苯并噻吩-5-基和苯并噻吩-6-基；苯并呋喃如苯并呋喃-2-基，苯并呋喃-5-基和苯并呋喃-6-基；喹啉如喹啉-3-基；噻吩并吡啶如噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基和噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基；异喹啉如异喹啉-3-基；喹喔啉如喹喔啉-2-基；和苯并噻唑如苯并噻唑-6-基。
- 20

- 二环基和杂二环基环系中的芳环可以任选被多至三个的取代基取代。适当的取代基包括氟。取代杂二环基的实例包括 2-氟苯并噻吩-5-基和 3-氟苯并噻吩-5-基。
- 25

- 优选 R 选自任选被至多三个独立选自卤素、(C1-6)烷氧基、二-N-(C1-6)烷基氨基磺酰基、(C1-6)酰氨基、芳基(C1-6)烷氧基羰基氨基、氨基、(C1-6)烷氧基羰基、羧基、羟基和(C1-6)烷基的基团或者被一起形成稠合环的两个基团取代的苯基；苯并噻吩，任选被(C1-6)烷基、羧基或(C1-6)烷氧基羰基取代的噻吩；呋喃基；任选被至多两个(C1-6)烷基取代的吡唑；任选被(C1-
- 30

6) 烷氧基、芳基(C1-6)烷氧基或苯基取代的(C1-6)烷基；任选被(C1-6)烷基取代的异噁唑；苯并二噁烷；苯并二氧杂茚；和苯并噁嗪。

优选 R^1 选自任选被氟取代的苯并噁吩；2,3-二氢化茚基；苯并呋喃基；喹啉基；萘基；苯并噻唑；噻吩并吡啶基；异喹啉基；和喹喔啉基。

- 5 较优选的 R 选自任选被一个或两个独立选自以下的基团取代的苯基：氯、氟、 $-OCH_3$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $NHCO_2CH_2Ph$ 、氨基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、羧基、羟基和甲基；苯并噁吩-2-基；任选被甲基、羧基或甲氧基羰基取代的噻吩-2-基；任选被甲基和/或叔丁基取代的吡唑-3-基；呋喃-2-基；呋喃-3-基；甲基，乙基，正丙基，异丙基，异丁基或新戊基，它们各自任选被甲氧基、异丙氧基、苄氧基或苯基取代；任选被甲基取代的异噁唑-3-基；3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基；3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂茚-7-基；和 2,3-二氢化苯并[1,4]二噁英-6-基。
- 10

- 较优选的 R^1 选自任选被 F 取代的苯并噁吩-5-基；2,3-二氢化茚-2-基；苯并呋喃-2-基；苯并呋喃-5-基；苯并呋喃-6-基；喹啉-3-基；2-萘基；苯并噻唑-6-基；噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基；噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基；异喹啉-3-基；和喹喔啉-2-基。
- 15

- 更优选的 R 为苯基；被一个或两个独立选自氯、氟、 $-OCH_3$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $NHCO_2CH_2Ph$ 、氨基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、羧基、羟基和甲基的基团取代的苯基；任选被甲基取代的噻吩-2-基；3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基；3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂茚-7-基；或 2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-6-基；任选被甲氧基或异丙氧基取代的甲基；乙基；正丙基；异丙基；或异丁基。
- 20

更优选的 R^1 为苯并噁吩-5-基；喹啉-3-基；噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基；或噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基。

- 25 更优选的 R 和/或 R^1 选自下文实施例中所定义的基团。

更进一步优选的是，本发明式(I)化合物选自下文实施例中描述的化合物。

- 本发明的第二个方面提供了式(I)化合物在生产用于治疗或预防与 s-CD23 过度产生有关疾病的药物中的应用，所述疾病如变态反应、变应性哮喘、特应性皮炎及其它特应性疾病；炎症性疾病；和自身免疫病。
- 30

本发明的第三个方面提供了治疗或预防与 s-CD23 的过度产生有关疾病

如变态反应、变应性哮喘、特应性皮炎及其它特应性疾病；炎症性疾病；以及自身免疫病的方法，该方法包括给有此需要的人或非人哺乳动物服用式(I)化合物。

5 本发明还提供了用于治疗或预防与 s-CD23 过度产生有关疾病如变态反应、变应性哮喘、特应性皮炎及其它特应性疾病；炎症性疾病；和自身免疫病的药物组合物，其包括式(I)化合物和任选的可药用载体。

具体的炎症性疾病包括 CNS 疾病如 Alzheimer 病，多发性硬化，和多梗塞性痴呆，以及中风和头部创伤的炎症引起的后遗症。

10 本发明的另一方面提供了式(I)化合物在生产用于治疗或预防 TNF 介导的疾病的药物中的应用，所述病症包括但不限于炎症、发热、心血管反应、出血、凝血和急性期反应，恶病质和厌食、急性感染、休克状态、移植物抗宿主反应和自身免疫病。

本发明的再一方面提供了治疗或预防 TNF 介导的病症的方法，该方法包括给有此需要的人或非人哺乳动物服用式(I)化合物。

15 本发明还提供了用于治疗或预防 THF 介导的病症的药物组合物，其包括式(I)化合物和任选的可药用载体。

令人惊奇的是，本发明人已发现本发明化合物是 CD23 加工的强效的选择性抑制剂，而作为胶原酶的抑制剂则活性很低，甚至无活性。本发明人还发现本发明化合物能够抑制 TNF 加工酶。

20 应当理解，式(I)化合物的可药用盐、溶剂化物和及其它可药用衍生物亦都包括在本发明之内。

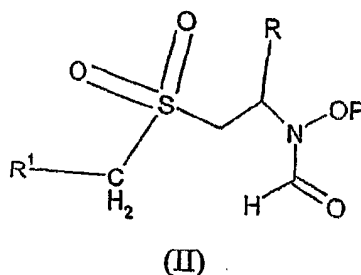
例如，式(I)化合物的盐包括衍生自无机酸或有机酸的酸加成盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、对-甲苯磺酸盐、磷酸盐、硫酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、25 乳酸盐、草酸盐、酒石酸盐和苯甲酸盐。

与碱也可以形成盐。这类盐包括衍生自无机或有机碱的盐，例如碱金属盐如钠盐或钾盐，以及有机胺盐如吗啉、哌啶、二甲胺或二乙胺盐。

本发明的化合物可以用任何合适的常规方法制备。

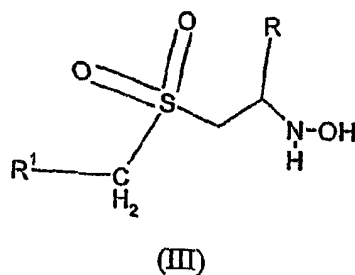
30 因此，本发明的再一方面提供了制备上文定义的式(I)化合物的方法，该方法包括：

(a)脱保护式(II)化合物：



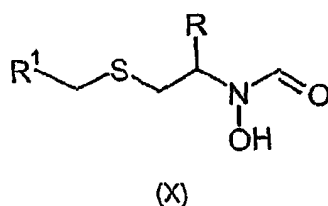
其中 R 和 R¹ 如上定义，而 P 为保护基，如烯丙基、烯丙氧基羰基、苄基、苄氧基羰基、四氢吡喃基、对-甲氧基苄基、酰基如乙酰基、或苯甲酰基；或

- 10 (b) 将式(I)化合物转化为上述式(I)的一种不同的化合物，或
(c) 甲酰化式(III)化合物，生成如上定义的式(I)化合物，



或

- (d) 氧化式(X)化合物，生成如上定义的式(I)化合物

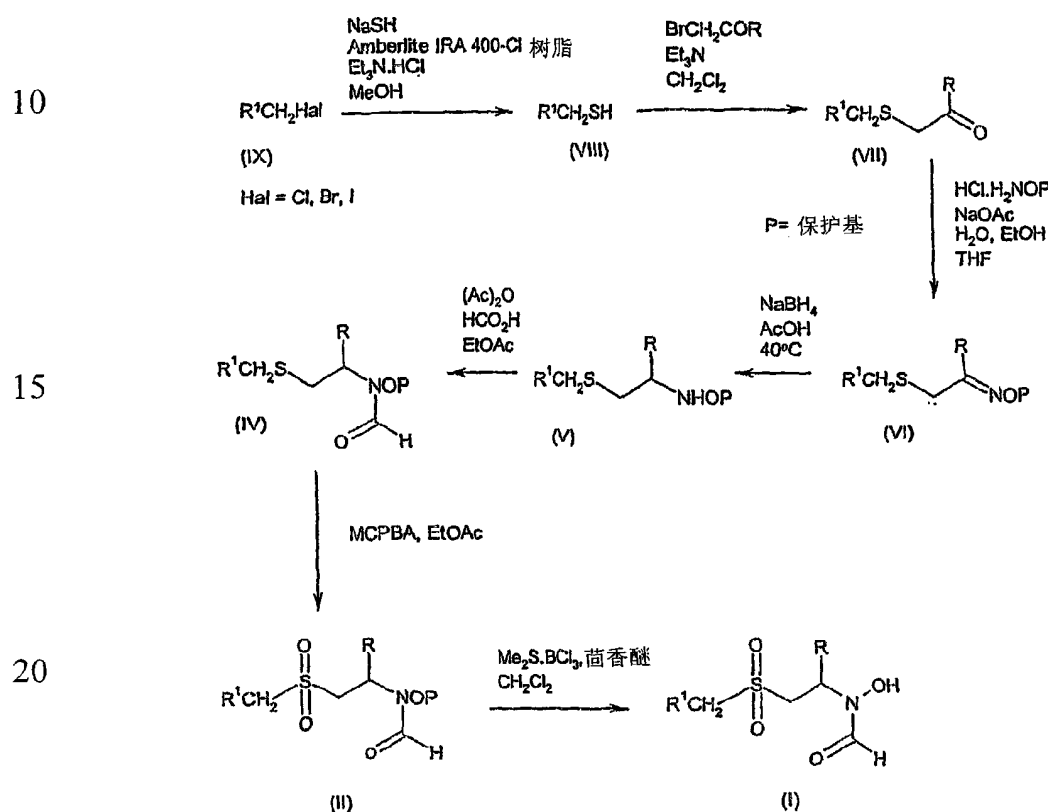


- 25 式(II)和(III)化合物是新的，并且构成了本发明的另一方面。
下列反应流程阐述了可用于制备式(I)化合物的方法。

反应流程

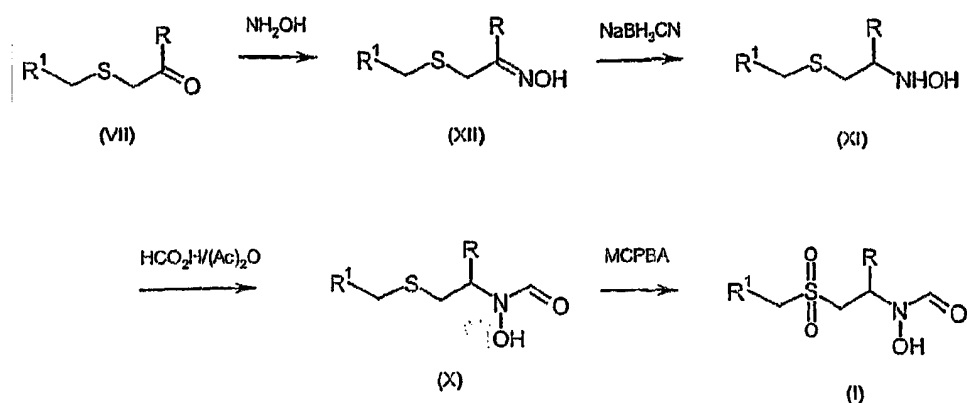
- 30 反应流程 1 给出了一种制备式(I)化合物的方法。硫醇(VIII)可以以相应的卤化物如溴化物(IX)为原料使用 Choi 和 Yoon 的方法(Synthesis, 1995, 373)

制备，并且通过在碱如三乙胺存在下与合适的卤代甲基酮如溴甲基酮反应而转化为(VII)。酮(VII)可以与合适的 O-保护的羟胺反应。例如，当保护基(P)为苄基时，可以在标准条件下利用与 O-苄基羟胺的反应制备肟(VI)，后者用适当还原剂如硼氢化钠或氰基硼氢化钠在乙酸中还原为(V)。用甲乙酸酐甲酰化(V)，进而用间氯过苯甲酸氧化制得(II)，后者依据 R^1 的性质可以在不同的条件下脱保护。例如，当 R^1 为 5-苯并[b]噻吩，且保护基为苄基时，脱保护可以利用三氯化硼-二甲硫醚在茴香醚存在下进行。



反应流程 1

式(I)化合物还可以按照流程 2 所述制备。酮(VII)在标准条件下与羟胺反应，生成肟(XII)，用适当还原剂如氰基硼氢化钠在乙酸中还原，得羟基胺(XI)，将(XI)用甲乙酸酐、碳酸钾和甲醇处理进行甲酰化，再按流程 1 所述氧化。

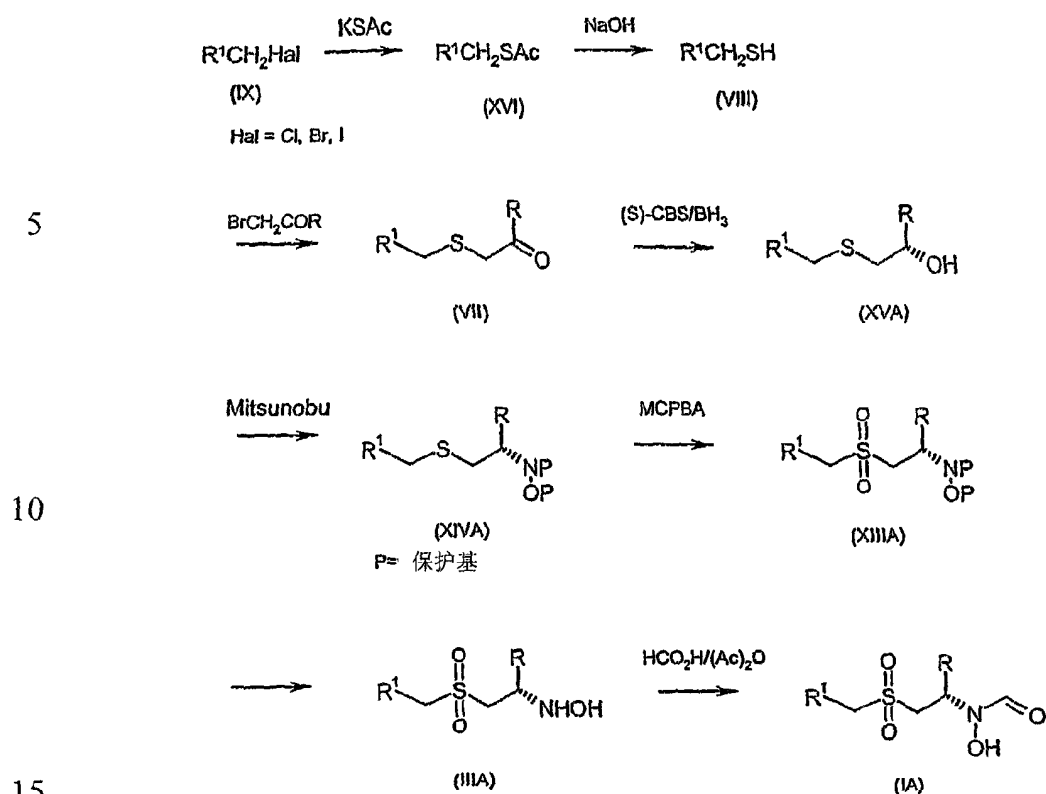


反应流程 2

10

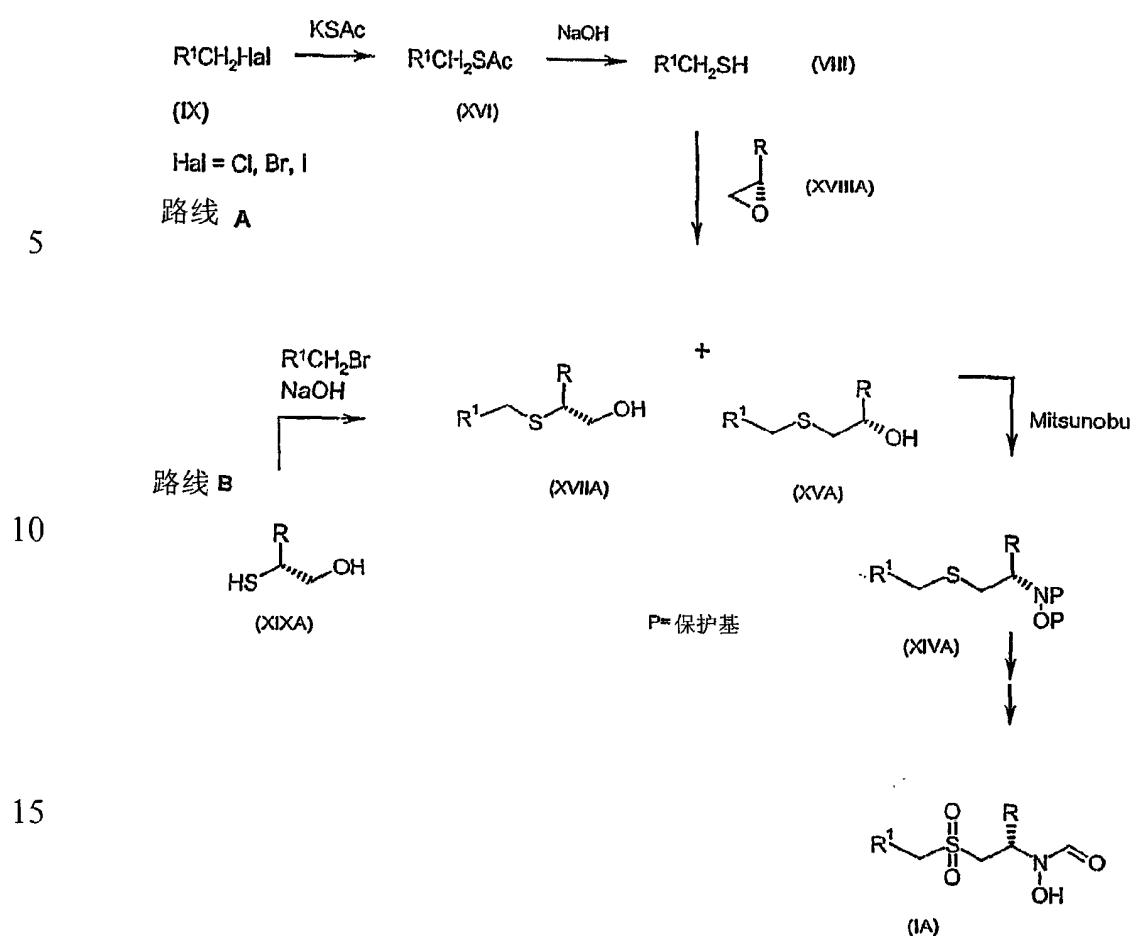
流程 3 给出了制备手性纯形式(I)化合物的方法(其中 R=芳基或杂芳基)。硫代乙酸酯(XVI)可以由相应的卤化物(IX)制备,并就地转化为硫醇,进而与溴甲基酮反应制得(VII)。或者,还可以使用流程 1 中的方法制得(VII)。用(S)-CBS/BH₃ 手性还原酮(VII)得到醇(XVA),再与适当保护并且活化的羟胺衍生物如双-叔丁氧羰基羟基胺或双-苄氧基羰基羟基胺反应,得到(XVIA)。用适当氧化剂如 MCPBA 氧化生成砜(XIIIA),接着脱保护和甲酰化。选择保护基(P)以确保脱保护条件与分子中的任何其它化学不稳定官能团之间是相容的。双-叔丁氧羰基保护羟胺的脱保护可以利用三氟乙酸进行。含有酸敏感基团的式(I)化合物可以利用双-苄氧基羰基的保护作用制备,这些保护基可以利用氢解技术和/或与三甲基碘硅烷反应而除去。

20



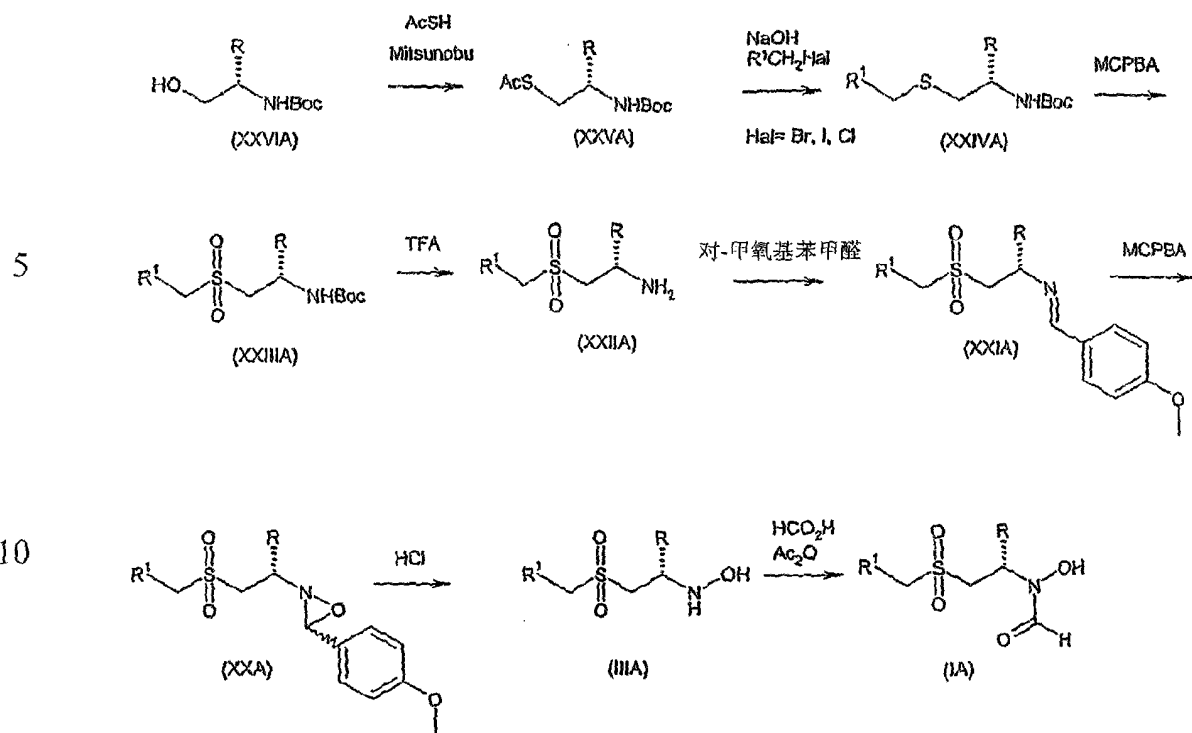
反应流程 3

流程 4 示出制备其中 R=芳基或杂芳基的式(IA)化合物的另一方法。这些路线允许在合成的早期阶段引入手性中心。路线 A (取决于(S)-芳基环氧化物(XVIII A)的开环情况)生成醇(XVII A)与(XVA)的约 1:1 混合物。路线 B 专一性地获得醇(XVII A)。(XVII A)、(XVA)或(XVIII A)与(XVA)的混合物与适当保护的羟胺衍生物如双 Boc 羟基胺进行 Mitsunobu 反应得到单一产物(XIVA)，后者可用流程 3 中描述的方法加工成终产物。对于稳定性差的 R¹CH₂Hal 中间体，优选路线 A。在 R=Ph 的情形下，硫醇(XIX A)使用(S)-扁桃酸盐乙酯制备，参见 Aversa 等, J. Org. Chem., 1997, 62 (13), 4376。手性环氧化物(XVIII A)或者可以从市场上购得(例如在 R=Ph 的情形下)，或者可以通过公认的不对称路线制备。



20 手性纯形式的式(IA)化合物可以用流程 5 中描述的方法制备。在 Mitsunobu 条件下, 例如组合使用三苯膦或三丁基膦与偶氮二羧酸二叔丁酯或偶氮二羧酸二乙酯, 可以将适当保护的氨基醇(XXVIA)转化为相应的硫代乙酸酯(XXVA)。硫代乙酸酯(XXVA)可以用上述方法(流程 3)转化为(XXIVA)。另一方面, (XXVIA)中的羟基也可以转化为离去基团, 例如甲苯磺酸酯或溴化物, 并利用上述条件与(XVI)反应, 得到(XXIVA)。(XXIVA)可以如前所述氧化成砷(XXIIIA)。在标准条件下如使用三氟乙酸或氯化氢在二噁烷中脱保护得到(XXIIA), 后者可转化为(XXIA)并使用已知方法如使用间氯过苯甲酸氧化为氧氮杂丙啶。氧氮杂丙啶(XXA)转化为(IIIA)的反应

25 优选采用盐酸进行。(IIIA)的甲酰化可以按上所述进行。

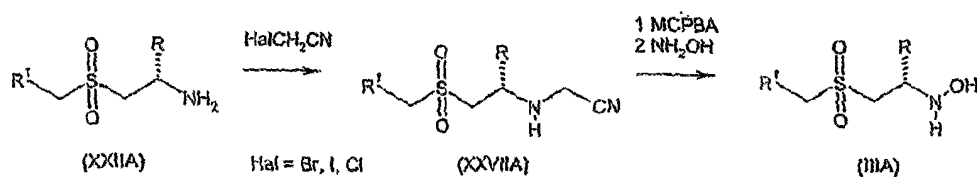


15

反应流程 5

制备手性纯形式(IIIA)化合物的另一方法见流程 6 所示。胺(XXIIA)可以用氰基甲基溴或氰基甲基碘烷基化,生成氰基甲基胺(XXVIIA),再使用 Tokuyama 等人的方法(Synthesis, 2000, 9, 1299)转化为(IIIA)。

20

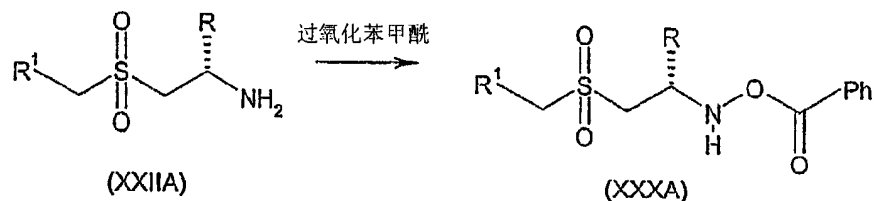


25

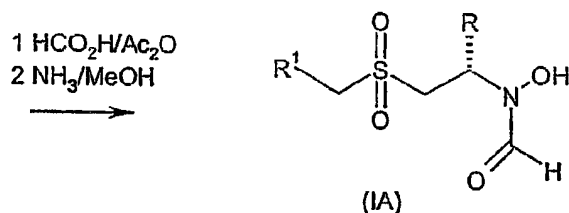
反应流程 6

或者,如流程 7 所示,使用 Phanstiel 所述方法(J. Org. Chem., 1997, 62, 8104),胺(XXIIA)可以用过氧化苯甲酰直接氧化生成苯甲酰基羟胺(XXXA)。后者可以用甲乙酸酐甲酰化,然后用例如氨/甲醇脱保护,生成 (IA)。

