

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96199583.1

C07D241/04

C07D401/12

C07D279/12

C07D265/30

C07D417/12

A61K 31/44

A61K 31/50

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 1207289C

[22] 申请日 1996.12.5 [21] 申请号 96199583.1

[30] 优先权

[32] 1995.12.8 [33] US [31] 08/569,766

[86] 国际申请 PCT/US1996/019328 1996.12.5

[87] 国际公布 WO1997/020824 英 1997.6.12

[85] 进入国家阶段日期 1998.7.9

[71] 专利权人 阿格罗尼制药公司

地址 美国加州

[72] 发明人 S·E·祖克 R·小达格尼诺

M·E·迪森 S·L·比恩德

M·J·梅尔尼克

审查员 李虹奇

[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 李华英

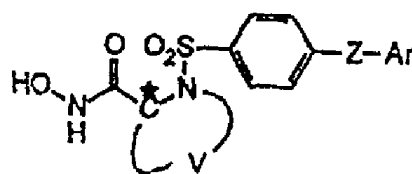
A61K 31/54 A61K 31/535

权利要求书 15 页 说明书 80 页

[54] 发明名称 金属蛋白酶抑制剂,含有它们的药物
组合物和其药物用途,其制备方法和
中间体

[57] 摘要

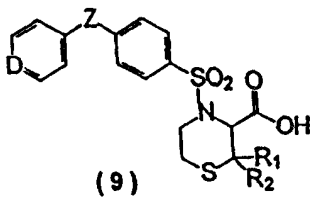
本发明涉及式(1)化合物及其可药用前药、盐和溶剂化物,其中 Z 是 O 或 S; V 是二价基团,它与 C* 和 N 一起形成有六个环原子的环,其中所述的环原子除 C* 和 N 外彼此独立地是未取代的或被适宜取代基取代,并且至少一个所述的其它环原子是选自 O、N 和 S 的杂原子,其它为碳原子; Ar 是芳基或杂芳基。本发明还涉及这些化合物的可药用前药、盐和溶剂化物。本发明还涉及通过施用式(1)化合物或其前药、盐或溶剂化物抑制金属蛋白酶活性的方法。本发明还涉及含有有效量这些化合物、前药、盐和溶剂化物的药物组合物。本发明还涉及用于制备这些化合物、前药、盐和溶剂化物的方法和中间体。



(1)

ISSN 1008-4274

1. 式 9 化合物或其盐或溶剂化物:



其中

D 是 N,

Z 是 O 或 S, 并且

R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、OR₅、SR₅、NR₅R₆ 和 C(O)R₇, 其中

R₅ 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基或 C(O)NR₁₃R₁₄,

其中 R₁₃ 和 R₁₄ 独立地选自 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基、或者 R₁₃ 和 R₁₄ 与相连的氮原子一起形成杂环烷基,

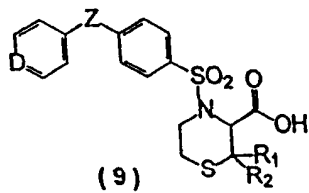
R₆ 是 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C(O)O-R₁₅、C(O)S-R₁₅ 或 SO₂-R₁₅,

其中 R₁₅ 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,

R₇ 是 OH、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、O-烷基、NR₁₃R₁₄ 或 O-R₁₅, 其中 R₁₃、R₁₄ 和 R₁₅ 独立地定义如上。

2. 根据权利要求 1 的化合物或其盐或溶剂化物, 其中 R₁ 和 R₂ 各自是甲基。

3. 一种制备式 9 化合物或其盐或溶剂化物的方法,



其中 D 是 N, Z 是 O 或 S, 并且 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、OR₅、SR₅、NR₅R₆ 和 C(O)R₇, 其中 R₅ 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基或 C(O)NR₁₃R₁₄,

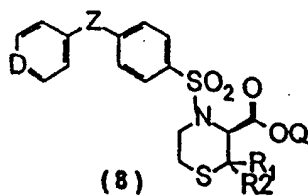
其中 R₁₃ 和 R₁₄ 独立地选自 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基、或者 R₁₃ 和 R₁₄ 与相连的氮原子一起形成杂环烷基,

R₆ 是 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C(O)O-R₁₅、C(O)S-R₁₅ 或 SO₂-R₁₅,

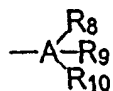
其中 R₁₅ 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,

R₇ 是 OH、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、O-烷基、NR₁₃R₁₄ 或 O-R₁₅, 其中 R₁₃、R₁₄ 和 R₁₅ 独立地定义如上,

该方法包括将式 8 化合物或其盐或溶剂化物转化为式 9 化合物或其盐或溶剂化物:



其中 D、Z、R₁ 和 R₂ 定义如上, 并且其中 Q 是环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基或下式的基团



其中 A 是 C 或 Si,

当 A 是 C 时,

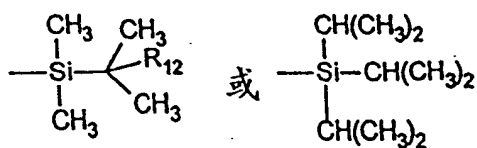
R_8 是 H、烷基、O-烷基、S-烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $C\equiv N$ 或 $C(O)R_{11}$ ，其中 R_{11} 是烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，和

R_9 和 R_{10} 独立地选自 H、烷基和芳基；
并且其中

当 A 是 Si 时， R_8 、 R_9 和 R_{10} 独立地选自烷基、环烷基和芳基。

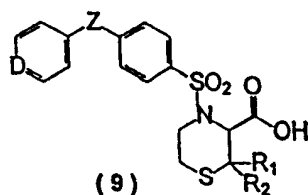
4. 根据权利要求 3 的方法，其中 R_1 和 R_2 各自为甲基。

5. 根据权利要求 4 的方法，其中 Q 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH_2-CH=CH_2$ 、 $CH_2C\equiv N$ 或下式的基团：



其中 R_{12} 是 CH_3 或 $CH(CH_3)_2$ 。

6. 一种制备式 9 化合物或其盐或溶剂化物的方法，

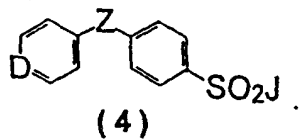


其中 D 是 N，Z 是 O 或 S，并且 R_1 和 R_2 独立地选自 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 OR_5 、 SR_5 、 NR_5R_6 和 $C(O)R_7$ ，其中 R_5 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基或 $C(O)NR_{13}R_{14}$ ，

其中 R_{13} 和 R_{14} 独立地选自 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂

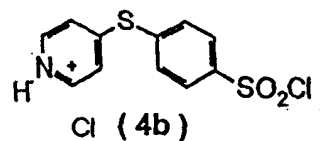
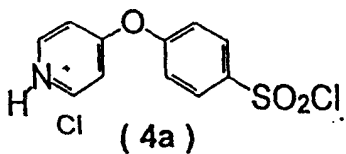
芳基、或者 R_{13} 和 R_{14} 与相连的氮原子一起形成杂环烷基，
 R_6 是 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $C(O)O-R_{15}$ 、 $C(O)S-R_{15}$
 或 SO_2-R_{15} ，

其中 R_{15} 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，
 R_7 是 OH、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、O-烷基、 $NR_{13}R_{14}$
 或 $O-R_{15}$ ，其中 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 独立地定义如上，
 包括将式 4 化合物或其盐或溶剂化物转化为式 9 化合物或其盐或溶剂化
 物：

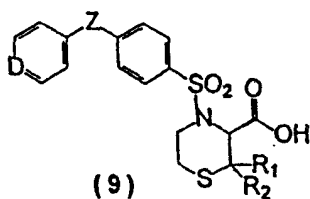


在式 4 中 D 和 Z 定义如上，并且 J 是卤素、1,2,4-三唑基、苯并三唑基或
 咪唑-1-基。

7. 根据权利要求 6 的方法，其中所述的式 4 盐是式 4a 或 4b 的盐：



8. 一种制备式 9 化合物或其盐或溶剂化物的方法，



其中 D 是 N 或 C-R₁₆, 其中 R₁₆ 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基, Z 是 O 或 S, 并且 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、OR₅、SR₅、NR₅R₆ 和 C(O)R₇, 其中

R₅ 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基或 C(O)NR₁₃R₁₄,

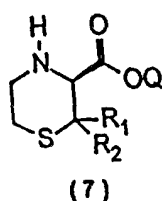
其中 R₁₃ 和 R₁₄ 独立地选自 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基、或者 R₁₃ 和 R₁₄ 与相连的氮原子一起形成杂环烷基,

R₆ 是 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C(O)O-R₁₅、C(O)S-R₁₅ 或 SO₂-R₁₅,

其中 R₁₅ 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,

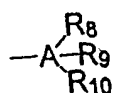
R₇ 是 OH、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、O-烷基、NR₁₃R₁₄ 或 O-R₁₅, 其中 R₁₃、R₁₄ 和 R₁₅ 独立地定义如上,

该方法包括将式 7 化合物或其盐或溶剂化物转化为式 9 化合物或其盐或溶剂化物:



在式 7 中 R₁ 和 R₂ 定义如上, 并且

其中 Q 是环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基或下式基团



其中 A 是 C 或 Si,

当 A 是 C 时,

R₈ 是 H、烷基、O-烷基、S-烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C≡N 或 C(O)R₁₁, 其中 R₁₁ 是烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 和

R₉ 和 R₁₀ 独立地选自 H、烷基和芳基;

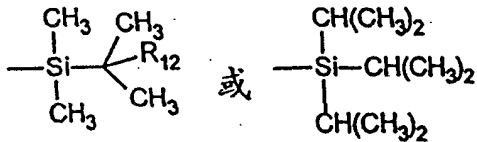
并且其中

当 A 是 Si 时, R_8 、 R_9 和 R_{10} 独立地选自烷基、环烷基和芳基。

9. 根据权利要求 8 的方法, 其中 R_1 和 R_2 各自为甲基。

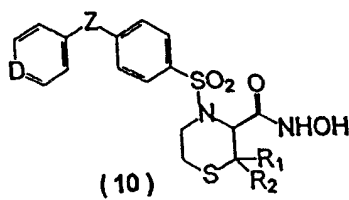
10. 根据权利要求 9 的方法, 其中 D 是 N。

11. 根据权利要求 8 的方法, 其中 Q 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH_2-CH=CH_2$ 、 $CH_2C\equiv N$ 或下式的基团:



