

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

# [12] 发明专利申请公开说明书

C07D211/62  
C07D241/24 C07D279/12  
C07D211/60 C07D211/90  
A61K 31/445

[21] 申请号 98802460.8

[43]公开日 2000年3月15日

[11]公开号 CN 1247531A

[22]申请日 1998.1.16 [21]申请号 98802460.8

[30]优先权

[32]1997.2.11 [33]US [31]60/037,600

[86]国际申请 PCT/IB98/00064 1998.1.16

[87]国际公布 WO98/34918 英 1998.8.13

[85]进入国家阶段日期 1999.8.11

[71]申请人 辉瑞大药厂

地址 美国纽约州

[72]发明人 K·F·麦克卢尔

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

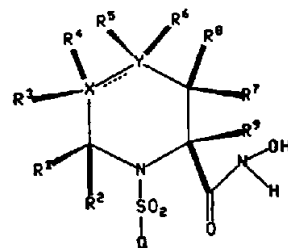
代理人 唐伟杰

权利要求书 10 页 说明书 46 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 芳基磺酰基异羟肟酸衍生物

[57]摘要

本发明公开了式(I)化合物,其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>和 Q 如文中所定义,该化合物可用于治疗关节炎、癌症、组织溃疡、黄斑变性、再狭窄、牙周疾病、大疱性表皮松解、巩膜炎以及特征在于基质金属蛋白酶活性的其它疾病、AIDS、脓毒症、脓毒性休克和涉及 TNF 产生的其它疾病。此外,本发明的化合物还可用于和常规非甾体抗炎药(NSAID)和镇痛剂的联合治疗,以及和细胞毒性药物如阿霉素、柔红霉素、顺铂、依托泊甙、紫杉酚、taxotere 和其它生物碱如长春新碱联合用于治疗癌症。

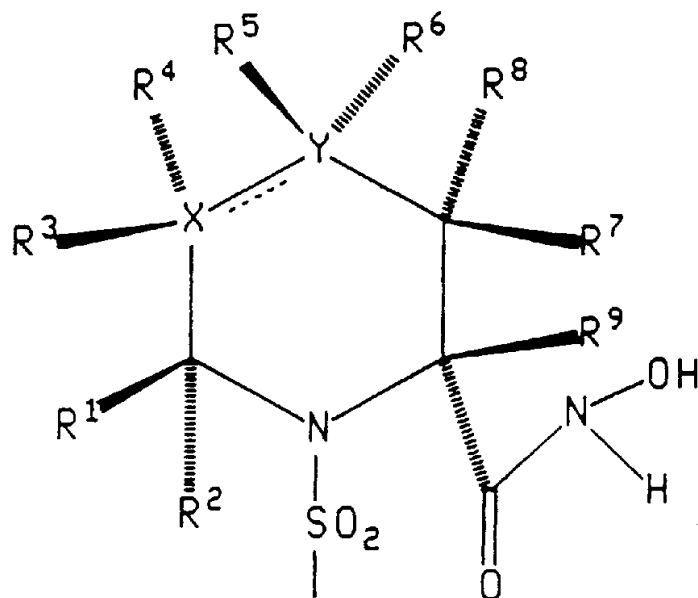


(I)

ISSN 1008-4274

# 权 利 要 求 书

1. 下式化合物或其可药用盐：



其中：

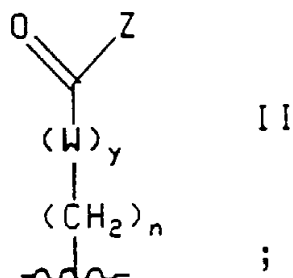
——表示单键或双键；Q

X是碳、氧或硫；

Y是碳、氧、硫、SO、SO<sub>2</sub>或氮；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>选自氢；被一个或两个基团选择性取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，所述基团选自(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、三氟甲基、卤素、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳氨基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳硫基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳氧基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳氨基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳硫基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳氧基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、羟基、哌嗪基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)酰硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)酰氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亚磺酰基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基亚磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺酰基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基磺酰基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基或((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>氨基；(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链烯基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链炔基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链炔基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链炔基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、全氟(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳氨基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳硫基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳氧基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基氨基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳硫基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)

杂芳氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基(羟基亚甲基)、哌啶基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基哌啶基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)酰硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)酰氧基、R<sup>10</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或下式的基团：

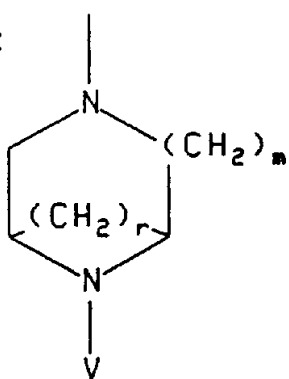


其中 n 是 0-6;

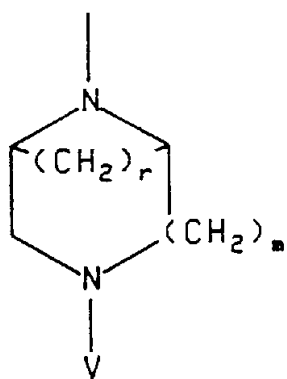
y 是 0 或 1;

W 是氧或 >NR<sup>24</sup>;

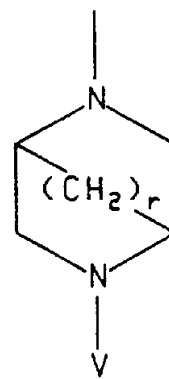
Z 是 -OR<sup>11</sup>、-NR<sup>24</sup>R<sup>11</sup>、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基或桥接的二氮杂二环烷基，所述桥接的二氮杂二环烷基选自：



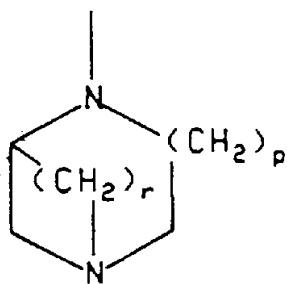
a



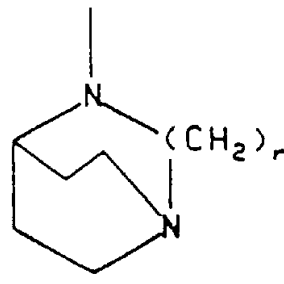
b



c



d



e

其中 r 是 1、2 或 3;

m 是 1 或 2;

p 是 0 或 1;

V 是氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基(C=O)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基(C=O)-、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C=O)-、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳氧基(C=O)-、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基(C=O)-、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基(C=O)-或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基(C=O)-O-

其中,各杂环基团(即含有一个或多个杂原子的 Z 环基团)可以选择性地被一个或两个取代基彼此独立地取代,所述取代基选自羟基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)酰氧基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)酰氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳硫基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳硫基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>N-、R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>NSO<sub>2</sub>-、R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>N(C=O)-、R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>N(C=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、R<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>-、R<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>NH-、R<sup>15</sup>(C=O)-[N(R<sup>12</sup>)]-、R<sup>16</sup>O(C=O)-或 R<sup>16</sup>O(C=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

其中 R<sup>10</sup> 是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)酰基哌嗪基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基哌嗪基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基哌嗪基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基哌嗪基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基哌嗪基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基哌啶基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基哌啶基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基哌啶基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基哌啶基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基哌啶基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基哌啶基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)酰基哌啶基;

R<sup>11</sup> 是氢、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、5-二氢化茚基、-CHR<sup>17</sup>O-(C=O)-R<sup>18</sup>或-CH<sub>2</sub>(C=O)-NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>;

R<sup>12</sup> 和 R<sup>13</sup> 彼此独立地是氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,或者 R<sup>12</sup> 和 R<sup>13</sup> 可以同它们所连接的氮合在一起形成氮杂环丁基、吡咯烷

基、哌啶基、吗啉基或硫代吗啉基环；

$R^{14}$  是三氟甲基、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基、 $(C_2-C_9)$ 杂芳基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基  $(C_1-C_6)$ 烷基或  $(C_2-C_9)$ 杂芳基  $(C_1-C_6)$ 烷基；

$R^{15}$  是氢、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基、 $(C_2-C_9)$ 杂芳基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基  $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基  $(C_1-C_6)$ 烷氧基或  $(C_2-C_9)$ 杂芳基  $(C_1-C_6)$ 烷基；

$R^{16}$  是  $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基、 $(C_2-C_9)$ 杂芳基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基  $(C_1-C_6)$ 烷基、5-二氢化茛基、 $-[CH(R^{17})]O-(C=O)-R^{18}$ 、 $-CH_2(C=O)-NR^{19}R^{20}$  或  $R^{21}O(C_1-C_6)$ 烷基；

$R^{17}$  是氢或  $(C_1-C_6)$ 烷基；

$R^{18}$  是  $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基或  $(C_6-C_{10})$ 芳基；

$R^{19}$  和  $R^{20}$  彼此独立地是氢或  $(C_1-C_6)$ 烷基，或者可以同它们所连接的氮合在一起形成氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或硫代吗啉基环；

$R^{21}$  是  $H_2N(CHR^{22})(C=O)-$ ；

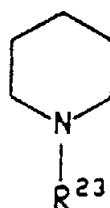
$R^{22}$  是天然 D-或 L-氨基酸的侧链；

$R^{23}$  是氢、 $(C_1-C_6)$ 酰基、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基  $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_2-C_9)$ 杂芳基  $(C_1-C_6)$ 烷基或  $(C_1-C_6)$ 烷基磺酰基；

$R^{24}$  是氢或  $(C_1-C_6)$ 烷基；

或者， $R^1$  和  $R^2$  或  $R^3$  和  $R^4$  或  $R^5$  和  $R^6$  可以合在一起形成羰基；

或者， $R^1$  和  $R^2$  或  $R^3$  和  $R^4$  或  $R^5$  和  $R^6$  可以合在一起形成  $(C_3-C_6)$ 环烷基、氧杂环己基、硫杂环己基、二氢化茛基或四氢萘基环或下式的基团：



Q 是被氟、氯、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基或全氟  $(C_1-C_3)$ 烷基

选择性取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳氧基 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳氧基 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳氧基 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳氧基 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基；

条件是，当 y 是 0，Q 不是 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基或 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基，并且 R<sup>1</sup>-R<sup>9</sup> 中有任何一个是式 II 的基团时，则当 Z 是所定义的氮杂环丁基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、哌嗪基、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 酰基哌嗪基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基哌嗪基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基哌嗪基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基哌嗪基或桥接的二氮杂二环烷基时，Z 必需是取代的；

条件是，当 y 是 0，Q 不是 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基或 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基时，则 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 中至少有一个必需是式 II 所定义的基团；

条件是，当 Q 是 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基或 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基时，则 R<sup>1</sup>-R<sup>9</sup> 可以不是式 II 的基团，但当 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 均是氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基时，则或者 X 或 Y 是氧、硫、SO、-SO<sub>2</sub>- 或氮，或者虚线是代表双键；

条件是，只有当  $R^8$  不是氢时， $R^7$  才不是氢；

条件是，只有当  $R^5$  不是氢时， $R^6$  才不是氢；

条件是，只有当  $R^4$  不是氢时， $R^3$  才不是氢；

条件是，只有当  $R^1$  不是氢时， $R^2$  才不是氢；

条件是，当  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^9$  是含有杂原子的取代基时，杂原子不能直接连接在环的 2 位或 6 位上；

条件是，当 X 是氮时， $R^4$  不存在；

条件是，当 X 是氧、硫、SO、SO<sub>2</sub> 或氮并且当  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$  和  $R^6$  中的一个或多个基团是含有杂原子的取代基时，杂原子不能直接连接在 4 位或 6 位上；

条件是，当 Y 是氧、硫、SO、SO<sub>2</sub> 或氮并且当  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^7$  和  $R^8$  中的一个或多个基团彼此独立地是含有杂原子的取代基时，杂原子不能直接连接在 3 位或 5 位上；

条件是，当 X 是氧、硫、SO 或 SO<sub>2</sub> 时， $R^3$  和  $R^4$  不存在；

条件是，当 y 是 1 并且 W 是 NR<sup>24</sup> 或氧时，Z 不能是羟基；

条件是，当 Y 是氧、硫、SO 或 SO<sub>2</sub> 时， $R^5$  和  $R^6$  不存在；

条件是，当 Y 是氮时， $R^6$  不存在；

条件是，当虚线表示双键时， $R^4$  和  $R^6$  不存在；

条件是，当  $R^3$  和  $R^5$  彼此独立地是含有杂原子的取代基时，当虚线表示双键时，杂原子不能直接连接在位置 X 和 Y 上；

条件是，当 X 或 Y 的位置上是氧、硫、SO、SO<sub>2</sub> 或氮时，X 或 Y 中的另一个是碳；

条件是，当 X 或 Y 是杂原子时，虚线不表示双键。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 Y 是碳、SO、SO<sub>2</sub> 或氧。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 Q 是 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基或 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷

氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 其中的各末端芳基选择性地被氟取代。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 和 R<sup>9</sup> 是氢。
5. 权利要求 1 的化合物, 其中 Y 是碳; Q 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基或 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基。
6. 权利要求 1 的化合物, 其中 Y 是氧、硫、SO、或 SO<sub>2</sub>。
7. 权利要求 3 的化合物, 其中 Y 是氧、硫、SO、或 SO<sub>2</sub>。
8. 权利要求 1 的化合物, 其中 R<sup>7</sup>-R<sup>9</sup> 中至少有一个不是氢。
9. 权利要求 3 的化合物, 其中 R<sup>7</sup>-R<sup>9</sup> 中至少有一个不是氢。
10. 权利要求 6 的化合物, 其中 R<sup>7</sup>-R<sup>9</sup> 中至少有一个不是氢。
11. 权利要求 7 的化合物, 其中 R<sup>7</sup>-R<sup>9</sup> 中至少有一个不是氢。
12. 权利要求 1 的化合物, 其中 R<sup>7</sup>-R<sup>9</sup> 中至少有一个是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基。
13. 权利要求 3 的化合物, 其中 R<sup>7</sup>-R<sup>9</sup> 中至少有一个是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基。
14. 权利要求 6 的化合物, 其中 R<sup>7</sup>-R<sup>9</sup> 中至少有一个是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基。