30



5

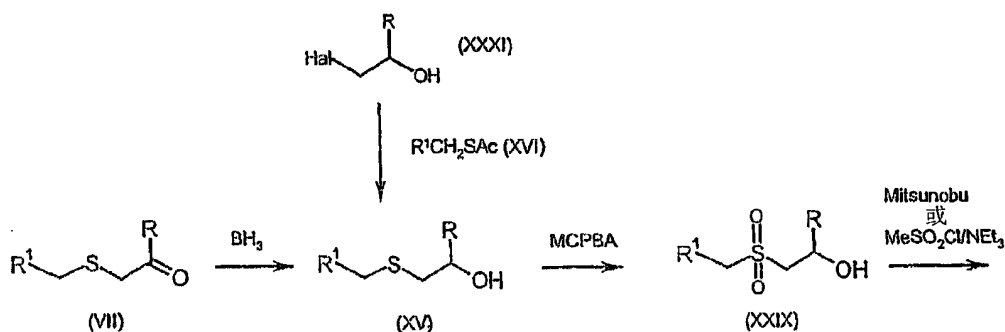


10

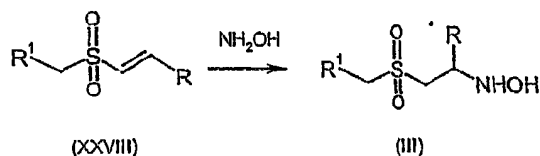
反应流程 7

其中 R=烷基的式(III)化合物还可以用流程 8 中所示的路线制备。醇(XV)可以在标准条件下(例如使用硼烷/THF)还原酮(VII)制得。适当时, 醇(XV)也可以通过卤代醇(XXXI)与(XVI)反应制备。如上所述氧化成砜(XXIX), 继用甲磺酰氯和三乙胺, 或 Mitsunobu 条件进行消除反应, 生成(XXVIII)。羟胺加成到饱和砜(XXVIII)上得到(III)。

20



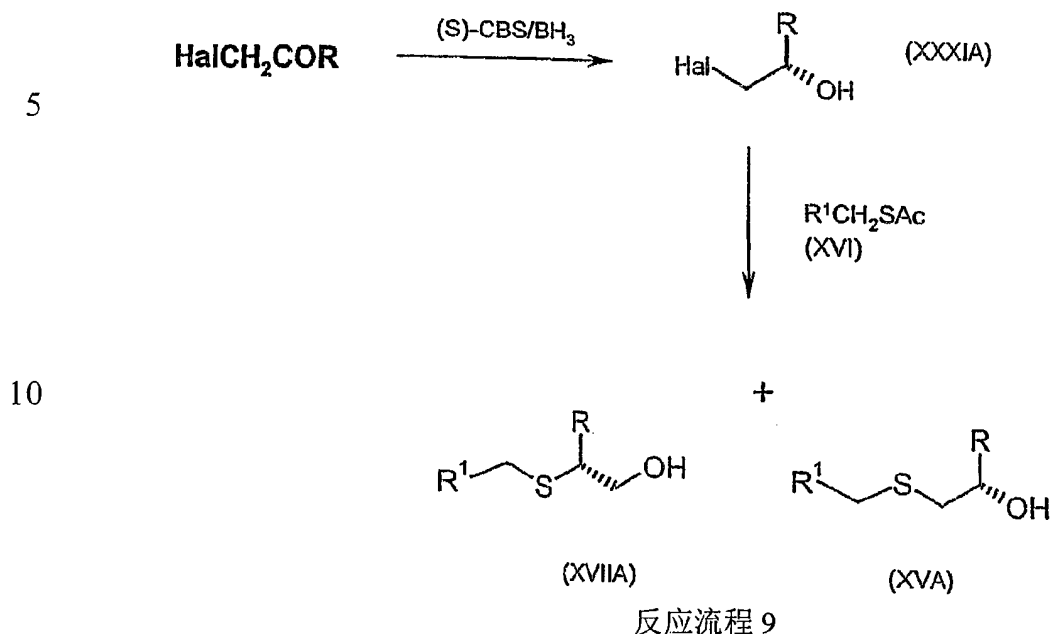
25



反应流程 8

如流程 9 所示, 其中 R=芳基或杂芳基的式(IA)化合物也可以以手性卤代醇(XXXIA)为原料制备。例如, 式(XXXIA)的溴代醇(Hal=Br)可以以相应的酮为原料通过用(S)-CBS/BH₃手性还原(Corey, Halal, Angew. Chem. Int. Ed.,

1998, 37, 1986)制得。随后在甲醇钠或氢氧化钠存在下与(XVI)反应, 得到醇(XVIIA)与(XVA)的混合物, 进而可如流程4所示转化为(IA)。



15

前体或者为市售品或者可用标准方法制备。卤代甲基酮可以通过在甲醇中用溴溴化甲基酮制得, 参见 Gaudry 和 Marquet, Org. Synth., 1976, 55, 24. 或者, 溴甲基酮还可以以相应的重氮甲酮为原料, 与溴化氢反应, 按照标准方法制备。式(IX)化合物可以用常规方法制得, 例如在四氯化碳中用 N-溴代琥珀酰亚胺溴化式 R^1CH_3 的化合物。用 N-溴代琥珀酰亚胺溴化含前体喹啉的反应优选在酸如乙酸存在下进行。或者, 化合物 $\text{R}^1\text{CH}_2\text{OH}$ 可以用标准卤化方法(例如使用五氯化磷或亚硫酸氯), 或者先转化为甲磺酸酯, 继而在丙酮中用溴化锂处理而转化为式(IX)的化合物。

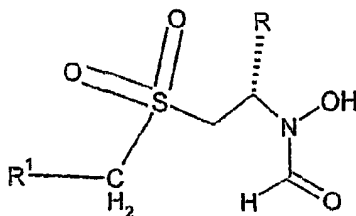
25 被护的氨基醇前体(XXVIA)或者为市售品或者可采用常规路线例如以相应的氨基酸为原料按照 Ho 等所述制备(Tet. Lett., 1993, 34(41), 6513)。

适当的氨基酸衍生物可以以氮丙啶前体为原料制备, 例如见 Nakajima 等人所述(Bull. Soc. Chim. Japan, 1982, 55, 3049)。

30 本发明化合物的异构体(包括立体异构体在内)可以制成这些异构体的混合物形式或者制成单一异构体形式。单一异构体可以采用任何适当的方法制备, 例如, 单一的立体异构体可以以手性底物为原料通过立体有择化学合成法制备, 或者通过使用已知方法如手性制备 HPLC 法分离对映体混

合物或非对映体混合物制备。例如，外消旋式(I)化合物分离为单一对映体可按下文所述实现：首先转化为适当的酯衍生物如 O-甲基扁桃酸衍生物，继用标准色谱法进行分离，然后脱保护。

在优选的方面中，本发明提供了式(IA)化合物：



(IA)

优选本发明化合物以基本纯净形式分离得到。

如本文所述，抑制可溶性人 CD23 形成的抑制剂具有有效的医疗性质。优选本发明活性化合物以可药用组合物的形式给药。

本发明组合物优选适合于口服给药。但它们也适合于其它给药方式，
15 例如以喷雾剂、气雾剂或其它常规的吸入给药方法形式用于治疗呼吸道疾病；或非肠道给药于心力衰竭患者。其它可选择的给药方式包括舌下或经皮给药。

本发明组合物可以为片剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、锭剂、栓剂、再组粉剂或液剂例如口服或无菌胃肠外用溶液或混悬液形式。

20 为了达到给药的一致性，优选本发明组合物为单位剂量形式。

口服给药用的单位剂量形式可以为片剂或胶囊剂，并且可以含有常规赋形剂如粘合剂，如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨糖醇、黄耆胶、或聚乙烯吡咯烷酮；填料，例如乳糖、蔗糖、玉米淀粉、磷酸钙、山梨糖醇或甘氨酸；压片润滑剂，例如硬脂酸镁；崩解剂，例如淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、
25 淀粉羟乙酸钠或微晶纤维素；或可药用的湿润剂如十二烷基硫酸钠。

固体口服组合物可以用混合、填充或压片的常规方法制备。对于使用大量填料的组合物，可采用重复混合操作以使活性成分均匀分散在这些组合物中。这些操作当然是本领域中常规操作。片剂可采用常规制药实践中公知的方法包衣，特别是用肠溶衣包衣。

30 口服液体制剂可以是例如乳剂、糖浆剂、或酏剂，或者可以为使用前用水或其它合适赋形剂再组的干粉产物。这类液体制剂可以含有常规添加

剂如悬浮剂，例如山梨糖醇、糖浆、甲基纤维素、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶、氢化食用脂肪；乳化剂，例如卵磷脂、脱水山梨糖醇单油酸酯，或阿拉伯胶；非水性赋形剂(包括食用油)，例如杏仁油，精馏椰子油，油酯如甘油酯、丙二醇或乙醇；防腐剂，例如对-羟基苯甲酸甲酯或丙酯，或山梨酸；如果需要的话，还含有常用的调味剂或着色剂。

对于非肠道给药，使用本发明化合物和无菌赋形剂制备液体单位剂型，而且根据使用浓度，可以将本发明化合物悬浮或溶于赋形剂中。在制备溶液时，将本发明化合物溶于注射用水中，无菌过滤，然后填充到合适的小瓶或安瓿内并密封。有利的是，可以将诸如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂之类辅助剂溶解在赋形剂内。为了提高稳定性，组合物可以在填充到小瓶内后冷冻，真空除水。非肠道混悬剂基本上用同样方法制备，只是将化合物悬浮而非溶解在悬浮剂内，而且灭菌操作不能通过过滤完成。化合物在悬浮到无菌赋形剂中之前通过与环氧乙烷接触进行灭菌。组合物中最好包含表面活性剂或悬浮剂以促进化合物的均匀分布。

本发明的组合物还适合单独或与惰性载体如乳糖一起以嗅剂或气雾剂或喷雾器用溶液的形式，或以吹入法用的微细粉末形式用于呼吸道给药。在这种情况下，活性化合物颗粒的直径宜小于 50 微米，优选小于 10 微米，例如在 1-50 微米，1-10 微米或 1-5 微米范围内。如果合适的话，本发明的组合物还可以包含少量其它止喘药和支气管扩张药，例如拟交感神经胺类如异丙肾上腺素、乙基异丙肾上腺素、舒喘宁、苯福林和麻黄碱；黄嘌呤衍生物如茶碱和氨茶碱以及皮质类固醇类如强的松龙和肾上腺素兴奋剂如 ACTH。

根据不同的给药方法，本发明组合物可以包含 0.1% - 99%重量，优选 10-60%重量的活性物质。对于吸入给药，优选范围为 10-99%，尤其是 60-99%，例如 90, 95 或 99%。

微细粉剂适宜以计量剂量的气雾剂形式或者借助合适的呼吸活化器给药。

适宜的计量剂量气雾剂制剂包括常用的推进剂、助溶剂(如乙醇)、润滑剂如油醇、干燥剂如硫酸钙以及密度调节剂如氯化钠。

供喷雾器用的合适溶液为等渗无菌溶液，任选加以缓冲，pH 为例如 4-

7, 且含有高至 20mg/ml 的化合物, 但更常见的为 0.1 - 10mg/ml, 借助标准的喷雾装置使用。

有效量取决于本发明化合物的相对效力、受治疗疾病的严重程度以及患者的体重。单位剂量形式的本发明组合物宜含有 0.1 - 1000mg 本发明化合物(0.001-10mg, 对于吸入给药而言), 更常见的为含 1-500mg, 例如 1-25 或 5-500mg 本发明化合物。这类组合物可以每天施用 1-6 次, 更常见的为 2-4 次/天, 以使 70kg 重量成人每天施用的日剂量达到 1mg-1g, 尤其是 5-500mg。亦即用药量为大约 1.4×10^2 mg/kg/天 - 14mg/kg/天, 尤其是在大约 7×10^2 mg/kg/天 - 7 mg/kg/天范围内。

下列实施例说明本发明但不以任何方式限制本发明。

生物试验方法

方法 1:应用下述方法研究试验化合物抑制可溶性 CD23 释放的能力

RPMI 8866 细胞膜 CD23 裂解活性试验:

表达高水平 CD23 的 RPMI 8866 细胞[一种转化 B-细胞系的人 Epstein-Barr 病毒(Sargati 等, Immunology 60 [1987] 539-547)]的质膜用水溶液萃取方法提纯。将重新悬浮在匀浆缓冲液(20mM HEPES pH 7.4, 150 mM NaCl, 1.5 mM $MgCl_2$, 1mM DTT)中的细胞在 Parr 高压气体贮罐中利用 N_2 孔隙化作用破碎, 以 10,000Xg 离心回收与其它膜部分混在一起的质膜部分。将轻的沉淀再悬浮于 0.2M 磷酸钾, pH 7.2, 每 1-3g 湿细胞使用 2ml, 弃去核沉淀物。在每 10-15mg 膜蛋白总重量为 16g 的 0.25M 蔗糖中, 通过分配到 Dextran 500 (6.4% w/w)和聚乙二醇(PEG) 5000 (6.4% w/w) (ref)之间进一步分级分离膜 [Morre 和 Morre, BioTechniques 7, 946-957 (1989)]。以 1000Xg 简单离心分离各相, 收集 PEG 相(上层), 用 20 mM 磷酸钾(pH 7.4)稀释 3-5 倍, 再以 100,000Xg 离心回收此相中的膜制品。将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中, 这种沉淀是由 3-4 倍富集质膜和一些其它细胞膜(如溶酶体, Golgi)组成。等分所得膜, 贮存于-80℃。在 6.6% Dextran/PEG 下分级分离得到富集 10 倍的质膜。

分离的膜于 37℃ 孵育达 4 小时产生 CD23 片段, 在试验用非选择性 MMP

抑制剂，例如 WO 95/31457 中所述的 5 μ M 制品 1 ([4-(N-羟基氨基)-2-(R)-异丁基-3-(S)-(2-噻吩硫代甲基)琥珀酰基]-(S)-苯丙氨酸-N-甲基酰胺钠盐，参照 WO 90/05719 中实施例 11 的方法制备)终止后通过 0.2 微米 Durapore 滤膜(Millipore)过滤从膜中分离出这些片段。利用得自 Binding Site (Birmingham, UK)的 EIA 试剂盒或者在夹心式 EIA 中采用 MHM6 抗 CD23 mAb [Rowe 等, Int. J. Cancer, 29, 373-382 (1982)]或其它抗-CD 23 mAb 作为捕获抗体测定从膜中释放的 sCD23。用 EIA 法测量 0.5 μ g 膜蛋白在总体积为 50 μ l 磷酸盐缓冲盐水中所制得的可溶性 CD23 的量，并与在各种浓度的抑制剂存在下所得的量进行比较。抑制剂是在水溶液或二甲亚砜(DMSO)中制备，且最终 DMSO 的浓度不大于 2%。利用曲线拟合法测定 IC₅₀ 值，作为与无抑制剂孵育对照组中 sCD23 的差别相比观测到的 50%抑制 sCD23 产生的浓度。

结果：

测试实施例 1-69 的化合物，它们均显示出 $\leq 1 \mu$ M 的 IC₅₀ 值。

方法 2：使用下述方法研究试验化合物抑制胶原酶的能力

胶原酶抑制试验：

20

本发明化合物作为胶原酶抑制剂的效力采用在此引用的 Cwston 和 Barrett 的方法测定(Anal. Biochem. 99, 340-345, 1979)。该方法包括在 37 $^{\circ}$ C 用胶原和由在大肠杆菌中克隆、表达和纯化的滑液成纤维细胞得到的人重组胶原酶(用 150 mM Tris 缓冲, pH 7.6, 含 15mM 氯化钙, 0.05% Brij 35, 20mM 氯化钠和 0.02%叠氮化钠)温育 1mM 受试抑制剂溶液或其稀释液 18 小时。胶原为参照 Cwston 和 Murphy 的方法(方法见 Enzymology 80, 711, 1981)制备的乙酰化 ³H 1 型牛胶原。离心样品以沉淀未消化的胶原，移出等份有放射活性的上清液，用闪烁计数器测定其水解情况。比较有 1mM 抑制剂或其稀释液存在下的胶原酶活性与无抑制剂对照组中的活性，结果以对 50%胶原酶有效的浓度给出(IC₅₀)。

结果:

测试实施例 1-5, 14, 15, 16, 22, 23, 24, 26, 35, 42, 48, 49, 50, 54 和 58 的化合物, 它们均显示出 $\geq 10\mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值。

5 中间体的制备**制备例 1: 硫代乙酸 S-苯并[b]噻吩-5-基-甲基酯**

步骤 1: 5-溴甲基苯并[b]噻吩 - 回流 5-甲基苯并[b]噻吩(37g)/四氯化碳(400ml)与 N-溴代琥珀酰亚胺(46g)和偶氮-异丁腈(0.3g)。回流 3 小时后冷却
10 反应物, 过滤, 蒸发, 用己烷结晶, 得到小标题化合物固体(56g)。

步骤 2: 硫代乙酸 S-苯并[b]噻吩-5-基甲基酯 - 向 5-溴甲基-苯并[b]噻吩(56g)/丙酮(600 ml)中加入细碎硫代乙酸钾(34g)。搅拌反应物, 超声波处理 20 分钟, 然后再搅拌 4 小时。加入冰水和 EtOAc, 将反应物用盐水/碳酸氢钠溶液和水(3x)洗涤。干燥(MgSO_4)EtOAc 层, 蒸发, 层析(硅胶, 梯度洗
15 脱液 0-10% EtOAc/己烷)得结晶固体标题化合物(38g)。

制备例 2: 2-乙酰硫基甲基-2,3-二氢化茛

步骤 1: 2-溴甲基-2,3-二氢化茛-在 0°C 下用三乙胺(1.0 ml)和甲磺酰氯(0.6ml)处理 2-羟甲基-2,3-二氢化茛(1.0g) (J. Kenner, J. Chem. Soc., 1914, 2685)
20 的 MDC (25 ml)溶液。30 分钟后, 溶液用稀盐酸、碳酸氢钠水溶液、及盐水洗涤, 干燥(MgSO_4), 蒸发。将得到的甲磺酸酯粗品溶于丙酮(25 ml)中, 加入溴化锂(1.8g)。回流过夜后冷却混合物并过滤, 蒸发滤液, 然后分配到水和己烷之中。己烷层通过硅胶过滤, 蒸发得到小标题化合物(0.49g)。

步骤 2: 2-乙酰硫基甲基-2,3-二氢化茛 - 室温搅拌由 2-溴甲基-2,3-二氢化茛(1.1g)、硫代乙酸钾(0.7g)和丙酮(5ml)组成的混合物 4 小时, 然后分配到水和 MDC 中。干燥(MgSO_4)有机层, 蒸发得到小标题化合物(1.0g)。
25

以 3-氯甲基喹啉盐酸盐为原料(Z. -Z. Ma 等, Heterocycles, 1999, 51(8), 1883),按类似方法制备 3-乙酰硫基甲基喹啉, 见制备例 6。

制备例 3: 5-溴甲基苯并[b]呋喃 - 回流状态下, 向 5-羟甲基苯并[b]呋喃(0.5g) (K. Hiroya 等, Heterocycles, 1994, 38(11), 2463)的乙醚(50ml)溶液中
30

加入三溴氧化磷(2.0g)。回流 3 小时后, 将溶液用水、碳酸氢钠饱和水溶液、及盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 蒸发得到标题化合物(0.7g)。

制备例 4: 2-氟-5-溴甲基苯并[b]噻吩

- 5 **步骤 1: 2-氟-5-甲基苯并[b]噻吩** - 在-10℃下用正丁基锂(19ml, 1.6M 己烷溶液)处理 5-甲基苯并[b]噻吩(4.0g)的乙醚(50 ml)溶液。在-10℃反应 1 小时后加入 N-氟代苯磺酰亚胺(10.4g)的 THF (20ml)。室温反应 1 小时后将混合物分配到氯化铵饱和水溶液和己烷中, 干燥(MgSO₄)有机层, 层析(硅胶, 己烷)得到小标题化合物(1.9g)。
- 10 **步骤 2: 2-氟-5-溴甲基苯并[b]噻吩** - 回流 2-氟-5-甲基苯并[b]噻吩(0.60g)和 N-溴代琥珀酰亚胺(0.63g)在四氯化碳(20 ml)中的溶液 4 小时, 冷却, 过滤。蒸发滤液得到油状标题化合物(0.36g)。

制备例 5: 3-氟-5-溴甲基苯并[b]噻吩

- 15 **步骤 1: 5-甲基苯并[b]噻吩-2-羧酸** - 在-10℃下用正丁基锂(25ml, 1.6M 己烷溶液)处理 5-甲基苯并[b]噻吩(6.1g)的乙醚(50ml)溶液。-10℃反应 1 小时后将溶液倒在固体二氧化碳上, 放置过夜。然后加入水和乙醚。水层用稀盐酸酸化, 再用更多量乙醚萃取, 得小标题化合物(5.4g)。

- 20 **步骤 2: 3-氟-5-甲基苯并[b]噻吩-2-羧酸** - 在-70℃下用正丁基锂(7.0ml, 1.6M 己烷溶液)处理 5-甲基苯并[b]噻吩-2-羧酸(1.0g)的 THF (15 ml)溶液。-70℃反应 1 小时后加入 N-氟代苯磺酰亚胺(2.4g)的 THF (5ml)溶液。在不冷却下反应 1 小时后将混合物分配到稀盐酸和乙醚中。干燥(MgSO₄)有机层, 蒸发, 残留物用 MDC 结晶, 得到小标题化合物(0.75g)。

- 25 **步骤 3: 3-氟-5-甲基苯并[b]噻吩** - 180℃加热由 5-甲基-3-氟苯并[b]噻吩-2-羧酸(0.75g)、铜粉(0.50g)和喹啉(5ml)组成的混合物共计 30 分钟, 然后冷却, 分配到稀盐酸和己烷中。干燥(MgSO₄), 蒸发, 经硅胶层析(己烷)得小标题化合物(1.9g)。

步骤 4: 3-氟-5-溴甲基苯并[b]噻吩 - 按制备例 4, 步骤 2 的方法制备。

- 30 **制备例 6: 3-乙酰硫基甲基喹啉**

方法 A

步骤 1: 3-喹啉基甲醇 - 冷却喹啉-3-甲醛(13.18g)的乙醇(260ml)溶液到 0℃, 接着分批加入硼氢化钠(1.62g)。维持温度为 0℃保持 15 分钟, 接着加入 6N HCl (28ml), 加料期间维持反应温度介于 0-5℃之间。溶液然后用 1M NaOH 中和。蒸发粗制反应混合物至干以除去乙醇, 将残留物分配到水和 EtOAc 中。然后干燥(MgSO₄) EtOAc 层, 吸附到硅胶上进行层析(快速硅胶, 梯度洗脱液: 0-100% EtOAc/己烷), 得白色固体小标题化合物(9.85g)。

步骤 2: 3-氯甲基喹啉盐酸盐 - 将 3-喹啉基甲醇(9.85g)溶于干燥苯(200 ml)中, 搅拌, 接着加入亚硫酸氯(14.69ml)。立刻产生黄色沉淀物。在室温下搅拌 2 小时。滤出亮黄色固体, 干燥得到小标题化合物(13g)。

10 步骤 3: 3-乙酰硫基甲基喹啉 - 将 3-氯甲基喹啉盐酸盐(5.2g)溶于丙酮(100ml), 接着加入硫代乙酸钾(1.8g), 室温搅拌过夜。将反应混合物吸附到硅胶上, 经层析(硅胶, 梯度洗脱液 0-50% 乙醚/石油醚)得到橙色固体标题化合物(4.2g)。¹H NMR δ(DMSO-d₆): 8.85 (1H, d, J=2Hz), 8.25 (1H, d, J=2Hz), 8.01 (1H, d, J=8.4Hz), 7.95 (1H, d, J=8.4Hz), 7.74 (1H, t, J=8.4Hz), 7.61 (1H, t, J=8.4Hz), 4.33 (2H, s), 2.38 (3H, s)。

15

方法 B

3-甲基喹啉(5g)在 CCl₄ (50ml)中用冰乙酸(1.85ml)、NBS (8.5g)和 AIBN (1.5g)处理。利用 100W 卤素灯加热反应物至回流且回流 10 分钟。冷却后, 加入 EtOAc (60ml), 通过硅胶塞过滤反应物, 浓缩至一半体积, 再到硫代乙酸钾(10g)的 DMF (150ml)溶液中(含有 2g 碳酸钾)。然后进一步蒸发浓缩反应物至 150ml。2 小时后加 EtOAc (300 ml)稀释反应物, 用碳酸氢钠饱和溶液和饱和盐水(8x)洗涤。蒸发有机相, 残留物经层析(硅胶, 梯度洗脱液 0-50% 乙醚/石油醚)得到标题化合物(3.1g)。

25 按照类似方法, 用 3-甲基异喹啉制备 3-乙酰硫基甲基异喹啉, 并用 2-甲基喹啉制备 2-乙酰硫基甲基喹啉。

制备例 7: 6-溴甲基苯并[b]呋喃

步骤 1: 6-甲基苯并[b]呋喃 - 加热回流由 2-(3-甲基苯氧基)乙醛(C.A. Lipinski 等, J. Med. Chem., 1980, 23, 1026) (14g)、多磷酸(25g)和苯(150ml)组成的混合物共计 2 小时, 然后通过硅胶过滤, 蒸发并进行层析(硅胶, 梯度

30

洗脱液: 0-5%乙酸乙酯/戊烷), 得到含 25% 4-甲基苯并[b]呋喃的小标题化合物(5g)。

步骤 2: 6-溴甲基苯并[b]呋喃 - 以 6-甲基苯并[b]呋喃为原料按制备例 4, 步骤 2 的方法制备, 含有 25% 4-溴甲基苯并[b]呋喃。

5

制备例 8: 2-乙酰硫基甲基萘 - 以 2-溴甲基萘为原料按制备例 2, 步骤 2 的方法制备。

制备例 9: 6-氯甲基苯并噻唑 - 用五氯化磷(1.0g)处理 6-羟甲基苯并噻唑(A. Burger 和 S.N. Sawney, J. Med. Chem., 1968, 11, 270) (0.8g)和吡啶(1.0 ml)在二氯甲烷(20 ml)中的混合物。20℃反应 10 分钟后, 所得溶液用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤, 干燥(MgSO₄), 蒸发得到标题化合物(0.7g)。

制备例 10: 5-乙酰硫基甲基噻吩并[2,3-b]吡啶

步骤 1: 5-羟甲基噻吩并[2,3-b]吡啶 - 将噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧酸(J. Bourignon 等, Tetrahedron, 1988, 44, 1079) (1.6g)的 THF (10ml)溶液在 0℃下用三乙胺(1.3ml)和氯甲酸异丁酯(1.2ml)处理。0℃保持 5 分钟后过滤混合物, 滤液在 0℃下用硼氢化钠(0.5g)的水(5ml)溶液处理。再过 5 分钟后将反应物用 11M 盐酸调至强酸性, 再经 30 分钟后分配到 2M 氢氧化钠水溶液和乙醚中。干燥(MgSO₄)有机层, 蒸发, 层析(硅胶, 梯度洗脱液, 50-100%乙酸乙酯/己烷)得到小标题化合物(0.5g) ¹H NMR δ (CDCl₃): 8.1 和 8.5 (2H, 2d, J=1Hz), 7.2 和 7.5 (2H, 2d, J=6Hz)和 4.8 (2H, s)。