其中 R_{12} 是 CH_3 或 $CH(CH_3)_2$ 。

12. 一种制备式 10 化合物或其盐或溶剂化物的方法,



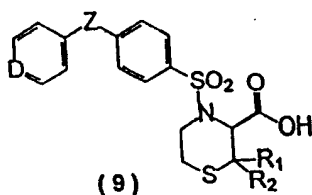
其中 D 是 N, Z 是 O 或 S, 并且 R_1 和 R_2 独立地选自 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 OR_5 、 SR_5 、 NR_5R_6 和 $C(O)R_7$, 其中 R_5 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基或 $C(O)NR_{13}R_{14}$,

其中 R_{13} 和 R_{14} 独立地选自 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基、或者 R_{13} 和 R_{14} 与相连的氮原子一起形成杂环烷基,

R_6 是 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $C(O)O-R_{15}$ 、 $C(O)S-R_{15}$

或 $\text{SO}_2\text{-R}_{15}$,

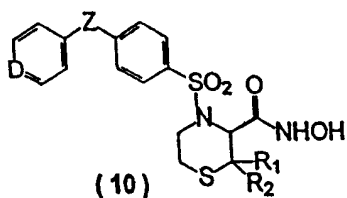
其中 R_{15} 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，
 R_7 是 OH、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、O-烷基、 $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$
 或 O- R_{15} ，其中 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 独立地定义如上，
 该方法包括将式 9 化合物或其盐或溶剂化物转化为式 10 化合物或其盐或
 溶剂化物：



其中 D 、 Z 、 R_1 和 R_2 定义如上。

13. 根据权利要求 12 的方法，其中 R_1 和 R_2 各自为甲基。

14. 一种制备式 10 化合物或其盐或溶剂化物的方法，



其中 D 是 N 或 C- R_{16} ，其中 R_{16} 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，并且 R_1 和 R_2 独立地选自 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 OR_5 、 SR_5 、 NR_5R_6 和 C(O)R_7 ，其中

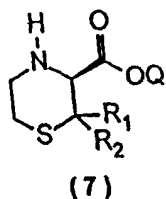
R_5 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基或 $\text{C(O)NR}_{13}\text{R}_{14}$ ，

其中 R_{13} 和 R_{14} 独立地选自 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基、或者 R_{13} 和 R_{14} 与相连的氮原子一起形成杂环烷基，

R_6 是 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C(O)O-R_{15} 、 C(O)S-R_{15}

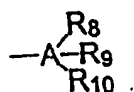
或 $\text{SO}_2\text{-R}_{15}$,

其中 R_{15} 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，
 R_7 是 OH 、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 O-烷基 、 $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$
 或 O-R_{15} ，其中 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 独立地定义如上，
 该方法包括将式 7 化合物或其盐或溶剂化物转化为式 10 化合物或其盐或
 溶剂化物：



其中 R_1 和 R_2 定义如上，并且

其中 Q 是环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基或下式基团



其中 A 是 C 或 Si ，当 A 是 C 时，

R_8 是 H 、烷基、 O-烷基 、 S-烷基 、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}\equiv\text{N}$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ ，其中 R_{11} 是烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，和

R_9 和 R_{10} 独立地选自 H 、烷基和芳基；

并且其中

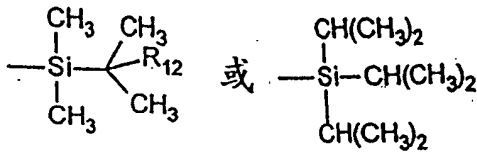
当 A 是 Si 时， R_8 、 R_9 和 R_{10} 独立地选自烷基、环烷基和芳基。

15. 根据权利要求 14 的方法，其中 R_1 和 R_2 各自是甲基。

16. 根据权利要求 15 的方法，其中 D 是 N 。

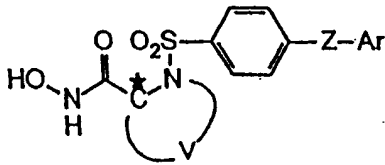
17. 根据权利要求 14 的方法，其中 Q 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、

$C(CH_3)_3$ 、 $CH_2-CH=CH_2$ 、 $CH_2C\equiv N$ 或下式的基团:



其中 R_{12} 是 CH_3 或 $CH(CH_3)_2$ 。

18. 式 1 化合物或其可药用盐或溶剂化物:

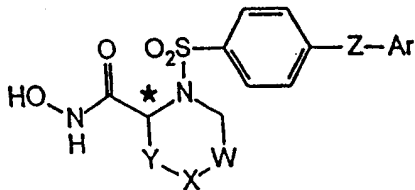


其中:

Z 是 O 或 S;

V 与 C* 和 N 一起形成有六个环原子的环, 并且至少一个所述的其它环原子是选自 O、N 和 S 的杂原子, 其它为碳原子; Ar 是芳基或杂芳基。

19. 根据权利要求 18 的化合物, 其中所述的化合物是式 1-a 化合物或其可药用盐或溶剂化物:



其中

W、X和Y彼此独立地是 CR_1R_2 、 $C=O$ 、S、 $S=O$ 、 SO_2 、O、 $N-R_3$ 或 $N^+(O)-R_4$ ，其中

R_1 和 R_2 独立地选自H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 OR_5 、 SR_5 、 NR_5R_6 和 $C(O)R_7$ ，其中

R_5 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基或 $C(O)NR_{13}R_{14}$ ，

其中 R_{13} 和 R_{14} 独立地选自H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基、或者 R_{13} 和 R_{14} 与相连的氮原子一起形成杂环烷基，

R_6 是H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $C(O)O-R_{15}$ 、 $C(O)S-R_{15}$ 或 SO_2-R_{15} ，

其中 R_{15} 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，

R_7 是OH、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、O-烷基、 $NR_{13}R_{14}$ 或O- R_{15} ，其中 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 独立地定义如上，

其中 R_3 是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $C(O)-NR_{13}R_{14}$ 、 $C(O)-OR_{15}$ 、 $C(O)-SR_{15}$ 、 SO_2-R_{15} 或 $C(O)-R_{13}$ ，

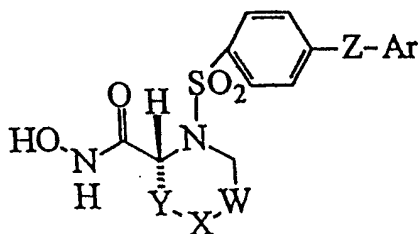
其中 R_{13} 和 R_{14} 独立地选自H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，或者 R_{13} 和 R_{14} 与相连的氮原子一起形成杂环烷基，并且

R_{15} 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，并且

R_4 是烷基，

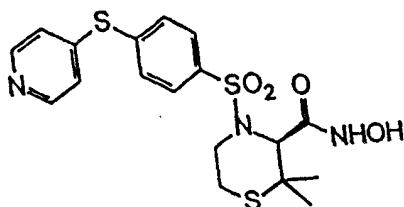
条件是W、X和Y中的至少一个，但不是全部选自 CR_1R_2 和 $C=O$ 。

20. 根据权利要求19的化合物或其可药用盐或溶剂化物，其中所述化合物结构式如下：



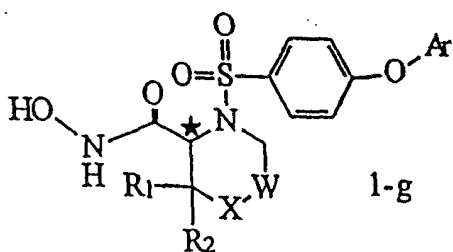
其中各基团定义如权利要求19中所述。

21. 根据权利要求 19 的化合物或其可药用盐或溶剂化物，其中所述化合物结构式如下：



22. 根据权利要求 19 的化合物，其中 Z 为 O。

23. 根据权利要求 22 的化合物或其可药用盐或溶剂化物，具有式 1-g 结构式：



其中

W 和 X 独立地选自 CH_2 、 $\text{C}=\text{O}$ 、S、 $\text{S}=\text{O}$ 、O、 $\text{N}-\text{R}_3$ 和 $\text{N}^+(\text{O}^-)-\text{R}_4$ ，

其中 R_3 是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})-\text{OR}_{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})-\text{SR}_{15}$ 、 $\text{SO}_2-\text{R}_{15}$ 或 $\text{C}(\text{O})-\text{R}_{13}$ ，

其中 R_{13} 和 R_{14} 独立地选自 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，或者 R_{13} 和 R_{14} 与相连的氮原子一起形成杂环烷基，并且

R_{15} 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，

R_4 是 C_1-C_7 烷基，其中烷基是直链或支链的一价饱和烃基，

条件是当 W 是 CH_2 或 $\text{C}=\text{O}$ 时，X 不是 CH_2 或 $\text{C}=\text{O}$ ；并且

R_1 和 R_2 独立地选自氢原子、 C_1-C_7 烷基、 $-C(O)OR_{17}$ 或 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ ，其中 R_{17} 是氢和烷基， R_{18} 是烷基，并且其中的烷基是直链或支链的一价饱和烃基，它可任意地被一个或多个适宜的取代基取代。

24. 根据权利要求 23 的化合物或其可药用盐或溶剂化物，其中 W 是 CH_2 并且 X 是 S 、 $S=O$ 、 O 、 $N-R_3$ 或 $N^+(O^-)-R_4$ 。

25. 根据权利要求 24 的化合物或其可药用盐或溶剂化物，其中 R_3 是氢原子、烷基—其中所述烷基是直链或支链的一价饱和烃基、 $C(O)-R_{17}$ 、 $C(O)O-R_{17}$ 、 $C(O)NH-R_{17}$ 、 $C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 SO_2-R_{19} ，其中 R_{17} 和 R_{18} 各自独立地是烷基，其中所述烷基是直链或支链的一价饱和烃基，并且其中 R_{19} 是单环芳基或定义如上的烷基。