15. 权利要求 7 的化合物, 其中  $R^7-R^9$  中至少有一个是  $(C_1-C_6)$  烷基。
16. 权利要求 1 的化合物, 其中  $R^7-R^9$  中至少有一个是甲基。
17. 权利要求 3 的化合物, 其中  $R^7-R^9$  中至少有一个是甲基。
18. 权利要求 6 的化合物, 其中  $R^7-R^9$  中至少有一个是甲基。
19. 权利要求 7 的化合物, 其中  $R^7-R^9$  中至少有一个是甲基。
20. 权利要求 1 的化合物, 其中  $R^7$  和  $R^8$  合在一起形成羰基,  $R^9$  是  $(C_1-C_6)$  烷基。
21. 权利要求 3 的化合物, 其中  $R^7$  和  $R^8$  合在一起形成羰基,  $R^9$  是  $(C_1-C_6)$  烷基。
22. 权利要求 6 的化合物, 其中  $R^7$  和  $R^8$  合在一起形成羰基,  $R^9$  是  $(C_1-C_6)$  烷基。
23. 权利要求 7 的化合物, 其中  $R^7$  和  $R^8$  合在一起形成羰基,  $R^9$  是  $(C_1-C_6)$  烷基。
24. 权利要求 1 的化合物, 其中  $R^7$  和  $R^8$  均是甲基。
25. 权利要求 3 的化合物, 其中  $R^7$  和  $R^8$  均是甲基。
26. 权利要求 6 的化合物, 其中  $R^7$  和  $R^8$  均是甲基。

27. 权利要求 7 的化合物, 其中  $R^7$  和  $R^8$  均是甲基。

28. 权利要求 1 的化合物, 其中  $R^7$  和  $R^8$  合在一起形成  $(C_3-C_6)$  环烷基。

29. 权利要求 3 的化合物, 其中  $R^7$  和  $R^8$  合在一起形成  $(C_3-C_6)$  环烷基。

30. 权利要求 6 的化合物, 其中  $R^7$  和  $R^8$  合在一起形成  $(C_3-C_6)$  环烷基。

31. 权利要求 7 的化合物, 其中  $R^7$  和  $R^8$  合在一起形成  $(C_3-C_6)$  环烷基。

32. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物选自:

(2R, 4R)-1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-4-甲酸;

(2R, 4R)-1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-4-甲酸甲酯;

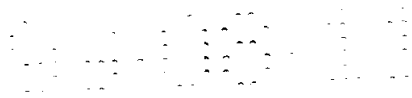
(2R, 4R)-1-[3-(4-氟苄氧基)-丙烷-1-磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-4-甲酸;

(2R, 4R)-1-[3-(4-氟苄氧基)-丙烷-1-磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-4-甲酸甲酯;

(2R, 3S)-{1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-3-基}-氨基甲酸异丙酯;

3-(S)-4-(4'-氟联苯基-4-磺酰基)-2,2-二甲基硫代吗啉-3-甲酸羟基酰胺;

3-(S)-4-[4-(4-氟苄氧基)苯磺酰基]-2,2-二甲基硫代吗啉-3-甲酸羟基酰胺;



(2R, 4S)-1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-4-羟基-哌啶-2-甲酸羟基酰胺; 和

(2R, 4R)-1-(4-甲氧基苯磺酰基)-4-(哌嗪-1-羰基)-哌啶-2-甲酸羟基酰胺盐酸盐。

33. 药物组合物, 该药物组合物用于在哺乳动物、包括人中 (a) 和常规的 NSAID 和镇痛剂联合以及和细胞毒性抗癌剂联合治疗选自关节炎、癌症、组织溃疡、黄斑变性、再狭窄、牙周疾病、大疱性表皮松解、巩膜炎的一组疾病, 以及治疗特征在于基质金属蛋白酶活性的其它疾病、AIDS、脓毒症、脓毒性休克和涉及肿瘤坏死因子 (TNF) 产生的其它疾病或 (b) 抑制基质金属蛋白酶或肿瘤坏死因子 (TNF) 的生产, 所述药物组合物含有治疗有效量的权利要求 1 的化合物和可药用载体。

34. 在哺乳动物、包括人中抑制 (a) 基质金属蛋白酶或 (b) 肿瘤坏死因子 (TNF) 产生的方法, 该方法包括向所述哺乳动物施用有效量的权利要求 1 的化合物。

35. 在哺乳动物、包括人中治疗选自关节炎、癌症、组织溃疡、黄斑变性、再狭窄、牙周疾病、大疱性表皮松解、巩膜炎的一组疾病的方法, 治疗上述疾病时可将式 I 化合物和常规的 NSAID 和镇痛剂联合以及和细胞毒性抗癌剂联合, 以及治疗特征在于基质金属蛋白酶活性的其它疾病、AIDS、脓毒症、脓毒性休克和涉及肿瘤坏死因子 (TNF) 产生的其它疾病的方法, 该方法包括向所述哺乳动物施用治疗所述疾病有效量的权利要求 1 的化合物。

# 说明书

## 芳基磺酰基异羟肟酸衍生物

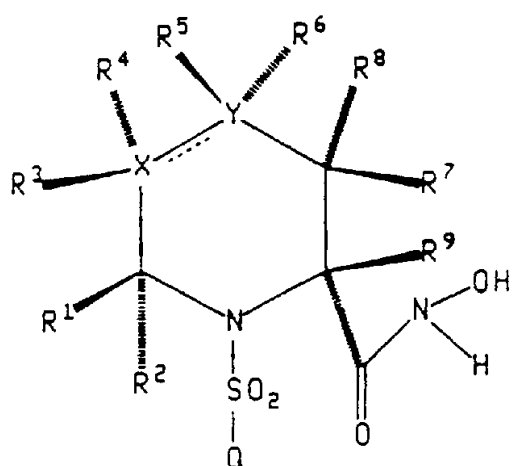
本发明涉及芳基磺酰基异羟肟酸衍生物,该化合物是基质金属蛋白酶或肿瘤坏死因子(TNF)产生的抑制剂,因此可用于治疗关节炎、癌症、组织溃疡、黄斑变性、再狭窄、牙周疾病、大疱性表皮松解、巩膜炎以及特征在于基质金属蛋白酶活性的其它疾病、AIDS、脓毒症、脓毒性休克和涉及 TNF 产生的其它疾病。此外,本发明的化合物还可用于和常规的非甾体抗炎药(以下称为 NSAID)和镇痛剂联合治疗来治疗关节炎,以及和细胞毒性药物如阿霉素、柔红霉素、顺铂、依托泊甙、紫杉酚、taxotere 和其它生物碱如长春新碱联合来治疗癌症。

本发明还涉及使用所述化合物在哺乳动物、特别是人中治疗上述疾病的方法以及所用的药物组合物。

有许多种酶可以影响结构蛋白的破坏,这些酶是结构相关性金属蛋白酶。基质降解金属蛋白酶如明胶酶、溶基质素和胶原酶参与组织基质的降解(例如胶原的裂解)并与多种涉及异常结缔组织和基膜基质代谢的病理学情况如关节炎(例如骨关节炎和类风湿性关节炎)、组织溃疡(例如角膜溃疡、表皮溃疡和胃溃疡)、异常的伤口愈合、牙周疾病、骨疾病(例如佩吉特氏病和骨质疏松)、肿瘤转移或侵袭以及 HIV 感染(J. Leuk. Biol., 52(2): 244-248, 1992)有关。

肿瘤坏死因子被认为与许多传染病和自身免疫病有关(W. Fiers, FEBS Letters, 1991, 285, 199)。此外,还证实了 TNF 是脓毒症和脓毒性休克中所出现的炎症反应的主要介质(C. E. Spooner 等, 临床免疫学和免疫病理学 (Clinical Immunology and Immunopathology, 1992, 62 S11)。

本发明涉及下式化合物或其可药用盐:



其中：

----表示单键或双键；

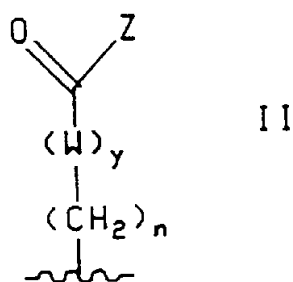
X是碳、氧或硫；

Y是碳、氧、硫、SO、SO<sub>2</sub>或氮；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>选自氢；被一个或两个基团选择性取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，所述基团选自(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、三氟甲基、卤素、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳氨基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳硫基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳氧基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳氨基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳硫基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳氧基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、羟基、哌嗪基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)酰硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)酰氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亚磺酰基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基亚磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺酰基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基磺酰基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基或((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基)<sub>2</sub>；(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链烯基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链烯基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链炔基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链炔基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链炔基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、全氟(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳氨基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳硫基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳氧基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基氨基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳硫基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基(羟基亚甲基)、哌啶基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基哌啶基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)酰硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)酰氧基、R<sup>10</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其中R<sup>10</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)酰基哌嗪子基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基哌嗪子基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)

杂芳基哌嗪子基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基哌嗪子基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基哌嗪子基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基哌嗪子基、吗啉代基、硫代吗啉代基、吡咯烷子基、哌啶基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基哌啶基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基哌啶基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基哌啶基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基哌啶基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基哌啶基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基哌啶基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)酰基哌啶基；

或下式的基团：

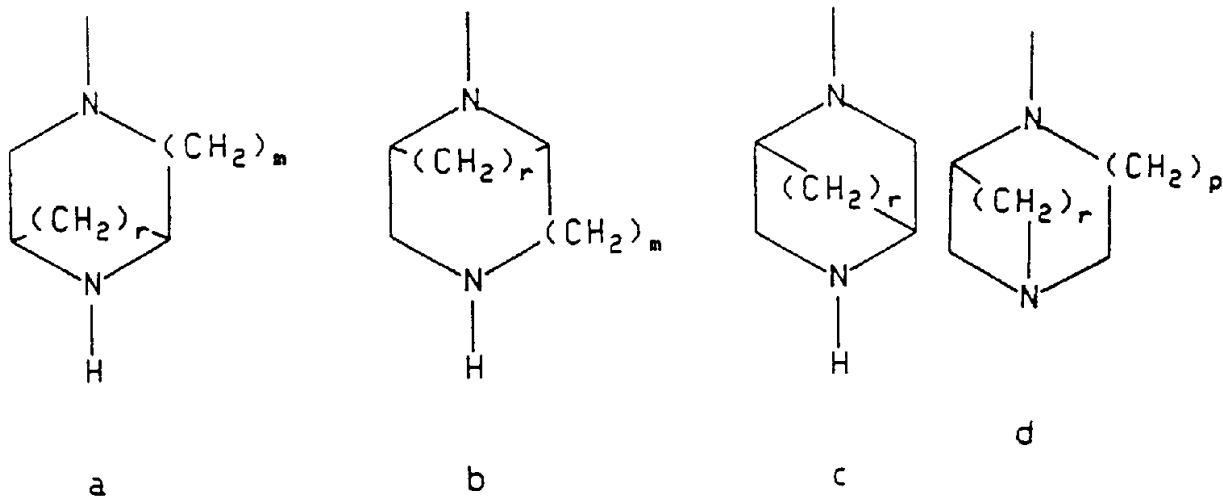


其中 n 是 0-6；

y 是 0 或 1；

W 是氧或 NR<sup>24</sup>，其中 R<sup>24</sup> 是氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；

Z 是 -OR<sup>11</sup> 或 -NR<sup>24</sup>R<sup>11</sup>，其中 R<sup>24</sup> 如上所定义，R<sup>11</sup> 如下所定义；氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基或桥接的二氮杂二环烷基，所述桥接的二氮杂二环烷基选自：

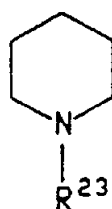




$R^{11}$  是氢、 $(C_6-C_{10})$ 芳基、 $(C_5-C_9)$ 杂芳基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_5-C_9)$ 杂芳基 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷基 $(C_6-C_{10})$ 芳基 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷基 $(C_5-C_9)$ 杂芳基 $(C_1-C_6)$ 烷基、5-二氢化茛基、 $CHR^{17}OCOR^{18}$ 或 $CH_2CONR^{19}R^{20}$ ，其中 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 和 $R^{20}$ 如上所定义；

或者， $R^1$ 和 $R^2$ 、或 $R^3$ 和 $R^4$ 、或 $R^5$ 和 $R^6$ 可以合在一起形成羰基；

或者， $R^1$ 和 $R^2$ 、或 $R^3$ 和 $R^4$ 、或 $R^5$ 和 $R^6$ 、或 $R^7$ 和 $R^8$ 可以合在一起形成 $(C_3-C_6)$ 环烷基、氧杂环己基、硫杂环己基、二氢化茛基或四氢萘基环或下式的基团：



其中 $R^{23}$ 是氢、 $(C_1-C_6)$ 酰基、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_5-C_9)$ 杂芳基 $(C_1-C_6)$ 烷基或 $(C_1-C_6)$ 烷基磺酰基；

Q 是被氟、氯、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基或全氟 $(C_1-C_3)$ 烷基选择性取代的 $(C_1-C_{10})$ 烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基、 $(C_6-C_{10})$ 芳氧基 $(C_6-C_{10})$ 芳基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基 $(C_6-C_{10})$ 芳基 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基 $(C_1-C_6)$ 烷氧基 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳氧基 $(C_5-C_9)$ 杂芳基、 $(C_5-C_9)$ 杂芳基、 $(C_1-C_6)$ 烷基 $(C_6-C_{10})$ 芳基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基 $(C_6-C_{10})$ 芳基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基 $(C_1-C_6)$ 烷氧基 $(C_6-C_{10})$ 芳基、 $(C_5-C_9)$ 杂芳氧基 $(C_6-C_{10})$ 芳基、 $(C_1-C_6)$ 烷基 $(C_5-C_9)$ 杂芳基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基 $(C_5-C_9)$ 杂芳基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基 $(C_1-C_6)$ 烷氧基 $(C_5-C_9)$ 杂芳基、 $(C_5-C_9)$ 杂芳氧基 $(C_5-C_9)$ 杂芳基、 $(C_6-C_{10})$ 芳氧基 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_5-C_9)$ 杂芳氧基 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷基 $(C_6-C_{10})$ 芳氧基 $(C_6-C_{10})$ 芳基、 $(C_1-C_6)$ 烷基 $(C_5-C_9)$ 杂芳氧基 $(C_6-C_{10})$ 芳基、 $(C_1-C_6)$ 烷基 $(C_6-C_{10})$ 芳氧基 $(C_5-C_9)$ 杂芳基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基 $(C_6-C_{10})$ 芳氧基 $(C_6-C_{10})$ 芳基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基 $(C_5-C_9)$ 杂芳氧基 $(C_6-C_{10})$ 芳基或 $(C_1-C_6)$ 烷氧基 $(C_6-C_{10})$ 芳氧基 $(C_5-C_9)$ 杂芳基；