步骤 2: 5-乙酰硫基甲基噻吩并[2,3-b]吡啶 - 向 5-羟甲基噻吩并[2,3-b]吡啶(1.5g)的甲苯(15ml)溶液中加入亚硫酸氯(3ml)。有黑色固体析出, 搅拌混合物 18 小时, 然后蒸发, 进而再溶于丙酮(15ml)。然后加入硫代乙酸钾(3g), 3 小时后将混合物分配到碳酸氢钠饱和水溶液和乙醚中。干燥(MgSO₄)有机层, 蒸发, 层析(硅胶, 梯度洗脱液, 25-50%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物(0.85g)。¹H NMR δ (CDCl₃): 8.0 和 8.5 (2H, 2d, J=1Hz), 7.2 和 7.5 (2H, 2d, J=6Hz), 4.2 (2H, s)和 2.4 (3H, s)。

30

制备例 11: 6-乙酰硫基甲基噻吩并[3,2-b]吡啶

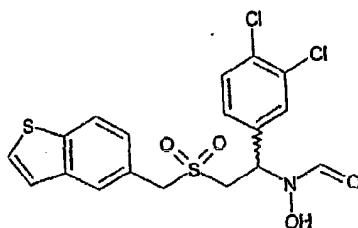
步骤 1:6-羟甲基噻吩并[3,2-b]吡啶 - 以噻吩并[3,2-b]吡啶-6-羧酸(J. Bourignon 等, Tetrahedron, 1988, 44, 1079)为原料, 按制备例 10, 步骤 1 的方法制备。¹H NMR δ (CDCl₃): 8.1 和 8.6 (2H, 2d, J=1Hz), 7.5 和 7.7 (2H, 2d, J=6Hz)和 4.9 (2H, s)。

5 步骤 2:6-乙酰硫基甲基噻吩并[3,2-b]吡啶 - 按制备例 10, 步骤 2 的方法制备。¹H NMR δ (CDCl₃): 8.1 和 8.6 (2H, 2d, J=1Hz), 7.5 和 7.7 (2H, 2d, J=6Hz), 4.2 (2H, s)和 2.4 (3H, s)。

制备例 12: 2-氟-5-乙酰硫基甲基苯并[b]噻吩 - 以 2-氟-5-溴甲基苯并[b]噻吩为原料按制备例 1, 步骤 2 的方法制备。

实施例

15 实施例 1: N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(3,4-二氯苯基)乙基]-N-羟基-甲酰胺。



20

步骤 1:苯并[b]噻吩-5-基-甲硫醇 - 向 Amberlite IRA-400-Cl 树脂(28g)中加入氢硫化钠(4.7g)的甲醇(120ml)溶液。搅拌下, 向此混合物中加入三乙胺盐酸盐(3.8g)的甲醇(28 ml)溶液, 10 分钟后再加入 5-溴甲基苯并[b]噻吩(6g)的甲醇(50 ml)溶液。搅拌混合物至 5-溴甲基苯并[b]噻吩完全消耗(约 3 小时)。所得溶液然后通过硅胶过滤, 进一步用一定量甲醇洗涤。合并甲醇溶液, 蒸发。残留物用 MDC 萃取, 过滤, 蒸发得到小标题化合物, 用醚/己烷处理后为固体形式(4g)。

30 步骤 2:2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺基)-1-(3,4-二氯苯基)-乙酮 - 向 2-溴-1-(3,4-二氯苯基)-乙酮(0.797g)中顺序加入苯并[b]噻吩-5-基-甲硫醇(0.5g)的 MDC (15 ml)和三乙胺(0.41 ml)。18 小时后蒸发搅拌着的溶液, 层析(硅胶,

梯度洗脱液 15-80% MDC/己烷)纯化得到小标题化合物(0.33g)。

步骤 3: 2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲硫基)-1-(3,4-二氯苯基)-乙酮-O-苄基-脒
- 2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲硫基)-1-(3,4-二氯苯基)-乙酮(0.33g)在水/乙醇/THF
(10:45:45; 10ml)中用 O-苄基脒(0.42g)和乙酸钠(0.22g)处理, 加热到 80℃
5 反应 4 小时。然后加入吡啶(2ml), 继续加热 10 小时。冷却后蒸发反应物,
再与甲苯(25ml)一起蒸发两次。残留物吸收到 EtOAc 中, 用稀盐酸和盐水
洗涤。蒸发得到小标题化合物(0.4g)。

步骤 4: N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲硫基)-1-(3,4-二氯苯基)乙基]-O-苄基-
羟胺 - 2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲硫基)-1-(3,4-二氯苯基)-乙酮-O-苄基-脒(0.4g)
10 在乙酸(20ml)中于 40℃下定期用硼氢化钠(1.2g)分批处理, 历时 4 天。然后
冷却反应物, 蒸发, 用 EtOAc 萃取, 再以碳酸氢钠和盐水洗涤。蒸发并进
行层析(硅胶, 梯度洗脱液 3-80% EtOAc/己烷), 得到小标题化合物(0.1g)。

步骤 5: N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲硫基)-1-(3,4-二氯苯基)-乙基]-N-苄氧
基-甲酰胺 - N-2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲硫基)-1-(3,4-二氯苯基)-乙基]-O-苄
15 基-羟胺(0.1g)在 EtOAc (1 ml)中用预混合的甲酸/乙酐(2:1, 2ml)处理。3 小时
后蒸发反应物, 然后与甲苯一同再蒸发三次, 得到小标题化合物(0.11g)。

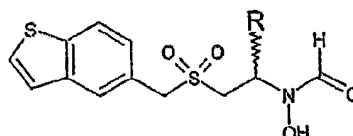
步骤 6: N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(3,4-二氯苯基)-乙基]-N-苄
氧基-甲酰胺 - 室温、快速搅拌下, 用 MCPBA (86%, 0.09g)处理 N-[2-(苯
并[b]噻吩-5-基-甲硫基)-1-(3,4-二氯苯基)-乙基]-N-苄氧基-甲酰胺(0.11g)在
20 EtOAc (1.5ml)中的溶液。10 分钟后加入二甲基硫醚(1ml), 再过 10 分钟后
蒸发反应物, 然后与甲苯一起再蒸发两次。层析(硅胶, 梯度洗脱液 5%-80%
EtOAc/己烷)得到小标题化合物(0.094g)。

步骤 7: N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(3,4-二氯苯基)-乙基]-N-羟
基-甲酰胺 - 氩气氛下, 用溶解在 MDC (1ml)中的三氯化硼-二甲基硫醚配
25 合物(0.15g)处理 N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(3,4-二氯苯基)-乙基]-
N-苄氧基-甲酰胺(0.094g)。然后向反应液中加入茴香醚(0.5ml), 继续搅拌 3
天。反应物随后用 EtOAc 稀释, 以碳酸氢钠和盐水洗涤。蒸发并通过制备-
HPLC 提纯, 得到固体标题化合物(0.02g)。MS 电喷雾(+ve 离子) 444 (MH⁺),
461 (MH⁺ + NH₃), 904 (2MH⁺ + NH₃), 909 (2MNa⁺); MS 电喷雾(-ve 离子)
30 441.9 (M-H⁻); ¹H NMR δ(CDCl₃), 7.1-8.5 (10H, m, 芳族质子+CHONOH 旋转
异构体), 5.89-6 和 5.2-5.38 (1H, m x 2, 旋转异构体), 4.5 和 4.35 (2H, br s x 2,

旋转异构体), 4.0 和 3.15 + 3.6 和 3.22 (2H, br AB2, 旋转异构体)。

下列实施例的化合物按照实施例 1 所述方法制备。¹H NMR 和质谱与所提出的结构一致。

5



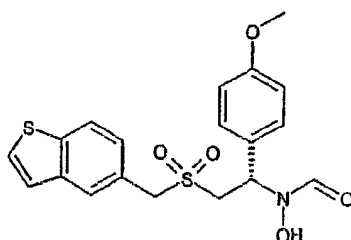
10

实施例	R	实施例	R
2		4	
3		5	

15

实施例 6: (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-N-羟基甲酰胺

20



步骤 1: 2-苯并[b]噻吩-5-基-甲磺基)-1-(4-甲氧基苯基)乙醇 - 硫代乙酸 S-苯并[b]噻吩-5-基-甲基酯(5.9g)在甲醇(60 ml)中用 1 当量甲醇钠的甲醇溶液处理。5 分钟后加入 2-溴-1-(4-甲氧基-苯基)-乙醇(5.1g)的 THF (25ml)溶液。再过 3 小时后加 EtOAc 稀释反应物, 继用盐水、碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。分出 EtOAc 层, 干燥(MgSO₄), 蒸发。层析(硅胶, 梯度洗脱液: 10-50% EtOAc/己烷)得到小标题化合物的结晶固体(6.9g)。

步骤 2: (S)-2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺基)-1-(4-甲氧基苯基)乙醇 - 在氩气氛围中混合(S)-2-甲基-CBS-氧氮硼杂茂啉(21ml, 1M 甲苯溶液)与硼烷二

甲基硫醚配合物(10.5ml, 2M 甲苯溶液)共计 15 分钟。然后冷却反应物到-30℃, 在大约 20 分钟内逐滴加入 2-苯并[b]噻吩-5-基甲硫基)-1-(4-甲氧基苯基)乙酮(6.9g)的甲苯(35ml)溶液, 加料期间维持反应温度<-20℃。1 小时后小心加入甲醇, 随即有氢气逸出。温热反应物到室温, 利用甲苯(30ml)蒸发, 加
5 EtOAc 稀释, 再以稀盐酸和碳酸氢钠饱和溶液洗涤。蒸发 EtOAc 层得到一固体物, 进而可以用 EtOAc/乙醚/己烷结晶或进行层析(硅胶, 梯度洗脱液: 5-45% EtOAc/己烷), 从而得到小标题产物(6.86g)。

步骤 3: (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲硫基)-1-(4-甲氧基-苯基)乙基]-N,O-双-叔丁氧基羰基-羟胺 - 氩气氛下, 将(S)-2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲硫基)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙醇(6.1g)在 THF/甲苯(60ml, 1:1)中用 N,O-双-叔丁氧基羰基-羟胺(9g)和 1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺) (6.4g)处理。冷却到 0℃后逐滴加入三丁磷(9.1ml), 温热反应物到室温。4 小时后反应物加水(10ml)猝灭, 用 EtOAc 稀释, 继用盐水洗涤。通过硅胶短柱过滤后蒸发 EtOAc 层, 残留物通过硅胶层析(梯度洗脱液: 3-10% EtOAc/己烷), 得到树胶状小标题
10 化合物(5.18g)。还获得 6.84g 标题化合物与 N,O-双-叔丁氧基羰基-羟胺的混合物(50:50), 后者可以再进行提纯。

步骤 4: (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(4-甲氧基-苯基)乙基]-N,O-双-叔丁氧基羰基-羟胺 - (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲硫基)-1-(4-甲氧基-苯基)乙基]-N,O-双-叔丁氧基羰基-羟胺(8.6g)在 EtOAc (100ml)中于 0℃
20 下用 MCPBA (86%纯度, 9.6g)处理。15 分钟后反应物用二甲基硫醚(3ml)猝灭, 加 EtOAc 稀释, 并用碳酸氢钠饱和溶液洗涤。蒸发 EtOAc 层, 硅胶层析(梯度洗脱液: 5-25% EtOAc/己烷)得到泡沫状小标题化合物(6.29g)。

步骤 5: (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(4-甲氧基-苯基)乙基]-羟胺 - 将(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(4-甲氧基-苯基)乙基]-
25 N,O-双-叔丁氧基羰基-羟胺(6g)溶于 95% TFA/水(100ml)中, 放置 1 小时。加入甲苯(30ml), 蒸发反应物, 再与甲苯(30ml x 2)一同蒸发, 进而溶于 EtOAc, 用碳酸氢钠饱和溶液处理至 EtOAc 层呈中性为止。蒸发有机层得到小标题化合物(3.82g)。

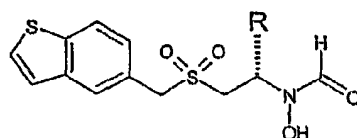
步骤 6: (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(4-甲氧基-苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺 - 室温下混合乙醚(60ml)与甲酸(180ml)15 分钟。向此混合液中加入(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(4-甲氧基-苯基)乙基]-羟胺
30

(3.8g)的甲酸(20ml)溶液。4小时后反应物与甲苯(30ml, x 3)一起蒸发, 进而再溶于甲醇(60ml), 蒸发。将残留物溶于 EtOAc/甲醇(200ml, 3:1), 与碳酸钠(2g)一起搅拌两天。加 EtOAc 稀释, 盐水洗涤, 蒸发得到一固体物, 进而硅胶层析(梯度洗脱液: 5-25% EtOAc/己烷, 接着 80% EtOAc/丙酮), 得到的固体物再用 MDC 研制, 从而得到具有>98% ee 的标题化合物(2.43g)。MS 电喷雾(+ve 离子) 406 (MH⁺), 833 (2MNa⁺); MS 电喷雾(-ve 离子) 404 (M-H⁻), 808.9 (2M-H⁻); ¹H NMR δ[(CD₃)₂CO], 6.9-8.9 (9H, m, 芳族质子+CHONOH 旋转异构体), 5.4-5.63 和 5.9-6.15 (1H, m x 2, 旋转异构体), 4.55 (2H, s), 3.9-4.29 和 3.45-3.74 (2H, br AB x 2, 旋转异构体)和 3.8 (3H, s)。

10

下列实施例化合物按照实施例 6 中描述的方法制备。¹H NMR 和质谱与提出的结构一致。

15



20

实施例	R	实施例	R
7		8	
9		10	
11		12	

25

附注: E12 观测到部分外消旋化作用。

实施例 7(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-苯基]乙基]-N-羟基甲酰胺(另一条可供选择的合成路线)

步骤 1: (S)-N-[2-(4-甲苯磺酰氧基)-1-苯基乙基]-N-叔丁氧基羰基胺 -

室温搅拌(S)-N-(叔丁氧基羰基)-2-苯基甘氨酸(0.86g)的 MDC (20 ml)溶液与对甲苯磺酰氯(1.39g)、三乙胺(0.56ml)和二甲氨基吡啶(催化量)过夜。加 MDC (20ml)稀释混合物, 继以水(3x10ml)、盐水(10ml)洗涤, 然后干燥(MgSO₄)。

5 蒸发有机层得到粗产物, 进而通过色谱法(硅胶; 梯度洗脱液: 30-50% 乙醚/己烷)提纯, 得小标题化合物(1.18g)。

步骤 2: (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲硫基)-1-苯基乙基]-N-叔丁氧基羰基胺 - 类似于实施例 6, 步骤 1 的方法, 使(S)-N-[2-(4-甲苯磺酰氧基)-1-苯基乙基]-N-叔丁氧基羰基胺(1.00g)与硫代乙酸 S-苯并[b]噻吩-5-基-甲基酯(0.68g)反应, 生成小标题化合物(0.51g)。

10 **步骤 3: (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-苯基乙基]-N-叔丁氧基羰基胺** - 类似于实施例 6, 步骤 4 的方法, 使(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲硫基)-1-苯基乙基]-N-叔丁氧基羰基胺(0.51g)与 MCPBA (0.51g)反应, 得到小标题化合物(0.43g)。

步骤 4: (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-苯基乙基]胺 - (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-苯基乙基]-N-叔丁氧基羰基胺(0.38g)用 95% TFA/水(5ml)处理。4 小时后浓缩溶液。残留物与甲苯(3x5ml)一起蒸发, 然后通过色谱法提纯(硅胶; 2% 甲醇/MDC), 得到小标题化合物(0.26g)。

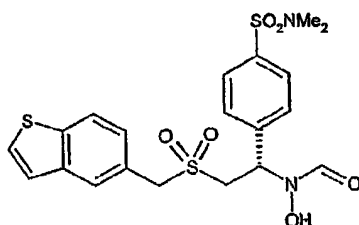
步骤 5: (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-苯基乙基]-O-苯甲酰基-羟胺 - 将(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-苯基乙基]胺(0.10g)悬浮于 pH 10.5 的脱气溶液中(3ml, 溶液由 222ml 0.75M 碳酸氢钠和 78ml 1.5M 氢氧化钠配制而成), 用过氧化苯甲酰(0.104g, 70%水溶液)/MDC(3ml)处理。向混合物中通氩气 5 分钟, 继续搅拌 6 天。其中在第 3 天后再加入 1ml 缓冲液并在第 5 天后加入 2ml MDC。反应混合物用 MDC (25ml)和水(10ml)稀释, 水层用 MDC (2x10ml)萃取。合并有机层, 用碳酸氢钠饱和溶液(10ml)、水(10ml)和盐水(10ml)洗涤, 然后干燥(MgSO₄)。蒸发溶剂, 粗产物用色谱法提纯(硅胶; 梯度洗脱液; 0-50% 乙酸乙酯/己烷), 得到小标题化合物(0.022g)。

步骤 6: (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-苯基乙基]-N-羟基甲酰胺 - 将(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-苯基乙基]-O-苯甲酰基-羟胺(0.012g)溶于甲酸(0.25ml)中, 用预混合的甲酸/乙酐溶液(1ml; 3:1 甲酸:乙酐)处理。搅拌溶液过夜, 然后蒸发至干。残留物与甲苯(3x)一起进行蒸发,

然后用 2%氨/甲醇溶液(1ml)处理。搅拌所得溶液 45 分钟, 蒸发溶剂。残留物与甲苯(3x)一起蒸发, 进而通过反相制备 HPLC 色谱法提纯, 得标题化合物(0.01g)。MS 电喷雾(+ve 离子) 376 (MH⁺); ¹H NMR δ (DMSO-d₆): 10.18 和 9.85 (1H, s, 旋转异构体), 8.20 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=8.0Hz), 7.87 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=5.2Hz), 7.49 (1H, d, J=5.3Hz), 7.35 (6H, m), 5.93 和 5.56 (1H, m+d, 旋转异构体), 4.64 (2H, s), 4.10-3.63 (2H, m, 旋转异构体)。

分析手性 HPLC: 单峰。

10 实施例 13: (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(4-二甲氨基磺酰基苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺



15

步骤 1: 4-乙酰基-N,N-二甲基苯磺酰胺 - 5℃下在水(50ml)中搅拌 4-乙酰基苯磺酰氯(1.00g), 然后逐滴加入二甲胺(1.30ml, 33%乙醇溶液)。5℃搅拌反应物 30 分钟, 然后温热至室温过夜。反应混合物然后蒸发至最少量, 再溶于乙酸乙酯(100ml), 用 1M 盐酸水溶液(200ml)、盐水(400ml)和水(100ml)洗涤。干燥(硫酸镁)有机层, 然后蒸发得到白色固体小标题化合物(0.96g)。

步骤 2: 4-(2-溴乙酰基)-N,N-二甲基苯磺酰胺 - 在乙酸乙酯(25ml)中搅拌 4-乙酰基-N,N-二甲基-苯磺酰胺(0.96g)与溴化铜(1.57g), 加热回流 2.5h。冷却反应混合物到室温, 然后通过活性炭过滤。蒸发滤液得到黄色油状小标题化合物(0.52g)。

25 步骤 3: 4-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲硫基)乙酰基]-N,N-二甲基-苯磺酰胺 - 采用实施例 6, 步骤 1 的方法将 4-(2-溴乙酰基)-N,N-二甲基苯磺酰胺转化为小标题化合物。¹H NMR δ (CDCl₃), 8.05-7.29 (9H, 芳香质子), 3.87 (2H, s), 3.67 (2H, s), 2.73 (6H, s)。

30 步骤 4: (S)-4-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲硫基)-1-羟基乙基]-N,N-二甲基-苯磺酰胺 - 采用实施例 6, 步骤 2 的方法将 4-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲硫基)乙酰基]-N,N-二甲基-苯磺酰胺转化为小标题化合物。¹H NMR δ (CH₃OD), 7.82-7.12 (9H, 芳香质子), 4.77 (1H, m), 3.90 (2H, s), 3.00-2.73 (2H,

m), 2.64 (6H, s)。

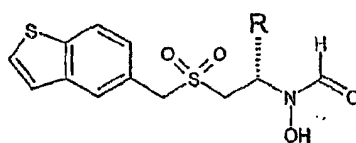
步骤 5: (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(4-二甲氨基磺酰基苯基)乙基]-N,O-双-叔丁氧羰基羟胺 - 使用实施例 6, 步骤 3 和 4 的方法, 将 (S)-4-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺基)-1-羟基乙基]-N,N-二甲基-苯磺酰胺转化为小标题化合物。

MS 电喷雾(+ve 离子) 655 (MH⁺)。

步骤 6: (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(4-二甲氨基磺酰基苯基)乙基]羟胺 - 使用实施例 6, 步骤 5 的方法, 将 (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(二甲氨基磺酰基苯基)乙基]-N,O-双-叔丁氧羰基羟胺转化为小标题化合物。¹H NMR δ (CH₃OD), 7.94-7.15 (9H, 芳香质子), 4.75 (1H, m), 4.54 (2H, m), 4.22-3.84 和 3.82-3.55 (2H, m), 2.67 (6H, s)。

步骤 7: (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(4-二甲氨基磺酰基-苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺 - 使用实施例 6, 步骤 6 的方法, 将 (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(4-二甲氨基磺酰基苯基)乙基]羟胺转化为标题化合物。手性纯度: 75%ee。¹H NMR δ (CH₃OD), 8.29 和 8.09 (1H, 2 x s, 旋转异构体), 7.93-7.31 (9H, m), 6.10 和 5.56 (1H, m x 2, 旋转异构体), 4.61 (2H, s), 4.41-3.99 和 3.73-3.59 (2H, m x 2, 旋转异构体)和 2.64 (6H, s)。

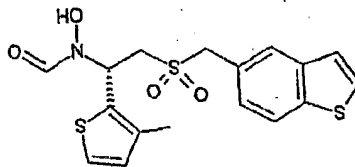
下列实施例化合物按照实施例 6 中描述的方法制备。¹H NMR 和质谱与所提出的结构一致。



实施例	R	实施例	R
14		16	
15		17	

实施例 18: (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(3-甲基噻吩-2-基)乙基]-N-羟基甲酰胺

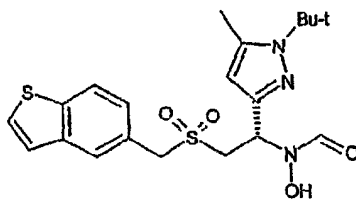
5



室温搅拌 2-乙酰基-3-甲基噻吩(1.25g)在甲醇(15ml)中的溶液, 10 分钟内滴加溴(0.46ml)/甲醇(5ml)溶液处理。进一步搅拌 1 小时后, 减压除去挥发性组分, 得到浅色油状物 2-溴-1-(3-甲基噻吩-2-基)-乙酮。随后使用实施例 6 步骤 1-6 的方法转化为标题化合物。

实施例 19: (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(1-叔丁基-5-甲基吡唑-3-基)乙基]-N-羟基甲酰胺

15



步骤 1: 2-重氮基-1-(1-叔丁基-5-甲基吡唑-3-基)-乙酮 - 搅拌下, 用 N,N-二甲基甲酰胺(1 滴)和草酰氯(0.288 ml)处理 1-叔丁基-3-羧基-5-甲基吡唑(0.50g)的 MDC (10ml)溶液, 室温搅拌 1 小时。然后减压除去挥发性组分。与甲苯一起再度蒸发, 得到酰氯。0℃、氩气氛下搅拌三甲基甲硅烷基偶氮甲烷(2.0M 己烷溶液, 1.72ml)在 THF (5ml)和乙腈(5ml)中的溶液, 用混合基(polybase) (1.075g)处理, 继而滴加上述酰氯的 MDC (3ml)溶液。0℃搅拌混合物 3 小时, 然后再室温搅拌过夜。过滤树脂, 减压除去溶剂, 所得粗产物进而通过硅胶层析(EtOAc/己烷 1:4), 得黄色固体小标题化合物(245mg)。

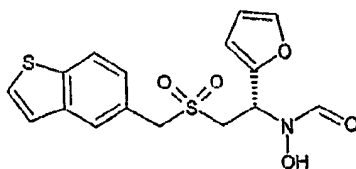
步骤 2: 2-溴-1-(1-叔丁基-5-甲基吡唑-3-基)-乙酮

室温搅拌 2-重氮基-1-(1-叔丁基-5-甲基吡唑-3-基)-乙酮(240mg)在乙酸(5ml)中的溶液, 用 30%溴化氢的乙酸溶液(0.28ml)处理。立刻有氮气逸出, 进一步搅拌溶液 45 分钟。然后减压除去挥发性组分, 所得油状物用甲苯(3x)再度蒸发, 得油状小标题化合物。

步骤 3: (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(1-叔丁基-5-甲基吡唑-

3-基)-乙基]-N-羟基甲酰胺 - 以 2-溴-1-(1-叔丁基-5-甲基-吡唑-3-基)-乙酮为原料使用实施例 6 步骤 1-6 的方法制备。

5 实施例 20:(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(呋喃-2-基)乙基]-N-羟基甲酰胺



10 步骤 1:2-重氮基-1-(呋喃-2-基)-乙酮 - 以呋喃-2-羧酸为原料如实施例 19 步骤 1 所述制备。

步骤 2:2-溴-1-(呋喃-2-基)-乙酮 - 以 2-重氮基-1-(呋喃-2-基)-乙酮为原料按照实施例 19 步骤 2 所述制备。

15 步骤 3:2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺基)-1-(呋喃-2-基)-乙酮 - 以 2-溴-1-(呋喃-2-基)-乙酮为原料按照实施例 6 步骤 1 所述制备。

步骤 4:(S)-2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺基)-1-(呋喃-2-基)-乙醇 - 以 2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺基)-1-(呋喃-2-基)-乙酮为原料按照实施例 6 步骤 2 所述制备。

20 步骤 5:(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺基)-1-(呋喃-2-基)乙基]-N,O-双-苄氧基羰基-羟胺 - 氩气氛下, 将(S)-2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺基)-1-(呋喃-2-基)-乙醇(0.23g)在甲苯(5ml)中用 N,O-双-苄氧基羰基-羟胺(0.47g)和 1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺) (0.28g)处理。冷却到 0℃后, 逐滴加入三丁基膦(0.41ml), 然后温热反应物到室温。2 小时后, 蒸发反应混合物至干, 层析(硅胶, 25% EtOAc/己烷)残留物, 得到无色树胶状粗产物(0.61g)。

25 步骤 6:(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(呋喃-2-基)乙基]-N,O-双-苄氧基羰基-羟胺 - 以(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺基)-1-(呋喃-2-基)乙基]-N,O-双-苄氧基羰基-羟胺为原料按照实施例 6 步骤 4 所述制备。

30 步骤 7:(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(呋喃-2-基)乙基]羟胺 - 在 10%钨-碳(180mg)存在下氢化(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(呋喃-2-基)乙基]-N,O-双-苄氧基羰基-羟胺(156mg)的甲醇(12ml)溶液三天。滤除催化剂, 蒸发溶剂得到一油状物。将此单保护的中间体(123mg)溶于干

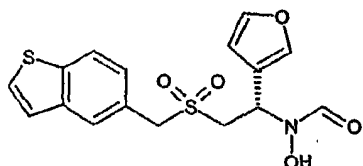
干燥 MDC 中，在氩气氛围中冷却到 0℃，用三甲基碘硅烷(0.11ml)处理。0℃ 搅拌混合物 1 小时，接着室温再搅拌 1 小时。然后顺序加入碳酸氢钠饱和溶液、EtOAc，干燥(MgSO₄)有机层。除去溶剂得到深色油状小标题化合物。