26. 根据权利要求 23 的化合物或其可药用盐或溶剂化物，其中 W 是 O 、 S 或 $N-R_3$ 并且 X 是 CH_2 。

27. 根据权利要求 23 的化合物或其可药用盐或溶剂化物，其中 W 是 $N-R_3$ 并且 X 是 $C=O$ 。

28. 根据权利要求 23 的化合物或其可药用盐或溶剂化物，其中 W 是 $C=O$ 并且 X 是 S 、 O 或 $N-R_3$ 。

29. 根据权利要求 23 的化合物或其可药用盐或溶剂化物，其中 Ar 是单环芳基。

30. 如权利要求 29 的化合物或其可药用盐或溶剂化物，所述芳基对位的所述适宜取代基是卤原子、 O -烷基，其中所述烷基是直链或支链饱和一价烃基，或单环杂芳基。

31. 如权利要求 23 的化合物或其可药用盐或溶剂化物, 其中以 “*” 表示的碳原子, 当 X 是 CH_2 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 O 、 $\text{N}-\text{R}_3$ 或 $\text{N}^+(\text{O})-\text{R}_4$ 时, 是 “R” 构型; 但 X 是 S 或 $\text{S}=\text{O}$ 时, 是 “S” 构型。
32. 如权利要求 30 的化合物或其可药用盐或溶剂化物, 其中所述芳基对位的所述适宜取代基是氟、氯、甲氧基或咪唑基。
33. 根据权利要求 18 的化合物或其可药用盐或溶剂化物, 选自 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-(甲磺酰基)哌嗪-2-甲酰胺; 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基)-4-(甲磺酰基)哌嗪-2-甲酰胺; 和 3(S)-N-羟基-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺。
34. 根据权利要求 22 的化合物, 其中 V 的所述四个环原子至多两个是独立地选自 O、N 和 S 的杂原子。
35. 根据权利要求 18 的化合物或其可药用盐或溶剂化物, 其中所述化合物选自:
- 3(S)-N-羟基-4-(4-(4-咪唑-1-基)苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-噻嗪-3-甲酰胺,
- 3(S)-N-羟基-4-(4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-噻嗪-3-甲酰胺,
- 3(S)-N-羟基-4-(4-(4-咪唑-2-基)苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-噻嗪-3-甲酰胺,
- 3(S)-N-羟基-4-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-噻嗪-3-甲酰胺,
- 2(R)-3,3-二甲基-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酰胺,
- 2(R)-3,3-二甲基-N-羟基-1-(4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酰胺,

2(R)-3,3-二甲基-N-羟基-1-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酰胺,
2(R)-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-N-羟基-3,3,4-三甲基哌嗪-2-甲酰胺,
2(R)-1-(4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基)-N-羟基-3,3,4-三甲基哌嗪-2-甲酰胺,
3(S)-N-羟基-4-(4-(4-氯苯基)硫基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-噻嗪-3-甲酰胺,
3(S)-N-羟基-4-(4-(4-氟苯基)硫基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-噻嗪-3-甲酰胺,
2(R)-3,3-二甲基-N-羟基-1-(4-(4-氟苯基)硫基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酰胺,
2(R)-3,3-二甲基-N-羟基-1-(4-(4-氯苯基)硫基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酰胺,
2(R)-1-(4-(4-氟苯基)硫基)苯磺酰基)-N-羟基-3,3,4-三甲基哌嗪-2-甲酰胺,
2(R)-1-(4-(4-氯苯基)硫基)苯磺酰基)-N-羟基-3,3,4-三甲基哌嗪-2-甲酰胺,
2(R),3(S)-N-羟基-4-(4-(吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2-甲基-四氢-2H-噻嗪-3-甲酰胺, 和
2(R),3(S)-N-羟基-4-(4-(吡啶-4-基)硫基)苯磺酰基)-2-甲基-四氢-2H-噻嗪-3-甲酰胺。

36. 一种药物组合物, 含有:

- (a) 治疗有效量的如权利要求 18 定义的化合物或其可药用盐或溶剂化物;
和
(b) 可药用载体、稀释剂或赋形剂。

37. 如权利要求 36 定义的药物组合物, 其中在所述化合物中 Z 为 O。

38. 如权利要求 18 定义的化合物或其可药用盐或溶剂化物用于制备治疗哺乳动物由金属蛋白酶活性介导的疾病的药物的用途。

39. 如权利要求 38 所述的用途, 其中所述化合物为权利要求 22 定义的化合物。

40. 根据权利要求 38 的用途, 其中的哺乳动物疾病是肿瘤生长、侵入或转移或者关节炎。

41. 如权利要求 18 定义的化合物或其可药用盐或溶剂化物用于制备抑制金属蛋白酶活性的药物的用途。

42. 如权利要求 41 所述的用途, 其中所述化合物为权利要求 22 定义的化合物。

金属蛋白酶抑制剂，含有它们的药物组合物 和其药物用途，其制备方法和中间体

本发明涉及一种抑制金属蛋白酶，尤其是基质金属蛋白酶和肿瘤坏死因子- α 转化酶的化合物及其可药用盐和可药用前药。本发明还涉及这些化合物、盐和前药用于治疗人或动物的用途。

基质金属蛋白酶(“MMPs”)是一类酶，包括，但不限于胶原酶、明胶酶、matrilysin 和溶基质素，它们与结缔组织的降解和再模拟有关。这些酶发现于与结缔组织有关的多类型的细胞中，例如成纤维细胞、单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞和肿瘤转移细胞。它们具有共同的多种特性，包括锌和钙依赖性、分泌酶原和 40-50% 的氨基酸序列同源。

基质金属蛋白酶降解胞外基质的蛋白成分，即发现于关节衬料、间质结缔组织、基底膜和软骨等中的蛋白成分。这些蛋白包括胶原、蛋白聚糖、纤连蛋白和层粘连蛋白(lamanin)。

胶原是哺乳动物组织的主要结构蛋白，占哺乳动物体总蛋白的三分之一，并且是许多基质组织，包括软骨、骨、腱和皮肤的主要成分。间质胶原酶催化 I、II、III 和 X 型天然胶原的最初裂解(限速)。这些酶将胶原裂解为在生理温度下自发变性的两个片段。胶原变性包括刚性卷曲螺旋转变为被称之为明胶的随机螺旋。这些明胶(变性胶原)片段随后进一步通过非特异性酶裂解和降解。因此，胶原酶裂解的净结果是基质组织结构完整性的丧失(胶原萎缩)，这基本上是一种不可逆性过程。

明胶酶包括两种不同但高度相关的酶：一种 72 千道尔顿(kDa)的酶和一种 92 千道尔顿的酶。前者由成纤维细胞释放，后者由单核吞噬细胞、嗜中性白细胞、角膜上皮细胞、肿瘤细胞、细胞滋养层和角质细胞释放。这两种酶都降解明胶(变性胶原)、IV 型(基底膜)和 V 型胶原、纤连蛋白(发现于软结缔组织和基底膜中的高分子量多功能糖蛋白)和不溶性弹性蛋白(发现于哺乳动物结缔组织的承载纤维中的高度交联的疏水性蛋白)。

溶基质素(1 和 2)裂解多种基质底物，包括层粘连蛋白、纤连蛋白、蛋白多糖及 IV 和 IX 型(非螺旋)胶原。

Matrilysin(推定的金属蛋白酶或 PUMP)还降解多种基质底物, 包括蛋白多糖、明胶、纤连蛋白、弹性蛋白和层粘连蛋白。Matrilysin 发现于单核吞噬细胞、大鼠子宫外植体和肿瘤细胞。

在正常组织中, 基质金属蛋白酶活性受到严格调节。结果, 由这些酶介导的结缔组织破损通常以动力学平衡进行, 同时合成新的基质组织。

然而在许多病理疾病中, 基质金属蛋白酶活性失调导致胞外基质破损失控。这些病症包括关节炎(如类风湿关节炎和骨关节炎)、牙周疾病、异常血管生成、肿瘤转移和侵入、组织溃疡(如角膜溃疡、胃溃疡或表皮溃疡)、骨疾病、HIV 感染和糖尿病并发症。

发现施用基质金属蛋白酶抑制剂可降低结缔组织降解速率, 由此获得有益的疗效。例如, 在癌症研究, 第 53 卷, 第 2087 页(1993)中表明合成的基质金属蛋白酶抑制剂在豚鼠的卵巢癌模型中体内有效, 其作用方式明显与抑制基质再模拟一致。还有对 MMP 抑制剂的设计和用途的综述, 例如参见酶抑制杂志, 2, 1-22(1987); 药物化学进展, 29, 271-334(1992); 当今药物化学(Current Medicinal Chemistry), 2, 743-762(1995); Exp. Opin. Ther. Patents, 5, 1287-1296(1995); 和(今日药物发现)(Drug Discovery Today), 1, 16-26(1996)。

基质金属蛋白酶抑制剂还是众多专利和专利申请的主题, 包括美国专利 5189178; 美国专利 5183900; 美国专利 5506242; 美国专利 5552419; 美国专利 5455258; 欧洲专利申请 0438223; 欧洲专利申请 0276436; WIPO 国际公开号 WO 92/21360; WIPO 国际公开号 WO 92/06966; WIPO 国际公开号 WO 92/09563; WIPO 国际公开号 WO 96/00214; WIPO 国际公开号 WO 95/35276; 和 WIPO 国际公开号 WO 96/27583, 这些文献的公开内容均引入本文以供参考。

肿瘤坏死因子- α (“TNF- α ”)是一种细胞活素, 它以 28 kDa 前体产生, 以活化的 17 kDa 形式释放。该活化形式可介导多种体内有害作用, 包括炎症、发热、心血管作用、出血、凝固和类似于急性感染和休克期间观察到的急性期反应。长期摄入 TNF- α 可引起恶病质和厌食; 过量 TNF- α 蓄积可致命。

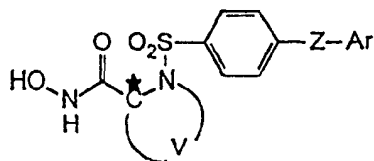
TNF- α 转化酶是一种与 TNF- α 生物合成有关的金属蛋白酶。抑制 TNF- α 转化酶可抑制 TNF- α 的产生。