条件是，当 Z 是所定义的氮杂环丁基、吡咯烷基、吗啉基、硫

代吗啉基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、哌嗪基、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)酰基哌嗪基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基哌嗪基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基哌嗪基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)杂芳基哌嗪基或桥接的二氮杂二环烷基时，Z 必需是取代的；

条件是，只有当 R<sup>8</sup> 不是氢时，R<sup>7</sup> 才不是氢；

条件是，只有当 R<sup>5</sup> 不是氢时，R<sup>6</sup> 才不是氢；

条件是，只有当 R<sup>4</sup> 不是氢时，R<sup>3</sup> 才不是氢；

条件是，只有当 R<sup>1</sup> 不是氢时，R<sup>2</sup> 才不是氢；

条件是，当 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>9</sup> 是含有杂原子的取代基时，杂原子不能直接连接在环的 2 位或 6 位上；

条件是，当 X 是氮时，R<sup>4</sup> 不存在；

条件是，当 X 是氧、硫、SO、SO<sub>2</sub> 或氮并且当 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 中的一个或多个基团是含有杂原子的取代基时，杂原子不能直接连接在 4 位或 6 位上；

条件是，当 Y 是氧、硫、SO、SO<sub>2</sub> 或氮并且当 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 中的一个或多个基团彼此独立地是含有杂原子的取代基时，杂原子不能直接连接在 3 位或 5 位上；

条件是，当 X 是氧、硫、SO 或 SO<sub>2</sub> 时，R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 不存在；

条件是，当 y 是 1 并且 W 是 NR<sup>24</sup> 或氧时，Z 不能是羟基；

条件是，当 Y 是氧、硫、SO 或 SO<sub>2</sub> 时，R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 不存在；

条件是，当 Y 是氮时，R<sup>6</sup> 不存在；

条件是，当虚线表示双键时，R<sup>4</sup> 和 R<sup>6</sup> 不存在；

条件是，当 R<sup>3</sup> 和 R<sup>5</sup> 彼此独立地是含有杂原子的取代基并且当虚线表示双键时，杂原子不能直接连接在位置 X 和 Y 上；

条件是，当 X 或 Y 的位置上是氧、硫、SO、SO<sub>2</sub> 或氮时，X 或 Y 中的另一个是碳；

条件是，当 X 或 Y 是杂原子时，虚线不表示双键；

条件是 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 中至少有一个必需是式 II 所定义的基团。

若无另外说明，本文所用的术语“烷基”包括含有直链、支链或环状部分或其组合形成的饱和一价烃基。

本文所用的术语“烷氧基”包括 O-烷基，其中的烷基如上所定义。

若无另外说明，本文所用的术语“芳基”包括从芳烃上除去一个氢后所形成的有机基团，例如苯基或萘基，这些基团可以选择性地被 1-3 个彼此独立地选自氟、氯、氰基、硝基、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基的取代基所取代。

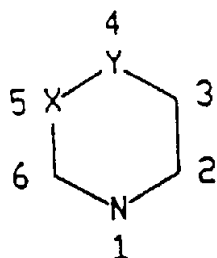
若无另外说明，本文所用的术语“杂芳基”包括从芳香杂环化合物上除去一个氢后所形成的有机基团，例如吡啶基、咪唑基、吡咯基、噻吩基、异噻唑基、咪唑基、苯并咪唑基、四唑基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、异苯并咪唑基、苯并噻吩基、吡唑基、吡啶基、异吡啶基、嘌呤基、呋唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、苯并噻唑基或苯并噁唑基，这些基团可以选择性地被 1 或 2 个彼此独立地选自氟、氯、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基的取代基所取代。

若无另外说明，本文所用的术语“酰基”包括通式 RCO 的基团，其中 R 是烷基、烷氧基(例如甲氧羰基)、芳基、芳烷基或芳基烷氧基，术语“烷基”或“芳基”如上所定义。

本文所用术语“酰氧基”包括 O-酰基，其中的酰基如上所定义。

若无另外说明，本文所用的术语“D-或 L-氨基酸”包括甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、色氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、羟脯氨酸、半胱氨酸、胱氨酸、甲硫氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸或组氨酸。

本文所用的式 I 环上的位置如下所定义：



优选的式 I 化合物的构象包括异羟肟酸轴向位于 2-位上。

式 I 化合物可以含有手性中心，因此可以以不同的对映体形式存在。本发明涉及式 I 化合物的所有光学异构体和立体异构体及其混合物。

优选的式 I 化合物包括其中 Y 是碳的化合物。

其它优选的式 I 化合物包括其中 Q 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基或 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基的化合物，其中的各末端芳基可选择性地被氟取代。

其它优选的式 I 化合物包括其中 R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 和 R<sup>9</sup> 是氢的化合物。

更优选的式 I 化合物包括其中 Y 是碳；Q 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基或 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基的化合物。

特别优选的式 I 化合物包括：

(2R, 4R)-1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-4-甲酸；

(2R, 4R)-1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-4-甲酸甲酯；

(2R, 4R)-1-[3-(4-氟苄氧基)-丙烷-1-磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-4-甲酸；

(2R, 4R)-1-[3-(4-氟苄氧基)-丙烷-1-磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-4-甲酸甲酯；

(2R, 3S)-{1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-3-基}-氨基甲酸异丙酯；

3-(S)-4-(4'-氟联苯基-4-磺酰基)-2,2-二甲基硫代吗啉-3-甲

酸羟基酰胺；

3-(S)-4-[4-(4-氟苄氧基)苯磺酰基]-2,2-二甲基硫代吗啉-3-甲酸羟基酰胺；

(2R,4S)-1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-4-羟基-哌啶-2-甲酸羟基酰胺； 和

(2R,4R)-1-(4-甲氧基苯磺酰基)-4-(哌嗪-1-羰基)-哌啶-2-甲酸羟基酰胺盐酸盐。

其它本发明的化合物包括：

(3S)-4-[4-(2-氯-噻唑-5-基甲氧基)苯磺酰基]-2,2-二甲基硫代吗啉-3-甲酸羟基酰胺；

(3S)-2,2-二甲基-4-[4-(噻唑-5-基甲氧基)苯磺酰基]-硫代吗啉-3-甲酸羟基酰胺；

(3S)-2,2-二甲基-4-[4-(吡啶-4-基甲氧基)苯磺酰基]-硫代吗啉-3-甲酸羟基酰胺；

(3S)-4-[4-[2-(4-氟苯基)-乙氧基]苯磺酰基]-2,2-二甲基硫代吗啉-3-甲酸羟基酰胺；

(3S)-2,2-二甲基-4-[4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)苯磺酰基]-硫代吗啉-3-甲酸羟基酰胺；

(3S)-4-[4-(苯并噻唑-2-基甲氧基)苯磺酰基]-2,2-二甲基硫代吗啉-3-甲酸羟基酰胺；

(3S)-2,2-二甲基-4-[4-(5-三氟甲基-苯并噻唑-2-基甲氧基)苯磺酰基]-硫代吗啉-3-甲酸羟基酰胺；

(3S)-2,2-二甲基-4-[4-(1H-四唑-5-基甲氧基)苯磺酰基]-硫代吗啉-3-甲酸羟基酰胺；

(2R,3S)-{1-[4-(2-氯-噻唑-5-基甲氧基)-苯磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-3-基}-氨基甲酸甲酯；

(2R,3S)-{2-羟基氨基甲酰基-1-[4-(噻唑-5-基甲氧基)-苯磺酰基]-哌啶-3-基}-氨基甲酸甲酯；

(2R,3S)-{2-羟基氨基甲酰基-1-[4-(吡啶-4-基甲氧基)-苯磺

酰基]-哌啶-3-基}-氨基甲酸甲酯;

(2R, 3S)-{1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-3-基}-氨基甲酸甲酯;

(2R, 3S)-(1-{4-[2-(4-氟苯基)-乙氧基]苯磺酰基}-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-3-基)-氨基甲酸甲酯;

(2R, 3S)-{2-羟基氨基甲酰基-1-[4-(2-吡啶-4-基乙氧基)-苯磺酰基]-哌啶-3-基}-氨基甲酸甲酯;

(2R, 3S)-{1-[4-(苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-3-基}-氨基甲酸甲酯;

(2R, 3S)-{2-羟基氨基甲酰基-1-[4-(5-三氟甲基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯磺酰基]-哌啶-3-基}-氨基甲酸甲酯;

(2R, 3S)-{2-羟基氨基甲酰基-1-[4-(1H-四唑-5-基甲氧基)-苯磺酰基]-哌啶-3-基}-氨基甲酸甲酯;

(2R, 3S)-1-[4-(2-氯-噻唑-5-基甲氧基)-苯磺酰基]-3-羟基-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 3S)-3-羟基-1-[4-(噻唑-5-基甲氧基)-苯磺酰基]-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 3S)-3-羟基-1-[4-(吡啶-4-基甲氧基)-苯磺酰基]-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 3S)-1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-3-羟基-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 3S)-1-[4-[2-(4-氟苯基)-乙氧基]苯磺酰基]-3-羟基-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 3S)-3-羟基-1-[4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)-苯磺酰基]-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 3S)-1-[4-(苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯磺酰基]-3-羟基-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 3S)-3-羟基-1-[4-(5-三氟甲基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯磺酰基]-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 3S)-3-羟基-1-[4-(1H-四唑-5-基甲氧基)-苯磺酰基]-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 3S)-1-[4-(2-氯-噻唑-5-基甲氧基)-苯磺酰基]-3-羟基-3-甲基-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 3S)-3-羟基-3-甲基-1-[4-(噻唑-5-基甲氧基)-苯磺酰基]-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 3S)-3-羟基-3-甲基-1-[4-(吡啶-4-基甲氧基)-苯磺酰基]-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 3S)-1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-3-羟基-3-甲基-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 3S)-1-{4-[2-(4-氟苯基)-乙氧基]苯磺酰基}-3-羟基-3-甲基-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 3S)-3-羟基-3-甲基-1-[4-(2-吡啶-4-基乙氧基)-苯磺酰基]-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 3S)-1-[4-(苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯磺酰基]-3-羟基-3-甲基-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 3S)-3-羟基-3-甲基-1-[4-(5-三氟甲基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯磺酰基]-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 3S)-3-羟基-3-甲基-1-[4-(1H-四唑-5-基甲氧基)-苯磺酰基]-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(3R)-4-[4-(2-氯-噻唑-5-基甲氧基)苯磺酰基]-2,2-二甲基吗啉-3-甲酸羟基酰胺;

(3R)-2,2-二甲基-4-[4-(噻唑-5-基甲氧基)苯磺酰基]-吗啉-3-甲酸羟基酰胺;

(3R)-2,2-二甲基-4-[4-(吡啶-4-基甲氧基)苯磺酰基]-吗啉-3-甲酸羟基酰胺;

(3R)-4-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-2,2-二甲基吗啉-3-甲酸羟基酰胺;

(3R)-4-{4-[2-(4-氟苯基)-乙氧基]苯磺酰基}-2,2-二甲基吗

啉-3-甲酸羟基酰胺;

(3R)-2,2-二甲基-4-[4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)苯磺酰基]-吗

啉-3-甲酸羟基酰胺;

(3R)-4-[4-(苯并噻唑-2-基甲氧基)苯磺酰基]-2,2-二甲基吗

啉-3-甲酸羟基酰胺;

(3R)-2,2-二甲基-4-[4-(5-三氟甲基-苯并噻唑-2-基甲氧基)苯磺酰基]-吗啉-3-甲酸羟基酰胺;

(3R)-2,2-二甲基-4-[4-(1H-四唑-5-基甲氧基)苯磺酰基]-吗啉-3-甲酸羟基酰胺;

(2R,4R)-1-[4-(2-氯-噻唑-5-基甲氧基)-苯磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-4-甲酸;

(2R,4R)-2-羟基氨基甲酰基-1-[4-(噻唑-5-基甲氧基)-苯磺酰基]-哌啶-4-甲酸;

(2R,4R)-2-羟基氨基甲酰基-1-[4-(吡啶-4-基甲氧基)-苯磺酰基]-哌啶-4-甲酸;

(2R,4R)-1-[4-[2-(4-氟苯基)-乙氧基]苯磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-4-甲酸;

(2R,4R)-2-羟基氨基甲酰基-1-[4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)-苯磺酰基]-哌啶-4-甲酸;

(2R,4R)-1-[4-(苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-4-甲酸;

(2R,4R)-2-羟基氨基甲酰基-1-[4-(5-三氟甲基-苯并噻唑-2-基甲氧基)-苯磺酰基]-哌啶-4-甲酸;

(2R,4R)-2-羟基氨基甲酰基-1-[4-(1H-四唑-5-基甲氧基)-苯磺酰基]-哌啶-4-甲酸;

(3R)-4-[4-(2-氯-噻唑-5-基甲氧基)苯磺酰基]-3-甲基-吗啉-3-甲酸羟基酰胺;

(3R)-3-甲基-4-[4-(噻唑-5-基甲氧基)苯磺酰基]-吗啉-3-甲酸羟基酰胺;

(3R)-3-甲基-4-[4-(吡啶-4-基甲氧基)苯磺酰基]-吗啉-3-甲酸羧基酰胺;

(3R)-4-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-3-甲基-吗啉-3-甲酸羧基酰胺;

(3R)-4-{4-[2-(4-氟苯基)-乙氧基]苯磺酰基}-3-甲基-吗啉-3-甲酸羧基酰胺;

(3R)-3-甲基-4-[4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)苯磺酰基]-吗啉-3-甲酸羧基酰胺;

(3R)-4-[4-(苯并噻唑-2-基甲氧基)苯磺酰基]-3-甲基-吗啉-3-甲酸羧基酰胺;

(3R)-3-甲基-4-[4-(5-三氟甲基-苯并噻唑-2-基甲氧基)苯磺酰基]-吗啉-3-甲酸羧基酰胺;

(3R)-3-甲基-4-[4-(1H-四唑-5-基甲氧基)苯磺酰基]-吗啉-3-甲酸羧基酰胺;

(2R)-1-[4-(2-氯-噻唑-5-基甲氧基)苯磺酰基]-2-甲基-3-氧代-哌啶-2-甲酸羧基酰胺;

(2R)-2-甲基-3-氧代-1-[4-(噻唑-5-基甲氧基)苯磺酰基]-哌啶-2-甲酸羧基酰胺;