步骤 8:(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(呋喃-2-基)乙基]-N-羟基-5-基-甲酰胺 - 以(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(呋喃-2-基)乙基]羟胺为原料按实施例 6 步骤 6 所述制备。粗产物通过层析提纯(硅胶，EtOAc/己烷 2:1)，得到苍白色固体标题化合物。¹H NMR δ(CDCl₃), 8.23 (1H, CHO), 7.9-7.3 和 6.4 (8H, 芳香性质子), 5.78 (1H, dd), 4.09 (2H, m, 旋转异构体), 3.62 (1H, dd), 3.35 (1H, dd)。

10

实施例 21:(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(呋喃-3-基)乙基]-N-羟基甲酰胺

15

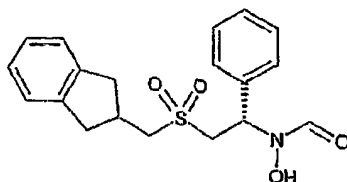


如实施例 20 所述制备，只是步骤 7 中的脱保护作用是通过用三甲基碘甲烷直接处理 N,O-双-苄氧基羰基-羟胺来进行的，无需预先进行氢化。粗产物经层析提纯(硅胶，EtOAc/甲烷 2:1)，得苍白色固体标题化合物。¹H NMR (DMSO-d₆), 10.2 和 9.89 (1H, NOH, 旋转异构体), 8.32 和 8.21 (1H, CHO), 8.0-7.3 和 6.52 (8H, 芳香质子), 5.90 和 5.52 (1H, m, 旋转异构体), 4.61 (2H, s), 3.84 (1H, m), 3.57 (1H, m)。

20

实施例 22:(S)-N-[1-苯基-2-(2,3-二氢茚-2-基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺

25



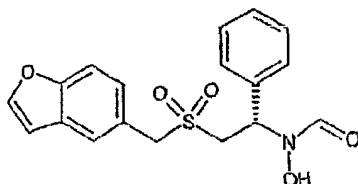
30

标题化合物用实施例 6 的方法制备。MS (+ve 离子 电喷雾) 382 (MNa⁺, 100%), ¹H NMR δ(CDCl₃), 8.44 和 8.15 (1H, 2s), 7.0-7.4 (10H, m), 5.4 和 6.0

(1H, 2m), 以及 2.8-4.2 (9H, m)。

实施例 23:(S)-N-[1-苯基-2-(苯并[b]呋喃-5-基-甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺

5

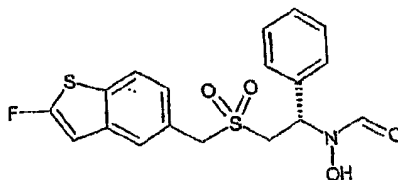


步骤 1: α -(5-苯并[b]呋喃基甲磺基)乙酰苯 - 室温搅拌由 5-溴甲基苯并[b]呋喃(0.85g)、 α -巯基乙酰苯(0.60g)、三乙胺(0.56ml)和 MDC (20ml)组成的混合物 18 小时, 然后直接进行层析(硅胶, 梯度洗脱液 0-25% EtOAc/己烷), 得到小标题化合物(0.70g)。

进而使用实施例 6, 步骤 2-6 的方法转化成标题化合物。MS (+ve 离子 电喷雾) 382 (MNa^+ , 44%), 131 (100%); ^1H NMR δ (CD_3OD), 8.27 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.3-7.6 (7H, m), 6.82 (1H, s), 5.4 和 6.0 (1H, 2m), 4.54 (2H, s), 和 3.4-4.2 (2H, m)。

实施例 24:(S)-N-[1-苯基-2-(2-氟-苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺

20

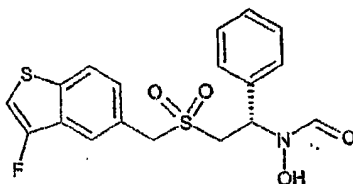


室温搅拌由 2-氟-5-溴甲基苯并[b]噻吩(0.35g)、(R)-2-巯基-2-苯基乙醇(0.23g) (M.C. Aversa 等, J. Org. Chem., 1997, 62(13), 4376)、氢氧化钠(0.06g)、乙醇(5ml)和水(1ml)组成的混合物共计 18 小时, 然后分配到氯化铵饱和水溶液与乙醚中。干燥(MgSO_4)有机层, 蒸发, 并且层析残留物(硅胶, 梯度洗脱液 10-30% EtOAc/己烷), 得(R)-2-苯基-2-(2-氟-苯并[b]噻吩-5-基-甲磺基)乙醇(0.25g)。进而用实施例 6, 步骤 3-6 的方法转化为标题化合物。MS (+ve 离子 电喷雾) 411 (MNH_4^+ , 54%), 457 (100%); ^1H NMR δ (CDCl_3), 8.23 和 8.36 (1H, 2s), 7.88 (1H, s), 7.3-7.5 (7H, m), 6.73 (1H, s), 5.4 和 6.0 (1H, 2m), 以及

3.2-4.4 (4H, m)。

实施例 25: (S)-N-[1-苯基-2-(3-氟-苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺

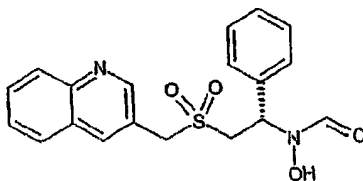
5



标题化合物以 3-氟-5-溴甲基苯并[b]噻吩为原料按实施例 24 的方法制备。MS (+ve 离子 电喷雾) 394 (MNa⁺, 62%), 165 (100%); ¹H NMR δ(DMSO-d₆), 10.23 和 9.86 (1H, 2bs), 8.27 (1H, s), 8.1 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.3-7.5 (7H, m), 5.5 和 6.0 (1H, 2m), 以及 3.6-4.2 (4H, m)。

实施例 26: (S)-N-[1-苯基-2-(3-喹啉基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺

15



步骤 1: (S)-1-苯基-2-(3-喹啉基甲磺基)乙醇和(R)-2-苯基-2-(3-喹啉基甲磺基)乙醇 - 向 3-乙酰磺基甲基喹啉(5.0g)的甲醇(50ml)溶液中加入氢氧化钠水溶液(11.5ml, 2M)。室温反应 15 分钟后, 加入(S)-苯基环氧乙烷(2.8ml), 再过 15 分钟后, 将溶液分配到氯化铵饱和水溶液和乙醚中。干燥(MgSO₄)有机层, 蒸发并且层析残留物(硅胶, 梯度洗脱液 25-75%乙酸乙酯/己烷), 得到两种小标题化合物的 1:1 混合物(6.1g)。¹H NMR δ(CDCl₃), 8.7 和 8.8 (1H, 2d, J=2Hz), 7.5-8.1 (5H, m), 7.2-7.3 (5H, m), 4.8 (0.5H, m), 3.7-3.9 (3.5H, m), 3.3 (0.5H, d, J=3Hz), 2.7 (1H, m), 和 2.6 (1H, bs)。

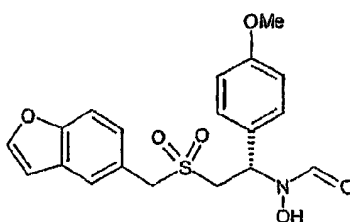
步骤 2: (S)-N-[2-(3-喹啉基甲磺基)-1-苯基乙基]-N,O-双-叔丁氧基羰基羟胺 - 氩气氛围中, (S)-1-苯基-2-(3-喹啉基甲磺基)乙醇与(R)-2-苯基-2-(3-喹啉基甲磺基)乙醇的混合物(6.1g)在甲苯(100ml)中用 N,O-双-叔丁氧基羰基羟胺(7.0g)和 1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺) (6.9g)处理。冷却到 0℃后逐滴加入三丁磷(10.0ml), 然后温热反应物到室温。1.5 小时后蒸发反应物,

层析残留物两次(硅胶, 梯度洗脱液, 25-50%乙酸乙酯/己烷), 得到树胶状小标题化合物(5.7g)。MS (+ve 离子 电喷雾) 511 (MH^+ , 100%)。

步骤 3: (S)-N-[2-(3-喹啉基甲磺酰基)-1-苯基乙基]-N,O-双-叔丁氧基羰基-羟胺 - 0℃下, 将(S)-N-[2-(3-喹啉基甲磺基)-1-苯基乙基]-N,O-双-叔丁氧基羰基羟胺(5.7g)在二氯甲烷(100ml)中用 MCPBA (65%纯度, 5.5g)处理。30 分钟后, 反应物用含 1%亚硫酸钠的碳酸氢钠饱和溶液洗涤。蒸发有机层, 层析(硅胶, 梯度洗脱液: 25-50%乙酸乙酯/己烷)得到泡沫状小标题化合物(2.5g)。MS (+ve 离子电喷雾) 343 ($MH^+ - 2Boc$, 52%), 和 143 (100%)。

步骤 4: (S)-N-[1-苯基-2-(3-喹啉基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺 - (S)-N-[2-(3-喹啉基甲磺酰基)-1-苯基乙基]-N,O-双-叔丁氧基羰基-羟胺(2.5g)在二氯甲烷(50ml)中用三氟乙酸(20ml)处理。30 分钟后蒸发溶液, 再度溶于甲酸(60ml)中, 加入乙醚(20ml)。再过 1.5 小时后, 再次蒸发溶液, 并重溶于甲醇(50ml)中。然后加入碳酸钾(2g), 15 分钟后加入水, 用盐酸调 pH 至 7。乙酸乙酯萃取并进行层析(硅胶, 梯度洗脱液: 0-5%甲醇/乙酸乙酯), 经乙醚研制后得到固体标题化合物(0.75g)。MS (+ve 离子 电喷雾) 371 (MH^+ , 100%); 1H NMR $\delta(CDCl_3)$, 8.9 (1H, m), 8.3 (2H, m), 8.09 (1H, d, $J=8Hz$), 7.85 (1H, d, $J=8Hz$), 7.78 (1H, t, $J=8Hz$), 7.62 (1H, t, $J=8Hz$), 7.3-7.5 (5H, m), 5.4 和 6.1 (1H, 2m), 以及 3.2-4.4 (4H, m); $[\alpha]_D^{+35}$ (c, 0.3, 乙醇)。

20 实施例 27: (S)-N-[2-(苯并[b]呋喃-5-基-甲磺酰基)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-N-羟基甲酰胺



25

标题化合物如实施例 6 步骤 1-6 所述制备; 随后或者用乙醇结晶(方法 A), 或者进行附加步骤 1, 2 (方法 B)。 1H NMR $\delta(CDCl_3)$: 6.8-8.2 (9H, m, 芳香质子+CHONOH 旋转异构体), 4.15 (2H, s), 3.8-4.1 (1H, m), 3.78 (2H, s), 3.34 (3H, s)。

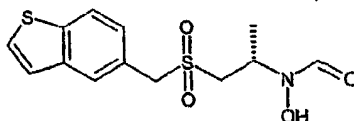
30

方法 B:

步骤 1: (S)-N-[2-(苯并[b]呋喃-5-基-甲磺酰基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-N-((R)-2-甲氧基-2-苯基-乙酰氧基)-甲酰胺 - (S)-N-[2-(苯并呋喃-5-基-甲磺酰基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺(0.055g)的 MDC (2.82ml)溶液用
5 [R]-甲氧基苯基乙酸(23.4mg)处理。然后加入 CDI (0.022g), 放置反应混合物过夜。蒸发反应物, 然后再度溶于甲苯, 经层析(硅胶, 梯度洗脱液 2-20% EtOAc/甲苯)得到小标题化合物(2.1mg)。

步骤 2: (S)-N-[(苯并[b]呋喃-5-基-甲磺酰基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺 - 用碳酸钾(0.1g)处理(S)-N-[2-(苯并[b]呋喃-5-基-甲磺酰基)-1-
10 (4-甲氧基苯基)乙基]-N-2-甲氧基-2-苯基-乙酰氧基)-甲酰胺(2mg)的甲醇/MDC (2ml)溶液。从而得到手性纯(100%ee)标题化合物(根据手性 HPLC 证实)。

实施例 28: (S)-N-[1-苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-2-丙基]-N-羟基甲酰胺
15



步骤 1: 硫代乙酸(S)-2-N-叔丁氧羰基氨基丙基酯 - 用偶氮二羧酸二叔丁酯(4.02g)处理三苯膦(4.58g)在 THF (80ml)中的冰冷溶液, 搅拌 15 分钟。
20 加入硫代乙酸(1.24ml)和(S)-N-叔丁氧基羰基丙基氨基醇(1.53g), 使混合物回升到室温。蒸发溶液, 层析残留物(硅胶, 梯度洗脱液: 3-50% EtOAc/己烷), 得小标题化合物(2.5g), 大约 50%的纯度。

步骤 2: (S)-1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺基)-2-(N-叔丁氧羰基氨基)丙烷 - 室温下, 滴加 1M 氢氧化钠溶液(5.6ml)处理硫代乙酸(S)-2-N-叔丁氧羰基氨基丙基酯(2.5g)在甲醇(30ml)中的溶液, 搅拌 5 分钟。加入 5-溴甲基苯并[b]噻吩(1.47g)的甲醇(30ml)溶液, 混合物搅拌 1 小时。然后蒸发至少量体积, 用 EtOAc 和水稀释。有机层用水(两次)、饱和盐水洗涤、干燥(MgSO₄), 蒸发并且层析残留物(硅胶, 梯度洗脱液 5-10% EtOAc/己烷), 得小标题化合物(1.47g)。
25

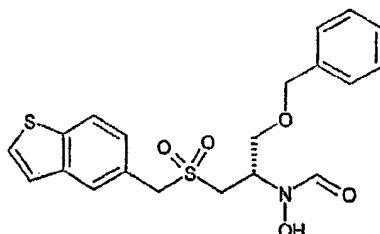
步骤 3: (S)-1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-2-(N-叔丁氧羰基氨基)丙烷 - 用 MCPBA (70%, 2.1g)处理(S)-1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺基)-2-N-叔丁氧
30

- 基羰基氨基丙烷(1.6g)在 MDC (30 ml)中的冰冷溶液, 搅拌 2 小时。混合物然后用碳酸氢钠饱和溶液、水、饱和盐水洗涤。干燥(MgSO_4)有机层, 蒸发并层析残留物(硅胶, 梯度洗脱液: 3-50% EtOAc/己烷), 得小标题化合物(0.84g)。
- 5 **步骤 4: (S)-1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-2-氨基丙烷** - 室温下用三氟乙酸(10ml)处理(S)-1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-2-N-叔丁氧基羰基氨基丙烷(0.84g)在 MDC (10 ml)中的溶液。1 小时后蒸发溶液, 将残留物再溶于 MDC, 用碳酸氢钠饱和溶液、水、饱和盐水洗涤, 干燥(MgSO_4), 蒸发得到小标题化合物(0.4g)。
- 10 **步骤 5: (S)-1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-2-(4-甲氧基亚苄基氨基)丙烷** - 在 Dean-Stark 条件下回流(S)-1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-2-氨基丙烷(0.4g)与 4-甲氧基苯甲醛(0.18ml)在苯(20ml)中的混合物, 然后冷却, 蒸发得到小标题化合物(0.575g)。
- 15 **步骤 6: (S)-2-[(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-丙烷-2-基]-3-(4-甲氧基苯基)氧氮杂丙啶** - 用 MCPBA (70%, 0.321g)处理(S)-1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-2-(4-甲氧基亚苄基氨基)丙烷(0.575g)在 MDC (15ml)中的冰冷溶液。1.5 小时后过滤混合物, 蒸发。残留物再溶于 EtOAc, 用碳酸氢钠饱和溶液、饱和盐水洗涤, 干燥(MgSO_4), 蒸发。层析残留物(硅胶, 梯度洗脱液: 3-50% EtOAc/己烷), 得小标题化合物(0.274g)。
- 20 **步骤 7: (S)-1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-2-羟基氨基丙烷** - 室温下, 用甲醇(5ml)和 5M HCl (1ml)处理(S)-2-[(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-丙烷-2-基]-3-(4-甲氧基苯基)氧氮杂丙啶(0.264g)在 MDC (5ml)中的溶液, 搅拌 1 小时, 蒸发。层析残留物(硅胶, 梯度洗脱液: 1-4% 甲醇/MDC), 得小标题化合物(35mg)。
- 25 **步骤 8: (S)-N-[1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-2-丙基]-N-羟基甲酰胺** - 将(S)-1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-2-羟基氨基丙烷(33mg)在甲酸(3ml)和乙醚(1ml)中的溶液于室温下放置过夜, 蒸发, 之后再与氯仿(两次)一起蒸发。残留物在搅拌下再溶于甲醇, 加入碳酸钾(80mg)。3 小时后蒸发混合物, 用 2M HCl 处理并且用 MDC (两次)萃取。干燥(MgSO_4)合并的萃取物, 蒸发, 层析残留物(酸洗硅胶, 梯度洗脱液: 1-4% 甲醇/MDC), 得标题化合物
- 30 (21mg)。MS (-ve 离子电喷雾) 314 (MH^+); ^1H NMR δ [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$], 7.25-8.90

(7H, m), 4.25-4.97 (3H, m), 2.95-4.57 (2H, m), 1.25 (3H, m)。

实施例 29: (S)-N-[1-苄氧基-3-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-2-丙基]-N-羟基甲酰胺

5



10 **步骤 1: (S)-1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-3-苄氧基-2-(N-叔丁氧羰基氨基)丙烷** - 以(S)-3-苄氧基-2-(N-叔丁氧羰基氨基)丙醇为原料用实施例 28 步骤 1-3 的方法制备。

步骤 2: (S)-1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-3-苄氧基-2-氨基丙烷盐酸盐
- (S)-1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-3-苄氧基-2-(N-叔丁氧羰基氨基)丙烷
15 (1.32g)的 MDC (10ml)溶液在室温下用 4M HCl 的 1,4-二噁烷溶液(10ml)处理。1 小时后加入乙醚，滤出固体，用乙醚洗涤并加以干燥，得小标题化合物(1.11g)。

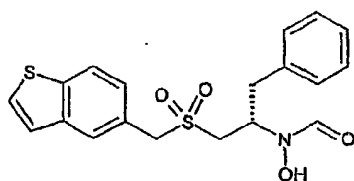
步骤 3: (S)-1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-3-苄氧基-2-(N-氟甲基氨基)丙烷 - 室温、搅拌下，用 N,N-二异丙基乙胺(0.8ml)和溴乙腈(0.12ml)处理
20 (S)-1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-3-苄氧基-2-氨基丙烷盐酸盐(0.64g)在乙腈(10ml)中的悬浮液。回流所得溶液 16 小时，冷却，蒸发。残留物用碳酸氢钠饱和溶液处理，以 MDC 萃取(两次)。干燥(MgSO₄)合并的萃取物，蒸发。层析残留物(硅胶，梯度洗脱液: 5-50% EtOAc/MDC)，得小标题化合物(0.64g)。

步骤 4: (S)-N-[1-苄氧基-3-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-2-丙基]羟胺 - 用 MCPBA (70%, 0.75g)处理(S)-1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-3-苄氧基-2-(N-氟甲基氨基)丙烷(0.63g)在 MDC (10ml)中的冰冷溶液，搅拌下温热混合物至室温。30 分钟后加入 10%硫代硫酸钠溶液(10ml)和碳酸氢钠饱和溶液(10ml)。10 分钟后分离水相，用 MDC 萃取。合并有机层，干燥(MgSO₄)，
25 蒸发。将残留物再溶于甲醇(20ml)，加入盐酸羟胺(2.1g)。60℃搅拌混合物
30 1.5 小时，冷却，蒸发。残留物用碳酸氢钠饱和溶液处理，以 MDC 萃取(两

次), 干燥(MgSO_4)合并的萃取物, 蒸发。层析残留物(硅胶, 梯度洗脱液 5-50% EtOAc/MDC), 得小标题化合物(0.4g)。

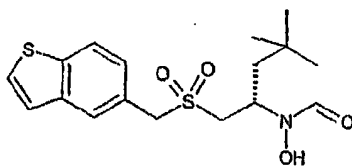
步骤 5: (S)-N-[1-苄氧基-3-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-2-丙基]-N-羟基甲酰胺 - 按照实施例 28 步骤 8 的方法将(S)-N-[1-苄氧基-3-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-2-丙基]胺(0.39g)转化为标题化合物(0.4g)。MS (+ve 离子 电喷雾) 420 (MH^+ , 32%), 237 (100%); ^1H NMR δ [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$], 8.45 和 8.95 (1H, 2s), 8.76 (1H, m), 7.22-8.11 (10H, m), 4.45-5.32 (5H, m), 3.18-3.83 (4H, m)。

实施例 30: (S)-N-[1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-3-苯基-2-丙基]-N-羟基甲酰胺



按照实施例 29 所述方法将(S)-2-(N-叔丁氧羰基氨基)-3-苯基丙醇转化为标题化合物。MS (+ve 离子 电喷雾) 390 (MH^+ , 25%), 412 (MNa^+ , 45%), 147 (100%); ^1H NMR δ [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$], 8.38 和 9.05 (1H, 2s), 8.88 (1H, bs), 7.27-8.19 (10H, m), 4.45-4.80 和 5.32 (3H, 2m), 3.05-3.95 (4H, m)。

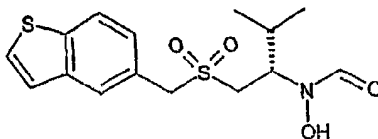
实施例 31: (S)-N-[1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-4,4-二甲基-2-戊基]-N-羟基甲酰胺



按照实施例 29 所述方法将(S)-2-(N-叔丁氧羰基氨基)-4,4-二甲基戊醇转化为标题化合物。MS (+ve 离子 电喷雾) 370 (MH^+ , 26%), 392 (MNa^+ , 81%), 147 (100%); ^1H NMR δ [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$], 8.79 (1H, bs), 8.11 和 8.32 (1H, 2s), 7.62-8.07 (5H, m), 4.37-4.65 和 5.15 (3H, 2m), 3.05-3.73 (2H, m), 1.43 和 1.95 (2H, 2m), 和 0.94 (9H, s)。

实施例 32: (S)-N-[1-苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基]-3-甲基-2-丁基]-N-羟基甲酰胺

5



步骤 1: 1-溴-3-甲基-丁烷-2-酮 - 向 3-甲基-2-丁酮(4.5g)在无水甲醇(35ml)中的冷溶液(0-5℃)内迅速加入溴(8.32g, 2.69 ml)。温度升高到 10℃, 并且在 10℃下维持 2 小时。加入水(16ml), 室温搅拌混合物过夜。反应混合物加水(16ml)稀释, 以乙醚(3 x 100 ml)萃取。合并乙醚层, 然后用 10% K_2CO_3 溶液(100ml)洗涤。干燥($CaCl_2$)有机层, 蒸发得到小标题化合物(5.14g)。

步骤 2: 1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺基)-3-甲基-丁烷-2-酮 - 在冰浴中冷却硫代乙酸 S-苯并[b]噻吩-5-基-甲基酯(6.91g)的甲醇(100ml)溶液, 用 1N NaOH (31.1ml)处理, 之后立刻用 1-溴-3-甲基-丁烷-2-酮(5.15g)处理。然后室温搅拌反应混合物 3 小时。蒸除甲醇, 将油状残留物分配到水(100ml)和乙醚(100ml)中。干燥($MgSO_4$)有机层, 蒸发。然后层析反应混合物粗品(硅胶, 梯度洗脱液: 0-8%乙醚/石油醚), 得白色固体小标题化合物(5.58g)。

步骤 3: 1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺基)-3-甲基-丁烷-2-醇 - 滴加 1M 硼烷的 THF 溶液(7.6ml)处理 1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺基)-3-甲基-丁烷-2-酮(2g)的 THF (25ml)溶液。室温搅拌反应混合物过夜。加入甲醇(5ml), 层析反应混合物粗品(硅胶, 梯度洗脱液: 0-5%乙醚/石油醚), 得白色固体小标题化合物(1.62g)。

步骤 4: 1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-3-甲基-丁烷-2-醇 - 用 MCPBA (100%, 0.34g)处理 1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺基)-3-甲基-丁烷-2-醇(2.3g)的干燥 MDC (30ml)溶液。室温搅拌反应混合物过夜, 然后加 EtOAc (50ml)稀释, 用硫代亚硫酸钠饱和水溶液、碳酸氢钠饱和水溶液顺序洗涤。干燥($MgSO_4$)有机层, 蒸发并进行层析(硅胶, 梯度洗脱液: 5-70%乙醚/石油醚), 得白色固体小标题化合物(1.7g)。

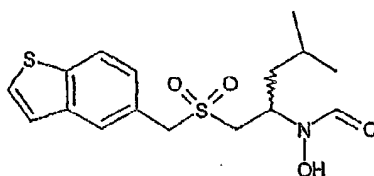
步骤 5: (E)-[1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-3-甲基丁烯] - 1-(苯并[b]

噻吩-5-基-甲磺酰基)-3-甲基-丁烷-2-醇(0.3g)的无水 THF (30ml)溶液用三苯膦(0.22g)和偶氮二羧酸二乙酯(0.145g, 0.13ml)处理。室温搅拌反应混合物过夜。浓缩后层析反应混合物粗品(硅胶, 梯度洗脱液: 3-30%乙醚/石油醚), 得油状小标题化合物(0.52g)。

- 5 步骤 6: N-[1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-3-甲基-2-丁基]羟胺 - 用羟胺(50 wt%水溶液, 5ml)处理(E)-[1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-3-甲基丁烯(0.52g)的无水 THF (15ml)溶液, 室温搅拌 3 小时。然后蒸除过量的溶剂, 将残留物分配到 EtOAc 和水之间。干燥(MgSO₄)有机层, 蒸发, 层析(硅胶, 梯度洗脱液: 3-100%乙醚/石油醚, 接着 1%甲醇/乙醚)得到白色固体小标题化合物(50mg)。

- 15 步骤 7: (S)-N-[1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-3-甲基-2-丁基]-N-羟基甲酰胺 - N-[1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-3-甲基-2-丁基]羟胺(45mg)用甲酸(0.75ml)和乙酐(0.25ml)处理, 室温搅拌 3 小时。蒸发反应混合物至干, 溶于甲醇, 接着加入 K₂CO₃ (85mg)。室温搅拌 3 小时后, 蒸发反应混合物至干, 然后再溶于水(20ml)中, 用 1N HCl 酸化至 pH 6。生成的沉淀物用 EtOAc 萃取, 干燥(MgSO₄), 蒸发得到外消旋化合物粗品, 进而利用手性制备 HPLC (Chiralpak AD, 无梯度洗脱, 乙醇/己烷 50:50, 235nm)分离为单一对映体。收集流动慢的组分, 得到白色固体标题化合物(13.5mg), ee 94%。MS 电喷雾(+ve 离子) 342.1 (M+H⁺); ¹H NMR δ (MeOH-d₄), 8.34 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.63 (1H, d, J=5.6Hz), 7.43 (1H, d, J=8.4Hz), 7.40 (1H, d, J=5.6Hz), 4.59-4.47 (2H, m), 3.90-3.85 (1H, m), 3.69-3.63 (1H, m), 3.53-3.52 (1H, m), 2.0-1.96 (1H, m)和 0.97-0.87 (6H, m)。