由于在数种疾病中均注意到有过量 TNF- α 产生, 其特征为 MMP 介导

的组织降解，包括多发性硬化、关节炎和癌症，因此抑制 MMP 和 TNF- α 转化酶的化合物对于治疗和预防涉及这两种机制的疾病特别有益。虽然抑制 MMP 活性和 TNF- α 产生的化合物已公开于 WIPO 国际公开号 WO 94/24140 和 WO 94/02466，这些文献的公开内容均引入本文以供参考，但仍需要有效的 MMP 和/或 TNF- α 转化酶抑制剂。

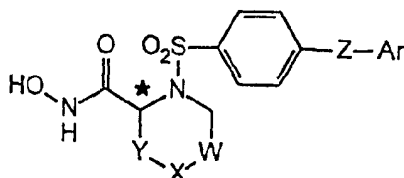
由于它们有益的疗效，因此需要有效的金属蛋白酶活性抑制剂。因此，本发明涉及某些抑制金属蛋白酶，如 MMPs 和 TNF- α 转化酶的化合物、它们的可药用前药、盐和溶剂化物，含有它们的药物组合物和它们的使用方法，以及它们的制备方法和中间体。其它特征和优点将在下面的说明书中描述，其中的部分内容将由说明书清晰展现或可由本发明的实践获知。

为获得这些和其它优点，本发明提供式 1 化合物或者其可药用前药、盐或溶剂化物：



其中 Z 是 O 或 S；V 是二价基团，它与 C* 和 N 一起形成有六个环原子的环，其中所述的环原子除 C* 和 N 外彼此独立地是不被取代的或被适宜取代基取代，并且至少一个所述的其它环原子是选自 O、N 和 S 的杂原子，其它的为碳原子；Ar 是芳基或杂芳基。

优选的式 1 化合物包括式 1-a 化合物或者其可药用前药、盐或溶剂化物：



其中

W、X 和 Y 彼此独立地是 CR₁R₂、C=O、S、S=O、SO₂、O、

$N-R_3$ 或 $N^+(O^-)-R_4$, 其中

R_1 和 R_2 独立地选自 H 和适宜的有机基团, 或其中 R_1 和 R_2 一起形成环烷基或杂环烷基,

R_3 是氢或适宜的有机基团, 并且

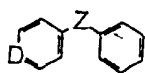
R_4 是烷基,

条件是 W、X 和 Y 中的至少一个, 但不是全部选自 CR_1R_2 和 $C=O$ 。

本发明还涉及通过施用式 1 或 1-a 化合物或者其可药用前药、盐或溶剂化物抑制金属蛋白酶, 如 MMP 或 TNF- α 转化酶活性的方法。本发明还涉及含有有效量式 1 或式 1-a 化合物或者其可药用前药、盐或溶剂化物的药物组合物。

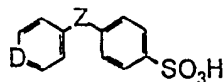
本发明还涉及一种用下列一种或多种反应制备式 1 或式 1-a 化合物的方法, 其中下式中的变项如第 7 页下部至第 9 页上部所定义:

(1) 在足以形成式 3 化合物的条件下, 将式 2 化合物或其盐或溶剂化物:



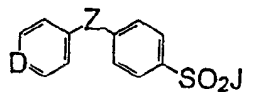
(2)

转化为式 3 化合物或其盐或溶剂化物;



(3)

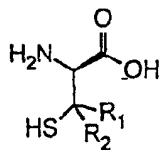
(2) 在足以形成式 4 化合物或者其盐或溶剂化物的条件下, 将上式 3 化合物或者其盐或溶剂化物转化为式 4 化合物或者其盐或溶剂化物;



(4)

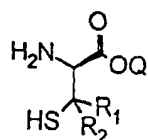
(3) 在足以形成式 4 化合物或者其盐或溶剂化物的条件下, 将上式 2 化合物或者其盐或溶剂化物转化为式 4 化合物或者其盐或溶剂化物;

(4) 在足以形成式 6 化合物或者其盐或溶剂化物的条件下, 将上式 5 化合物或者其盐或溶剂化物:



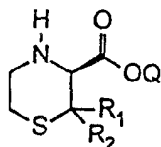
(5)

转化为式 6 化合物或者其盐或溶剂化物;



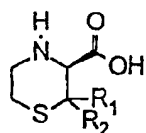
(6)

(5)在足以形成式 7 化合物或者其盐或溶剂化物的条件下, 将上式 6 化合物或者其盐或溶剂化物转化为式 7 化合物或者其盐或溶剂化物;



(7)

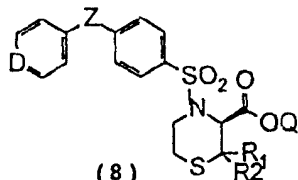
(6)在足以形成式 7 化合物或者其盐或溶剂化物的条件下, 将上式 11 化合物或者其盐或溶剂化物转化为式 7 化合物或者其盐或溶剂化物;



(11)

(7)在足以形成式 11 化合物或者其盐或溶剂化物的条件下, 将上式 5 化合物或者其盐或溶剂化物转化为式 11 化合物或者其盐或溶剂化物;

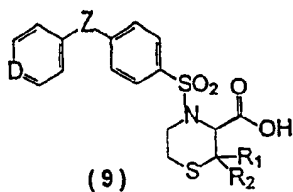
(8)在足以形成式 8 化合物:



(8)

或其盐或溶剂化物的条件下, 将上式 7 化合物或其盐或溶剂化物, 或者上式 11 化合物或其盐或溶剂化物与上式 4 化合物或其盐或溶剂化物反应;

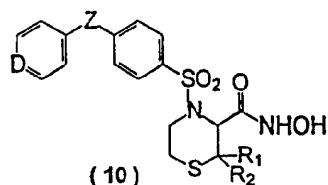
(9)在足以形成式 9 化合物或者其盐或溶剂化物的条件下, 将上式 8 化合物或者其盐或溶剂化物转化为式 9 化合物或者其盐或溶剂化物;



(10)在足以形成式 9 化合物或者其盐或溶剂化物的条件下, 将上式 4 化合物或者其盐或溶剂化物转化为式 9 化合物或者其盐或溶剂化物;

(11)在足以形成式 9 化合物或者其盐或溶剂化物的条件下, 将上式 7 化合物或者其盐或溶剂化物转化为式 9 化合物或者其盐或溶剂化物;

(12)在足以形成式 10 或者其盐或溶剂化物化合物的条件下, 将上式 9 化合物或者其盐或溶剂化物转化为式 10 化合物或者其盐或溶剂化物;



(13)在足以形成式 10 化合物或者其盐或溶剂化物的条件下, 将上式 7 化合物或者其盐或溶剂化物转化为式 10 化合物或者其盐或溶剂化物。

在所述转化和反应中, 适用下述定义:

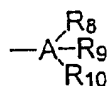
D 是 N 或 C-R₁₆, 其中 R₁₆ 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,

Z 是 O 或 S,

J 是卤素、1,2,4-三唑基、苯并三唑基或咪唑-1-基,

R₁ 和 R₂ 如上所定义, 并且

Q 是环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基或下式的基团:

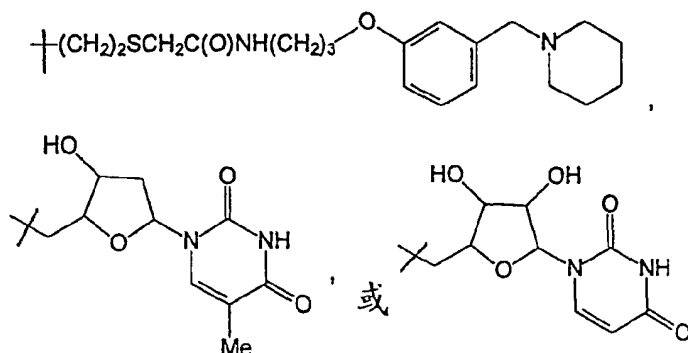


其中 A 是 C 或 Si, 并且 R₈、R₉ 和 R₁₀ 独立地选自 H 和任意适宜的有机基团, 或者它们的盐或溶剂化物,

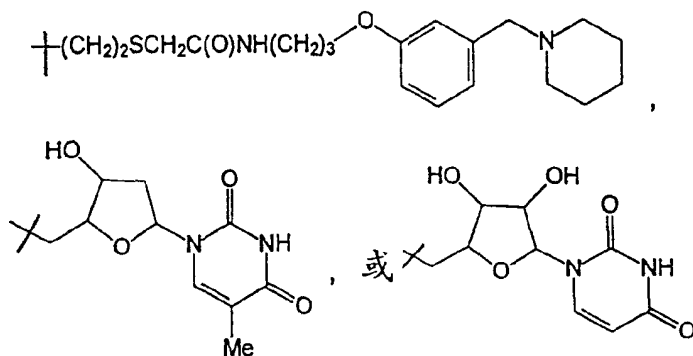
条件是:

对于上述转化反应(1), 当 D 是 C-R₁₆ 时, R₆ 是杂芳基, 并且

对于上述转化反应(4), 式 6 化合物或其盐或溶剂化物不是二酯并且 Q 不是甲基、乙基、异丙基、正丁基、-CH₂-苯基,



再有，本发明涉及上式 3、4、6、7、8 和 9 的化合物。对于上式 3 化合物、盐或溶剂化物而言，当 D 是 C-R₁₆ 时，R₁₆ 是杂芳基。并且式 6 化合物、其盐或溶剂化物不是二酯。另外，对于式 6 化合物、其盐或溶剂化物而言，Q 不是甲基、乙基、异丙基、正丁基、-CH₂-苯基，



下面将更详细地讨论上述的化合物、组合物和方法的优选实施方案。

除非另有说明，本发明申请中采用下列定义：

“烷基”是指饱和和/或不饱和的碳原子和氢原子的直链或支链一价基团，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、乙烯基、戊烯基、丁烯基、丙烯基、乙炔基、丁炔基、丙炔基、戊炔基和己炔基等，它们可以是未取代的(即，仅含碳和氢)或被一个或多个下述定义的适宜取代基取代。

“O-烷基”或“烷氧基”是指与烷基相连的氧，其中的烷基如上所定义。

“环烷基”是指含 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个碳环原子的非芳族一价单环、双环或三环基团，它们各自可以是饱和的或不饱和的，并且它们可以是未取代的或被一个或多个下述定义的适