(2R)-2-甲基-3-氧代-1-[4-(吡啶-4-基甲氧基)苯磺酰基]-哌啶-2-甲酸羧基酰胺;

(2R)-1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-2-甲基-3-氧代-哌啶-2-甲酸羧基酰胺;

(2R)-1-{4-[2-(4-氟苯基)-乙氧基]苯磺酰基}-2-甲基-3-氧代-哌啶-2-甲酸羧基酰胺;

(2R)-2-甲基-3-氧代-1-[4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)苯磺酰基]-哌啶-2-甲酸羧基酰胺;

(2R)-1-[4-(苯并噻唑-2-基甲氧基)苯磺酰基]-2-甲基-3-氧代-哌啶-2-甲酸羧基酰胺;

(2R)-2-甲基-3-氧代-1-[4-(5-三氟甲基-苯并噻唑-2-基甲氧基)

基)苯磺酰基]-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R)-2-甲基-3-氧代-1-[4-(1H-四唑-5-基甲氧基)苯磺酰基]-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 4S)-1-(4-苄氧基-苯磺酰基)-4-丁氨基甲基-4-羟基-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 4S)-4-丁氨基甲基-1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-4-羟基-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 4S)-4-苄氧基-1-(4-苄氧基-苯磺酰基)-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 4S)-4-苄氧基-1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R)-1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-4-氧代-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 4R)-1-(4-苄氧基-苯磺酰基)-4-羟基-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 4R)-1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-4-羟基-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R)-1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-4-甲基-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 5S)-1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-5-羟基-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 5S)-1-(4-苄氧基-苯磺酰基)-5-羟基-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 5R)-1-(4-苄氧基-苯磺酰基)-5-羟基-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 5R)-1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-5-羟基-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 3S)-1-(4-苄氧基-苯磺酰基)-3-羟基-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 4S)-1-(4-苄氧基-苯磺酰基)-4-羟基-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

(2R, 4S)-1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-4-羟基-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

1-(4-丁氧基-苯磺酰基)-3-(吗啉-4-羰基)-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-3-(吗啉-4-羰基)-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

1-[3-(4-氟-苄氧基)-丙烷-1-磺酰基]-3-(吗啉-4-羰基)-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

1-(4-丁氧基-苯磺酰基)-3-(吡咯烷-1-羰基)-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-3-(吡咯烷-1-羰基)-哌啶-2-甲酸羟基酰胺;

1-[3-(4-氟-苄氧基)-丙烷-1-磺酰基]-3-(吡咯烷-1-羰基)-哌啶-2-甲酸羟基酰胺; 和

1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-4-甲酸。

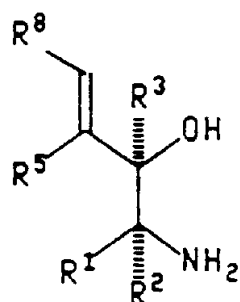
本发明还涉及药物组合物, 该药物组合物用于在哺乳动物、包括人中 (a) 治疗关节炎、和细胞毒性抗癌剂协同来治疗癌症、和常规的 NSAID 和镇痛剂联合来治疗组织溃疡、黄斑变性、再狭窄、牙周疾病、大疱性表皮松解、巩膜炎, 以及治疗特征在于基质金属蛋白酶活性的其它疾病、AIDS、脓毒症、脓毒性休克和涉及肿瘤坏死因子 (TNF) 产生的其它疾病或 (b) 抑制基质金属蛋白酶或肿瘤坏死因子 (TNF) 的产生, 所述药物组合物含有治疗有效量的式 I 化合物或其可药用盐以及可药用载体。

本发明还涉及在哺乳动物、包括人中抑制 (a) 基质金属蛋白酶或 (b) 肿瘤坏死因子 (TNF) 产生的方法, 该方法包括向所述哺乳动物施用有效量的式 I 化合物或其可药用盐。

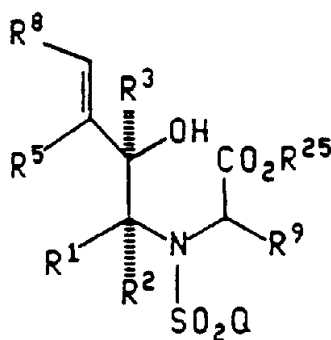
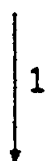
本发明还涉及在哺乳动物、包括人中治疗选自关节炎、癌症、组织溃疡、黄斑变性、再狭窄、牙周疾病、大疱性表皮松解、巩膜炎的一组疾病的方法，治疗上述疾病时可将式 I 化合物和常规的 NSAID 和镇痛剂联合以及和细胞毒性抗癌剂联合，以及治疗特征在于基质金属蛋白酶活性的其它疾病、AIDS、脓毒症、脓毒性休克和涉及肿瘤坏死因子 (TNF) 产生的其它疾病的方法，该方法包括向所述哺乳动物施用治疗所述疾病有效量的式 I 化合物或其可药用盐。

以下反应方案用来本发明化合物的制备。若无另外说明，反应方案以及随后的讨论中的  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $n$  和 Ar 如上所定义。

制备例 1

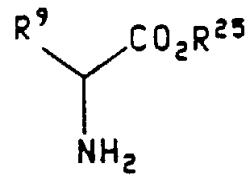


XVI

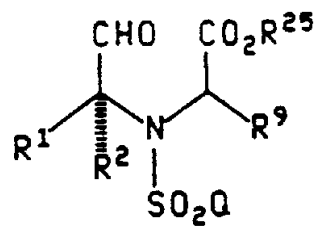
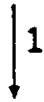


VI

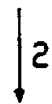
制备例 2



XVIII

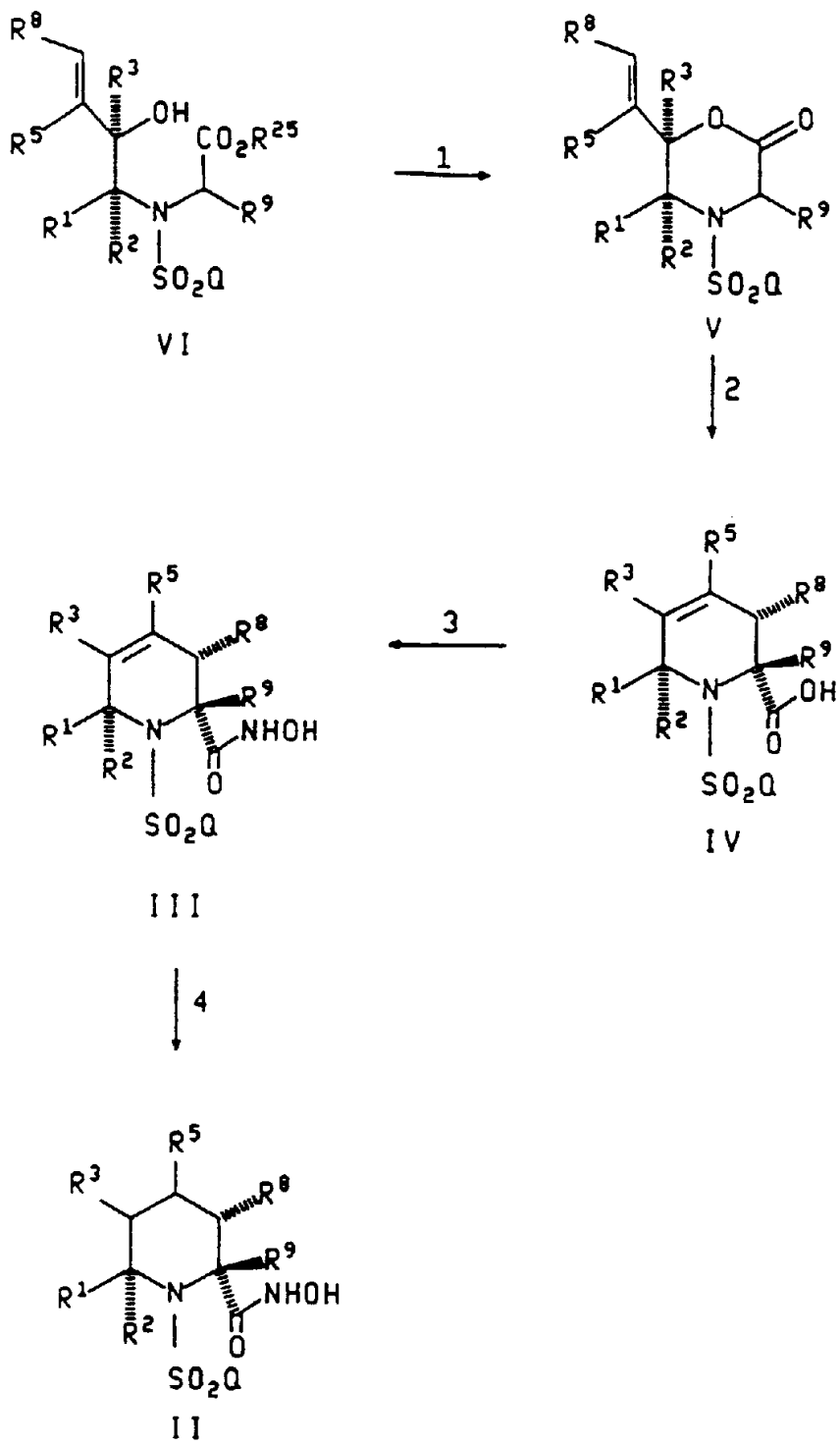


XVII

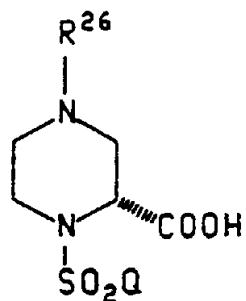


VI

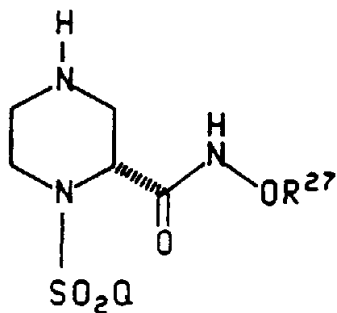
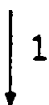
反应方案 1



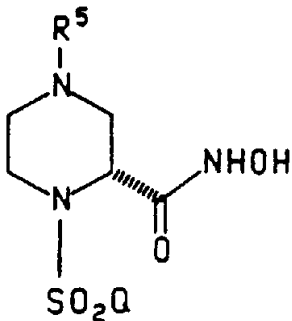
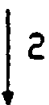
反应方案 2



IX

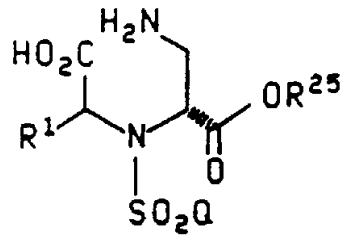


VIII

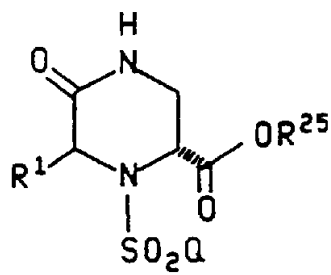
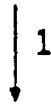


VII

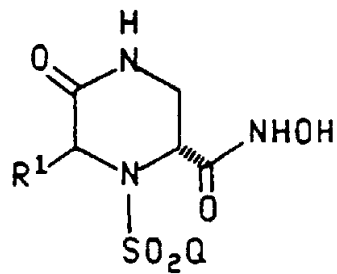
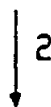
反应方案 3



XII

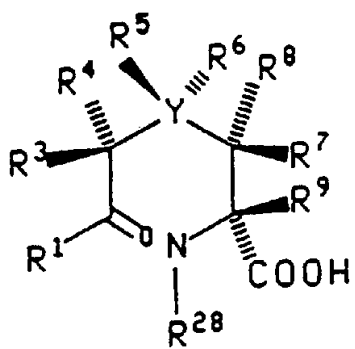


XI



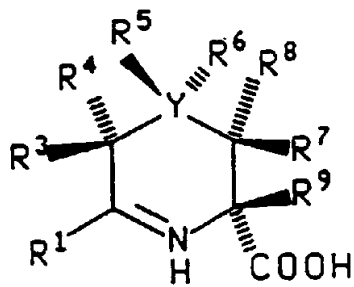
X

反应方案 4



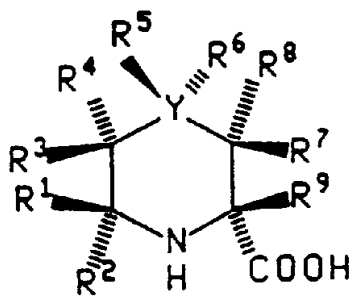
XXII

1



XXI

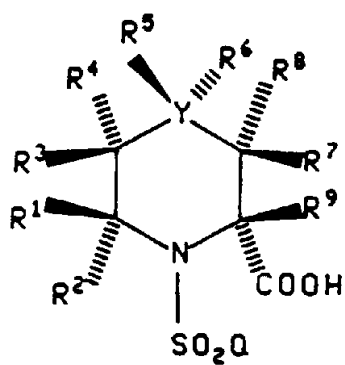
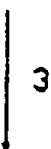
2



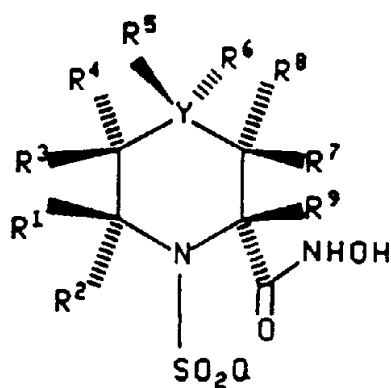
XX

反应方案 4(续)

XX

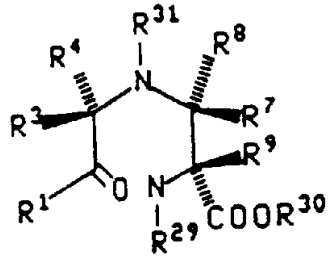


XIX

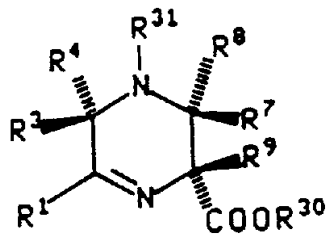
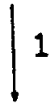


XIII

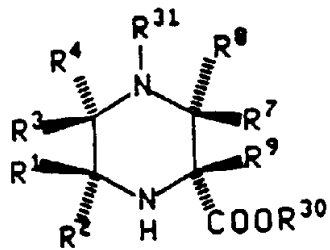
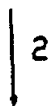
反应方案 5