- 25 实施例 33: N-[1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-4-甲基-2-戊基]-N-羟基甲酰胺



- 30 步骤 1: 1-溴-4-甲基-戊烷-2-酮 - 向 4-甲基-2-戊酮(2g)在无水甲醇(5ml)中的冷溶液(0-5℃)内迅速加入溴(3.03g, 0.978 ml)。温度升温至 10℃, 并且

在 10℃下维持 30 分钟，然后在室温下搅拌 15 分钟。加入水(30ml)之后，用乙醚(3 x 25ml)萃取反应混合物。合并乙醚层，然后用 NaHCO₃ 饱和溶液洗涤，并且干燥(MgSO₄)有机层，蒸发得到小标题化合物(3g)。

5 **步骤 2：1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲硫基)-4-甲基-戊烷-2-酮** - 在冰浴中冷却硫代乙酸 S-苯并[b]噻吩-5-基-甲基酯(2.5g)的甲醇(40ml)溶液，顺序用 1N NaOH (31.1ml)、1-溴-4-甲基-戊烷-2-酮(2.01g)处理。然后室温搅拌反应混合物 3 小时。蒸除甲醇，将油状残留物分配到水(100ml)和乙醚(100ml)中。干燥(MgSO₄)有机层，层析(硅胶，梯度洗脱液：0-4%乙醚/石油醚)得小标题化合物(2.98g)。

10 **步骤 3：1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲硫基)-4-甲基戊烷-2-酮肟** - 1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲硫基)-4-甲基-戊烷-2-酮(0.32g)的甲苯(5ml)溶液用 NaOAc·3H₂O (0.31g)和 NH₂OH·HCl (0.16g)处理，回流 3 小时。然后蒸发反应混合物至干，将粗产物分配到水和 EtOAc 中。干燥(MgSO₄)有机层，浓缩并进行层析(硅胶，梯度洗脱液：2-30%乙醚/石油醚)，得白色固体小标题化合物(0.3g)。

15 **步骤 4：N-[1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲硫基)-4-甲基-2-戊基]羟胺** - 用 NaBH₃CN (0.2g)处理 1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲硫基)-4-甲基-戊烷-2-酮肟(0.21g)在乙酸/甲醇(1:1, 4ml)中的溶液。然后室温搅拌反应混合物过夜。蒸发反应混合物至干，层析(硅胶，梯度洗脱液：5-70%乙醚/石油醚)得小标题化合物(0.18g)。

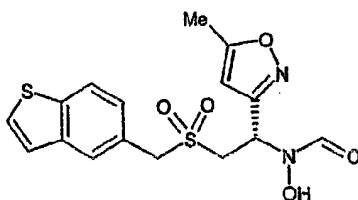
20 **步骤 5：N-[1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲硫基)-4-甲基-2-戊基]-N-羟基甲酰胺** - N-[1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲硫基)-4-甲基-戊基]羟胺(0.13g)用甲酸(2.1ml)和乙酐(0.9ml)处理，室温搅拌 3 小时。蒸发反应混合物至干，再溶于甲醇(3l)，接着加入 K₂CO₃ (90mg)。室温搅拌 1 小时后，再次蒸发反应混合物至干，然后再溶于水(20ml)中，用 1N HCl 酸化至 pH 6。用 EtOAc 萃取，干燥
25 (MgSO₄)，蒸发得到油状小标题化合物(0.1g)。

步骤 6：N-[1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-4-甲基-2-戊基]-N-羟基甲酰胺 - N-[1-(苯并[b]噻吩-5-基-甲硫基)-4-甲基-2-戊基]-N-羟基甲酰胺(0.09g)在干燥 MDC (6ml)中的溶液用 MCPBA (70%, 0.13g)处理。室温搅拌反应混合物 2 小时，然后加 EtOAc (50ml)稀释，顺序用 Na₂S₂O₃ 饱和水溶液、碳酸
30 氢钠饱和水溶液洗涤。干燥(MgSO₄)有机层，蒸发并进行层析(硅胶，梯度洗脱液 5-100%乙醚/石油醚，接着 1-5%甲醇/乙醚)，分离出的产物进一步用

制备 HPLC 纯化, 得到固体标题化合物(3.8mg)。MS 电喷雾(+ve 离子) 378.3 (M+H⁺), 394 (MH⁺ + NH₃); ¹H NMR δ (MeOH-d₄), 8.31 (1H, s), 7.96-7.92 (2H, m), 7.64-7.61 (1H, m), 7.45-7.38 (2H, m), 4.80-4.50 (2H, m), 3.63-3.53 (1H, m), 3.33-3.30 (1H, m), 1.79-1.71 (1H, m), 1.52-1.49 (1H, m), 1.28-1.19 (1H, m), 0.91-0.89 (3H, d, J=10Hz)和 0.82-0.79 (3H, d, J=10Hz)。

实施例 34: (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(5-甲基-异噁唑-3-基)-乙基]-N-羟基甲酰胺

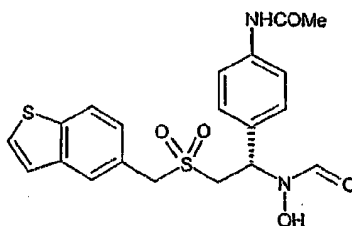
10



2-溴-1-(5-甲基-异噁唑-3-基)-乙酮以 5-甲基异噁唑-3-羧酸为原料按照实施例 19 步骤 1 和 2 的类似方法制备, 然后再用实施例 6 步骤 1-6 所述方法转化标题化合物。MS 电喷雾(+ve 离子) 381 (MH⁺), MS 电喷雾(-ve 离子) 379 (M-H⁻); ¹H NMR δ (CD₃OD), 8.47-7.38 (6H, 芳香质子+CHO 旋转异构体), 6.17-6.11 和 5.65-5.48 (2H, 2 x m), 4.58 (2H, m), 4.03-3.69 (2H, m), 2.41 (3H, s)。

实施例 35: (S)-N-[1-(4-乙酰氨基苯基)-2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺

25

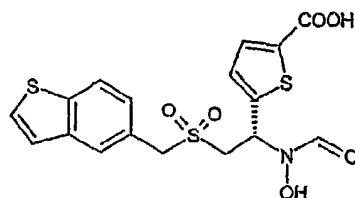


步骤 1: 1-(4-乙酰氨基苯基)-2-溴乙酮 - 在乙酸乙酯(30ml)中加热回流 4-乙酰氨基乙酮(2.00g)与溴化铜(4.28g)共计 2.5 小时。冷却后通过活性炭过滤反应混合物, 然后蒸发, 再溶于乙酸乙酯(18ml), 并且通过硅胶再次过滤。蒸发滤液得到油状小标题化合物(0.32g)。

步骤 2: (S)-N-[1-(4-乙酰氨基苯基)-2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺

基]-N-羟基甲酰胺 - 使用实施例 6, 步骤 1-6 中描述方法将 1-(4-乙酰氨基苯基)-2-溴乙酮转化为标题化合物。外消旋产物利用制备手性 HPLC (Chiralpak AD 250mm x 20mm 内径, 乙醇) 分离成各种异构体组分。收集流动慢的组分, 得到白色固体标题化合物(0.019g)。MS 电喷雾(+ve 离子) 443.2 (MH⁺), 455.2 (MH⁺ + Na), MS 电喷雾(-ve 离子) 431.1 (M-H⁻), ¹H NMR δ (DMSO-d₆), 9.97 + 9.76 (1H, s x2, 旋转异构体), 8.25-7.34 (10H, m, 芳香质子 + CHO 旋转异构体), 6.87 + 5.47 (1H, s x2, 旋转异构体), 4.09 (2H, m), 3.99-3.61 (2H, m, 旋转异构体), 2.03 (3H, s)。手性纯度: 96.3%ee。

10 实施例 36: (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(5-羧基噻吩-2-基)乙基]-N-羟基甲酰胺

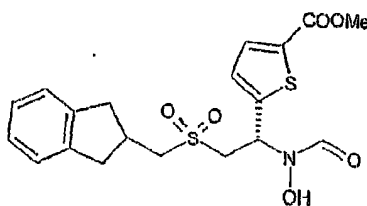


15

60℃ 搅拌含有催化量铁屑的 5-乙酰基噻吩-2-羧酸甲酯(2.68g)的四氯化碳(20 ml)溶液, 20 分钟内滴加溴(0.75 ml)的甲醇(10 ml)溶液处理。进一步搅拌 3 小时后, 减压除去挥发性成分, 得深红色固体 2-溴-1-(5-甲氧基羰基噻吩-2-基)-乙酮, 进而用实施例 6 步骤 1-6 中描述的方法转化为标题化合物的甲基酯。将此酯(47mg)的 THF (0.5 ml)溶液用硫化钠九水合物(77mg, 3 equiv)的水(2 ml)溶液处理, 在氩气氛围中室温搅拌 2 小时。用 EtOAc 稀释反应混合物, 继而用 2M HCl 溶液酸化。水洗有机层, 干燥, 蒸发, 得标题化合物(36mg), 为松脆泡沫物。MS 电喷雾(-ve 离子) 424 (M-H⁻); 380, 319. ¹H NMR δ (CD₃OD): 8.27 (1H, s), 8.00-7.3 (6H, 芳香质子), 7.15 (1H, s), 6.25 和 5.83 (1H, br d, 旋转异构体), 4.56 (2H, s), 4.1 和 3.9 (2H, m)。

25

实施例 37: (S)-N-[2-(2,3-二氢茚-2-基甲磺酰基)-1-(5-甲氧基羰基噻吩-2-基)乙基]-N-羟基甲酰胺

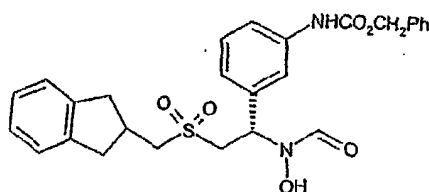


30

按照实施例 6 步骤 1-6 中描述的方法, 使 2-乙酰硫基甲基-2,3-二氢化茛与 2-溴-1-(5-甲氧基羰基噻吩-2-基)-乙酮(参照实施例 36 制备)反应, 得苍白色固体标题化合物(24mg)。MS 电喷雾(-ve 离子) 422 (M-H⁻); 845 (2M-H⁻); 845 (2M-H⁻)。¹H NMR δ (CDCl₃): 8.17 和 8.42 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=2Hz), 7.18 (4H, 重叠峰), 7.10 (1H, d, J=2Hz), 6.25 和 5.72 (1H, d, 旋转异构体), 3.88 (3H, s), 3.2 (6H, 重叠多峰), 2.85 (3H, 重叠多峰)。

实施例 38: (S)-N-[2-(2,3-二氢化茛-2-基甲磺酰基)-1-(3-苄氧基羰基氨基苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺

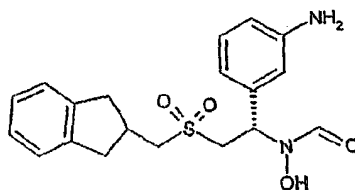
10



采用文献方法(Synthesis, 1974, 44)制备 3-苄氧基羰基氨基-苯甲酸, 进而按照实施例 19, 步骤 1 和 2 的方法转化成 2-溴-1-(3-苄氧基羰基氨基苯基)-乙酮。然后按照实施例 6 步骤 1-6 的方法, 由 2-溴-1-(3-苄氧基羰基氨基苯基)乙酮和 2-乙酰硫基甲基-2,3-二氢化茛制得白色固体标题化合物。MS 电喷雾(+ve 离子) 531 (MNa⁺); 509 (MH⁺)。¹H NMR δ (DMSO-d₆): 9.82 (1H, s), 8.30 (1H, s), 7.58 (1H, br s), 7.1-7.4 (13H), 5.84 和 5.49 (1H, br s, 旋转异构体), 5.15(2H, s), 4.02 (1H, br m), 3.66 (1H, br m), 3.3 (2H, 遮掩), 3.11 (2H, 重叠多峰), 2.89 (1H, m), 2.73 (2H, 重叠多峰)。

实施例 39: (S)-N-[2-(2,3-二氢化茛-2-基甲磺酰基)-1-(3-氨基苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺

25



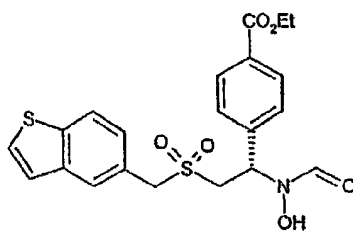
用 5%钯-碳处理(S)-N-[2-(2,3-二氢化茛-2-基-甲磺酰基)-1-(3-苄氧基羰基氨基苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺(40mg)的甲醇(10 ml)溶液, 在室温下常压氢化 4 小时。然后滤去催化剂, 换以新鲜催化剂, 再氢化过夜。通过硅藻

土过滤再次滤去催化剂，蒸发滤液，得黄色固体标题化合物。¹H NMR δ (CDCl₃): 8.14 和 8.42 (1H, s), 7.1 (5H), 6.70 (2H, m), 6.59 (1H, m), 5.33 和 5.90 (1H, br m, 旋转异构体), 4.11 (1H, br m), 3.90 (1H, br m), 3.2 (5H, 重叠多峰), 2.82 (2H, 重叠多峰)。

5

实施例 40: (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(4-乙氧基羰基苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺

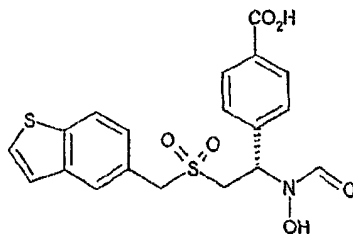
10



搅拌下，用溴(0.51 ml)处理 4-乙酰基苯甲酸乙酯(1.92g)在四氯化碳(20 ml)中的溶液，40℃加热至反应被引发为止。然后移去加热源，进一步搅拌混合物 1 小时。除去溶剂得粗产物，层析(硅胶，10% EtOAc/己烷)后得白色固体 4-(2-溴乙酰基)-苯甲酸乙酯(2.04g)。按照实施例 6，步骤 1-6 所述方法，将 4-(2-溴乙酰基)-苯甲酸乙酯转化为标题化合物，为白色固体。MS 电喷雾(+ve 离子) 470 (MNa⁺); (-ve 离子) 446 (M-H)。¹H NMR δ (DMSO-d₆): 9.92 (1H, br s), 8.31 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=8.3Hz), 7.95 (2H, d, J=8.3Hz), 7.88 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=5.5Hz), 7.58 (2H, br d), 7.49 (1H, d, J=5.5Hz), 7.37 (1H, dd, J=8.3 和 1.5 Hz), 5.68 和 5.98 (1H, br m, 旋转异构体), 4.66 (2H, s), 4.32 (2H, q), 4.03 (1H, br d), 3.74 (1H, br d), 1.32 (3H, t)。

实施例 41: (S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(4-羧基苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺

30

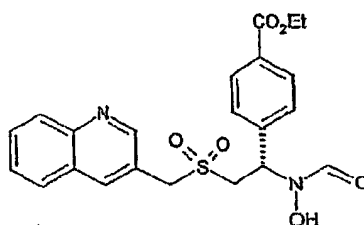


按照实施例 36 所述方法用硫化钠处理(S)-N-[2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺

酰基)-1-(4-乙基)-N-羟基甲酰胺(实施例 40), 得白色固体标题化合物。MS 电喷雾(-ve 离子) 418 (M-H), 357. ¹H NMR δ(DMSO-d₆, 353°K): 8.27 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=8.0Hz), 7.91 (2H, d, J=8.3Hz), 7.88 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=5.5Hz), 7.51 (2H, d, J=8.3Hz), 7.44 (1H, d, J=5.5Hz), 7.35 (1H, dd, J=8.0 和 1.0Hz), 5.75 (1H, br m), 4.61 (2H, s), 4.00 (1H, dd, J=14.8 和 8.3Hz), 3.72 (1H, dd, J=14.8 和 4.6Hz)。

实施例 42: (S)-N-[2-(3-喹啉基甲磺酰基)-1-(4-乙氧基羰基苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺

10

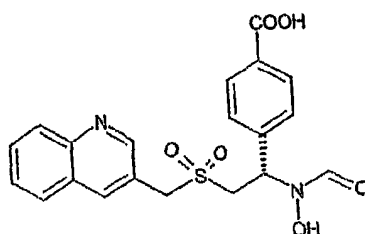


将 4-(2-溴乙酰基)苯甲酸乙酯(如实施例 40 所述制备)和 3-乙酰硫基甲基喹啉按照实施例 6, 步骤 1-6 所述方法转化为标题化合物, 其中只是在按步骤 2 所述用硼烷-二甲基硫醚还原后, 将反应物用 2M HCl 猝灭, 搅拌 1 小时。所得标题化合物为松散泡沫体。MS 电喷雾(+ve 离子) 443 (MH⁺)。 ¹H NMR δ(CDCl₃): 9.27 (1H, br s), 8.73 (1H, s), 8.35 和 8.50 (1H, s), 8.27 (2H, d), 8.00 (3H, 重叠多峰), 7.79 (1H, dd), 7.46 (2H, d), 5.57 和 6.18 (1H, br), 4.73 (2H, s), 4.35 (1H, 遮掩), 4.35 (2H, q), 3.43 和 3.59 (1H, br d), 1.37 (3H, t)。

20

实施例 43: (S)-N-[2-(3-喹啉基甲磺酰基)-1-(4-羧基苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺

25



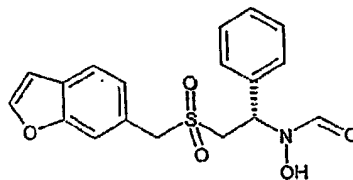
类似实施例 36 所述方法, 用硫化钠水溶液处理(S)-N-[2-(3-喹啉基甲磺酰基)-1-(4-乙氧基羰基苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺(实施例 42), 并且使用磷酸

30

盐缓冲液(pH=6.0)替代 2M HCl 酸化反应混合物, 从而得到白色固体标题化合物。MS 电喷雾(+ve 离子) 415 (MH^+); (-ve 离子) 413 ($M-H$), 352. 1H NMR δ (DMSO- d_6 , 353°K): 8.91(1H, d, $J=2Hz$), 8.42 (1H, d, $J=2Hz$), 8.30 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J=8.0Hz$), 8.00 (1H, d, $J=8.0Hz$), 7.92 (2H, d, $J=8.4Hz$), 7.82 (1H, dd, $J=8.0$ 和 $8.0Hz$), 7.66 (1H, dd, $J=8.0$ 和 $8.0Hz$), 7.54 (2H, d, $J=8.4Hz$), 5.81 (1H, br s), 4.79 (2H, s), 4.11 (1H, dd, $J=14.7$ 和 $8.3Hz$), 3.84 (1H, dd, $J=14.7$ 和 $4.4Hz$)。

实施例 44: (S)-N-[1-苯基-2-(苯并[b]呋喃-6-基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺

10

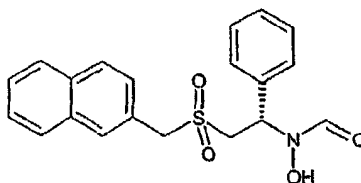


标题化合物以 6-溴甲基苯并[b]呋喃为原料用实施例 24 的方法制备。为除去 4-苯并呋喃基异构体, 最后用制备 HPLC 法提纯。MS (+ve 离子电喷雾) 741 (M_2Na^+ , 18%), 和 131 (100%); 1H NMR δ (CD_3OD): 8.3 (1H, s), 7.9 (1H, d, $J=2Hz$), 7.3-7.6 (8H, m), 6.9 (1H, d, $J=2Hz$), 5.4 和 6.0 (1H, 2m), 4.5 (2H, s), 和 3.6 和 4.1 (2H, 2m)。

20

实施例 45: (S)-N-[1-苯基-2-(2-萘基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺

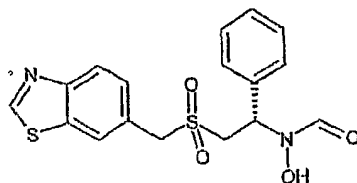
25



标题化合物以 2-乙酰硫基甲基萘为原料用实施例 26 的方法制备。MS (+ve 离子电喷雾) 370 (MH^+ , 32%), 和 433 (100%); 1H NMR δ (CD_3OD): 8.3 (1H, s), 7.8-8.0 (4H, m), 7.3-7.6 (8H, m), 5.4 和 6.0 (1H, 2m), 4.6 (2H, s), 以及 3.6 和 4.1 (2H, 2m)。

实施例 46 : (S)-N-[1-苯基-2-(苯并噻唑-6-基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺

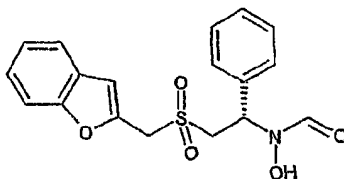
5



标题化合物以 6-氯甲基苯并噻唑为原料用实施例 24 的方法制备。MS (+ve 离子电喷雾) 377 (MH^+ , 38%), 和 148 (100%); 1H NMR δ ($CDCl_3$): 9.0 (1H, bs), 8.0-8.5 (3H, m), 7.3-7.7 (6H, m), 5.4 和 6.0 (1H, 2m), 以及 3.2-4.6 (4H, m)。

实施例 47: (S)-N-[1-苯基-2-(苯并呋喃-2-基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺

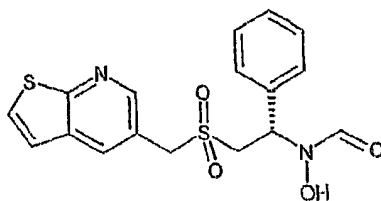
15



标题化合物以 2-溴甲基苯并[b]呋喃(J. H. Musser 等, J. Med. Chem., 1987,30,400)为原料用实施例 24 的方法制备。MS (+ve 离子电喷雾) 741 (M_2Na^+ , 15%), 和 131 (100%); 1H NMR δ (CD_3OD): 8.3 (1H, s), 7.2-7.7 (9H, m), 6.9 (1H, s), 5.5 和 6.1 (1H, 2m), 4.7 (2H, s), 以及 3.7 和 4.2 (2H, 2m)。

实施例 48: (S)-N-[1-苯基-2-(5-噻吩并[2,3-b]吡啶基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺

30



步骤 1: (S)-1-苯基-2-(5-噻吩并[2,3-b]吡啶基甲磺基)乙醇和(R)-2-苯基-

2-(5-噻吩并[2,3-b]吡啶基甲硫基)乙醇 - 向 5-乙酰硫基甲基噻吩并[2,3-b]噻啉(0.9g)/甲醇(10 ml)中加入氢氧化钠水溶液(2.1ml, 2M)。15 分钟后加入(S)-苯基环氧乙烷(0.5 ml)，再经 15 分钟后将溶液分配到氯化铵水溶液和乙醚之间。干燥(MgSO₄)有机层，蒸发并层析残留物(硅胶，梯度洗脱液: 25-100%乙酸乙酯/己烷)，得到两种标题化合物的 1:1 混合物(0.82g)。¹H NMR δ (CDCl₃) 8.4 和 8.5 (1H, 2d, J=2Hz), 7.9 和 8.0 (1H, 2d, J=2Hz), 7.5 (1H, m), 7.2-7.3 (6H, m), 4.8 (0.5H, m), 3.7-3.9 (4H, m), 和 2.7 (1.5H, m)。

步骤 2 : (S)-N-[2-(5-噻吩并[2,3-b]吡啶基甲硫基)-1-苯基乙基]-N,O-双-叔丁氧基羰基羟胺 - 氩气氛下，将(S)-1-苯基-2-(5-噻吩并[2,3]吡啶甲硫基)乙醇与(R)-2-苯基-2-(5-噻吩并[2,3]吡啶基甲硫基)乙醇的混合物(0.82g) 在甲苯(15 ml)中用 N,O-双-叔丁氧基羰基-羟胺(1.0g)和 1,1'-偶氮二(N,N-二甲基甲酰胺) (0.9g)处理。冷却到 0℃后，滴加三丁基膦(1.3 ml)，然后温热反应物到室温。1.5 小时后蒸发反应物，并且层析残留物(硅胶，梯度洗脱液: 25-50%乙酸乙酯/己烷)，得到树脂状小标题化合物(1.3g)。MS(+ve 离子电喷雾) 517(MH⁺,15%),和 284 (100%)。

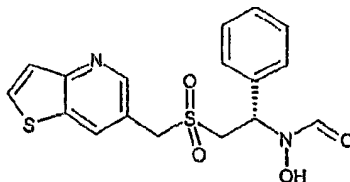
步骤 3: (S)-N-[2-(5-噻吩并[2,3-b]吡啶基甲磺酰基)-1-苯基乙基]-N,O-双-叔丁氧基羰基-羟胺 - 0℃下，(S)-N-[2-(5-噻吩并[2,3-b]吡啶基甲硫基)-1-苯基乙基]-N,O-双-叔丁氧基羰基羟胺(1.3g)在二氯甲烷(20 ml)中用 MCPBA (65% 纯度, 1.3g)处理。30 分钟后，反应物用含 1%亚硫酸钠的饱和碳酸氢钠溶液洗涤。蒸发有机层，层析(硅胶,梯度洗脱液: 25-100%乙酸乙酯/己烷)，得泡沫状小标题化合物(0.42g)。MS (+ve 离子 电喷雾) 349 (MH⁺-2Boc, 57%), 和 393 (100%)。

步骤 4: (S)-N-[1-苯基-2-(5-噻吩并[2,3-b]吡啶基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺 - 用三氟乙酸(3 ml)处理(S)-N-[2-(5-噻吩并[2,3-b]吡啶基甲磺酰基)-1-苯基乙基]-N,O-双-叔丁氧基羰基-羟胺(0.42g)在二氯甲烷(8 ml)中的溶液。30 分钟后，蒸发溶液，再溶于甲酸(10 ml)，加入乙酐(3 ml)。又经 1.5 小时后再次蒸发溶液，并且再度溶于甲醇(10 ml)。然后加入碳酸钾(0.3g)，15 分钟后加入水，用盐酸调 pH 至 7。乙酸乙酯萃取，层析(硅胶,梯度洗脱液: 50-100%乙酸乙酯/己烷)，经乙醚研制后得到固体标题化合物(90mg)。MS (+ve 离子电喷雾) 377 (MH⁺,55%)和 148(100%); ¹H NMR δ (CD₃OD), 8.6 (1H,m), 8.3 (2H, m), 7.8 (1H,d,J=6Hz), 7.4-7.6 (6H, m), 5.6 和 6.1 (1H, 2m), 4.7 (2H, s),

以及 3.7 和 4.2 (2H, 2m)。

实施例 49: (S)-N-[1-苯基-2-(6-噻吩并[3,2-b]吡啶基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺

5



10 **步骤 1: (S)-1-苯基-2-(6-噻吩并[3,2-b]吡啶基甲磺基)乙醇和(R)-2-苯基-2-(6-噻吩并[3,2-b]吡啶基甲磺基)乙醇** - 向 6-乙酰磺基甲基噻吩并[3,2-b]吡啶(0.7g)/甲醇(10 ml)中加入氢氧化钠水溶液(1.6 ml, 2M)。室温反应 15 分钟后, 加入(S)-苯基环氧乙烷(0.4 ml), 再过 15 分钟后将溶液分配到氯化铵饱和水溶液和乙醚之间。干燥(MgSO₄)有机层, 蒸发并且层析残留物(硅胶, 梯度洗脱液: 25-100%乙酸乙酯/己烷), 得两种小标题化合物的 1:1 混合物(0.53g)。¹H NMR δ(CDCl₃) 8.5 和 8.6 (1H, 2d, J=2Hz), 8.0 和 8.1 (1H, 2d, J=2Hz), 7.7 (1H, m), 7.5 (1H, m), 7.2-7.3 (5H, m), 4.8 (0.5H, m), 3.7-3.9 (3.5H, m), 和 2.7 (1.5H, m)。