宜取代基取代，它们可与一个或多个杂环烷基、芳基或杂芳基稠合，这些基团本身可以是未取代的或被一个或多个适宜的取代基取代。环烷基的代表性实例包括，但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.1]庚-2-烯-5-基、双环[2.2.2]辛基、双环[3.2.1]壬基、双环[4.3.0]壬基、双环[4.4.0]癸基、2,3-二氢化茛-1-基、2,3-二氢化茛-2-基、1,2,3,4-四氢化萘-1-基、1,2,3,4-四氢化萘-2-基和金刚烷基等。

“杂环烷基”是指非芳族一价单环、双环或三环基团，它们是饱和的或不饱和的，含3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18个环原子，并且包括1、2、3、4或5个选自氮、氧或硫的杂原子，其中该基团是未取代的或被一个或多个如下定义的适宜取代基取代，并且它们可与一个或多个环烷基、芳基或杂芳基稠合，这些基团本身可以是未取代的或被一个或多个适宜的取代基取代。杂环烷基的代表性实例包括，但不限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢-2H-1,4-噻嗪基、四氢咪喃基、二氢咪喃基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、1,3-二氧戊环基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-氧硫杂戊环基(oxathiolanyl)、1,3-氧硫杂环己烷基、1,3-二噻烷基、氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂双环[3.3.1]壬基、氮杂双环[4.3.0]壬基、氧杂双环[2.2.1]庚基和1,5,9-三氮杂环十二烷基等。

“芳基”是指含6、10、14或18个碳环原子的芳族一价单环、双环或三环基团，它们可以是未取代的或被一个或多个如下定义的适宜取代基取代，它们可与一个或多个环烷基、杂环烷基或杂芳基稠合，这些基团本身可以是未取代的或被一个或多个适宜的取代基取代。芳基的代表性实例包括，但不限于苯基、萘基、茛-2-基和2,3-二氢化茛-5-基等。

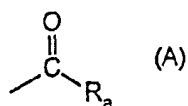
“杂芳基”是指含5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18个环原子的芳族一价单环、双环、三环基团，该基团包括1、2、3、4或5个选自氮、氧和硫的杂原子，它们可以是未取代的或被一个或多个如下定义的适宜取代基取代，并且它们可与一个或多个环烷基、杂环烷基或芳基稠合，这些基团本身可以是未取代的或被一个或多个适宜的取代基取代。杂芳基的代表性实例包括，但不限于吡咯烷基、咪唑基、吡唑基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑、噁二唑基、三唑基、四唑基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吲哚基、

异吲哚基、苯并咪唑基、苯并咪喃基、异苯并咪喃基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、吡唑基、嘌呤基、蝶啶基、吡啶基、菲咯啉基、吩噻嗪基和吩噻嗪基等。

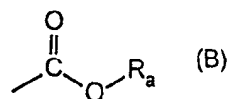
“酰基”是指-C(O)-R-基团，其中R是任何如下定义的适宜取代基。

“磺酰基”是指-S(O)(O)-R-基团，其中R是任何如下定义的适宜取代基。

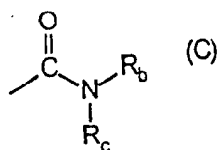
术语“适宜取代基”是指本领域普通专业技术人员所知的、对本发明化合物的抑制活性没有不利影响的取代基。适宜取代基的代表性实例包括，但不限于氧基、烷基、羟基、卤素、氰基、硝基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、三烷基硅烷基、式(A)基团



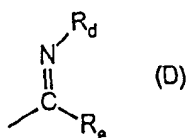
(其中 R_a 是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基)、
式(B)基团



(其中 R_a 是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基)、
式(C)基团

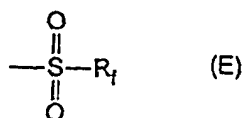


(其中 R_b 和 R_c 独立地是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基)、
式(D)基团



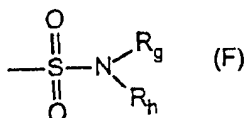
(其中 R_d 是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、氨基、烷氨基、二烷氨基或酰氨基；并且 R_e 是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、氨基、烷氨基或二烷氨基)、

式(E)基团



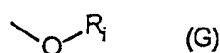
(其中 R_f 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基)、

式(F)基团



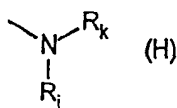
(其中 R_g 和 R_h 独立地是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基)、

式(G)基团



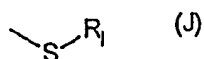
(其中 R_i 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基或式(A)、式(B)、式(C)、式(H)或式(K)的基团)

式(H)基团

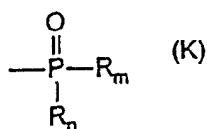


其中 R_j 是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、氨基，或者是式(A)、式(B)、式(C)或式(D)基团；并且其中 R_k 是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基，或者是式(A)、式(B)、式(C)、式(D)、式(E)或式(F)的基团)、

式(J)基团



(其中 R_l 是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基或式(C)基团)和式(K)基团



(其中 R_m 和 R_n 独立地是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、氨基、烷氨基或二烷氨基)。

术语“适宜的有机基团”是指是指本领域普通专业技术人员所知的、对本发明化合物的抑制活性没有不利影响的有机基团。适宜有机基团的代表性实例包括，但不限于氧基、烷基、羟基、卤素、氰基、硝基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、三烷基硅烷基和如上定义的式(A)、(B)、(C)、(D)、(E)、(F)、(G)、(H)、(J)和(K)基团。

“羟基”是指-OH基团。

“氧基”是指二价基团=O。

“卤素”是指任何-F、-Cl、-Br或-I基团。

“氰基”是指-C≡N基团。

“硝基”是指-NO₂基团。

“三烷基硅烷基”是指-SiR_pR_qR_s基团，其中 R_p、R_q和 R_s各自独立地是烷基。

“羧基”是指式(B)基团，其中 R_t是氢。

“烷氧羰基”是指式(B)基团，其中 R_t是如上定义的烷基。

“氨基甲酰基”是指式(C)基团，其中 R_t和 R_t均是氢。

“氨基”是指-NH₂基团。

“烷氨基”是指-NHR_u基团，其中 R_u是如上定义的烷基。

“二烷氨基”是指-NR_uR_v基团，其中 R_u和 R_v相同或不同，各自是如上定义的烷基。

“可药用前药”是指在生理条件下或通过溶剂分解可转化为式1或1-a化合物的化合物。

“可药用溶剂化物”是指保留了式1或1-a化合物的生物有效性和生物活性成分特性的溶剂化物。

可药用溶剂化物的实例包括，但不限于式1或1-a化合物与水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺结合。

在固体剂型的情况下，应理解为本发明化合物可以不同形式存在，例如稳定和亚稳定结晶形式及各向同性和非晶体形式，所有这些均应包括在本发明范围内。

“可药用盐”是指保留了游离酸和碱的生物有效性和特性并且不是生

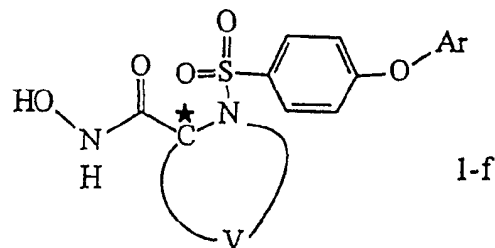
物学或其它不需要的那些盐。

可药用盐的实例包括,但不限于硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、硫酸氢钠、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁烯-1,4-二酸盐、己烯-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。

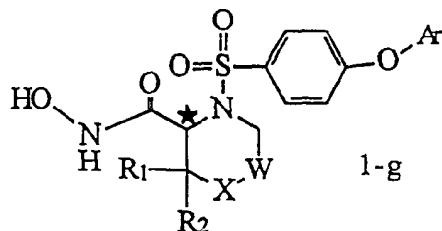
如果本发明化合物是碱,则所需的盐可通过本领域公知的任意适宜方法制备,包括用无机酸或者有机酸处理游离碱,所述无机酸是例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸等,所述有机酸是例如乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、吡喃糖苷酸(如葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸)、 α -羟基酸(如柠檬酸和酒石酸)、氨基酸(如天冬氨酸和谷氨酸)、芳香酸(如苯甲酸和肉桂酸)或磺酸(如对甲苯磺酸或乙磺酸)等。

如果本发明化合物是酸,则可通过本领域公知的任意适宜方法制备,包括用无机或有机碱例如胺类(伯胺、仲胺或叔胺)、碱金属或碱土金属氢氧化物等处理游离碱。适宜盐的代表性实例包括由氨基酸(如甘氨酸和精氨酸)、氨、伯胺、仲胺和叔胺及环状胺(如吡啶、吗啉和哌嗪)得到的有机盐,以及由钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂得到的无机盐。

另一种优选的化合物是式 1-f 或其可药用前药或可药用盐:



其中 V 定义如上并且 Ar 是单环芳基或单环杂芳基。更优选的是式 1-g 化合物或者其可药用前药或可药用盐：



其中 W 和 X 独立地选自 CH₂、C=O、S、S=O、O、N-R₃ 和 N⁺(O⁻)-R₄，其中 R₃ 是氢原子或适宜的取代基，R₄ 是 C₁-C₇ 烷基，其中烷基是直链或支链的一价饱和烃基，它可任意地被一个或多个适宜的取代基取代，条件是当 W 是 CH₂ 或 C=O 时，X 不是 CH₂ 或 C=O；并且 R₁ 和 R₂ 独立地选自氢原子、C₁-C₇ 烷基、-C(O)OR₁₇ 或 -C(O)NR₁₇R₁₈，其中 R₁₇ 和 R₁₈ 独立地选自氢和烷基，并且其中的烷基是直链或支链的一价饱和烃基，它可任意地被一个或多个适宜的取代基取代，或者 R₁ 和 R₂ 一起形成单环环烷基或单环杂环烷基。