XXVI



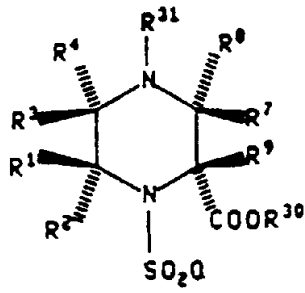
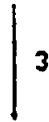
XXV



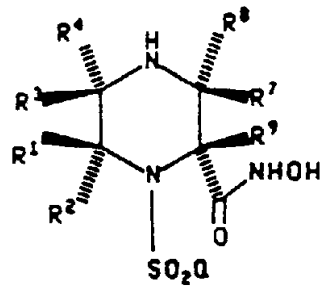
XXIV

反应方案 5(续)

XXIV



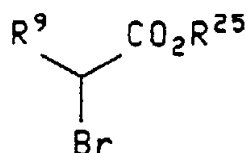
XXIII



XIV

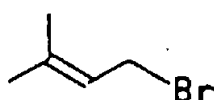
制备例 1 描述了式 VI 中间体的制备。按照反应方案 1 的方法将式 VI 化合物转变成式 I 化合物。式 XVI 的原料可以按照本领域普通技术人员熟知的方法制备。

在制备例 1 的反应 1 中，将式 XVI 化合物通过如下步骤转变成相应的式 VI 的羟基酯化合物：将 XVI 首先与芳基磺酰基卤化物在三乙胺和非质子溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃或二氧六环的存在下，在约 20℃ 至约 30℃、优选室温下反应。将形成的化合物进一步与下式的化合物反应：



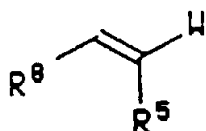
其中 R<sup>25</sup> 是苄氧羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、苄基、烯丙基或叔丁基，反应在六甲基二硅氮烷钠和四氢呋喃-二甲基甲酰胺溶剂混合物的存在下在约 -20℃ 至约 20℃、优选约 0℃ 的温度下进行，生成式 VI 的羟基酯化合物。

制备例 2 描述的是另一种制备式 VI 化合物的方法。式 XVIII 的原料可以按照本领域普通技术人员熟知的方法制备。在制备例 2 的反应 1 中，将式 XVIII 的胺化合物（其中的 R<sup>25</sup> 如上所定义）通过如下步骤转变成相应的式 XVII 的芳基磺酰基胺化合物：(1) 将 XVIII 与芳基磺酰基卤化物在三乙胺和非质子溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃或二氧六环的存在下，在约 20℃ 至约 30℃、优选室温下反应，(2) 将形成的化合物与下式的化合物反应：



反应在六甲基硅氮烷钠和四氢呋喃-二甲基甲酰胺溶剂混合物的存在下在约 -20℃ 至约 20℃、优选约 0℃ 的温度下进行，然后 (3) 将形

成的化合物与臭氧在二氯甲烷-甲醇溶液中于约-90℃至约-70℃、优选约-78℃的温度下反应。然后将形成的不稳定的臭氧化物与三苯膦反应生成式 XVII 的芳基磺酰基胺化合物。在制备例 2 的反应 2 中，通过将式 XVII 的芳基磺酰基胺化合物与下式化合物反应：



其中 W 是锂、镁、铜或铬，将 XVII 转变成相应的式 VI 的羟基酯化合物。

反应方案 1 描述的是式 II 化合物的制备，该化合物是其中 X 和 Y 是碳；R4、R6 和 R7 是氢并且 X 和 Y 之间的虚线不存在的式 I 化合物。在反应方案 1 的反应 1 中，将其中的 R<sup>25</sup> 保护基是苄氧羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、苄基、烯丙基或叔丁基的式 VI 化合物通过内酯化作用并随后进行 Claisen 重排将其转变成相应的式 V 的吗啉酮化合物。通过从式 VI 化合物中除去 R<sup>25</sup> 保护基促进反应，该反应在适于所用的具体 R<sup>25</sup> 保护基的条件下进行。所述条件包括：(a) 如果 R<sup>25</sup> 是苄氧羰基，用氢和氢化催化剂如 10% 钯炭处理，(b) 如果 R<sup>25</sup> 是低级烷基，进行皂化，(c) 如果 R<sup>25</sup> 是苄基，氢解，(d) 如果 R<sup>25</sup> 是叔丁基，用强酸如三氟乙酸或盐酸处理，或者 (e) 如果 R<sup>25</sup> 是烯丙基，用氢化三丁基锡和乙酸在催化剂二(三苯膦)氯化钯(II)的存在下处理。

在反应方案 1 的反应 2 中，将式 V 的吗啉酮化合物通过如下反应转变成式 IV 的羧酸化合物：将 V 与六甲基硅氮烷锂在非质子溶剂如四氢呋喃中，在约-90℃至约-70℃、优选-78℃的温度下反应。然后向反应混合物中加入三甲基硅烷氯，真空蒸除溶剂四氢呋喃并用甲苯代替。将得到的反应混合物加热至约 100℃至约 120℃、优选约 110℃，然后用盐酸处理形成式 IV 的羧酸。

在反应方案 1 的反应 3 中，将式 IV 的羧酸化合物通过如下反应转变成相应的式 III 的异羟肟酸化合物：将 IV 用 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺和 1-羟基苯并三唑在极性溶剂如二甲基甲酰胺

中处理，约 15 分钟至约 1 小时、优选约 30 分钟后，向反应混合物中加入羟胺。优选在碱如 N-甲基吗啉的存在下从盐的形式如盐酸羟胺就地形成羟胺。或者，可在(苯并三唑-1-基氧)三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐和碱如 N-甲基吗啉的存在下使用保护了的羟胺衍生物或其盐形式，其中的羟基以叔丁基、苄基或烯丙基醚的形式被保护。羟胺保护基的脱除可以通过如下方法来完成：对于苄基保护基，通过氢解；对于叔丁基保护基，用强酸如三氟乙酸处理。烯丙基保护基可以通过用氢化三丁基锡和乙酸在催化剂二(三苯膦)氯化钨(II)的存在下处理来除去。还可使用 N, O-二(4-甲氧基苄基)羟胺作为保护的羟胺衍生物，其中，用甲磺酸和三氟乙酸的混合物完成脱保护。

在反应方案 1 的反应 4 中，如需要，将式 III 的异羟肟酸化合物通过如下反应转变成相应的式 II 的哌啶化合物：将 III 用氢和氢化催化剂如 10%钨炭处理。

反应方案 2 描述的是式 VII 化合物的制备，该化合物是其中 Y 是氮；X 是碳；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>和 R<sup>8</sup>是氢；R<sup>6</sup>不存在的式 I 化合物。式 IX 的原料可以按照本领域普通技术人员熟知的方法制备。在反应方案 2 的反应 1 中，将其中 R<sup>26</sup>是苄氧羰基、苄基或叔丁氧羰基的式 IX 的芳基磺酰基哌嗪化合物通过如下反应转变成式 VIII 的化合物：将 IX 与下式保护了的羟胺衍生物反应



其中 R<sup>27</sup>是叔丁基、苄基或烯丙基，该反应在二环己基碳二亚胺、二甲氨基吡啶和非质子溶剂如二氯甲烷的存在下进行。对 R<sup>26</sup>保护基的选择是可以在 R<sup>27</sup>保护基的存在下被选择性地除去而不会影响 R<sup>27</sup>保护基，因此，R<sup>26</sup>不能与 R<sup>27</sup>相同。从式 IX 化合物除去 R<sup>26</sup>保护基的反应在适于所用的具体 R<sup>26</sup>保护基的条件下进行。所述条件包括：(a) 如果 R<sup>26</sup>是苄氧羰基，用氢和氢化催化剂如 10%钨炭处理，(b) 如果 R<sup>26</sup>是苄基，氢解，或者(c) 如果 R<sup>26</sup>是叔丁氧羰基，用强酸如三氟乙酸或盐酸处理。

在反应方案 2 的反应 2 中，将式 VIII 化合物转变成相应的式 VII

的异羟肟酸化合物，其中  $R^5$  是氢或  $(C_1-C_6)$  烷基，当  $R^5$  是  $(C_1-C_6)$  烷基时，可将 VIII 与烷基卤化物反应。随后可以通过如下方法来脱除  $R^{27}$  羟胺保护基：对于苄基保护基，通过氢解；对于叔丁基保护基，用强酸如三氟乙酸处理。烯丙基保护基可以通过用氯化三丁基锡和乙酸在催化剂二(三苯膦)氯化钯(II)的存在下处理来除去。

反应方案 3 描述的是式 X 化合物的制备，该化合物是其中 Y 是氮；X 是碳； $R^2$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  和  $R^9$  是氢； $R^3$  和  $R^4$  合在一起是羰基； $R^5$  是氢； $R^6$  不存在的式 I 化合物。在反应方案 3 的反应 1 中，将其中  $R^{25}$  如上所定义的式 XII 的芳基磺酰基胺化合物通过与碳二亚胺和碱如三乙胺反应转变成相应的式 XI 的哌嗪化合物。将式 XI 化合物按照以上反应方案 1 反应 3 中描述的方法进一步反应生成式 X 的异羟肟酸化合物。

反应方案 4 描述的是式 XIII 化合物的制备。式 XVIII 的原料可以根据本领域普通技术人员熟知的方法制备。式 XIII 化合物是其中 X 是碳并且 X 和 Y 之间的虚线不存在的式 I 化合物。在反应方案 4 的反应 1 中，脱除  $R^{28}$  保护基并随后还原胺化式 XXII 的化合物(其中 Y 是氧、硫或碳)生成相应的式 XXI 的亚胺化合物，该反应在适于所用的具体  $R^{28}$  保护基的条件下进行。所述条件包括以上反应方案 2 的反应 1 中脱除  $R^{26}$  保护基所用的条件。

在反应方案 4 的反应 2 中，将式 XXI 的亚胺化合物通过与式  $R^2M$ (其中 M 是锂、卤化镁或卤化铈)的亲核试剂反应将其转变成相应的式 XX 的哌啶化合物。该反应在醚溶剂、例如乙醚或四氢呋喃中于约  $-78^\circ\text{C}$  至约  $0^\circ\text{C}$ 、优选约  $-70^\circ\text{C}$  下进行。

在反应方案 4 的反应 3 中，将式 XX 的哌啶化合物磺酰化得到相应的式 XIX 的芳基磺酰基哌啶化合物，该反应通过将 XX 与芳基磺酰基卤化物在三乙胺和非质子溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃或二氧六环的存在下，在约  $20^\circ\text{C}$  至约  $30^\circ\text{C}$ 、优选室温下反应来完成。

在反应方案 4 的反应 4 中，将式 XIX 的芳基磺酰基哌啶化合物按照以上反应方案 1 的反应 3 中描述的方法转变成式 XIII 的异羟肟酸

化合物。

反应方案 5 描述的是式 XIV 化合物的制备，该化合物是其中 Y 是氮；X 是碳；X 和 Y 之间的虚线不存在；R<sup>5</sup> 是氢；R<sup>6</sup> 不存在的式 I 化合物。在反应方案 5 的反应 1 中，将式 XXVI 化合物（其中 R<sup>29</sup> 和 R<sup>31</sup> 保护基彼此独立地选自苄氧羰基、苄基和叔丁氧羰基，R<sup>30</sup> 是苄氧羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、苄基、烯丙基或叔丁基）通过脱除 R<sup>29</sup> 保护基并随后还原胺化式 XXVI 化合物将 XXVI 转变成相应的式 XXV 的亚胺化合物。对 R<sup>29</sup> 保护基的选择是可以在 R<sup>31</sup> 保护基的存在下被选择性地除去而不会影响 R<sup>31</sup> 保护基。从式 XXVI 化合物中除去 R<sup>29</sup> 保护基在适于所用的具体 R<sup>29</sup> 保护基而不会影响 R<sup>31</sup> 保护基的条件下进行。所述条件包括：(a) 如果 R<sup>29</sup> 是苄氧羰基而 R<sup>31</sup> 是叔丁基，用氢和氢化催化剂如 10% 钨炭处理，(b) 如果 R<sup>29</sup> 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基而 R<sup>31</sup> 是叔丁基，进行皂化，(c) 如果 R<sup>29</sup> 是苄基而 R<sup>31</sup> 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或叔丁基，氢解，(d) 如果 R<sup>29</sup> 是叔丁基而 R<sup>31</sup> 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、苄基或烯丙基，用强酸如三氟乙酸或盐酸处理，或者 (e) 如果 R<sup>29</sup> 是烯丙基而 R<sup>31</sup> 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、苄基或叔丁基，用氢化三丁基锡和乙酸在催化剂二(三苯膦)氯化钨(II)的存在下处理。对 R<sup>30</sup> 保护基的选择是，该保护基可以与 R<sup>29</sup> 保护基在同一反应步骤中被除去。

在反应方案 5 的反应 2 中，将式 XXV 的亚胺化合物通过与式 R<sup>2</sup>M (其中 M 是锂、卤化镁或卤化钙) 的亲核试剂反应将其转变成相应的式 XXIV 的化合物。该反应在醚溶剂、例如乙醚或四氢呋喃中于约 -78℃ 至约 0℃、优选约 -70℃ 下进行。

在反应方案 5 的反应 3 中，将式 XXIV 的哌啶化合物磺酰化得到相应的式 XXIII 的芳基磺酰基哌啶化合物，该反应按照以上反应方案 4 的反应 3 中的描述进行。

在反应方案 5 的反应 4 中，将式 XXIII 的芳基磺酰基哌啶化合物通过如下反应转变成式 XIV 的异羟肟酸化合物：(1) 如需要，从 XXIII 上脱除 R<sup>30</sup> 和 R<sup>31</sup> 保护基，然后 (2) 将 XXIII 按照以上反应方案 1 的反应 3 中描述的方法进行反应。从式 XXIII 化合物上脱除 R<sup>30</sup> 和 R<sup>31</sup> 保

护基在适于所用的具体  $R^{30}$  和  $R^{31}$  保护基的条件下进行。所述条件包括以上在反应方案 1 的反应 1 中脱除  $R^{25}$  保护基所用的条件。

本发明酸性化合物的可药用盐是与碱形成的盐，即阳离子盐如碱金属和碱土金属盐如钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐，以及铵盐，例如铵盐、三甲铵盐、二乙铵盐和三(羟甲基)甲铵盐。

同样，如果在结构中存在碱性基团如吡啶基，则还可以形成酸加成盐，例如无机酸、有机羧酸和有机磺酸盐，例如盐酸盐、甲磺酸盐、马来酸盐。

通过如下体外分析试验证实式 I 化合物或其可药用盐(本发明的化合物)抑制基质金属蛋白酶或肿瘤坏死因子(TNF)产生的能力及其在治疗特征在于基质金属蛋白酶或肿瘤坏死因产生的疾病中的有效性。

### 生物学分析

#### 人胶原酶(MMP-1)的抑制作用

将人重组胶原酶用胰蛋白酶以如下比例激活：10 $\mu$ g 胰蛋白酶/100 $\mu$ g 胶原酶。将胰蛋白酶和胶原酶室温保温 10 分钟，然后加入 5 倍过量(50 $\mu$ g/10 $\mu$ g)的大豆胰蛋白酶抑制剂。

在二甲亚砜中制备 10mM 抑制剂的储备液，然后用以下方案进行稀释：

10mM  $\rightarrow$  120 $\mu$ M  $\rightarrow$  12 $\mu$ M  $\rightarrow$  1.2 $\mu$ M  $\rightarrow$  0.12.0 $\mu$ M

然后将 25 $\mu$ l 各浓度的稀释液一式三份加入到 96 孔微滴定板的适宜的孔中。加入酶和底物后，抑制剂的最终浓度将会稀释 4 倍。在 D1-D6 孔设置阳性对照(酶，无抑制剂)，在 D7-D12 孔设置空白(无酶，无抑制剂)。

将胶原酶稀释至 400ng/ml，然后取 25 $\mu$ l 加入到微滴定板的适宜的孔中。分析中胶原酶的最终浓度为 100ng/ml。

在二甲亚砜中制备底物(DNP-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH<sub>2</sub>)的 5mM 储备液，然后在分析缓冲液中稀释至 20 $\mu$ M。通过向微滴定板的各孔中加入 50 $\mu$ l 底物开始分析，底物的最终浓度为

10 $\mu$ M.