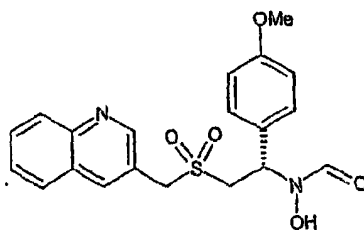
20 **步骤 2: (S)-N-[2-(6-噻吩并[3,2-b]吡啶基甲磺基)-1-苯基乙基]-N,O-双-叔丁氧基羰基羟胺** - 在氩气氛围中, 将(S)-1-苯基-2-(6-噻吩并[3,2-b]吡啶基甲磺基)乙醇与(R)-2-苯基-2-(6-噻吩并[3,2-b]吡啶基甲磺基)乙醇之混合物(0.53g)在甲苯(10ml)中用 N,O-双-叔丁氧基羰基-羟胺(0.65g)和 1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺) (0.6g)处理。冷却到 0℃后, 滴加三丁基膦(0.85 ml), 温热反应物到室温。1.5 小时后蒸发反应物, 进而层析残留物(硅胶, 梯度洗脱液: 25-75%乙酸乙酯/己烷), 得到树胶状小标题化合物(0.76g)。MS (+ve 离子电喷雾) 517 (MH⁺, 25%), 和 148(100%)。

30 **步骤 3: (S)-N-[2-(6-噻吩并[3,2-b]吡啶基甲磺酰基)-1-苯基乙基]-N,O-双-叔丁氧基羰基-羟胺** - 0℃下, (S)-N-[2-(6-噻吩并[3,2-b]吡啶基甲磺基)-1-苯基乙基]-N,O-双-叔丁氧基羰基羟胺(0.76g)在二氯甲烷(20 ml)中用 MCPBA (65%纯度, 0.75g)处理。30 分钟后, 用含 1%亚硫酸钠的碳酸氢钠饱和水溶液洗涤反应物。蒸发有机层并进行层析(硅胶, 梯度洗脱液: 50-100%乙酸乙

酯/己烷), 得到泡沫状小标题化合物(0.42g)。MS (+ve 离子 电喷雾) 349 ($MH^+ - 2Boc$, 57%), 和 393 (100%)。

步骤 4: (S)-N-[1-苯基-2-(6-噻吩并[3,2-b]吡啶基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺 - 用三氟乙酸(3 ml)处理(S)-N-[2-(6-噻吩并[3,2-b]吡啶基甲磺酰基)-1-苯基乙基]-N,O-双-叔丁氧基羰基-羟胺(0.42g)在二氯甲烷(8 ml)中的溶液。30 分钟后, 蒸发溶液, 再溶于甲酸(10 ml), 加入乙醚(3 ml)。又过 1.5 小时后再次蒸发溶液, 并且再度溶于甲醇(10 ml)。然后加入碳酸钾(0.3g), 15 分钟后加入水, 用盐酸调 pH 至 7。乙酸乙酯萃取, 层析(硅胶, 梯度洗脱液: 0-5% 甲醇/乙酸乙酯), 经乙醚研制后得到固体标题化合物(65mg)。MS (+ve 离子 电喷雾) 377 (MH^+ , 58%)和 148(100%); 1H NMR δ (CD_3OD), 8.6 (1H, m), 8.5 (1H, m), 8.3 (1H, m), 8.1 (1H, d, $J=6Hz$), 7.5 (1H, d, $J=6Hz$), 7.4-7.6 (5H, m), 5.6 和 6.1 (1H, 2m), 4.6 (2H, s), 以及 3.7 和 4.2 (2H, 2m)。

实施例 50: (S)-N-[1-(4-甲氧基苯基)-2-(3-噻啉基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺



20

步骤 1: (S)-2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙醇 - (S)-2-甲基-CBS-氧氮硼杂茂啉(50 ml, 1M 甲苯溶液)和硼烷-二甲基硫醚配合物(11ml, 2M 甲苯溶液)在氩气氮下混合 15 分钟。然后冷却反应物到 $-30^\circ C$, 大约 20 分钟内逐滴加入 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙醇(11.45g)的甲苯(30 ml)溶液, 维持反应温度 $<-20^\circ C$ 。1 小时后小心加入甲醇(30ml), 随即有氢气逸出。温热反应到室温, 蒸发, 然后再与甲苯(30 ml)一同蒸发。加 EtOAc 稀释残留物, 用稀盐酸和碳酸氢钠饱和溶液洗涤。蒸发 EtOAc 并且层析(硅胶, 梯度洗脱液: 5-45% EtOAc/己烷), 得小标题产物(10.61g)。 1H NMR δ ($CDCl_3$), 7.24 (2H, d, $J=8.2Hz$), 6.9 (2H, d, $J=8.2Hz$), 4.9 (1H, m), 3.8 (3H, s), 3.58-3.5 (2H, m)。

30

步骤 2: (S)-1-(4-甲氧基苯基)-2-(3-噻啉基甲磺基)乙醇和(R)-2-(4-甲氧基

苯基)-2-(3-噻啉基甲硫基)乙醇 - 向 3-乙酰硫基甲基噻啉(1g)/甲醇(10 ml)中加入甲醇钠(0.25g)。室温反应 15 分钟后, 加入(S)-2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙醇(1g)的甲醇(10ml)溶液, 6 小时后, 将溶液分配到碳酸氢钠饱和水溶液和 EtOAc 之间。有机层用饱和盐水溶液洗涤, 分离, 干燥(MgSO₄), 之后蒸发并且层析(硅胶, 梯度洗脱液: 20-100%乙醚/石油醚, 随后 EtOAc/石油醚 50-80%), 得小标题化合物 - (S)-1-(4-甲氧基苯基)-2-(3-噻啉基甲硫基)乙醇(1.05g) [¹H NMR δ(CDCl₃), 8.84 (1H, d, J=2Hz), 8.08 (1H, d, J=8.8Hz), 8 (1H, d, J=2Hz), 7.77 (1H, dd, J=8 和 1.2Hz), 7.68 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.23 (2H, d, J=6.4Hz), 6.86 (2H, d, J=6.4Hz), 4.75 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.78 (3H, s) 2.9 (1H, brs) 2.75 (2H, m)], 和(R)-2-(4-甲氧基苯基)-2-(3-噻啉基甲硫基)乙醇(0.326g) [¹H NMR δ (CDCl₃), 8.71 (1H, d, J=1.9Hz), 8.04 (1H, d, J=8.4Hz), 7.87 (1H, d, J=1.9Hz), 7.73-7.5 (3H, m), 7.21 (2H, d, J=6.7Hz), 6.82 (2H, d, J=6.7Hz), 3.86-3.6 (8H, m)和 2.82 (1H, brs)]。

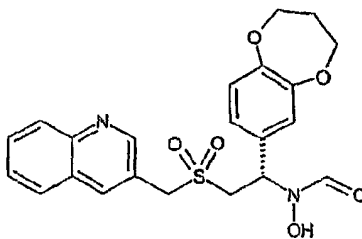
步骤 3: (S)-N-[1-(4-甲氧基苯基)-2-(3-噻啉基甲硫基)乙基]-N,O-双-叔丁氧基羰基羟胺 - 氩气氛下, 在 THF/甲苯(20ml, 1:1)中混合(S)-1-(4-甲氧基苯基)-2-(3-噻啉基甲硫基)乙醇(1g)与(R)-2-(4-甲氧基苯基)-2-(3-噻啉基甲硫基)乙醇(0.3g), 用 N,O-双-叔丁氧基羰基羟胺(2.8g)和 1,1'-偶氮二(N,N-二甲基甲酰胺) (1.72g)处理。冷却到 0℃后, 通过注射器迅速加入三丁基磷(2.46 ml), 然后温热反应物到室温。4 小时后加水(10 ml)猝灭反应, 用 EtOAc 稀释, 并用盐水洗涤。通过硅胶短柱过滤后, 蒸发 EtOAc 层, 层析残留物(硅胶, 梯度洗脱液: 20-100%乙醚/石油醚)得泡沫状小标题化合物(1.045g)。

步骤 4: (S)-N-[1-(4-甲氧基苯基)-2-(3-噻啉基甲磺酰基)乙基]-N,O-双-叔丁氧基羰基-羟胺 - 0℃下, (S)-N-[1-(4-甲氧基苯基)-2-(3-噻啉基甲硫基)乙基]-N,O-双-叔丁氧基羰基羟胺(1.045g)在 EtOAc (15 ml)中用 MCPBA (65% 纯度, 1.026g)处理。15 分钟后加二甲基硫醚(2 ml)终止反应, 用 EtOAc 稀释, 继以碳酸氢钠饱和溶液洗涤。蒸发 EtOAc 层, 层析(硅胶, 梯度洗脱液: 30-100%乙醚/石油醚, 然后 80%乙醚/EtOAc), 得到泡沫状小标题化合物(0.65g)。

步骤 5: (S)-N-[1-(4-甲氧基苯基)-2-(3-噻啉基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺 - 将(S)-N-[1-(4-甲氧基苯基)-2-(3-噻啉基甲磺酰基)乙基]-N,O-双-叔丁氧基羰基-羟胺(0.614g)溶于 90% TFA/水(10 ml)中, 放置 2 小时。加入甲苯(30

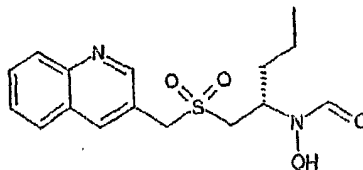
ml), 蒸发反应物, 再与甲苯(2 x 30 ml)一起蒸发, 然后溶解在 EtOAc 中, 用碳酸氢钠饱和溶液处理至 EtOAc 层呈中性。蒸发有机层, 进而再溶于乙酰与甲酸的混合液(15 ml, 1:3, 预混合 10 分钟)中。2 小时后将反应物与甲苯(3 x 30 ml)一起蒸发, 乙醚研制, 再度溶于甲醇(10 ml)。30 分钟后, 蒸发溶液, 再与甲苯/甲醇(3 x 20 ml)一起蒸发。将含有一半粗残留物的部分通过制备 HPLC 提纯, 以含 0.1% TFA 的水/乙腈梯度液洗脱, 得到标题化合物的 TFA 盐(0.088g)。MS 电喷雾(+ve 离子) 401(MH⁺), 801 (2MH⁺); MS 电喷雾(-ve 离子) 399 (M-H⁻), 799 (2M-H⁻); ¹H NMR δ (CD₃OD), 9.1 (1H, br s), 8.85 (1H, br s), 8.33 (1H, br d), 8.14 (2H, d, J=8.9Hz), 8.02 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.39 (2H, br m), 6.92 (2H, d, J=8.9Hz), 6.12-6.05 和 5.62-5.5 (1H, br m x2, 旋转异构体), 4.77 (2H, s), 4.46-4.12 和 3.89-3.6 (2H, br AB x 2, 旋转异构体)以及 3.77 (3H, s)。

实施例 51: (S)-N-[1-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂萘-7-基)-2-(3-喹啉基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺



利用实施例 50 步骤 1-5 的方法将 2-溴-1-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂萘-7-基)乙酮转化为标题化合物。最后的纯化采用色谱法进行(硅胶, 梯度洗脱液: 10-50% EtOAc/石油醚)。MS 电喷雾(+ve 离子) 443 (MH⁺), 885 (2MH⁺); MS 电喷雾(-ve 离子) 441 (M-H⁻), 883 (2M-H⁻); ¹H NMR δ [CD₃OD], 8.88 (1H, br s), 8.39 (1H, br s), 8.3 (1H, br s), 8.03 (1H, d, J=8.4Hz), 7.93 (1H, d, J=8Hz), 7.8 (1H, m), 7.6 (1H, m), 7.1-6.9 (3H, m), 6.01 和 5.48 (1H, br m x2, 旋转异构体), 4.65 (2H, s), 4.3-3.5 (6H, m), 2.2-2.1 (2H, m)。

实施例 52: (S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-2-戊基]-N-羟基甲酰胺



步骤 5: (S)-2-氨基-1-(3-噻啉基甲磺酰基)戊烷二盐酸盐 - 室温下, 用 4M 氯化氢的二噁烷溶液(10 ml)处理(S)-2-(N-叔丁氧基羰基氨基)-1-(3-噻啉基甲磺酰基)戊烷(0.83g)在 MDC (15 ml)中的搅拌溶液。1.5 小时后蒸发混合物, 得到小标题化合物(0.77g)。MS (APCI +ve 离子) 293 (MH⁺), ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 9.04 (1H, m), 8.64 (1H, m), 8.24 (3H, 宽单峰), 8.15 (2H, m), 7.86 (1H, t, J=8Hz), 7.76 (1H, t, J=8Hz), 5.01 (2H, s), 3.4-3.77 (3H, m), 1.7 (2H, m), 1.38 (2H, m), 0.87 (3H, t, J=7.3Hz)。

步骤 6: (S)-2- (N-氟基甲基氨基)-1-(3-噻啉基甲磺酰基)戊烷 - 回流(S)-2-氨基-1-(3-噻啉基甲磺酰基)戊烷二盐酸盐(0.76g)、溴乙腈(0.35ml)和 N-乙基二异丙基胺(1.44ml)在乙腈(15 ml)中的混合物共计 16 小时, 冷却, 蒸发。将残留物分配到 MDC (15 ml)和碳酸氢钠饱和溶液(15 ml)之间。收集有机相, 水相用 MDC (15 ml)反萃取。合并 MDC 相, 干燥(MgSO₄)并蒸发。。残留物通过快速色谱层析(硅胶, 梯度洗脱液: 70-100% EtOAc/己烷), 得小标题化合物(0.5g)。MS (APCI +ve 离子) 354 (MNa⁺); ¹H NMR δ (CDCl₃): 8.9 (1H, m), 8.3(1H, d, J=2Hz), 8.14 (1H,d, J=8Hz), 7.87 (1H, d, J=8Hz), 7.78 (1H, t, J=8Hz), 7.64 (1H, t, J=8Hz), 4.53 (2H, s), 3.68 (2H, m), 3.41 (1H, m), 3.0 (2H, m), 2.03 (1H, m), 1.2-1.7 (4H, m), 0.93 (3H, t, J=7.3Hz)。

步骤 7: (S)-N-[1- (3-噻啉基甲磺酰基)-2-戊基]羟胺 - 搅拌下, 用 3-氯过苯甲酸纯品(281mg)处理(S)-2-(N-氟基甲基氨基)-1-(3-噻啉基甲磺酰基)戊烷(269mg)在 MDC (10 ml)中的冷却溶液。45 分钟后, 顺序加入 10%硫代硫酸钠溶液(5 ml)、碳酸氢钠饱和溶液(5ml)猝灭反应物。5 分钟后收集有机层, 水层用 MDC (5 ml)反萃取。合并 MDC 相, 干燥(MgSO₄), 蒸发。残留物再溶于甲醇(10 ml), 用盐酸羟胺(1.12g)处理, 60℃加热 1.5 小时。蒸发冷却后的溶液, 然后重溶于水(5 ml)和碳酸氢钠饱和溶液(5ml)中。经 MDC(2x5 ml)萃取后, 合并萃取物, 干燥(MgSO₄), 蒸发。残留物通过快速色谱层析(硅胶, 梯度洗脱液: 1-4% 甲醇/MDC), 得小标题化合物(71mg)。MS (APCI +ve 离子) 309 (MH⁺); ¹H NMR δ (CDCl₃): 8.9 (1H, m), 8.3 (1H, d, J=2Hz), 8.14 (1H, d, J=8Hz), 7.85 (1H, d, J=8Hz), 7.75 (1H, t, J=8Hz), 7.6 (1H, t, J=8Hz), 5.59 (1H, 宽峰), 4.97 (1H, s), 4.5 (2H, m), 3.4 (2H, m), 2.96 (1H, m), 1.2-1.8 (4H, m), 0.92 (3H, t, J=7.3Hz)。

步骤 8: (S)-N-[1-(3-噻啉基甲磺酰基)-2-戊基]-N-羟基甲酰胺 - 将(S)-N-

步骤1: (S)-2-N-叔丁氧基羰基氨基戊醇 - 参照M. Ho等人方法(Tet. Lett. 1993, 34(41), 6513), 将(S)-2-N-叔丁氧基羰基氨基戊酸(6.2g)转化为小标题化合物(5.6g)。¹H NMR δ (CDCl₃): 4.64 (1H, s), 3.45-3.78 (3H, m), 2.61 (1H, s), 1.3-1.52 (13H, m), 0.93 (3H, t, J=7.5Hz)。

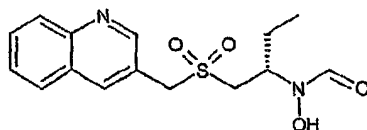
- 5 步骤2: 硫代乙酸(S)-2-N-叔丁氧基羰基氨基戊基酯 - 滴加偶氮二羧酸二异丙酯(10.65ml)处理三苯膦(14.2g)的 THF (150 ml)冰冷溶液, 搅拌30分钟。逐滴加入(S)-2-N-叔丁氧基羰基氨基戊醇(5.5g)和硫代乙酸(3.86 ml)在 THF (20 ml)中的溶液。温热反应到室温保持过夜, 然后蒸发。残留物用己烷(500 ml)萃取, 蒸发, 通过快速色谱层析(硅胶, 梯度洗脱液: 50-100% MDC/
- 10 己烷, 然后 5% EtOAc/MDC), 得小标题化合物(6.3g)。MS (APCI +ve 离子) 284 (MNa⁺); ¹H NMR δ (CDCl₃): 4.43 (1H, 宽双峰), 3.73 (1H, m), 2.93-3.14 (2H, m), 2.35 (3H, s), 1.18-1.51 (13H, m), 0.91 (3H, t, J=7.3Hz),

- 步骤3: (S)-2-(N-叔丁氧基羰基氨基)-1-(3-噻啉基甲硫基)戊烷 - 室温下搅拌硫代乙酸(S)-2-N-叔丁氧基羰基氨基戊基酯 A(1.15g)和 3-氯甲基噻啉盐
- 15 酸盐(0.86g)在甲醇(60 ml)中的混合物, 滴加 1M 氢氧化钠(8.47 ml)进行处理, 搅拌4小时。蒸发混合物至少量体积, 加碳酸氢钠饱和溶液(10ml)稀释。待用 MDC (2x20 ml)萃取后, 干燥(MgSO₄)合并的萃取液, 蒸发。残留物通过快速色谱层析(硅胶, 梯度洗脱液: 15-40% EtOAc/MDC), 得小标题化合物(1.4g)。MS (APCI +ve 离子) 383 (MNa⁺); ¹H NMR δ (CDCl₃): 8.9 (1H, m),
- 20 8.1 (2H, m), 7.79 (1 H, d, J=8 Hz), 7.69 (1H, t, J=8Hz), 7.51 (1H, t, J=8Hz), 4.45 (1H, 宽双峰), 3.92 (2H, s), 3.83 (1H, m), 2.53 (2H, d, J=6Hz), 1.2-1.6 (13H, m), 0.9 (3H, t, J=7.5Hz)。

- 步骤4: (S)-2-(N-叔丁氧基羰基氨基)-1-(3-噻啉基甲磺酰基)戊烷 - 用 50% 3-氯过苯甲酸(2.63g)处理(S)-2-(N-叔丁氧基羰基氨基)-1-(3-噻啉基甲硫基)
- 25 戊烷(1.37g)在 MDC (30 ml)中的冰冷溶液, 搅拌混合物1小时。反应混合物依次加 10%硫代硫酸钠溶液(10 ml)和碳酸氢钠饱和溶液(10 ml)猝灭。5分钟后, 收集有机相, 干燥(MgSO₄)并且蒸发。残留物通过快速色谱层析(硅胶; 梯度洗脱液: 60-90% EtOAc/己烷), 得小标题化合物(0.85g)。MS (APCI +ve 离子) 415 (MNa⁺); ¹H NMR δ (CDCl₃): 8.9 (1H, m), 8.3 (2H, d, J=2Hz), 8.1 (1H
- 30 d, J=8 Hz), 7.77 (1H, t, J=8Hz), 7.58 (1H, t, J=8Hz), 4.85 (1H, 宽峰), 4.5 (2H, m), 4.1 (1H, m), 3.0-3.3 (2H, m), 1.2-1.8 (13H, m), 0.9 (3H, t, J=7.5Hz)。

[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-2-戊基]羟胺(68mg)溶于乙醚(2ml)与甲酸(6 ml)的预混合液中, 放置过夜。蒸发反应物, 然后与氯仿(2x5 ml)一起蒸发。将残留物溶于甲醇(5ml), 用碳酸钾(152mg)处理, 搅拌 45 分钟, 然后蒸发。将残留物再溶于水(5ml)中, 用 1M 盐酸调 pH 至 7。在用 MDC (2x 5ml)萃取后合并萃
 5 取液, 干燥(MgSO₄), 蒸发。层析残留物(酸洗硅胶, 梯度洗脱液: 0-70% EtOAc/MDC), 得标题化合物(71mg)。MS (APCI +ve 离子) 337 (MH⁺); ¹H NMR δ [(CD₃)₂CO] 8.9 (1H, m), 8.8 和 8.3 (1H, 2xs 旋转异构体), 8.77 和 8.4 (1H, 2xs 旋转异构体), 8.25 (1H, m), 7.95 (1H, m), 7.85 (1H, d, J=8Hz), 7.66 (1H, t, J=8Hz), 7.49 (1H, t, J=8Hz), 4.85 和 4.2 (1H, 2xs 旋转异构体) 3.05-3.66 (2H, m),
 10 m), 1.15-1.85 (4H, m), 0.77 (3H, t, J=7.3Hz)。

实施例 53: (S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-2-丁基]-N-羟基甲酰胺



15

步骤 1: (S)-2-N-叔丁氧羰基氨基丁醇 - 按照 M. Ho 等人方法(Tet. Lett. 1993, 34(41), 6513), 将(S)-2-N-叔丁氧羰基氨基丁酸(8.22g)转化为小标题化合物(7.5g)。 ¹H NMR δ(CDCl₃): 4.65 (1H, s), 3.44-3.76, (3H, m), 2.60 (1H, s), 1.3-1.55 (11H, m), 0.93 (3H, t, J=7.5Hz)。

20 步骤 2: 硫代乙酸(S)-2-N-叔丁氧羰基氨基丁基酯 - 如实施例 52 步骤 2 所述, 将(S)-2-N-叔丁氧羰基氨基丁醇(7.45g)转化为小标题化合物(6.68g)。MS (APCI +ve 离子) 265 (MNH₄⁺); ¹H NMR δ(CDCl₃): 4.45 (1H, 宽双峰), 3.64 (1H, m), 2.93-3.17 (2H, m), 2.35 (3H, s), 1.44 (9H, m), 1.26 (2H, m), 0.94 (3H, t, J=7Hz)。

25 步骤 3: (S)-2-(N-叔丁氧基羰基氨基)-1-(3-喹啉基甲磺基)丁烷 - 如实施例 52 步骤 3 所述, 将硫代乙酸(S)-2-N-叔丁氧羰基氨基丁基酯(1.09g)转化为小标题化合物(1.06g)。MS (APCI +ve 离子) 369 (MNa⁺); ¹H NMR δ(CDCl₃): 8.9 (1H, m), 8.1 (2H, d, J=2Hz), 7.8 (1H, d, J=8Hz), 7.69 (1H, t, J=8Hz), 7.54 (1H, t, J=8Hz), 4.4 (1H, 宽单峰), 3.92 (2H, s), 3.73 (1H, m), 2.53 (2H, d, J=6Hz),
 30 1.2-1.6 (11H, m), 0.91 (3H, t, J=7.5Hz)。

步骤 4: (S)-2-(N-叔丁氧基羰基氨基)-1-(3-喹啉基甲磺酰基)丁烷 - 如实

施例 52 步骤 4 所述, 将(S)-2-(N-叔丁氧羰基氨基)-1-(3-喹啉基甲硫基)丁烷(1.05g)转化为小标题化合物(0.73g)。MS (APCI +ve 离子) 401 (MNa⁺); ¹H NMR δ(CDCl₃): 8.93 (1H, m), 8.33 (2H, m), 8.13 (1H, d, J=8 Hz), 7.77 (1H, t, J=8Hz), 7.59 (1 H, t, J=8Hz), 4.83 (1H, 宽峰), 4.5 (2H, m), 4.05 (1H, m), 3.0-3.3 (2H, m), 1.6-1.9 (2H, m), 1.47 (9H, s), 0.97 (3H, t, J=7.5Hz)。

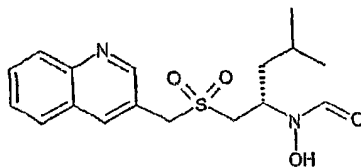
5 步骤 5: (S)-2-氨基-1-(3-喹啉基甲磺酰基)丁烷二盐酸盐 - 如实施例 52 步骤 5 所述, 将(S)-2-(N-叔丁氧羰基氨基)-1-(3-喹啉基甲磺酰基)丁烷(0.72g)转化为小标题化合物(0.67g): MS (APCI +ve 离子) 279 (MH⁺), ¹H NMR δ(DMSO-d₆): 9.1 (1H, m), 8.75 (2H, m), 8.34 (3H, 宽单峰), 8.2 (2H, m), 7.97 (1H, t, J=8Hz), 7.8 (1H, t, J=8Hz), 5.05 (2H, s), 3.41-3.73 (3H, m), 1.76 (2H, m), 0.95 (3H, t, J=7.3Hz)。

步骤 6: (S)-2-(N-氟甲基氨基)-1-(3-喹啉基甲磺酰基)丁烷 - 如实施例 52 步骤 6 所述, 将(S)-2-氨基-1-(3-喹啉基甲磺酰基)丁烷二盐酸盐(0.61g)转化为小标题化合物(0.48g)。MS (APCI +ve 离子) 318 (MH⁺); ¹H NMR δ(CDCl₃): 8.91 (1H, m), 8.31 (1H, d, J=2Hz) 8.14 (1H, d, J=8Hz), 7.87 (1H, d, J=8Hz), 7.78 (1H, t, J=8Hz), 7.61 (1H, t, J=8Hz), 4.54 (2H, s), 3.68 (2H, m), 3.38 (1H, m), 3.0 (2H, m), 2.07 (1H, m), 1.5-1.73 (2H, m), 0.91 (3H, t, J=7.3Hz)。

步骤 7: (S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-2-丁基]羟胺 - 如实施例 52 步骤 7 所述, 将(S)-2-(N-氟甲基氨基)-1-(3-喹啉基甲磺酰基)丁烷(436mg)转化为小标题化合物(46mg)。MS (APCI +ve 离子) 295 (MH⁺); ¹H NMR δ(CDCl₃): 8.91 (1H, m), 8.32 (1H, d, J=2Hz), 8.13 (1H, d, J=8 Hz), 7.86 (1H, d, J=8Hz), 7.79 (1H, t, J=8Hz), 7.61 (1H, t, J=8Hz), 5.64 (1H, 宽峰), 4.68 (1H, s), 4.52 (2H, m), 3.4 (2H, m), 2.89 (1H, m), 1.4-1.8 (2H, m), 0.96 (3H, t, J=7.3Hz)。