在上述的式 1、1-a、1-f 和 1-g 中，Ar 优选是单环芳基或单环杂芳基。当 Ar 是单环芳基时，优选是未取代或在间位或对位被适宜取代基取代的。所述取代基优选是卤素原子、芳基或杂芳基、烷氧基或烷基，其中烷基是直链或支链的一价饱和烃基，它可任意地被一个或多个适宜的取代基取代。Ar 更优选是在对位被卤素原子、烷氧基或单环杂芳基取代的芳基。本发明特别优选的实施方案包括其中 Ar 是 4-氟苯基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基、4(咪唑-1-基)苯基或 4-(咪唑-2-基)苯基的那些化合物。当 Ar 是单环杂芳基时，Ar 优选是吡啶-4-基。

在式 1-a 中，Y 优选是 CR₁R₂，其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H 或任意适宜的有机基团。R₁ 和 R₂ 优选独立地选自 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基杂芳基、OR₅、SR₅、NR₅R₆ 和 C(O)R₇，其中

R₅ 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基或 C(O)NR₁₃R₁₄，

其中 R₁₃ 和 R₁₄ 独立地选自 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基、或者 R₁₃ 和 R₁₄ 与相连的氮原子一起形成杂环烷基，

R₆ 是 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C(O)O-R₁₅、

$C(O)S-R_{15}$ 或 SO_2-R_{15} ,

其中 R_{15} 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,

R_7 是 OH、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、O-烷基、 $NR_{13}R_{14}$ 或 O- R_{15} , 其中 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 独立地定义如上,

或者 R_1 和 R_2 一起形成环烷基或杂环烷基。 R_1 和 R_2 更优选各自是甲基。

在式 1-a 和 1-g 中, R_3 优选是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $C(O)-NR_{13}R_{14}$ 、 $C(O)-OR_{15}$ 、 $C(O)-SR_{15}$ 、 SO_2-R_{15} 或 $C(O)-R_{13}$, 其中 R_{13} 和 R_{14} 独立地选自 H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基, 或者 R_{13} 和 R_{14} 与相连的氮原子一起形成杂环烷基, 并且

R_{15} 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。

优选当 W 是 CH_2 或 $N-R_3$ 时, X 是 S、S=O、O、 $N-R_3$ 、 $N^+(O^-)-R_4$ 或 C=O。更优选当 W 是 CH_2 时, X 是 O、S=O 或 $N-R_3$, 并且 R_3 是适宜的取代基, 优选是氢原子、烷基(其中所述烷基是直链或支链的一价饱和烃基, 它可任意地被一个或多个适宜取代基取代)、 $C(O)-R_{17}$ 、 $C(O)O-R_{17}$ 、 $C(O)NH-R_{17}$ 、 $C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 SO_2-R_{19} , 其中 R_{17} 和 R_{18} 各自独立地选自烷基(其中所述烷基是直链或支链的一价饱和烃基, 它可任意地被一个或多个取代基取代), 并且其中 R_{19} 是单环芳基或定义如上的烷基。 R_3 更优选是氢原子、 C_1-C_7 烷基或 SO_2-R_{19} , 其中 R_{19} 是烷基。当 W 是 CH_2 时, X 最优选是 O、S、S=O、N-H、 $N-(SO_2CH_3)$ 或 $N-(C_1-C_7$ 烷基)。

此外, 当 W 是 $N-R_3$ 时, X 优选是 C=O 并且 R_3 优选是氢原子或烷基, 更优选是氢原子。

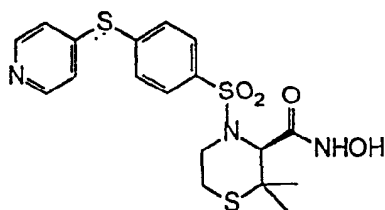
本发明特别优选的实施方案包括式 1-a 和 1-g 化合物, 其中 X 是 S、S=O、O、 $N-R_3$ 或 $N^+(O^-)-R_4$ 并且 W 是 CH_2 ; 或者 X 是 S、O 或 $N-R_3$ 并且 W 是 C=O; 或者 X 是 C=O 并且 W 是 $N-R_3$; 或 X 是 CH_2 并且 W 是 O、S 或 $N-R_3$, 其中 R_3 是 $C(O)-R_{17}$, 其中 R_{17} 定义如上。在本发明的优选实施方案中, R_1 和 R_2 优选彼此独立是氢原子或甲基, 且 Ar 优选是未取代的或对位被适宜取代基取代的芳基, 所述取代基优选是卤素原子、烷氧基或杂芳基。 R_1 和 R_2 更优选是相同的并且 Ar 是对位被氟原子、氯原子、甲氧基或咪唑基取代的芳基。

本发明优选所述方案中的代表性实例包括, 但不限于 3(S)-N-羟基-2,2-

二甲基-4-(4-(4-(咪唑-2-基)苯氧基)苯磺酰基)-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺和3(S)-N-羟基-2,2-二甲基-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺。

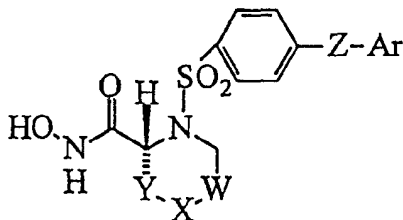
本发明的其它优选实施方案包括那些化合物，其中 Y 是 N-R₃，其中 R₃ 是 C(O)-R₁₇、C(O)O-R₁₇、C(O)NH-R₁₇、C(O)NR₁₇R₁₈、SO₂-R₁₉，其中 R₁₇ 和 R₁₈ 各自独立地是烷基，其中所述的烷基是直链或支链的一价饱和烃基，它可任意地被一个或多个适宜取代基取代，并且其中 R₁₉ 是单环芳基或如上定义的芳基。

根据本发明的优选实施方案，当其中 X 是 N-R₃，R₃ 是氢原子、烷基或烷基磺酰基，更优选是氢原子、甲基或甲磺酰基。本发明这些优选实施方案的代表性实例包括，但不限于(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-(甲磺酰基)-吡嗪-2-甲酰胺，(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-(甲磺酰基)-吡嗪-2-甲酰胺，(R)-N-羟基-1-(4-(4-甲氧基苯氧基)苯磺酰基)-4-(甲磺酰基)-吡嗪-2-甲酰胺，(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-甲基吡嗪-2-甲酰胺，(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-甲基吡嗪-2-甲酰胺，(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-吡嗪-2-甲酰胺，(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-吡嗪-2-甲酰胺，3(S)-N-羟基-4-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-噻嗪-3-甲酰胺，2(R)-3,3-二甲基-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-吡嗪-2-甲酰胺，2(R)-3,3-二甲基-N-羟基-1-(4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基)-吡嗪-2-甲酰胺，2(R)-3,3-二甲基-N-羟基-1-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-吡嗪-2-甲酰胺，2(R)-1-(4-(4-(氯苯氧基)苯磺酰基)-N-羟基-3,3,4-三甲基吡嗪-2-甲酰胺，2(R)-1-(4-(4-(氟苯氧基)苯磺酰基)-N-羟基-3,3,4-三甲基吡嗪-2-甲酰胺，3(S)-N-羟基-4-(4-(4-氯苯基磺基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-噻嗪-3-甲酰胺，3(S)-N-羟基-4-(4-(4-氯苯基磺基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-噻嗪-3-甲酰胺，2(R)-3,3-二甲基-N-羟基-1-(4-(4-氟苯基磺基)苯磺酰基)-吡嗪-2-甲酰胺，2(R)-3,3-二甲基-N-羟基-1-(4-(4-氯苯基磺基)苯磺酰基)-吡嗪-2-甲酰胺，2(R)-1-(4-(4-(氟苯基磺基)苯磺酰基)-N-羟基-3,3,4-三甲基吡嗪-2-甲酰胺，2(R)-1-(4-(4-(氯苯基磺基)苯磺酰基)-N-羟基-3,3,4-三甲基吡嗪-2-甲酰胺，2(R),3(S)-N-羟基-4-(4-(吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2-甲基-四氢-2H-噻嗪-3-甲酰胺，2(R),3(S)-N-羟基-4-(4-(吡啶-4-基)磺基)苯磺酰基)-2-甲基-四氢-2H-噻嗪-3-甲酰胺，和下式的化合物：



本发明化合物还以单体立体异构体、外消旋体和/或对映体混合物和/或非对映体的形式存在。所有这些单体立体异构体、外消旋体和它们的混合物均包括在本发明范围内。

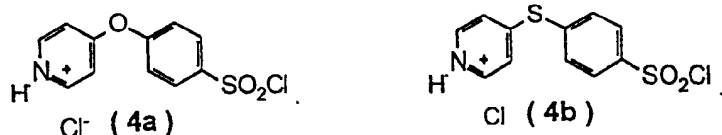
在式 1-a 和 1-g 中，带有异羟肟酸酯(hydroxamate)的碳，即以“*”表示的碳原子，当 X 是 CH_2 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 O 、 N-R_3 或 $\text{N}^+(\text{O}^-)\text{-R}_4$ 时，是“R”构型，但 X 是 S 或 $\text{S}=\text{O}$ 时，是“S”构型。本领域技术人员应清楚所示这些构型的差别是 Cahn-Ingold-Prelog 系统排序规则的结果。当 X 是 $\text{S}=\text{O}$ 时，硫原子也优选是“R”构型，而带有异羟肟酸酯的碳原子优选是“S”构型。即是下式的优选化合物：



其中 X、W、Y、Z 和 Ar 如上式 1-a 中所定义。正如本领域技术人员通常理解的那样，具有一个手性中心(即，一个非对称碳原子)的光学纯化合物必是两种可能对映体之一(即，对映体纯的)，具有不止一个手性中心的光学纯化合物均是非对映体纯和对映体纯的。本发明化合物优选以至少 90 % 光学纯形式使用，即含至少 90 % 单体异构体(80 % 对映体过量(“e.e.”)或非对映体过量(“d.e.”))，更优选以至少 95 % 光学纯(90 % e.e. 或 d.e.)，更优选以至少 97.5 % 光学纯(95 % e.e. 或 d.e.)，并最优选以至少 99 % 光学纯(98 % e.e. 或 d.e.)形式使用。