在时间 0 点读取荧光读数 (360nm 激发光, 460nm 发射光), 然后以 20 分钟的间隔读取。试验在室温下进行, 一般的分析时间为 3 小时。

然后对空白和含胶原酶的样品 (将三次平行测定的数据平均) 绘制荧光-时间曲线。选择可以产生良好信号 (空白) 的时间点和位于曲线的线性部分上的时间点 (通常在 120 分钟左右) 来测定 IC<sub>50</sub> 值。用时间零点作为各化合物各浓度下的空白并从 120 分钟的数据中减去这些值。将数据以抑制剂浓度-%对照 (抑制剂荧光除以仅含胶原酶的荧光  $\times$  100) 绘制曲线。从所产生的信号为对照的 50% 的抑制剂浓度确定出 IC<sub>50</sub> 值。

如果报道的 IC<sub>50</sub> 值  $< 0.03\mu$ M, 则以 0.3 $\mu$ M、0.03 $\mu$ M、0.003 $\mu$ M 和 0.003 $\mu$ M 的浓度对抑制剂进行分析。

#### 明胶酶 (MMP-2) 的抑制作用

用 DnP-Pro-Cha-Gly-Cys (Me)-His-Ala-Lys (NMA)-NH<sub>2</sub> 底物 (10 $\mu$ M) 在与抑制人胶原酶 (MMP-1) 相同的条件下分析对明胶酶活性的抑制作用。

将 72kD 的明胶酶用 1mM APMA (对氨基苯基乙酸汞) 在 4 $^{\circ}$ C 活化 15 小时, 然后稀释以便在分析中得到 100mg/ml 的最终浓度。按照与抑制人胶原酶 (MMP-1) 类似的方法稀释抑制剂以便在分析中得到 30 $\mu$ M、3 $\mu$ M、0.3 $\mu$ M 和 0.03 $\mu$ M 的最终浓度。每种浓度均一式三份地进行。

在时间 0 点读取荧光读数 (360nm 激发光, 460nm 发射光), 然后以 20 分钟的间隔读取 4 小时。

按照与抑制人胶原酶 (MMP-1) 类似的方法测定 IC<sub>50</sub> 值。如果报道的 IC<sub>50</sub> 值  $< 0.03\mu$ M, 则以 0.3 $\mu$ M、0.03 $\mu$ M、0.003 $\mu$ M 和 0.003 $\mu$ M 的最终浓度对抑制剂进行分析。

#### 溶基质素 (MMP-3) 的抑制作用

对溶基质素活性的抑制作用是基于 Weingarten 和 Feder 所描述

的改进的分光光度分析(Weingarten, H. 和 Feder, J., 脊椎动物胶原酶的分光光度分析, 分析生物化学(Anal. Biochem.)147, 437-440(1985))。硫代类胰底物[Ac-Pro-Leu-Gly-SCH[CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]CO-Leu-Gly-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]的水解产生硫醇片段, 在 Ellman's 试剂的存在下可对该片段进行监测。

将人重组溶基质素原(prostromelysin)用胰蛋白酶以 1 $\mu$ l 10mg/ml 胰蛋白酶储备液/26 $\mu$ g 溶基质素的比列激活。将胰蛋白酶和溶基质素于 37 $^{\circ}$ C 保温 15 分钟, 然后与 10 $\mu$ l 10mg/ml 的大豆胰蛋白酶抑制剂一起于 37 $^{\circ}$ C 保温 10 分钟以淬灭胰蛋白酶活性。

分析在总体积为 250 $\mu$ l 的分析缓冲液(200mM 氯化钠、50mM MES 和 10mM 氯化钙, pH6.0)中于 96 孔微滴定板上进行。将激活的溶基质素在分析缓冲液中稀释至 25 $\mu$ g/ml。在二甲基甲酰胺中制备 Ellman's 试剂(3-羧基-4-硝基苯基二硫化物)的 1M 储备液并用分析缓冲液稀释至 5mM, 每孔加 50 $\mu$ l 得到 1mM 的最终浓度。

在二甲亚砜中制备 10mM 抑制剂的储备液并在分析缓冲液中进行系列稀释, 从而在向适宜的孔中加入 50 $\mu$ l 后可以产生 3 $\mu$ M、0.3 $\mu$ M、0.003 $\mu$ M 和 0.0003 $\mu$ M 的最终浓度。所有条件均一式三份地进行。

将 300mM 肽底物的二甲亚砜储备液在分析缓冲液中稀释至 15mM, 然后向各孔中加入 50 $\mu$ l 开始分析, 底物的最终浓度为 3mM。空白由肽底物和 Ellman's 试剂组成, 不含酶。用 Molecular Devices UVmax 平板读数器于 405nm 监测产物的形成。

按照与胶原酶相同的方式测定 IC<sub>50</sub> 值。

### MMP-13 的抑制作用

将人重组 MMP-13 用 2mM APMA(对氨基苯基乙酸汞)在 37 $^{\circ}$ C 活化 1.5 小时, 然后在分析缓冲液(50mM Tris, pH 7.5, 200mM 氯化钠、5mM 氯化钙、20 $\mu$ M 氯化锌、0.02% Brij)中稀释至 400mg/ml。将 25 $\mu$ l 稀释的酶加入到 96 孔微滴定板的各孔中。然后通过加入抑制剂和底物使酶稀释 4 倍, 达到 100mg/ml 的最终浓度。

在二甲亚砜中制备 10mM 抑制剂的储备液, 然后按照抑制人胶原

酶(MMP-1)的抑制剂稀释方案在分析缓冲液中进行稀释。将 25 $\mu$ l 各浓度的稀释液一式三份加入微滴定板中。在分析中的最终浓度为 30 $\mu$ M、3 $\mu$ M、0.3 $\mu$ M 和 0.003 $\mu$ M。

按照抑制人胶原酶(MMP-1)中的描述制备底物(DnP-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH<sub>2</sub>)并向各孔中加入 50 $\mu$ l 达到 10 $\mu$ M 的最终分析浓度。在时间 0 点读取荧光读数(360nm 激发光, 450nm 发射光), 然后以 5 分钟的间隔读取 1 小时。

阳性对照由酶和底物组成并且不含抑制剂, 空白仅由底物组成。

按照抑制人胶原酶(MMP-1)中的描述测定 IC<sub>50</sub> 值。如果报道的 IC<sub>50</sub> 值 < 0.03 $\mu$ M, 则以 0.3 $\mu$ M、0.03 $\mu$ M、0.003 $\mu$ M 和 0.0003 $\mu$ M 的最终浓度对抑制剂进行分析。

#### TNF 产生的抑制作用

通过如下体外分析证实化合物或其可药用盐抑制 TNF 产生的能力及其在治疗涉及 TNF 产生的疾病中的有效性:

用一步 Ficoll-泛影钠分离技术从抗凝人血中分离人单核细胞。(2)将单核细胞在含有二价阳离子的 Hanks 平衡盐溶液(HBSS)中洗涤三次, 然后以  $2 \times 10^6$ /ml 的密度重新悬浮在含 1%BSA 的 HBSS 中。用 Abbott Cell Dyn 3500 分析仪测得的差示计数表明在这些制剂中单核细胞占总细胞的 17-24%。

将 180 $\mu$ l 细胞悬浮液加入到平底 96 孔板(Costar)中。加入化合物和 LPS(100ng/ml 最终浓度)使终体积达到 200 $\mu$ l。所有条件均一式三份地进行。在增湿的 CO<sub>2</sub> 保温箱中于 37 $^{\circ}$ C 保温 4 小时后, 取出平板并离心(约  $250 \times g$  10 分钟), 取出上清液用 R&D ELISA 试剂盒分析 TNF $\alpha$ 。

为了向哺乳动物、包括人给药来抑制基质金属蛋白酶或抑制肿瘤坏死因子(TNF)的产生, 可以采用各种常规的给药途径, 包括口服、胃肠外和局部给药。通常, 可将本发明的化合物以约 0.1-25mg/kg 治疗对象的体重/天的剂量口服或胃肠外给药, 优选约 0.3-5mg/kg。但是, 根据治疗对象的情况可能需要对剂量进行改变。无论如何,

应由负责给药的人确定具体患者的适宜剂量。

本发明的化合物可以通过各种不同的剂量形式给药。通常，所述剂型中治疗活性的本发明化合物的浓度为约 5.0% 至约 70%wt。

口服给药可以采用片剂，所述片剂含有各种赋形剂如微晶纤维素、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸二钙和甘氨酸；各种崩解剂如淀粉（优选玉米淀粉、土豆淀粉或木薯淀粉）、藻酸和某些复合硅酸盐以及颗粒粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶。此外，润滑剂如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石对于片剂的制备也是非常有用的。同样类型的固体成分还可在明胶胶囊中用作填料；在这一点上，优选的材料还包括乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇。当需要用含水混悬液和/或酞剂进行口服给药时，可将活性成分与以下成分混合：各种甜味剂或矫味剂、着色剂或染料、乳化剂和/或助悬剂（如果需要的话）以及稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油及其组合形式。对于动物而言，优选将活性成分包含在动物饲料或饮用水中，浓度为 5-5000ppm，优选 25-500ppm。

为了进行胃肠外给药（肌肉内、腹膜内、皮下和静脉内给药），通常制备活性成分的无菌可注射溶液。可以采用本发明的治疗化合物在芝麻油或花生油或含水丙二醇中的溶液。如需要，可将含水溶液适当地进行调节和缓冲，优选 pH 大于 8，液体稀释剂首先应是等渗的。这些含水溶液适于静脉内注射。油溶液适于关节内、肌肉内和皮下注射。很容易通过本领域技术人员熟知的常规制药技术在无菌条件下完成所有这些溶液的制备。对于动物而言，可将化合物以约 0.1-50mg/kg/天、优选 0.2-10mg/kg/天的剂量肌肉内或皮下给药，所述剂量可单次给药或分成最多三次给药。

通过以下实施例对本发明进行描述，但本发明并不仅限于此。

### 实施例 1

(2R, 4R)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-4-(哌嗪-1-羰基)-哌啶-2-甲酸羟基酰胺盐酸盐

(a) 向搅拌中的、冷的 ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) (2R)-2-苄氧羰基氨基戊二酸 1-叔丁酯 5-甲酯 (5,6g, 15.9mmol) (按照有机化学杂志 (J. Org. Chem.), 55, 1711-1721 (1990) 和药物化学杂志 (J. Med. Chem.), 39, 73-85 (1996) 中的描述制备) 的 30ml 四氢呋喃溶液中加入二(三甲基硅烷基)氨基锂 (40ml, 1M 的四氢呋喃溶液, 39.8mmol)。将得到的混合物于  $-45^{\circ}\text{C}$  搅拌 1 小时然后冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。然后加入烯丙基溴 (5.2ml, 63.7mmol)。2 小时后, 于  $-78^{\circ}\text{C}$  下加入 1M 盐酸终止反应。将混合物用乙醚萃取。将合并的乙醚萃取液用盐水洗涤, 然后将该混合物用硫酸钠干燥。过滤并浓缩滤液后, 将粗产物通过硅胶色谱纯化 (用 1:5 乙酸乙酯/己烷洗脱) 得到 (2R, 4R)-4-烯丙基-2-苄氧羰基氨基-戊二酸-1-叔丁酯 5-甲酯。

(b) 将臭氧通入到搅拌中的、冷的 ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) (2R, 4R)-4-烯丙基-2-苄氧羰基氨基-戊二酸-1-叔丁酯 5-甲酯 (5.0g, 12.8mmol) 在 100ml 10:1 甲醇/二氯甲烷和 0.73ml 乙酸中的溶液中直至蓝色不再消失。然后向溶液中通入氮气直至蓝色消失。将该混合物升温至室温并加入二甲硫醚化合物 (2.8ml, 3.83mmol)。将混合物搅拌 48 小时, 用二氯甲烷稀释, 用 10% 碳酸钠水溶液和盐水洗涤, 然后将混合物用硫酸钠干燥。过滤并浓缩滤液得到透明油状的 (2R, 4S)-6-甲氧基-哌啶-1, 2, 4-三甲酸 1-苄酯 2-叔丁酯 4-甲酯, 该产物不经纯化直接用于下一步骤。

(c) 将 (2R, 4S)-6-甲氧基-哌啶-1, 2, 4-三甲酸 1-苄酯 2-叔丁酯 4-甲酯 (4.85g, 11.9mmol) 和 10% 钯炭 (500mg) 的混合物在 100ml 乙醇中于 45Psi 氢气氛下振荡 1.5 小时。将混合物用尼龙过滤并浓缩滤液得到淡黄色油状的 (2R, 4R)-哌啶-2, 4-二甲酸 2-叔丁酯 4-甲酯, 该产物不经纯化直接用于下一步骤。