步骤 8: (S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-2-丁基]-N-羟基甲酰胺 - 如实施例 52 步骤 8 所述, 将(S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-2-丁基]羟胺(82mg)转化为标题化合物(46mg)。MS (APCI +ve 离子) 323 (MH⁺); ¹H NMR δ [(CD₃)₂CO] 8.8 (1H, s), 8.75 和 8.32 (1H, 2xs 旋转异构体), 8.65 和 8.5 (1H, 2xs 旋转异构体), 8.33 (1H, m), 7.95 (1H, m), 7.67 (1H, t, J=8Hz), 7.5 (1H, t, J=8Hz), 4.77 和 4.14 (1H, 2xs 旋转异构体) 4.52 (2H, m), 3.05-3.66 (2H, m), 1.5-1.8 (2H, m), 0.77 (3H, t, J=7.3Hz)。

实施例 54:(S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-4-甲基-2-戊基]-N-羟基甲酰胺



5

步骤 1: 硫代乙酸(S)-2-N-叔丁氧羰基氨基-4-甲基戊基酯 - 如实施例 52 步骤 2 所述, 将(S)-2-N-叔丁氧羰基氨基-4-甲基戊醇(10.08g)转化为小标题化合物(6.68g): ^1H NMR δ (CDCl_3): 4.39 (1H, 宽双峰), 3.83 (1H, m), 2.93-3.18 (2H, m), 2.35 (3H, s), 1.44 (9H, m), 1.28 (3H, m), 0.9 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$)。

10 步骤 2: (S)-2-(N-叔丁氧羰基氨基)-4-甲基-1-(3-喹啉基甲磺基)戊烷 - 如实施例 52 步骤 3 所述, 将硫代乙酸(S)-2-N-叔丁氧羰基氨基-4-甲基戊基酯(1.42g)转化为小标题化合物(1.4g)。MS (电喷雾+ve 离子) 375 (MH^+); ^1H NMR δ (CDCl_3): 8.87 (1H, m), 8.22 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.0 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.73 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.59 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 3.96 (2H, s), 3.65 (1H, m), 2.41 (2H, m), 1.15-1.6 (12H, m), 0.81 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$)。

20 步骤 3: (S)-2-(N-叔丁氧羰基氨基)-4-甲基-1-(3-喹啉基甲磺酰基)戊烷 - 如实施例 52 步骤 4 所述, 将(S)-2-(N-叔丁氧羰基氨基)-4-甲基-1-(3-喹啉基甲磺基)戊烷(1.24g)转化为小标题化合物(1.07g)。 ^1H NMR δ (CDCl_3): 8.94 (1H, m), 8.34 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.76 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.59 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.78 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 4.53 (2H, m), 4.20 (1H, m), 2.95-3.35 (2H, m), 1.42-1.78 (3H, m), 1.47 (9H, s), 0.92 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$)。

25 步骤 4: (S)-2-氨基-4-甲基-1-(3-喹啉基甲磺酰基)戊烷二盐酸盐 - 如实施例 52 步骤 5 所述, 将(S)-2-(N-叔丁氧羰基氨基)-4-甲基-1-(3-喹啉基甲磺酰基)戊烷(1.05g)转化为小标题化合物(0.9g): MS (APCI +ve 离子) 307 (MH^+); ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$): 9.07 (1H, m), 8.68 (1H, m), 8.33 (3H, 宽单峰), 8.17 (2H, m), 7.94 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.77 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 5.04 (2H, s), 3.63 (3H, m), 1.8 (3H, m), 0.85 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$)。

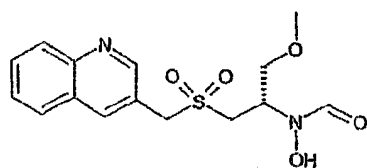
30 步骤 5: (S)-2-(N-氟甲基氨基)-4-甲基-1-(3-喹啉基甲磺酰基)戊烷 - 如实施例 52 步骤 6 所述, 将(S)-2-氨基-4-甲基-1-(3-喹啉基甲磺酰基)戊烷二盐酸盐(0.89g)转化为小标题化合物(0.76g)。MS (APCI +ve 离子) 346 (MH^+); ^1H

NMR δ (CDCl_3): 8.91 (1H, m), 8.31 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.78 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.63 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.54 (2H, s), 3.68 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.01 (2H, m), 1.9 (1H, m), 1.22-1.7 (3H, m), 0.91 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$)。

- 5 **步骤 6: (S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-4-甲基-2-戊基]羟胺** - 如实施例 52 步骤 7 所述, 将(S)-2- (N-氰甲基氨基)-4-甲基-1-(3-喹啉基甲磺酰基)戊烷 (359mg)转化为小标题化合物(104mg)。MS (APCI +ve 离子) 323 (MH^+); ^1H NMR δ (CDCl_3): 8.91 (1H, m), 8.32 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.79 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.61 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 5.2-5.8 (1H, 宽峰), 10 5.08 (1H, s), 4.52 (2H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 2.85 (1H, m), 1.2-1.8 (3H, m), 0.91 (6H, m)。

- 步骤 7: (S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-4-甲基-2-戊基]-N-氰基甲酰胺**- 如实施例 52 步骤 8 所述, 将(S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-4-甲基-2-戊基]羟胺 (104mg)转化为标题化合物 (51mg)。MS (APCI +ve 离子) 351 (MH^+); ^1H NMR δ [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$] 8.8, 8.25 和 7.95 (5H, 3xm, 旋转异构体), 7.85 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.66 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.51 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.97 和 4.27 (1H, 2xs 旋转异构体), 4.55 (2H, m), 3.05-3.7 (2H, m), 1.2-1.8 (3H, m), 0.77 (3H, m)。
- 15

- 实施例 55: (S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-甲氧基-2-丙基]-N 羟基甲酰胺**
- 20 胺



- 25 **步骤 1: (R)-2-N-叔丁氧羰基氨基-3-甲氧基丙醇**- 按照 M. Ho 等人方法 (Tet. Lett. 1993, 34 (41), 6513), 将(S)-2-N-叔丁氧羰基氨基-3-甲氧基丙酸 (2.96g)转化为小标题化合物(2.04g)。 ^1H NMR δ (CDCl_3): 5.15 (1H, s), 3.45-4.2 (6H, m), 3.36 (3H, s), 2.71 (1H, s), 1.45 (9H, m)。

- 步骤 2: 硫代乙酸(S)-2-N-叔丁氧羰基氨基-3-甲氧基丙基酯** - 滴加偶氮二羧酸二异丙酯(3.9ml)处理三苯膦(5.19g)在 THF (80ml)中的冰冷溶液, 搅拌 30 分钟。逐滴加入(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-甲氧基丙醇(2.03g)和硫代乙
- 30

酸(1.4ml)在 THF (20ml)中的溶液。温热反应到室温保持过夜，然后蒸发。残留物用己烷(500ml)萃取，蒸发并且通过快速色谱法层析(硅胶，梯度洗脱液：40-60% EtOAc/己烷)，得到小标题化合物(1.06g)。MS (APCI +ve 离子) 286 (MNa⁺); ¹H NMR δ (CDCl₃): 4.9 (1H,宽峰), 3.87 (1H, m), 3.42 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.08 (2H, m), 2.35 (3H, s), 1.44 (9H, s)。

步骤 3: (S)-2-(N-叔丁氧羰基氨基)-1-(3-喹啉基甲硫基)-3-甲氧基丙烷 - 室温、搅拌下，滴加 1M 氢氧化钠(7.98ml)处理硫代乙酸(S)-2-N-叔丁氧羰基氨基-3-甲氧基丙基酯(1.05g)和 3-氯甲基喹啉盐酸盐(0.81g)在甲醇(50ml)中的混合物，搅拌 4 小时。蒸发混合物到少量体积，加碳酸氢钠饱和溶液(10ml)稀释。用 MDC (2x20ml)萃取后，合并萃取物，干燥(MgSO₄)，蒸发。残留物通过快速色谱层析(硅胶，梯度洗脱液：15-30% EtOAc/MDC)，得小标题化合物(0.9g)。MS (APCI +ve 离子) 363 (MH⁺); ¹H NMR δ (CDCl₃): 8.9 (1H, m), 8.1 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=8Hz), 7.69 (1H, t, J=8Hz), 7.51 (1H, t, J=8Hz), 4.95 (1H, 宽双峰), 3.91 (3H, m), 3.4,3.61 (2H, 2xm), 3.32 (3H, s), 2.59 (2H, m), 1.46 (9H, s)。

步骤 4: (S)-2-(N-叔丁氧羰基氨基)-1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-甲氧基丙烷 - 用 50% 3-氯过苯甲酸(1.72g)处理(S)-2-(N-叔丁氧羰基氨基)-1-(3-喹啉基甲硫基)-3-甲氧基丙烷(0.9g)在 MDC (30ml)中的冰冷溶液，搅拌混合物 30 分钟。反应混合物顺序加 10%硫代硫酸钠(10ml)、碳酸氢钠饱和溶液(10ml)猝灭。5 分钟后收集有机相，干燥(MgSO₄)并且蒸发。残留物通过快速色谱层析(硅胶，梯度洗脱液：1-4% MeOH/MDC)，得小标题化合物(0.74g)。MS (APCI +ve 离子) 395 (MH⁺); ¹H NMR δ (CDCl₃): 8.92 (1H, m), 8.36 (1H, d, J=2Hz), 8.13 (1H, d, J=8Hz), 7.82 (1H, d, J=8Hz), 7.75 (1H, t, J=8Hz), 7.58 (1H, t, J=8Hz), 5.2 (1H,宽峰), 4.55 (2H, m), 4.3 (1H, m), 3.7-3.5 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.24 (2H, d, J=6.3Hz), 1.48 (9H, s)。

步骤 5: (S)-2-氨基-1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-甲氧基丙烷二盐酸盐 - 室温下，4M 氯化氢的二噁烷溶液(10ml)处理(S)-2-(N-叔丁氧羰基氨基)-1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-甲氧基丙烷 (0.74g)在 MDC (10ml)中的搅拌溶液，1 小时后蒸发混合物，得小标题化合物(0.69g)。MS (APCI +ve 离子) 295 (MH⁺); ¹H NMR δ (DMSO-d₆): 9.06 (1H, m), 8.69 (1H, m), 8.32 (3H, 宽单峰), 8.18 (2H, m), 7.91 (1H, t, J=8Hz), 7.77 (1H, t, J=8Hz), 5.05 (2H, m), 3.91 (1H, m),

3.63 (2H, m), 3.32 (3H, s)。

步骤 6: (S)-2-(N-氰甲基氨基)-1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-甲氧基丙烷 - 回流由(S)-2-氨基-1-(3-喹啉基甲磺酰基)戊烷二盐酸盐(0.69g)、溴乙腈(0.3ml)和 N-乙基二异丙基胺(1.29ml)及乙腈(20ml)组成的混合物共计 16h, 冷却, 5 蒸发。将残留物分配到 MDC (20ml)和碳酸氢钠饱和水溶液(20ml)之间。合并有机相, 水相用 MDC (10ml)反萃取。干燥(MgSO₄)合并的有机相, 蒸发。残留物通过快速色谱层析(硅胶, 梯度洗脱液: 70-100% EtOAc/己烷), 得小标题化合物(0.52g)。MS (APCI +ve 离子) 334 (MH⁺); ¹H NMR δ (CDCl₃): 8.9 (1H, m), 8.3 (1H, d, J=2Hz), 8.14 (1H, d, J=8Hz), 7.87 (1H, d, J=8Hz), 7.78 (1H, t, J=8Hz), 7.62 (1H, t, J=8Hz), 4.55 (2H, s), 3.7 (2H, m), 3.0-3.65 (5H, m), 3.34 (3H, s), 2.23 (1H, m)。

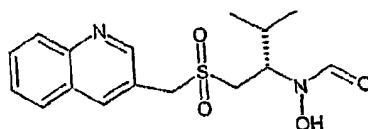
步骤 7: (S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-甲氧基-2-丙基] 羟胺 - 搅拌 (S)-2-(N-氰基甲基氨基)-1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-甲氧基丙烷(323mg)在 MDC (10ml)中的冰冷溶液, 用 70% 3-氯过苯甲酸(478mg)处理。45 分钟后先后 15 用 10%硫代硫酸钠(5ml)和饱和碳酸氢钠(5ml)猝灭反应物。5 分钟后收集有机层, 水层用 MDC (10ml)反萃取。合并 MDC 相, 干燥(MgSO₄), 蒸发。将残留物溶于甲醇(10ml), 用盐酸羟胺(1.3g)处理, 60℃加热 1.5 小时。蒸发冷却后的溶液, 然后再溶于水(10ml)和饱和碳酸氢钠溶液(10ml)中。经 MDC (2x5ml)萃取后, 干燥(MgSO₄)合并的萃取物, 蒸发。残留物通过快速 20 色谱层析(硅胶, 梯度洗脱液: 2-8%甲醇/MDC), 得小标题化合物(200mg)。MS (APCI +ve 离子) 311 (MH⁺); ¹H NMR δ (CDCl₃): 8.9 (1H, m), 8.32 (1H, d, J=2Hz), 8.13 (1H, d, J=8 Hz), 7.85 (1H, d, J=8Hz), 7.77 (1H, t, J=8Hz), 7.6 (1H, t, J=8Hz), 5.25 (1H, 宽峰), 4.54 (2H, m), 3.71 (1H, m), 3.57 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.0 (1H, m)。

25 步骤 8: (S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-甲氧基-2-丙基]-N-羟基甲酰胺 - 将(S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-甲氧基-2-丙基] 羟胺(195mg)溶于乙醚(1ml)与甲酸(3ml)的预混合溶液中, 放置过夜。蒸发反应物, 然后与二氯甲烷(2x5ml)一起再度蒸发。将残留物再度溶于甲醇(5ml), 用碳酸钾(260mg)处理, 搅拌 15 分钟, 然后蒸发。将残留物重新溶于水(5ml), 用 1M 盐酸调 pH 至 7。 30 经 MDC (2x5ml)萃取后, 干燥(MgSO₄)合并的萃取物, 蒸发。层析残留物(酸洗硅胶, 梯度洗脱液: 2-5% MeOH/MDC)得到标题化合物(122mg)。MS

(APCI +ve 离子) 339(MH⁺); ¹H NMR δ [(CD₃)₂CO] 8.93 (1H, m), 8.8 和 8.3 (1H, 2xs 旋转异构体), 8.3 和 7.95 (1H, 2xs 旋转异构体), 8.3 (1H, m), 7.95 (1H, m), 7.85 (1H, d, J=8Hz), 7.66 (1H, t, J=8Hz), 7.51 (1H, t, J=8Hz), 5.05 和 4.4 (1H, 2xs 旋转异构体), 4.6 (2H, m), 3.1-3.65 (4H, m), 3.2 (3H, s)。

5

实施例 56:(S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-甲基-2-丁基]-N-羟基甲酰胺



10

步骤 1: 1-溴-3-甲基丁-2-酮 - 以 3-甲基丁-2-酮为原料按实施例 32 步骤 1 所述制备。

步骤 2: 1-溴-3-甲基丁-2-醇 - 在冰浴中冷却 1-溴-3-甲基丁-2-酮(3.5g) 在干燥 THF (30ml)中的溶液, 滴加 1M 硼烷的 THF 溶液(30ml)。然后室温 15 搅拌反应混合物 2 小时, 接着加入过量的碳酸氢钠饱和溶液。溶液然后用 EtOAc (2x)萃取, 再用水(2x)洗涤。干燥(MgSO₄) EtOAc 层, 蒸发得到油状小标题化合物(2.84g)。

步骤 3: 3-甲基-1-(3-喹啉基甲磺基)-丁-2-醇 - 3-乙酰磺基甲基喹啉 (2.1g)在干燥 MeOH (30ml)中的溶液用 0.5M NaOCH₃ 的 MeOH 溶液(20ml)处 20 理 30 分钟, 然后加入 1-溴-3-甲基丁-2-醇(1.5g)。室温搅拌反应混合物过夜。将反应混合物粗品吸附到硅胶上, 层析(硅胶, 梯度洗脱液: 3-12% EtOAc/石油醚), 得黄色固体小标题化合物(1.3g)。MS 电喷雾(+ve 离子) 262.29 (M+H⁺); ¹H NMR δ (DMSO-d₆), 8.88 (1H, d, J=2.4Hz), 8.22 (1H, d, J=2.4Hz), 8.01 (1H, d, J=8.4Hz), 7.80 (1H, d, J=8.4Hz), 7.74 (1H, t, J=8.4Hz), 7.67 (1H, t, J=8Hz), 4.65 (1H, b, s), 3.97 (2H, s), 4.05-4.00 (1H, m), 3.98 (2H, Abq), 2.52-2.39 (2H, m), 1.67-1.61 (1H, m), 0.78 (3H, d, J=6Hz), 0.77 (3H, d, J=6Hz)。

步骤 4:3-甲基-1-(3-喹啉基甲磺酰基)-丁-2-醇 - 冷却 3-甲基-1-(3-喹啉基甲磺基)-丁-2-醇(1.2g)在干燥 MDC (30ml)中的溶液到 0℃, 接着分批加入 MCPBA (65%) (2.31g), 0℃搅拌 30 分钟。反应混合物然后用 Na₂SO₃ (2g)在 30 100ml 饱和碳酸氢钠中的溶液(2x)洗涤, 接着用饱和碳酸钠(2x)洗涤。干燥 (MgSO₄) MDC 层, 进而吸附到硅胶上, 层析(硅胶, 梯度洗脱液: 10-100%

EtOAc/己烷), 得到黄色固体小标题化合物(0.5g)。MS 电喷雾(+ve 离子) 294 (M+H⁺), 310 (MH⁺ + NH₃), ¹H NMR δ (DMSO-d₆), 8.88 (1H, d, J=2.4Hz), 8.22 (1H, d, J=2.4Hz), 8.04 (1H, d, J=8.4Hz), 7.98 (1H, d, J=8.4Hz), 7.74 (1H, t, J=8.4Hz), 7.67 (1H, t, J=8Hz), 5.35 (1H, d, J=5.6Hz), 4.77 (2H, Abq), 3.91-3.86 (1H, m), 3.3-3.06 (2H, m), 1.75-1.67 (1H, m), 0.78 (3H, d, J=6Hz), 0.77 (3H, d, J=6Hz)。

步骤 5:(E)-1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-甲基丁-1-烯 - 将 3-甲基-1-(3-喹啉基甲磺酰基)-丁-2-醇(0.3g)在干燥 MDC (10ml)中用 Et₃N (1.42ml)处理。反应混合物然后冷却到 0℃, 接着逐滴加入甲磺酰氯(0.16ml)。0℃搅拌反应物 2 小时, 然后用饱和碳酸氢钠(2x)分配。干燥(MgSO₄) MDC 层, 进而吸附到硅胶上, 层析(硅胶, 梯度洗脱液: 5-55% EtOAc/己烷)得到白色固体小标题化合物(0.16g)。MS 电喷雾(+ve 离子) 275 (M+H⁺), ¹H NMR δ (DMSO-d₆), 8.81 (1H, d, J=2Hz), 8.31 (1H, d, J=2Hz), 8.04 (1H, d, J=8.4Hz), 7.98 (1H, d, J=8.4Hz), 7.74 (1H, t, J=8.4Hz), 7.67 (1H, t, J=8Hz), 6.55 (1H, d, J=16.4Hz), 6.41 (1H, m), 4.71 (2H, s), 2.45-2.41 (1H, m), 0.89 (6H, d, J=6.8Hz)。

步骤 6:N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-甲基-2-丁基]羟胺 - 用羟胺(50%wt. 水溶液, 2ml)处理(E)-1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-甲基丁-1-烯(0.16g)在干燥 THF (2ml)中的溶液, 室温搅拌 3h。蒸除过量的溶剂, 先后与甲苯、MeOH 一起共沸, 从而得到白色固体小标题化合物(110mg)。MS 电喷雾(+ve 离子) 309 (M+H⁺), ¹H NMR δ (DMSO-d₆), 8.89 (1H, d, J=2.4Hz), 8.4 (1H, d, J=2.4Hz), 8.05 (1H, d, J=8.4Hz), 8.02 (1H, d, J=8.4Hz), 7.81 (1H, t, J=7.2Hz), 7.67 (1H, t, J=7.2Hz), 7.34 (1H, s), 4.88-4.79 (2H, m), 3.16-3.09 (2H, m), 2.05-2.0 (1H, m), 0.89 (3H, d, J=6.8Hz), 0.59 (3H, d, J=6.8Hz)。

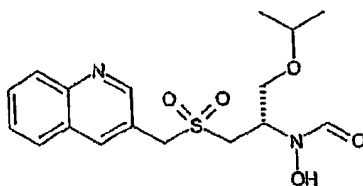
步骤 7: (S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-甲基-2-丁基]-N-羟基甲酰胺 - 用甲酸(2.5ml)和乙酐(0.75ml)处理 N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-甲基-2-丁基]羟胺(0.11g), 在室温下搅拌 2 小时。蒸发反应混合物至干, 再溶于甲醇, 之后加入 K₂CO₃ (0.24g)。室温搅拌 45 分钟后蒸除甲醇, 将残留物分配到 MDC 和水之间。干燥(MgSO₄) MDC 层, 蒸发得到外消旋混合物粗品, 进而利用制备 HPLC (chiralpak AD, 乙醇/己烷 25:75 无梯度洗脱, 235nm)分离成单一一对映体。收集流动慢的组分, 从而得到白色固体标题化合物(40mg)。手性纯度: 99.8%ee。MS 电喷雾(+ve 离子) 336 (M+H⁺), ¹H NMR δ (DMSO-d₆),

9.76 (1H, s), 8.4 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.06-8.00 (2H, m), 7.81 (1H, t, J=7.2Hz), 7.66 (1H, t, J=7.2Hz), 4.80-4.68 (2H, ABq), 3.99-3.95 (1H, m), 3.61-3.42 (1H, m), 3.42-3.34 (1H, m), 1.9-1.84 (1H, m), 0.94 (3H, d, J=6.8Hz), 0.88 (3H, d, J=6.8Hz)。

5

实施例 57: (S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-异丙氧基-2-丙基]-N-羟基甲酰胺

10



步骤 1:(S)-氮丙啶-1,2-二羧酸 1-叔丁基酯 2-甲基酯 - 将(S)-1-三苯甲基氮丙啶-2-羧酸甲酯(J. Baldwin, Tetrahedron 1993, 49(28), 6309) (39.89g)溶于氯仿(300ml), 在室温下搅拌。另将对甲苯磺酸(220.96g)溶于甲醇(400 ml), 缓慢加到上述溶液中, 在室温下搅拌 2.75h。蒸发反应混合物至最少体积, 分配到乙酸乙酯(500ml)和水(1300ml)之间。水层用乙酸乙酯(2 x 400 ml)洗涤。水层然后用碳酸氢钠中和, 再用二氯甲烷(4 x 300ml)和乙酸乙酯(2 x 300 ml)萃取。干燥(硫酸钠)合并的有机萃取物, 过滤, 立刻用二碳酸二叔丁酯(48.03g)和 DMAP (10mg)处理。蒸发反应物体积量至最少, 残留物通过层析提纯(硅胶, 梯度洗脱液: 0-40%乙醚/石油醚), 得小标题化合物(10.95g)。¹H NMR δ (CDCl₃): 3.77 (3H, s), 3.03 (1H, m), 2.53 (1H, m), 2.41 (1H, s), 1.45 (9H, s)。

步骤 2:(S)-2-N-叔丁氧羰基氨基-3-异丙氧基丙酸甲酯 - 将(S)-氮丙啶-1,2-二羧酸 1-叔丁基酯 2-甲酯(4.0g)溶于氯仿(59ml)和异丙醇(70 ml)中, 然后加入乙醚合三氟化硼(6 滴), 室温搅拌反应物过夜。进一步加入等量乙醚合三氟化硼(6 滴), 4 小时后再加入 4 滴。然后搅拌反应物过夜。蒸发反应混合物至最少量, 层析提纯(硅胶, 梯度洗脱液: 0-30%乙醚/石油醚), 得小标题化合物(3.76g)。¹H NMR δ (CDCl₃), 5.35 (1H, d, 7.2Hz), 4.40 (1H, m), 3.82 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.63 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.10 (6H, m)。

步骤 3: (R)-2-N-叔丁氧羰基氨基-3-异丙氧基丙醇 - 将(S)-2-N-叔丁氧

羧基氨基-3-异丙氧基丙酸甲酯(3.76g)溶于乙醚(300 ml), 冷却到 0℃, 然后用 DIBAL (72.1ml, 1M THF 溶液)处理, 0℃搅拌反应物 2.5h。然后温热反应物到室温, 搅拌过夜。反应物随后在冰浴中冷却, 用酒石酸钾钠的饱和水溶液(300 ml)处理, 剧烈搅拌 30 分钟(机械搅拌器)。然后分离有机层, 用 1M 5 氢氧化钠水溶液(100ml)和盐水(2 x 100 ml)洗涤。之后干燥(MgSO₄)有机层, 蒸发得到一黄色油状物, 进而层析提纯(硅胶, 梯度洗脱液: 0-90%乙醚/石油醚), 得清亮透明油状小标题化合物(2.03g)。¹H NMR δ (CDCl₃), 5.17 (1H, 宽峰), 4.85-3.45 (6H, m), 2.82 (1H, 宽峰), 1.47 (9H, s), 1.18 (6H, m)。

步骤 4: (S)-1-溴-2-(N-叔丁氧羰基氨基)-3-异丙氧基丙烷 - 将(R)-2-N-叔丁氧羰基氨基-3-异丙氧基丙醇(2.03g)溶于 MDC (30 ml), 然后加入三乙胺(1.33ml)。分批加入二溴化三苯膦(3.68g), 室温搅拌反应物过夜。蒸发反应混合物至最小体积, 然后再溶于乙酸乙酯(180 ml), 用 10% wt.柠檬酸水溶液(2 x 80 ml)和盐水(2 x 100 ml)洗涤。有机层然后加以干燥(MgSO₄), 蒸发, 粗品通过色谱法提纯(硅胶, 梯度洗脱液: 0-15%乙醚/石油醚), 得到清亮透明油状小标题化合物, 进而在冰箱中结晶(1.25g)。¹H NMR δ (CDCl₃), 15 4.95 (1H, 宽峰), 3.90 (1H, 宽峰), 3.69-3.40 (5H, m), 1.45 (9H, s), 1.14 (6H, d, 6.1Hz)。

步骤 5: (S)-2-(N-叔丁氧羰基氨基)-1-(3-喹啉基甲硫基)-3-异丙氧基丙烷 - 应用实施例 6, 步骤 1 所述方法将(S)-1-溴-2-(N-叔丁氧羰基氨基)-3-异丙氧基丙烷转化为小标题化合物。¹H NMR δ (CDCl₃), 8.91-7.48 (6H, 芳香质子), 20 4.97 (1H, 宽峰), 3.90-3.78 (3H, m), 3.67-3.40 (3H, m), 2.61 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.11 (6H, m)。