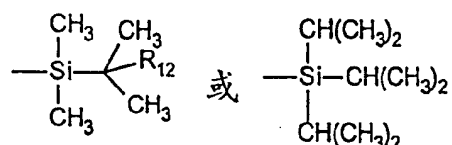
在上述的方法和中间体中，对于 1、2 和 8 - 12 的转化反应，化合物

3、4、8、9和10中的D优选是N。对于2、8和10的转化反应，化合物4中的J优选是Cl。在2、8和10转化中使用的特别优选的式4中间体是式4a和4b的盐：



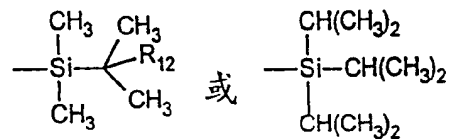
对于5和6和8-13的转化反应，化合物7、8和9中当Q是式 $\begin{matrix} R_8 \\ \diagdown \\ A \\ \diagup \\ R_{10} \end{matrix}$

基团并且A是C时， R_8 优选是H、烷基、O-烷基、S-烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $C\equiv N$ 或 $C(O)R_{11}$ ，其中 R_{11} 是烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，并且 R_9 和 R_{10} 独立地选自H、烷基和芳基。对于这些转化反应和化合物，当A是Si时， R_8 、 R_9 和 R_{10} 优选独立地选自烷基、环烷基和芳基。对于这些转化反应和化合物，Q更优选是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH_2-CH=CH$ 、 $CH_2C\equiv N$ 或下式的基团：



其中 R_{12} 是 CH_3 或 $CH(CH_3)_2$ 。

在4的转化反应和化合物6中，本发明方法和化合物的优选实施方案是那些当Q是如上所示的 $A(R_8)(R_9)(R_{10})$ 并且A是C时， R_8 优选是氢、烷基、O-烷基、S-烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $C\equiv N$ 或 $C(O)R_{11}$ ，其中 R_{11} 是烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，并且 R_9 和 R_{10} 独立地选自H、烷基和芳基。对于相同的转化反应和化合物，当A是Si时， R_8 、 R_9 和 R_{10} 优选独立地选自烷基、环烷基和芳基。对于该转化反应和化合物，Q更优选是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH_2-CH=CH$ 、 $CH_2C\equiv N$ 或下式的基团：



其中 R_{12} 是 CH_3 或 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

对于 3 - 13 的转化反应和中间体 6、7、8 和 9， R_1 和 R_2 优选各自是甲基。

在 8 和 9 的转化反应中使用的特别优选的式 8 化合物是式 8a(其中 D 是 N， R_1 和 R_2 各自是甲基，并且 Z 是 O)和 8b(其中 D 是 N， R_1 和 R_2 各自是甲基，并且 Z 是 S)化合物。对于化合物 9 和 10，D 优选是 N，且 R_1 和 R_2 优选各自是甲基。

本发明还涉及抑制例如哺乳动物组织金属蛋白酶活性的方法，该方法通过施用式 1、1-a、1-f 或 1-g 化合物或者它们的可药用前药、盐或溶剂化物实现。本发明化合物作为金属蛋白酶，例如 MMP(包括溶基质素、胶原酶、明胶酶和/或 matrilysin)和/或 TNF- α 转化酶活性抑制剂的活性可通过本领域技术人员所知的任意方法测定，包括体内和/或体外测定法。适合的活性测定方法的实例包括 Anal. Biochem., vol.147, p.437(1985), Anal. Biochem., vol. 180, p.110(1989), FEBS, vol. 96, p. 263(1992)和欧洲专利申请第 0606046 号中所述的那些。

式 1、1-a、1-f 或 1-g 或者它们的可药用前药、盐或溶剂化物的给药可按照本领域技术人员所知的任意可接受方式给药。适宜给药方式的代表性实例包括口服、经鼻、非胃肠、局部、经皮和直肠给药。给药方式优选是口服。

本发明式 1、1-a、1-f 或 1-g 或者它们的可药用前药、盐或溶剂化物可作为本领域技术人员所知的任何适宜药物形式的药物组合物给药。适宜的药物形式包括，但不限于固体、半固体、液体或冻干制剂，如口服的片剂、粉末、胶囊、栓剂、悬浮剂和气雾剂。优选的药物形式是口服给药的片剂或胶囊。药物组合物可含有适宜的赋形剂、稀释剂、载体以及其它药物活性成分，这取决于使用目的。

制备适宜药物形式的药物组合物可采用本领域技术人员公知的方法。例如药物制剂可按照药物工作者的常规技术制备，包括如制备片剂所需的

混合、制粒和压片步骤，或如果合适包括混合、填充和溶解组分的步骤，得到所需的口服、非胃肠、局部、阴道内、鼻内、气管内、眼内、耳内和/或直肠给药产品。这些方法的代表性实例包括 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition(1990)中描述的那些方法。

在药物组合物中可使用固态或液态可药用载体、稀释剂或赋形剂。固态载体的代表例包括淀粉、乳糖、二水合磷酸钙、石膏粉、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、金合欢胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液态载体的代表例包括糖浆、花生油、橄榄油、盐水溶液和水。载体或稀释剂可包括适宜的缓释材料，如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯，它们可单独使用或与蜡混合使用。当使用液态载体时，制剂可以呈糖浆、酞剂、乳液、软明胶胶囊、无菌注射液(如溶液)或非水性或水性液态悬浮液形式。

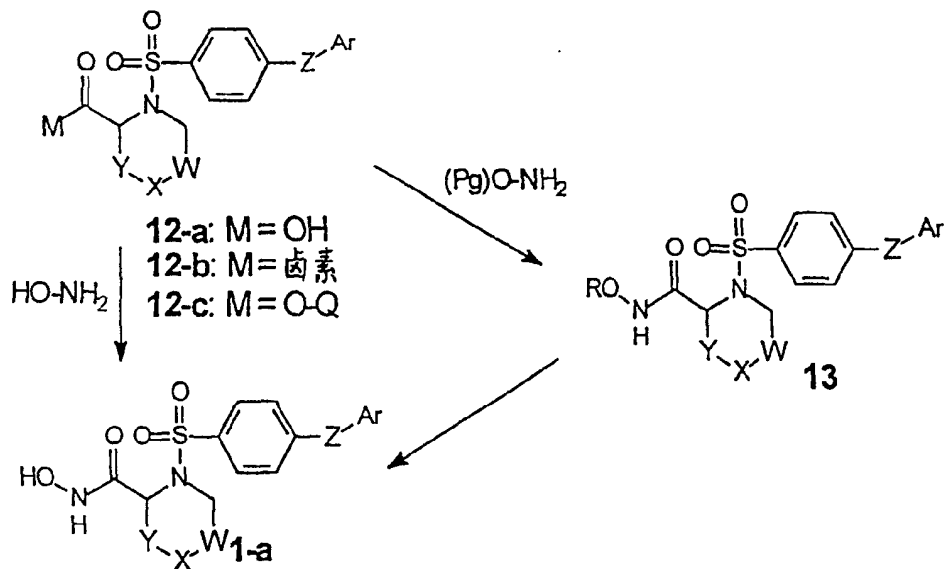
药物组合物的剂量含有至少治疗有效量活性化合物(即，式 1、1-a、1-f 或 1-g 化合物或它们的可药用前药、盐或溶剂化物)，优选制备成一个或多个药物剂量单位。以哺乳动物为治疗对象的代表性剂量单位含有 0.1-500 mg 的活性化合物/千克治疗对象体重，优选 0.1-200 mg，更优选 50 mg 或更低，甚至更优选约 10 mg 或更低/千克治疗对象体重。所选择的剂量可通过给药的任意已知方法施用于哺乳动物，如需通过抑制金属蛋白酶活性介入治疗的人类患者，所述方法包括：如作为软膏或乳剂局部给药；如作为栓剂直肠给药；口服给药；通过注射经非胃肠道给药；或阴道内、鼻内、气管内、耳内或眼内输注连续给药。

本发明化合物、盐、溶剂化物和/或前药的给药量依多种因素的不同而变化，这些因素包括所抑制的特定金属蛋白酶、需抑制的程度、需抑制的哺乳动物组织的性质、使用的特定本发明化合物的代谢稳定性和活性和给药方式。按照本领域已知的方法，专业技术人员十分容易确定适宜的剂量。本发明式 1、1-a、1-f 或 1-g 或者它们的可药用前药、盐或溶剂化物的给药量在 0.1mg/kg 体重 - 100mg/kg 体重/天。

本发明化合物、其盐、溶剂化物和前药可采用本领域已知的技术，使用易得的原料制备。制备本发明化合物的代表性方法如下所述。在下面的方案中，除非另有说明，W、X、Y、Z、Ar、R₁和 R₂如上文所定义。

本发明的式 1-a 化合物优选通过将式 12-a 化合物(其中 M 是羟基)与羧胺在适宜肽偶联试剂的存在下反应。适宜偶联试剂的代表例包括 1,1'-羰基二咪唑、N-(二甲氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺("EDC")、苯并三唑-1-基氧

-三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸盐或惰性极性溶剂如二甲基甲酰胺中的丙烷膦酸酐(“DMF”)。



或者，式 12-b 化合物(其中 M 是卤素，如氯)可与羟胺在适宜混合溶剂如叔丁醇-四氢呋喃(“THF”)-二氯甲烷中反应，优选在 0 - 25 °C 反应，得到式 1-a 的异羟肟酸酯。

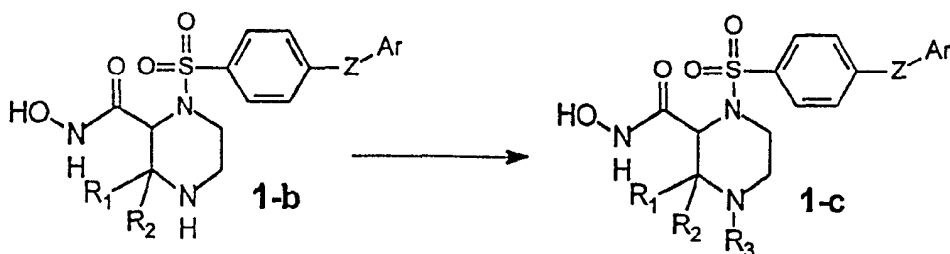
式 12-b 化合物优选以无需分离即可直接用于下步反应的形式制备。例如该类化合物可通过式 12-a 化合物与适宜的卤化试剂，如亚硫酸氯或草酰氯，优选在催化量二甲基甲酰胺的存在下并优选在适宜的溶剂，如二氯甲烷中于 0 °C - 室温温度下反应制备。