(d) 向搅拌中的、冷的 ( $0^{\circ}\text{C}$ ) (2R, 4R)-哌啶-2, 4-二甲酸 2-叔丁酯 4-甲酯 (2.7g, 11.1mmol) 和三乙胺 (4.6ml, 33.3mmol) 的 30ml 二氯甲烷溶液中加入 4-甲氧基-苯磺酰氯 (2.3g, 11.1mmol)。将混合物升温至室温并搅拌 4 小时。加入氯化铵水溶液终止反应并将混合物

用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取液用盐水洗涤，将有机混合物用硫酸钠干燥。过滤并浓缩滤液后，将得到的粗产物通过硅胶色谱纯化（用 3: 8 乙酸乙酯/己烷洗脱）得到 (2R, 4R)-1-(4-甲氧基苯磺酰基)-哌啶-2, 4-二甲酸 2-叔丁酯 4-甲酯。

(e) 向搅拌中的、冷的 (0℃) (2R, 4R)-1-(4-甲氧基苯磺酰基)-哌啶-2, 4-二甲酸 2-叔丁酯 4-甲酯 (4.4g, 10.6mmol) 的 30ml 二氯甲烷溶液中滴加 10ml 三氟乙酸。将混合物于 0℃ 搅拌 1 小时，然后室温搅拌 8 小时。浓缩得到 (2R, 4R)-1-(4-甲氧基苯磺酰基)-哌啶-2, 4-二甲酸 4-甲酯，该产物不经纯化直接用于下一步骤。

(f) 室温下，向搅拌中的 (2R, 4R)-1-(4-甲氧基苯磺酰基)-哌啶-2, 4-二甲酸 4-甲酯 (4.4g, 12.3mmol)、O-苄基羟胺盐酸盐 (2.15g, 13.5mmol) 和三乙胺 (5.15ml, 36.9mmol) 的溶液中加入苯并三唑-1-基氧-三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐 (6.0g, 12.3mmol)。将得到的混合物搅拌 24 小时。将混合物用乙酸乙酯稀释并用 1M 盐酸、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。将有机混合物用硫酸镁干燥，过滤并将滤液浓缩。将粗产物通过硅胶色谱纯化（用 5% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱）得到无色固体状 (2R, 4R)-2-苄氧基氨基甲酰基-1-(4-甲氧基苯磺酰基)-哌啶-4-甲酸甲酯。

(g) 向搅拌中的冷的 (0℃) (2R, 4R)-2-苄氧基氨基甲酰基-1-(4-甲氧基苯磺酰基)-哌啶-4-甲酸甲酯 (4.0g, 8.6mmol) 的 10ml 9: 1 甲醇/水的溶液中加入氢氧化锂一水合物 (1.8g, 43mmol)。将混合物搅拌 2 小时，然后加入 Amberlite IR-120 树脂 (96g)。15 分钟后，将混合物过滤并浓缩滤液得到 (2R, 4R)-2-苄氧基氨基甲酰基-1-(4-甲氧基苯磺酰基)-哌啶-4-甲酸，该产物不经纯化直接用于下一步骤。

(h) 室温下，向搅拌中的 (2R, 4R)-2-苄氧基氨基甲酰基-1-(4-甲氧基苯磺酰基)-哌啶-4-甲酸 (500mg, 1.11mmol)、叔丁氧羰基哌嗪 (226mg, 1.21mmol) 和三乙胺 (0.47ml, 3.33mmol) 的溶液中加入苯并三唑-1-基氧-三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐 (535mg, 1.21mmol)。将得

到的混合物搅拌 24 小时。将混合物用乙酸乙酯稀释并用 1M 盐酸、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。将有机混合物用硫酸镁干燥，过滤并将滤液浓缩。将粗产物通过硅胶色谱纯化(用 2% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)得到无色固体状 (2R, 4R)-4-[2-苄氧基氨基甲酰基-1-(4-甲氧基苯磺酰基)-哌啶-4-羧基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

(i) 将 (2R, 4R)-4-[2-苄氧基氨基甲酰基-1-(4-甲氧基苯磺酰基)-哌啶-4-羧基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (500mg, 0.81mmol) 和 5% 吸附于硫酸钡上的钯 (250mg) 的混合物在 10ml 甲醇中于 40Psi 氢气氛下振荡 1.5 小时。用尼龙过滤并浓缩滤液得到无色固体状的 (2R, 4R)-4-[2-羟基氨基甲酰基-1-(4-甲氧基苯磺酰基)-哌啶-4-羧基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯，该产物不经纯化直接用于下一步骤。

(j) 向冷的 (0℃) (2R, 4R)-4-[2-羟基氨基甲酰基-1-(4-甲氧基苯磺酰基)-哌啶-4-羧基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (420mg, 0.8mmol) 的溶液中通入氯化氢气体 10 分钟。20 分钟后，将混合物浓缩得到无色固体状的 (2R, 4R)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-4-(哌嗪-1-羧基)-哌啶-2-甲酸羟基酰胺盐酸盐。质谱(常压化学离子化;碱性模式)  $m/z$  (M+H) 427, 366;  $^1\text{H}$  NMR(二甲亚砜- $d_6$ , 400MHz, ppm)  $\delta$  10.70 (bd, 1 H,  $J = 2.7$  Hz), 9.06 (bs, 2 H), 8.84 (bs, 1 H), 7.70 (dd, 2 H,  $J = 8.9, 2.9$  Hz), 7.06 (dd, 2 H,  $J = 8.9, 2.9$  Hz), 4.42 (bs, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.80-3.20 (m, 6 H), 3.04 (m, 4 H), 2.76 (m, 1 H), 1.79 (bd, 1 H,  $J = 13.5$  Hz), 1.52 (bd, 1 H,  $J = 12.6$  Hz), 1.32 (m, 1 H) 1.14 (m 1H).

## 实施例 2

(2R, 4R)-1-[3-(4-氟苯氧基)-丙烷-1-磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-4-甲酸甲酯

(a) 氢气氛下，向搅拌中的 (2R, 4R)-哌啶-2, 4-二甲酸 2-叔丁酯 4-甲酯 (920mg, 3.78mmol) 和三乙胺 (1.58ml, 11.3mmol) 的 10ml 二氯甲烷溶液中加入 3-(4-氟苯氧基)-丙烷-1-磺酰氯 (1.05g, 4.16mmol) 的 2ml 二氯甲烷溶液。将混合物室温 (22℃) 搅拌 16 小时，然后用 20ml

1N 盐酸和 20ml 二氯甲烷稀释。分出有机层，用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。过滤并浓缩滤液得到 2.8g 黄色油，将其通过快速色谱纯化(用 3:2 己烷/乙酸乙酯洗脱)得到 1.15g 黄色油状 (2R, 4R)-1-[3-(4-氟-苯氧基)-丙烷-1-磺酰基]-哌啶-2,4-二甲酸 2-叔丁酯 4-甲酯。

(b) 向搅拌中的、冷的 (0℃) (2R, 4R)-1-[3-(4-氟-苯氧基)-丙烷-1-磺酰基]-哌啶-2,4-二甲酸 2-叔丁酯 4-甲酯 (1.15g, 2.5mmol) 的 10ml 二氯甲烷溶液中加入 10ml 三氟乙酸。将混合物于 16 小时内升温至室温 (22℃)。将混合物真空浓缩得到 970mg 橙色固体状的 (2R, 4R)-1-[3-(4-氟苯氧基)-丙烷-1-磺酰基]-哌啶-2,4-二甲酸 4-甲酯粗品。

(c) 室温 (22℃) 下，向搅拌中的 (2R, 4R)-1-[3-(4-氟苯氧基)-丙烷-1-磺酰基]-哌啶-2,4-二甲酸 4-甲酯 (970mg, 2.4mmol) 的 5ml 二氯甲烷溶液中加入三乙胺 (1.0ml, 7.2mmol) 和 O-苄基羟胺盐酸盐 (410mg, 2.64mmol)。向形成的溶液中加入苯并三唑-1-基氧-三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐 (1.17g, 2.64mmol) 并将该混合物在氮气氛下搅拌 16 小时。将混合物用 25ml 1N 盐酸和 25ml 乙酸乙酯稀释。分出有机层并将水层用乙酸乙酯萃取 (2 次)。将合并的有机层用饱和碳酸钠水溶液 (1 次) 和盐水洗涤 (1 次)。将有机层用硫酸钠干燥，过滤并将滤液真空浓缩。将粘稠的黄色残余物通过快速色谱纯化(用 1:1 乙酸乙酯/己烷洗脱)得到 810mg 透明油状的 (2R, 4R)-2-苄氧基氨基甲酰基-1-[3-(4-氟苯氧基)-丙烷-1-磺酰基]-哌啶-4-甲酸甲酯。

(d) 将 (2R, 4R)-2-苄氧基氨基甲酰基-1-[3-(4-氟苯氧基)-丙烷-1-磺酰基]-哌啶-4-甲酸甲酯 (800mg, 1.57mmol) 和 200mg 5% 吸附于硫酸钡上的钯的混合物在 15ml 甲醇中于 40Psi 氮气氛下在 Parr 装置中振荡 2 小时。将混合物通过 0.45μm 的尼龙滤纸除去催化剂并将滤液浓缩得到 650mg 白色泡沫状的 (2R, 4R)-1-[3-(4-氟苯氧基)-丙烷-1-磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-4-甲酸甲酯。质谱(常压化学离子化; 碱性模式), 417(M-1); <sup>1</sup>H NMR (400MHz,

$\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  6.94-6.97 (m, 2 H), 6.80-6.83 (m, 2 H), 4.56 (s, 1 H), 4.03 (t, 2 H,  $J = 5.3$  Hz), 3.83 (d, 1 H,  $J = 12.9$  Hz), 3.68 (s, 3 H), 3.15-3.28 (m, 3 H), 2.76 (t, 1 H,  $J = 11.5$  Hz), 2.54 (d, 1 H,  $J = 13.5$  Hz), 2.26 (d, 2 H,  $J = 5.9$  Hz), 2.02 (m, 1 H,  $J = 13.0$  Hz), 1.73-1.78 (m, 1 H), 1.56-1.62 (m, 1 H).

### 实施例 3

#### (2R, 4R)-1-[3-(4-氟苄氧基)-丙烷-1-磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-4-甲酸

向搅拌中的、冷的 ( $0^\circ\text{C}$ ) (2R, 4R)-1-[3-(4-氟苄氧基)-丙烷-1-磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-4-甲酸甲酯 (400mg, 0.96mmol) 在 5ml 甲醇/水混合物 (10: 1) 中的溶液中加入氢氧化锂一水合物 (120mg, 2.88mmol)。  $0^\circ\text{C}$  下 3 小时后, 加入预冲洗 (甲醇) 过的 Amberlite 树脂 (4.1g)。 将混合物过滤并将滤液浓缩得到 370mg 白色泡沫状的 (2R, 4R)-1-[3-(4-氟苄氧基)-丙烷-1-磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-4-甲酸: MS (常压化学离子化; 碱性模式), 403 (M-1)。

### 实施例 4

#### (2R, 4R)-1-[4-(4-氟苄氧基)-苄磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-4-甲酸甲酯

4-(4-氟苄氧基)-苄磺酰氯。 MS: 465 (M-1)。

实施例 4 的标题化合物用以上试剂通过与实施例 2 类似的方法制得。

### 实施例 5

#### (2R, 4R)-1-[4-(4-氟苄氧基)-苄磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-4-甲酸 MS: 451 (M-1)。

实施例 5 的标题化合物用 1-[4-(4-氟苄氧基)-苄磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-4-甲酸甲酯按照与实施例 3 类似的方法制得。

## 实施例 6

### 2R, 3S-[1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-哌啶-3-基]-氨基甲酸异丙酯

(a) 向搅拌中的、冷的 (0℃) 已知化合物 (Agami, C.; Hamon, L.; Kadouri-Puchot, C.; Le Guen, V, 有机化学杂志, 1996, 61, 5736-5742) [4S-4 $\alpha$ , 9 $\alpha$ , 9 $\alpha\alpha$ ]-1-氧代-4-苯基-八氢-吡啶并 [2, 1-c] [1, 4] 咪嗪-9-甲酸甲酯 (8.28g, 2.86mmol) 的 100ml 四氢呋喃溶液中加入 2.39ml 浓盐酸。5ml 后, 将混合物浓缩至干。将得到的固体悬浮在乙酸乙酯中并将该混合物搅拌 1 小时。过滤收集固体, 用乙酸乙酯冲洗, 干燥得到 9.04g 白色固体。

将 2g 该固体溶于 26ml 6N 盐酸并加热回流 6 小时。将混合物冷却至 0℃, 然后用 3N 氢氧化钠中和并真空浓缩。将得到的固体悬浮在氯仿中并通过 45 $\mu$ m 尼龙滤纸。将滤液浓缩得到黄色的油, 将其通过快速色谱纯化 (用含 1% 乙酸的 2: 1 己烷/乙酸乙酯洗脱) 得到 802mg 白色固体状 [4S-4 $\alpha$ , 9 $\alpha$ , 9 $\alpha\alpha$ ]-1-氧代-4-苯基-八氢-吡啶并 [2, 1-c] [1, 4] 咪嗪-9-甲酸。

(b) 22℃ 及氮气氛下, 向搅拌中的 [4S-4 $\alpha$ , 9 $\alpha$ , 9 $\alpha\alpha$ ]-1-氧代-4-苯基-八氢-吡啶并 [2, 1-c] [1, 4] 咪嗪-9-甲酸 (568mg, 2.06mmol) 的 15ml 苯溶液中加入三乙胺 (0.28ml, 2.06mmol) 和二苯基磷酰基叠氮化物 (0.44ml, 2.06mmol)。将混合物于 22℃ 搅拌 45 分钟, 回流 50 分钟, 然后加入 2-丙醇 (3.2ml, 41.2mmol)。继续回流 20 小时, 将混合物冷却至 22℃ 并真空浓缩。将残余物加入乙酸乙酯中并将形成的溶液用 5% 柠檬酸、水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。将有机层干燥 (硫酸钠), 过滤并将滤液真空浓缩。将黄色残余物通过快速色谱纯化 (用 3: 1 己烷/乙酸乙酯洗脱) 得到 402mg 白色固体状 [4S-4 $\alpha$ , 9 $\alpha$ , 9 $\alpha\alpha$ ] (1-氧代-4-苯基-八氢-吡啶并 [2, 1-c] [1, 4] 咪嗪-9-基)-氨基甲酸异丙酯。