步骤 6: (S)-2-(N-叔丁氧羰基氨基)-1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-异丙氧基丙烷 - 应用实施例 6, 步骤 4 所述方法, 将(S)-2-(N-叔丁氧羰基氨基)-1-(3-喹啉基甲硫基)-3-异丙氧基丙烷转化为小标题化合物。MS 电喷雾(+ve 离子) 25 423 (MH⁺); ¹H NMR δ (CDCl₃), 8.96-7.51 (6H, 芳香质子), 5.19 (1H, 宽峰), 4.64 (1H, m), 4.51 (1H, m), 4.28 (1H, m), 3.71 (1H, m), 3.61 (2H, m), 3.24 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.13 (6H, m)。

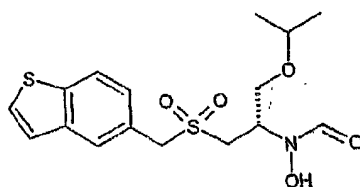
步骤 7: (S)-2-氨基-1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-异丙氧基丙烷二盐酸盐 - 应用实施例 29, 步骤 2 所述方法, 将(S)-2-(N-叔丁氧羰基氨基)-1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-异丙氧基丙烷转化为小标题化合物。30

步骤 8:(S)-2-N-(氰甲基)氨基-1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-异丙氧基丙烷 - 应用实施例 29, 步骤 3 的方法, 将(S)-2-氨基-1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-异丙氧基丙烷二盐酸盐转化为小标题化合物。MS 电喷雾(+ve 离子) 362 (MH⁺); ¹H NMR δ (CDCl₃), 8.92-7.58 (6H, 芳香质子), 5.30 (2H, s), 3.72 (2H, d), 3.66-3.42 (4H, m), 3.23 (2H, m), 1.10 (6H, m)。

步骤 9:(S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-异丙氧基-2-丙基]羟胺 - 应用实施例 29, 步骤 4 的方法, 将(S)-2-N-(氰甲基)氨基-1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-异丙氧基丙烷转化为小标题化合物。MS 电喷雾(+ve 离子) 339 (MH⁺); ¹H NMR δ (CDCl₃), 8.94-7.25 (6H, 芳香质子), 5.80 (1H, 宽峰), 4.79 (1H, 宽峰), 4.55 (2H, Abq), 3.62-3.0 (5H, m), 1.12 (6H, m)。

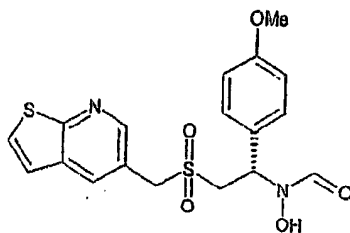
步骤 10:(S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-异丙氧基-2-丙基]-N-羟基甲酰胺 - 应用实施例 6, 步骤 6 所述方法, 将(S)-N-[1-(3-喹啉基甲磺酰基)-3-异丙氧基-2-丙基]羟胺转化为标题化合物。手性纯度: >98%ee。MS 电喷雾(+ve 离子) 367 (MH⁺), ¹H NMR δ (DMSO-d₆), 10.00-7.64 (8H, 芳香质子 + OH 和甲酰基, 旋转异构体), 4.92 和 4.37 (1H, 2 x m, 宽峰), 4.81 (2H, Abq), 3.56 (5H, m), 1.06 (6H, m)。

实施例 58: (S)-N-[1-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-3-异丙氧基-2-丙基]-N-羟基甲酰胺



标题化合物使用实施例 57, 步骤 1-10 中描述的方法制备。手性纯度: >98%ee。MS 电喷雾(+ve 离子) 372 (MH⁺)。 ¹H NMR δ (DMSO-d₆), 10.00-7.35 (7H, 芳香质子+OH 和甲酰基, 旋转异构体), 4.90 和 4.29 (1h, 2 x m, 宽峰), 4.68 (2H, m), 3.59-3.15 (5H, m), 1.03 (6H, d, 6.04Hz)。

实施例 59: (S)-N-[1-(4-甲氧基苯基)-2-(5-噻吩并[2,3-b]吡啶基甲磺酰基)-3-乙基]-N-羟基甲酰胺



5

步骤 1: (S)-1-(4-甲氧基苯基)-2-(5-噻吩并[2,3-b]吡啶基甲硫基)乙醇和 (R)-2-(4-甲氧基苯基)-2-(5-噻吩并[2,3-b]吡啶基甲硫基)乙醇 - 向 5-乙酰硫基甲基噻吩并[2,3-b]吡啶(1.32g)/甲醇(12ml)中加入氢氧化钠水溶液(3.0ml, 2M)。10 分钟后加入(S)-2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙醇(如实施例 50 步骤 1 所述制备)(1.38g), 再过 30 分钟后将溶液分配到氯化铵饱和水溶液和乙醚之间。干燥(MgSO₄)有机层, 蒸发并层析残留物(硅胶, 梯度洗脱液: 25-100% 乙酸乙酯/己烷), 得到两种小标题化合物的 2:5 混合物(1.16g)。¹H NMR δ(CDCl₃) 8.4 和 8.5 (1H, 2d, J=2Hz), 7.9 和 8.0 (1H, 2d, J=2Hz), 7.5 (1H, m), 7.2-7.3 (3H, m), 6.8 (2H, m), 4.8 (0.3H, m), 3.6-3.9 (7H, m), 和 2.7 (0.6H, m)。

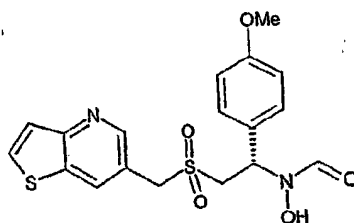
15 步骤 2: (S)-N-[2-(5-噻吩并[2,3-b]吡啶基甲硫基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-N,O-双-叔丁氧羰基羟胺 - 氩气氛下, 将(S)-1-(4-甲氧基苯基)-2-(5-噻吩并[2,3-b]吡啶基甲硫基)乙醇与(R)-2-(4-甲氧基苯基)-2-(5-噻吩并[2,3-b]吡啶基甲硫基)乙醇的混合物(1.16g)在甲苯(20ml)中用 N,O-双-叔丁氧羰基-羟胺(1.2g)和 1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺) (1.2g)处理。冷却到 0℃后逐滴加入三丁膦(1.8ml), 温热反应物到室温。1.5 小时后蒸发反应物, 并且层析残留物(硅胶, 梯度洗脱液: 10-50%乙酸乙酯/己烷), 从而得到树胶状小标题化合物(1.2g)。MS (+ve 离子 电喷雾) 547 (MH⁺, 28%), 和 314 (100%)。

25 步骤 3: (S)-N-[2-(5-噻吩并[2,3-b]吡啶基甲磺酰基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-N,O-双-叔丁氧羰基-羟胺 - 0℃下, 用 MCPBA (65%纯度, 1.1g)处理 (S)-N-[2-(5-噻吩并[2,3-b]吡啶基甲硫基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-N,O-双-叔丁氧羰基羟胺(1.2g)的二氯甲烷(20ml)溶液。30 分钟后用含 1%亚硫酸钠的碳酸氢钠饱和溶液洗涤反应物, 蒸发有机层, 层析(硅胶, 梯度洗脱液: 25-75% 乙酸乙酯/己烷)得到泡沫状小标题化合物(0.45g)。MS (+ve 离子 电喷雾) 579 (MH⁺, 87%), 和 346 (100%)。

30 步骤 4: (S)-N-[1-(4-甲氧基苯基)-2-(5-噻吩并[2,3-b]吡啶基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺 - 用三氟乙酸(5ml)处理(S)-N-[2-(5-噻吩并[2,3-b]吡啶基甲

磺酰基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-N,O-双-叔丁氧羰基羟胺(0.45g)的二氯甲烷(10ml)溶液。30 分钟后蒸发所形成的溶液, 重新溶于甲酸(10ml), 加入乙酐(3ml)。再过 1.5 小时后, 再次蒸发溶液并且再度溶于甲醇(10ml)。然后加入碳酸钾(0.4g), 15 分钟后加入水, 用 1M 盐酸调 pH 至 7。以乙酸乙酯萃取, 5 层析(硅胶, 梯度洗脱液: 50-100%乙酸乙酯/己烷), 经乙醚研制后得到固体标题化合物(30mg)。MS (+ve 离子 电喷雾) 813 (M_2H^+ , 35%)和 148 (100%); 1H NMR δ (CD_3OD): 8.6 (1H, m), 7.8 (1H, d, $J=6Hz$), 7.4 (3H, m), 6.9 (2H, d, $J=11Hz$), 5.6 和 6.1 (1H, 2m), 4.6 (2H, s), 3.7-4.2 (2H, m), 和 3.8 (3H, s)。

10 **实施例 60:(S)-N-[1-(4-甲氧基苯基)-2-(6-噻吩并[3,2-b]吡啶基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺**



15

步骤 1:(S)-1-(4-甲氧基苯基)-2-(6-噻吩并[3,2-b]吡啶基甲磺基)乙醇和 (R)-2-(4-甲氧基苯基)-2-(6-噻吩并[3,2-b]吡啶基甲磺基)乙醇 - 向 6-乙酰硫基甲基噻吩并[3,2-b]吡啶(0.8g)/甲醇(10ml)中加入氢氧化钠水溶液(1.8ml, 2M)。10 分钟后加入(S)-2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙醇(如实施例 50 步骤 1 所述制备) (0.83g), 再过 30 分钟后将溶液分配到氯化铵饱和水溶液和乙醚之间。干燥($MgSO_4$)有机层, 蒸发并且层析残留物(硅胶, 梯度洗脱液: 0-3%甲醇/乙酸乙酯), 得到两种小标题化合物的 1:2 混合物(0.7g)。 1H NMR δ ($CDCl_3$) 8.4 和 8.5 (1H, 2d, $J=2Hz$), 8.0 和 8.1 (1H, 2d, $J=2Hz$), 7.7 (1H, m), 7.5 (1H, m), 20 7.2-7.3 (2H, m), 6.8 (2H, m), 4.8 (0.3H, m), 3.6-3.9 (7H, m), 和 2.8 (0.6H, m)。

步骤 2: (S)-N-[2-(6-噻吩并[3,2-b]吡啶基甲磺基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-N,O-双-叔丁氧羰基羟胺 - 氩气氛下, 将(S)-1-(4-甲氧基苯基)-2-(6-噻吩并[3,2-b]吡啶基甲磺基)乙醇与(R)-2-(4-甲氧基苯基)-2-(6-噻吩并[3,2-b]吡啶基甲磺基)乙醇之混合物(0.7g)在甲苯(10ml)中用 N,O-双-叔丁氧羰基-羟胺 (0.75g)和 1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺) (0.7g)处理。冷却到 0℃后逐滴加入三丁膦(1.05ml), 温热反应物到室温。1.5 小时后蒸发反应物并层析残 30

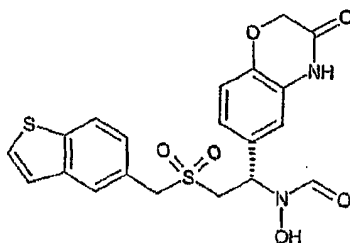
留物(硅胶, 梯度洗脱液: 25-100%乙酸乙酯/己烷), 从而得到树胶状小标题化合物(0.9g)。MS (+ve 离子 电喷雾) 547 (MH^+ , 29%), 和 314 (100%)。

步骤 3: (S)-N-[2-(6-噻吩并[3,2-b]吡啶基甲磺酰基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-N,O-双-叔丁氧羰基-羟胺 - 0℃下, 用 MCPBA (65%纯度, 0.85g)处理 (S)-N-[2-(6-噻吩并[3,2-b]吡啶基甲磺酰基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-N,O-双-叔丁氧羰基羟胺(0.9g)的二氯甲烷(15ml)溶液。30 分钟后用含 1%亚硫酸钠的碳酸氢钠饱和溶液洗涤反应物, 蒸发有机层, 层析(硅胶, 梯度洗脱液: 25-100%乙酸乙酯/己烷)得到泡沫状小标题化合物(0.3g)。MS (+ve 离子 电喷雾) 579 (MH^+ , 100%)。

步骤 4: (S)-N-[1-(4-甲氧基苯基)-2-(6-噻吩并[3,2-b]吡啶基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺 - 用三氟乙酸(2ml)处理(S)-N-[2-(6-噻吩并[3,2-b]吡啶基甲磺酰基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-N,O-双-叔丁氧羰基羟胺(0.3g)在二氯甲烷(6ml)中的溶液。30 分钟后蒸发所形成的溶液, 重新溶于甲酸(10ml), 加入乙醚(3ml)。再过 1.5 小时后, 再次蒸发溶液并且再度溶于甲醇(10ml)。然后加入碳酸钾(0.2g), 15 分钟后加入水, 用 1M 盐酸调 pH 至 7。以乙酸乙酯萃取, 层析(硅胶, 梯度洗脱液: 0-6%甲醇/乙酸乙酯), 经乙醚研制后得到固体标题化合物(75mg)。MS (+ve 离子 电喷雾) 813 (M_2H^+ , 22%)和 148 (100%); 1H NMR δ (CD_3OD): 8.7 (1H, bs), 8.5 (1H, bs), 8.3 (1H, bs), 8.1 (1H, d, $J=6Hz$), 7.5 (1H, d, $J=6Hz$), 7.4 (2H, bd, $J=11Hz$), 6.9 (2H, d, $J=11Hz$), 5.6 和 6.1 (1H, 2m), 4.6 (2H, s), 3.6-4.3 (2H, m), 和 3.8 (3H, s)。

实施例 61: (S)-N-[(2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基)乙基)-N-羟基甲酰胺

25



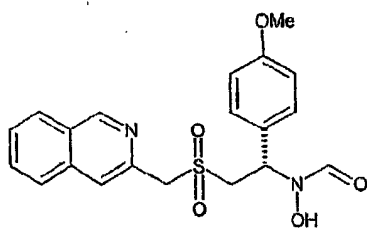
步骤 1: 2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺基)-1-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b]噁嗪-6-基)乙酮 - 参照实施例 6, 步骤 1 所述方法制备。

步骤 2: 2-(苯并[b]噻吩-5-基甲磺基)-1-(3-氧代-4-三甲基甲硅烷基乙基)-

3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基)乙酮 - 用三丁膦(1.42ml)和三甲基甲硅烷基乙醇(0.82ml)处理 2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺基)-1-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基)乙酮(1.07g)在干燥 MDC (5ml)中的溶液。然后搅拌反应混合物 10 分钟,接着加入 1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺) (1.00g),放置 3 小时。反应混合物然后溶于 EtOAc (25ml),用水(2x25ml)和盐水(20ml)洗涤。干燥(MgSO₄)有机层,蒸发,层析(硅胶,梯度洗脱液 5-100%乙醚/石油醚),得到小标题化合物(214mg)。

步骤 3: (S)-N-[(2-(苯并[b]噻吩-5-基-甲磺酰基)-1-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基)乙基)-N-羟基甲酰胺] - 参照实施例 6, 步骤 2-6 所述方法制备。¹H NMR δ (MeOH-d₄), 8.23 (1H, s), 7.94-7.92 (3H, m), 7.62 (1H, m), 7.40-7.38 (2H, m), 7.02 (1H, m), 7.01 (1H, m), 5.95-5.46 (1H, s x2, 旋转异构体), 4.56 (2H, s), 3.51-3.46 (2H, m)。

实施例 62: (S)-N-[1-(4-甲氧基苯基)-2-(3-异喹啉基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺



20

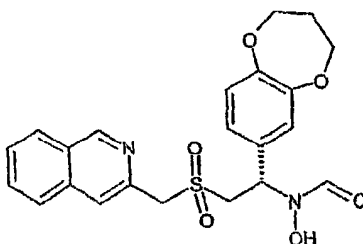
按照实施例 50, 步骤 1-5 的方法将 3-乙酰硫基甲基异喹啉(以 3-甲基异喹啉为原料按制备例 6, 方法 B 的方法制备)转化为标题化合物, 但最终纯化步骤通过色谱法完成(硅胶, 梯度洗脱液: 10-50% EtOAc/石油醚)。MS 电喷雾(+ve 离子) 401 (MH⁺), 801 (2MH⁺); MS 电喷雾(-ve 离子) 399 (M-H⁻), 799 (2M-H⁻); ¹H NMR δ (CD₃OD), 9.26 (1H, br s), 8.38 和 8.336 (1H, br s x2, 旋转异构体), 8.13 (1H, d, J=8Hz), 7.96 (2H, m), 7.84 (1H, m), 7.74 (1H, m), 7.38 (2H, br d), 6.92 (2H, br d), 6.14 和 5.54 (1H, br d x2, 旋转异构体), 4.8-4.6 (2H, m), 4.26-4.08 (1H, m, 旋转异构体), 3.78 (3H, s)和 3.65-3.47 (1H, m, 旋转异构体)。

30

实施例 63: (S)-N-[1-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂萘-7-基)-2-(3-异喹

咪基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺

5

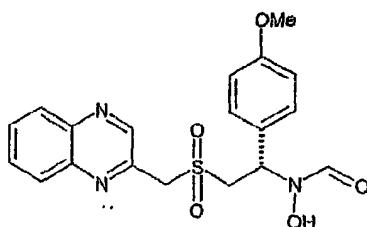


采用实施例 50 步骤 1-5 的方法将 3-乙酰硫基甲基异喹啉(以 3-甲基异喹啉为原料按制备例 6, 方法 B 的方法制备)转化为标题化合物, 但最终纯化步骤通过色谱法完成(硅胶, 梯度洗脱液: 10-50% EtOAc/石油醚)。MS 电喷雾(+ve 离子) 443 (MH^+), 885 ($2MH^+$); MS 电喷雾(-ve 离子) 441 ($M-H^-$), 883 ($2M-H^-$); 1H NMR δ (CD_3OD), 9.28 (1H, br s), 8.38 和 8.32 (1H, br s x2, 旋转异构体), 8.14 (1H, d, $J=8Hz$), 7.97 (2H, m), 7.84 (1H, m), 7.74 (1H, m), 7.07 (1H, m), 7.0 (1H, m), 6.94 (1H, m), 6.08 和 5.5 (1H, br d x2, 旋转异构体), 4.9-4.62 (2H, m), 4.28-4.06 (5H, m), 3.65-48 (1H, m)和 2.15 (2H, m)。

15

实施例 64: (S)-N-[1-(4-甲氧基苯基)-2-(2-喹啉基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺

20



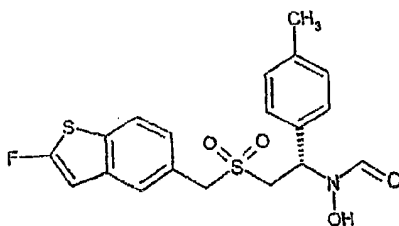
采用实施例 50 步骤 1-5 的方法将 2-乙酰硫基甲基喹啉(以 2-甲基喹啉为原料按制备例 6, 方法 B 的方法制备)转化为标题化合物, 但最终纯化步骤通过色谱法完成(硅胶, 梯度洗脱液: 10-50% EtOAc/石油醚)。MS 电喷雾(+ve 离子) 402 (MH^+), 803 ($2MH^+$); MS 电喷雾(-ve 离子) 400 ($M-H^-$), 801 ($2M-H^-$); 1H NMR δ (CD_3OD), 8.97 (1H, br s), 8.12 (1H, m), 8.03 (1H, br s), 7.85 (2H, m), 7.4 (2H, m), 6.94 (2H, m), 6.16 和 5.57 (1H, br d x2, 旋转异构体), 4.8 (2H, m, 被 H_2O 遮盖), 4.38-4.05 (1H, m x2, 旋转异构体), 3.9-3.75 (4H, m)。

30

实施例 65: (S)-N-[2-(2-氟苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(4-甲基苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺

基]-N-羟基甲酰胺

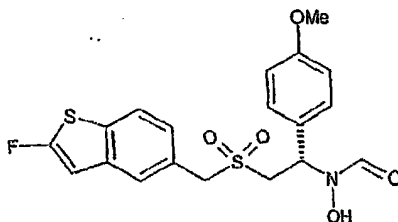
5



标题化合物以 2-氟-5-乙酰硫基甲基苯并[b]噻吩为原料用实施例 6 步骤 1-6 的方法制备。MS 电喷雾(+ve 离子) 407.9 ($M+H^+$), 429.9 ($M+Na^+$), 815.0 ($2M+H^+$), 832.1 ($2M H^+ + NH_3$); 1H NMR $\delta(CDCl_3)$, 8.47-8.21 (1H, s x2, 旋转异构体), 7.76-7.69 (2H, m), 7.41-7.31 (1H, m), 7.19-7.13 (4H, m), 6.74 (1H, s), 5.95-5.35 (1H, s x2, 旋转异构体), 4.45-4.26 (2H, m), 4.15-3.26 (2H, m), 2.38-2.31 (3H, 2s)。

实施例 66: (S)-N-[2-(2-氟苯并[b]噻吩-5-基甲磺酰基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺

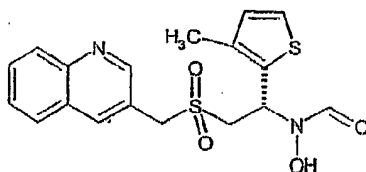
20



标题化合物以 2-氟-5-乙酰硫基甲基苯并[b]噻吩为原料用实施例 6 步骤 1-6 的方法制备。MS 电喷雾(+ve 离子) 440.9 ($MH^+ + NH_3$), 864.0 ($2M H^+ + NH_3$), 868.9 ($2M+Na^+$); 1H NMR $\delta(CDCl_3)$, 8.45-8.21 (1H, 旋转异构体), 7.76-7.69 (2H, m), 7.41-7.31 (1H, m), 6.95-6.85 (2H, m), 6.74 (1H, s), 5.95-5.35 (1H, s x2, 旋转异构体), 4.45-4.26 (2H, m), 4.15-3.26 (2H, m), 3.77 (3H, 2s)。

实施例 67: (S)-N-[1-(3-甲基噻吩-2-基)-2-(3-喹啉基甲磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺

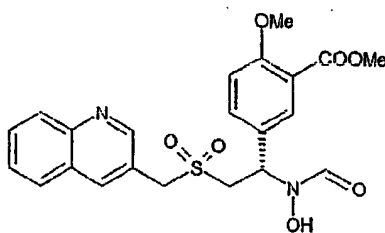
30



以 1-(3-甲基噻吩-2-基)乙酮为原料使用实施例 35 步骤 1 的方法制备 2-溴-1-(3-甲基噻吩-2-基)乙酮, 进而再用实施例 50, 步骤 1-5 的方法转化为标题化合物。MS 电喷雾(+ve 离子) 391.0 (M+H⁺), 413.9 (M+Na⁺), 781.0 (2M+H⁺);
 5 ¹H NMR δ(MeOH-d₄), 8.83 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.06 (1H, m), 7.95 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.71-7.61 (2H, m), 7.34 (1H, d), 6.88 (1H, d), 6.45-5.85 (1H, 旋转异构体), 4.64 (2H, s), 4.22-3.66 (2H, br), 2.28 (3H, s)。

实施例 68: (S)-N-[2-(3-噻啉基甲磺酰基)-1-(3-甲氧基羧基-4-甲氧基苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺

10



15 **步骤 1: 5-乙酰基-2-甲氧基苯甲酸甲酯。**用碳酸钾(1.38g)和碘甲烷(0.93ml)处理 5-乙酰基水杨酸甲酯(1.94g)在干燥 DMF (12ml)中的溶液, 室温搅拌此悬浮液 5 小时。反应混合物然后用乙醚和过量的 2M HCl 稀释。水洗(6x)有机层, 干燥(MgSO₄), 蒸发得到白色固体小标题化合物(1.31g)。

20 **步骤 2: 5-(2'-溴乙酰基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯。**以 5-乙酰基-2-甲氧基苯甲酸甲酯为原料使用实施例 40 中描述的方法制备。

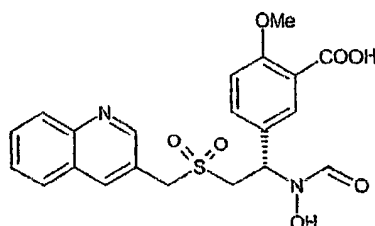
步骤 3. (S)-N-[2-(3-噻啉基甲磺酰基)-1-(3-甲氧基羧基-4-甲氧基苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺。以 5-(2'-溴乙酰基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯和 3-乙酰硫基甲基噻啉为原料使用实施例 42 所述的方法制备, 得苍白色松脆泡沫物。MS 电喷雾(+ve 离子) 459 (MH⁺), (-ve 离子) 915 (2M-H), 396. ¹H NMR δ(DMSO-d₆, 353°K): 8.85 (1H, d, J=1Hz), 8.33 (1H, d, J=1Hz), 8.21 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=8.7Hz), 7.97 (1H, d, J=8Hz), 7.80 (1H, dd, J=8 和 8Hz), 7.69 (1H, d, J=1Hz), 7.63 (1H, dd, J=8 和 8Hz), 7.58 (1H, dd, J=8 和 1Hz), 7.13 (1H, d, J=8.7Hz), 5.71 (1H, br s), 4.74 (2H, s), 4.02 (1H, dd, J=14.8 和 8.3Hz), 3.82 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.78 (1H, dd, J=14.8 和 4.9Hz)。

30

实施例 69: (S)-N-[2-(3-噻啉基甲磺酰基)-1-(3-羧基-4-甲氧基苯基)乙基]-

N-羟基甲酰胺

5



标题化合物以(S)-N-[2-(3-喹啉基甲磺酰基)-1-(3-甲氧基羧基-4-甲氧基苯基)乙基]-N-羟基甲酰胺(实施例 68)为原料, 用硫化钠水溶液处理, 按照实施例 36 的方法制备, 得到白色固体物. MS 电喷雾(+ve 离子) 445 (MH⁺).

¹H NMR δ (DMSO-d₆, 353°K): 8.85 (1H, d, J=1Hz), 8.35 (1H, d, J=1Hz), 8.27 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=8.7Hz), 7.97 (1H, d, J=8.0Hz), 7.78 (1H, dd, J=8 和 8Hz), 7.70 (1H, d, J=1Hz), 7.63 (1H, dd, J=8 和 8Hz), 7.54 (1H, dd, J=8 和 1Hz), 7.10 (1H, d, J=8.7Hz), 5.74 (1H, br s), 4.75 (2H, Abq), 4.07 (1H, dd, J=14.6 和 8.1Hz), 3.82 (3H, s), 3.76 (1H, dd, J=14.6 和 4.8Hz)。

15

缩写词

- Bn - 苄基
- (S)-CBS - (S)-2-甲基-CBS-氧氮硼杂茂啉
- DMF - N,N-二甲基甲酰胺
- EtOAc - 乙酸乙酯
- h - 小时
- min - 分钟
- MCPBA - 间氯过苯甲酸
- MDC - 二氯甲烷
- 石油醚是指沸点 40-60℃ 的馏分
- rt - 室温
- THF - 四氢呋喃
- NBS - N-溴代琥珀酰亚胺
- AIBN - 偶氮异丁腈
- DMAP - N,N-二甲基氨基吡啶

DIBAL - 二-异丁基氢化铝

HPLC 条件

- 5 制备分离在 Biotage Flex HPLC 上进行，以溶剂 A (0.1% TFA/水)和溶剂 B (0.1% TFA/乙腈)洗脱

分析和制备手性 HPLC 分离使用 ChiralPak AD 柱进行，乙醇/己烷用作洗脱剂。