(c) 将 [4S-4 $\alpha$ , 9 $\alpha$ , 9 $\alpha\alpha$ ] (1-氧代-4-苯基-八氢-吡啶并 [2, 1-c] [1, 4] 咪嗪-9-基)-氨基甲酸异丙酯 (900mg, 2.71mmol) 和 20% 吸附

在碳上的氢氧化钡(920mg)的混合物在 77ml 乙醇/水(10: 1)中于 45Psi 氨气氛下在 Parr 装置中振荡 72 小时。将混合物通过 0.45 $\mu$ m 的尼龙滤纸除去催化剂并将滤液浓缩得到 610mg 白色固体状 2R, 3S-3-异丙氧羰基氨基-哌啶-2-甲酸。MS: 229(M-1)。

(d) 向搅拌中的 2R, 3S-3-异丙氧羰基氨基-哌啶-2-甲酸(320mg, 1.39mmol)的 5ml 二氯甲烷溶液中依次加入三乙胺(0.58ml, 4.17mmol)和 4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰氯(460mg, 1.53mmol)。22 $^{\circ}$ C 下 16 小时后, 将混合物在 1N 盐酸和乙酸乙酯之间进行分配。分出有机层, 用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。过滤并将滤液浓缩得到 480mg 淡黄色固体状的 2R, 3S-1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-3-异丙氧羰基氨基-哌啶-2-甲酸粗品。

(e) 向搅拌中的、冷的(0 $^{\circ}$ C) 2R, 3S-1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-3-异丙氧羰基氨基-哌啶-2-甲酸粗品(380mg, 0.77mmol)的 5ml 二氯甲烷溶液中依次加入三乙胺(0.32ml, 2.31mmol)和苯并三唑-1-基氧-三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐(510mg, 1.15mmol)。将形成的溶液于 0 $^{\circ}$ C 及氨气氛下搅拌 2 分钟, 然后加入 O-(三甲基硅烷基乙基)羟胺盐酸盐(195mg, 1.15mmol)。将混合物于 14 小时内缓慢升温至 22 $^{\circ}$ C。将混合物真空浓缩, 将残余物用水稀释并用乙酸乙酯/乙醚(1: 1; 3 次)萃取。将合并的有机萃取液用饱和碳酸钠水溶液(2 次)、水(2 次)和盐水(1 次)洗涤。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤并将滤液真空浓缩。将黄色残余物通过快速色谱纯化(用 65: 36 己烷/乙酸乙酯洗脱)得到 300mg 白色泡沫状 2R, 3S-1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-2-(2-三甲基硅烷基-乙氧基氨基甲酰基)-哌啶-3-基]-氨基甲酸异丙酯。MS: 610(M+ 1)。

(f) 向搅拌中的、冷的(0 $^{\circ}$ C) 2R, 3S-1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-2-(2-三甲基硅烷基-乙氧基氨基甲酰基)-哌啶-3-基]-氨基甲酸异丙酯(265mg, 0.44mmol)的 4ml 二氯甲烷溶液中加入 3ml 三氟乙酸。将得到的无色溶液于 2 小时内升温至 23 $^{\circ}$ C, 然后继续搅拌 28 小时。将混合物真空浓缩得到固体/泡沫, 将其悬浮在乙酸乙酯: 己

烷(1:6)中并搅拌 10 小时。过滤收集白色固体,用己烷冲洗,进一步通过快速色谱纯化(用含 1%乙酸的 7:3 乙酸乙酯/己烷洗脱)得到 130mg 白色固体/泡沫状 2R,3S-{1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺酰基]-2-羟基氨基甲酰基-吡啶-3-基}-氨基甲酸异丙酯。MS: 510(M+1)。

### 实施例 7

#### 3-(S)-4-(4'-氟联苯基-4-磺酰基)-2,2-二甲基-硫代吗啉-3-甲酸羟基酰胺

(a) 向搅拌中的已知化合物(PCT 公开号 WO 97/20824) 3-(S)-二甲基己基硅烷基-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸酯(1.17g, 3.70mmol)的 6ml 二氯甲烷溶液中依次加入三乙胺(1.02ml, 7.40mmol)和 4'-氟联苯基磺酰氯(1.0g, 3.70mmol)。将形成的溶液于 23℃ 搅拌 56 小时。将反应混合物用二氯甲烷稀释并用水洗涤。将有机层真空浓缩;将残余物溶于甲醇,将混合物加热回流 6 小时。将混合物冷却至 23℃ 并真空浓缩。将残余物通过快速色谱纯化(用含 0.1%乙酸的 3:7 乙酸乙酯/己烷洗脱)得到 670mg 白色泡沫/固体状的 3-(S)-4-(4'-氟联苯基-4-磺酰基)-2,2-二甲基-硫代吗啉-3-甲酸。MS: 427(M+NH<sub>4</sub>)。

(b) 氮气氛下,向搅拌中的、冷的(0℃) 3-(S)-4-(4'-氟联苯基-4-磺酰基)-2,2-二甲基-硫代吗啉-3-甲酸(605mg, 1.48mmol)的 5ml 二氯甲烷溶液中加入三乙胺(0.62ml, 4.43mmol)。加入苯并三唑-1-基氧-三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐(980mg, 2.22mmol)并将形成的溶液搅拌 5 分钟,然后加入 O-(三甲基硅烷基乙基)羟胺盐酸盐(376mg, 2.22mmol)。移走冰浴,将混合物于 23℃ 搅拌 20 小时。将混合物用氯化铵水溶液稀释并用 1:1 乙酸乙酯/乙醚萃取(3 次)。将合并的有机萃取液用饱和碳酸钠水溶液(2 次)、水(1 次)和盐水(1 次)洗涤。将有机层用硫酸镁干燥,过滤并将滤液真空浓缩。将残余的黄色油通过快速色谱纯化(用 3:7 乙酸乙酯/己烷洗脱)得到 650mg 白色泡沫状 3-(S)-4-(4'-氟联苯基-4-磺酰基)-2,2-二甲基-硫代吗

啉-3-甲酸(2-三甲基硅烷基-乙氧基)-酰胺。MS: 523(M-1)。

(c) 将 3-(S)-4-(4'-氟联苯基-4-磺酰基)-2,2-二甲基-硫代吗啉-3-甲酸(2-三甲基硅烷基-乙氧基)-酰胺(650mg, 1.24mmol)的 8ml 三氟乙酸溶液于 22℃ 搅拌 16 小时。将混合物真空浓缩并将残余物用二氯甲烷和乙醚研制。蒸除溶剂得到 550mg 褐色固体。将固体悬浮在 1:1 乙醚/己烷中并温和地搅拌 20 小时。过滤收集固体(用 1:1 乙醚/己烷冲洗)并干燥得到 470mg 白色固体状 3-(S)-4-(4'-氟联苯基-4-磺酰基)-2,2-二甲基-硫代吗啉-3-甲酸羟基酰胺。MS: 423(M-1)。

### 实施例 8

#### 3-(S)-4-[4-(4-氟苄氧基)苯磺酰基]-2,2-二甲基-硫代吗啉-3-甲酸羟基酰胺

(a) 向搅拌中的、冷的(0℃)已知化合物(比利时专利公开号 BE893025) 2,2-二甲基-硫代吗啉-3-甲酸(600mg, 3.42mmol)的 10ml 1:1 水/二氧六环的溶液中加入 6N 氢氧化钠(1.2ml, 7.1mmol)。向得到的溶液中加入 4-(4-氟苄氧基)苯磺酰氯(1.08g, 3.77mmol)。30 分钟和 60 分钟后,再次加入 1g 4-(4-氟苄氧基)苯磺酰氯和 1.2ml 6N 氢氧化钠。将混合物(约 pH 12)用水稀释并用乙醚萃取(1 次)。将乙醚层用 1N 氢氧化钠洗涤;将合并的碱性含水层用浓盐酸酸化至 pH3,然后将酸性混合物用乙酸乙酯萃取(3 次)。将合并的有机萃取液干燥(硫酸钠),过滤并将滤液真空浓缩得到 820mg 白色固体状的 3-(S)-4-[4-(4-氟苄氧基)苯磺酰基]-2,2-二甲基-硫代吗啉-3-甲酸。MS: 438(M-1)。

(b) 氮气氛下,向搅拌中的、冷的(0℃) 3-(S)-4-[4-(4-氟苄氧基)苯磺酰基]-2,2-二甲基-硫代吗啉-3-甲酸(820mg, 1.87mmol)的 5ml 二氯甲烷溶液中加入三乙胺(0.52ml, 3.74mmol)。加入苯并三唑-1-基氧-三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐(1.24g, 2.81mmol)并将形成的溶液搅拌 5 分钟,然后加入 O-(叔丁基二甲基硅烷基)羟胺盐

酸盐 (550mg, 3.74mmol)。移走冰浴, 将混合物于 23℃ 搅拌 16 小时。将混合物用氯化铵水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取 (3 次)。将合并的有机萃取液用水和盐水洗涤, 然后用硫酸钠干燥。过滤并将滤液浓缩得到粘稠的黄色油, 将其通过快速色谱纯化 (用 1:3 乙酸乙酯/己烷洗脱) 得到 270mg 白色泡沫状的 3-(S)-4-[4-(4-氟苄氧基)苯磺酰基]-2,2-二甲基-硫代吗啉-3-甲酸(叔丁基二甲基硅烷氧基)-酰胺。MS: 569(M+1)。

(c) 向搅拌中的、冷的 (0℃) 3-(S)-4-[4-(4-氟苄氧基)苯磺酰基]-2,2-二甲基-硫代吗啉-3-甲酸(叔丁基二甲基硅烷氧基)-酰胺 (270mg, 0.47mmol) 的 10ml 四氢呋喃溶液中加入两滴浓盐酸。30 分钟后, 将混合物用 15ml 四氢呋喃稀释并将混合物真空浓缩至体积为约 5ml。用四氢呋喃将体积调至约 25ml 并将混合物再次浓缩至约 5ml。将该过程重复两次, 然后将混合物浓缩至干。将得到的固体悬浮在己烷和乙醚的混合物中并将混合物搅拌 16 小时。过滤收集固体, 乙醚冲洗, 干燥得到 180mg 白色固体状 3-(S)-4-[4-(4-氟苄氧基)苯磺酰基]-2,2-二甲基-硫代吗啉-3-甲酸羟基酰胺。MS: 453(M-1)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dmso-d<sub>6</sub>) δ 10.63

(s, 1 H), 8.80 (bs, 1 H) 7.59-7.61 (m, 2 H), 7.46-7.50 (m, 2 H), 7.17-7.21 (m, 2 H), 7.09-7.12 (m, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 3.99 (s, 1 H), 3.87-3.93 (m, 1 H), 3.69 (d, 1 H, J = 12.7 Hz), 2.78-2.86 (m, 1 H), 2.44-2.50 (m, 1 H), 1.35 (s, 3 H), 1.12 (s, 3H)。

### 制备例 1

#### 4-(4-氟苄氧基)苯磺酰氯

向搅拌中的 4-羟基苯磺酸钠二水合物 (5.13g, 22.1mmol) 的 23ml 1N 氢氧化钠溶液中加入 4-氟苄基溴 (3.3ml, 26.5mmol) 的 20ml 乙醇溶液。将该混合物加热回流 2 天, 然后冷却至室温 (22℃), 此刻开始形成白色沉淀。过滤收集片状白色固体, 用乙酸乙酯和乙醚冲洗, 干燥得到 4.95g 4-(4-氟-苄氧基)-苯磺酸钠盐。向搅拌中

的 4-(4-氯-苄氧基)-苯磺酸钠盐 (13.0g, 42.7mmol) 的 50ml 亚硫酸氯溶液中加入 2 滴二甲基甲酰胺, 然后将该溶液在温和的回流下加热 8 小时。将混合物浓缩得到黄色固体, 将该固体悬浮在乙酸乙酯中并过滤。将滤液浓缩得到 11.2g 淡黄色固体状 4-(4-氯苄氧基)苯磺酰氯:  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95-7.98 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.08-7.12 (m, 4H), 5.12 (s, 2H)。

## 制备例 2

### 3-(4-氯苄氧基)-丙烷-1-磺酰氯

室温 (22 $^{\circ}\text{C}$ ) 下, 向搅拌中的 4-氯苯酚 (5.0g, 44.6mmol) 的 50ml 甲苯溶液中加入氯化钠 (60% 的矿物油分散液, 1.78g, 44.6mmol)。20 分钟后, 缓慢加入 1,3-丙磺酸内酯 (3.9ml, 44.6mmol) 的甲苯溶液并将该混合物搅拌 16 小时。加入甲醇终止反应并将混合物真空浓缩得到米色固体。将该固体悬浮在乙酸乙酯中, 过滤, 收集固体并干燥得到 10.9g 米色的 3-(4-氯苄氧基)-丙烷-1-磺酸钠盐。向搅拌中的 3-(4-氯苄氧基)-丙烷-1-磺酸钠盐 (2.0g, 7.8mmol) 的 10ml 亚硫酸氯溶液中加入 1 滴二甲基甲酰胺, 然后将该溶液加热回流 16 小时。将混合物冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$ , 用 25ml 乙醚稀释缓慢加入水终止反应。分出有机层, 将水层用 25ml 乙醚萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。过滤并浓缩得到 1.75g 黄色油状的 3-(4-氯苄氧基)-丙烷-1-磺酰氯:  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.96-7.00 (m, 2H), 6.80-6.84 (m, 2H), 4.10 (t, 2H,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.91 (t, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.47-2.54 (m, 2H)。

## 制备例 3

### 4'-氯联苯磺酰氯

将氯磺酸 (8.7ml, 0.13mol) 滴加到搅拌中的、冷的 (0 $^{\circ}\text{C}$ ) 4-氯联苯 (10.2g, 59mmol) 中。0 $^{\circ}\text{C}$  下 30 分钟后, 将反应混合物倒在冰上。过滤收集形成的白色沉淀并溶于氯仿。将氯仿溶液用水和盐水洗

漆，用硫酸镁干燥，浓缩得到白色固体。将 4'-氟联苯磺酸用乙酸乙酯结晶并将剩余的物质用己烷结晶，由此分离得到所需的 4'-氟联苯磺酰氯 (4.3g)。