或者，上述的偶联反应可与式 12-a 或 12-b 化合物和氧被保护的羟胺(即，其中 Pg 是本领域公知的适宜保护基，如苄基、叔丁基、叔丁基二甲硅烷基或叔丁基二苯硅烷基和/或 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts 在有机化学中的保护基(1991)中描述的那些基团，该文献引入本文以供参考)一起进行，得到式 13 化合物。式 13 化合物脱保护得到式 1-a 化合物。式 13 化合物的适宜脱保护方法是本领域公知的，例如 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts 在有机化学中的保护基(1991)描述的方法。

式 12-a 化合物可使用通过碱水解相应的酯 12-c(其中 M=OQ，且 Q 是适宜的保护基，如甲基、乙基、烯丙基、苄基或叔丁基)制备，该反应使用适宜的含水碱，例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾，优选在均相水-有机溶剂混合液中于 0 °C - 25 °C 进行。或者，这些化合物也可通过酸水解相应

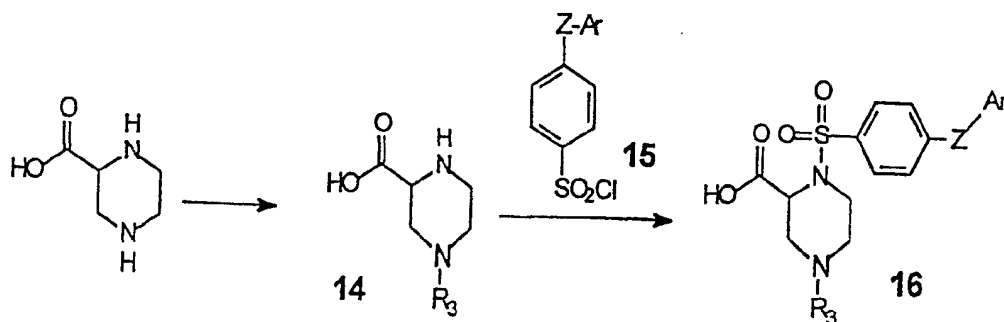
的酯制备，该反应使用适宜的含水酸，如盐酸的二噁烷水溶液于适宜温度，优选在 50 °C - 100 °C 之间进行。也可采用其它本领域技术人员公知的酯转化为酸的方法，例如用氢和钨炭氢解苄基酯、在无水条件下由酸促进的叔丁酯的裂解和钨催化的烯丙基酯裂解。

其中 R_3 是烷基的式 1-c 化合物(即，其中 W 是 CH_2 并且 Y 是 CR_1R_2 和 X 是 N- R_3 的式 1-a 化合物)可直接由式 1-b 化合物，例如通过用适宜的烷基化试剂，如烷基卤化物或烷基磺酸酯在适宜的溶剂中于合适温度下，如 THF 于 0 °C - 50 °C 下制备。



其中 R_3 是烷基磺酰基或芳基磺酰基的式 1-c 化合物可由式 1-b 化合物直接制备。例如将式 1-b 化合物用 2 当量三甲基氯硅烷在过量叔胺碱，如 4-甲基吗啉的存在下、在非质子传递溶剂如二氯甲烷中于 25 °C 处理，然后用烷基磺酰氯或芳基磺酰氯于 0 °C - 25 °C 处理，经常规的水溶液后处理后，得到其中 R_3 是烷基磺酰基或芳基磺酰基的式 1-c 化合物。类似地，式 1-b 化合物可与合适的亲电性羰基试剂反应，得到其中 R_3 是 $CO-R_3$ 并且 R_3 是任何适宜的有机基团的式 1-c 化合物。

式 16 化合物(即，其中 W 和 Y 是 CH_2 并且 X 是 N- R_3 的式 12-a)可按照下述方案制备。



将市售的外消旋哌嗪-2-甲酸与适宜亲电试剂 R_3-Lg (其中 Lg 是任何适宜的离去基团) 在使反应主导性地发生于 N-4 位的条件下反应, 得到式 14 化合物。该反应更优选在含水有机溶剂, 如乙腈-水中于 $-20\text{ }^\circ\text{C} - 25\text{ }^\circ\text{C}$ 下、并且在过量碱如三乙胺的存在下进行。

为制备对映体纯的式 16 化合物, 可首先将外消旋哌嗪-2-甲酸按照已知方法, 如 *Helv. Chim. Acta*, vol 43, p.888(1960) 和 *Helv. Chim. Acta*, vol.72, p.1043(1989) 中描述的那些方法拆分, 这两篇文献引入本文以供参考。

具有适当区域选择性的适宜亲电试剂 R_3-Lg 的实例包括 BOC-ON、二碳酸二叔丁酯(di-t-butyl dicarbonate)、N-(苄氧基羰基)琥珀酰亚胺和乙酸酐。式 14 中间体无需分离, 将其优选在同样条件下与式 15 的磺酰氯反应, 得到式 16 化合物。

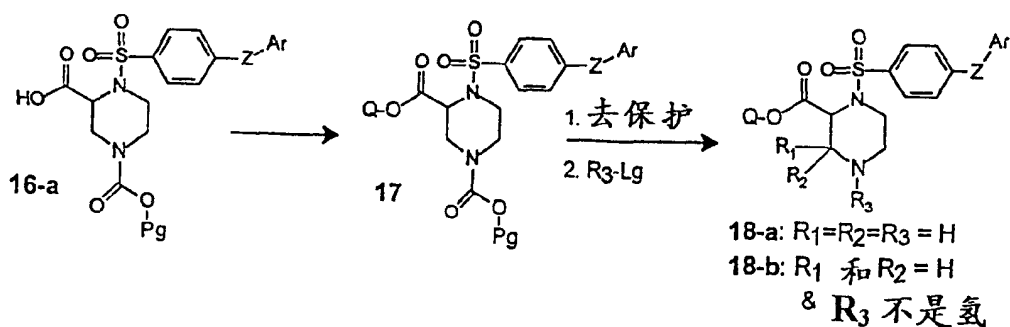
或者, 可将式 14 中间体分离, 然后将其与三甲基硅烷基氯和适宜的叔胺碱如三乙胺或 4-甲基吗啉反应。无需分离, 再将所得产品与磺酰氯 15 在适宜溶剂如二氯甲烷中于 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 反应, 常规性酸处理后, 得到式 16 化合物。

式 14 中间体也可通过将哌嗪-2-甲酸酯的铜(II)配合物(按照美国专利 4032639 中描述的方法制备, 该文献引入本文以供参考)用 R_3-Lg 处理, 然后通过酸化和用 DOWEX 50 树脂离子交换色谱解络来制备。在该方法中, 可使用各种各样的亲电试剂 R_3-Lg 。

式 15 化合物优选通过用过量的氯磺酸在二氯甲烷溶液于 $0\text{ }^\circ\text{C} - 25\text{ }^\circ\text{C}$ 处理相应的芳基/杂芳基苯基醚或芳基/杂芳基苯基硫醚制备, 所述醚或硫醚有市售或可通过本领域专业人员公知的方法制备。

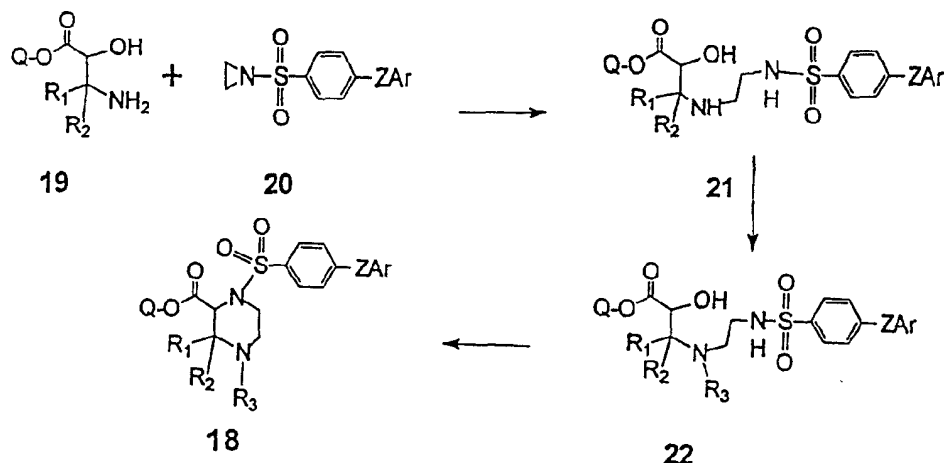
或者, 芳基苯基醚可用 0.9-1.2 摩尔当量的氯磺酸于 $-20\text{ }^\circ\text{C} - 25\text{ }^\circ\text{C}$ 处理。所得磺酸(可分离或不分离)可用过量的氯化试剂, 如草酰氯或亚硫酰氯在催化量的二甲基甲酰胺("DMF")的存在下在适宜溶剂, 如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或乙腈中于 $25\text{ }^\circ\text{C} - 80\text{ }^\circ\text{C}$ 转化为磺酰氯 15。

或者, 如下反应式所示, 可将式 16-a 化合物(其中 Pg 是上述的适宜保护基)首先用常规方法, 如用三甲基硅烷基重氮甲烷在适宜溶剂如甲醇-二氯甲烷于室温转化为相应的甲酯 17。



适于这类反应的适宜保护基 Pg 是本领域专业人员公知的, 它们包括, 但不限于叔丁基和苄基。用已知方法除去保护基可得到其中 R_3 是氢的式 18-a 化合物, 该化合物可进一步与其中 Lg 是任何适宜离去基团的式 R_3-Lg 反应, 得到其中 R_3 不是氢的式 18-b 化合物。适宜 R_3-Lg 试剂的代表性实例包括甲磺酰氯、碘甲烷、异氰酸甲酯、溴乙酸乙酯、二甲基氨基甲酰氯和甲氧基乙酸酐。

式 18 化合物(即, 其中 W 是 CH_2 , Y 是 CR_1R_2 并且 X 是 NR_3 的式 12-c) 可按如下的反应方案制备。



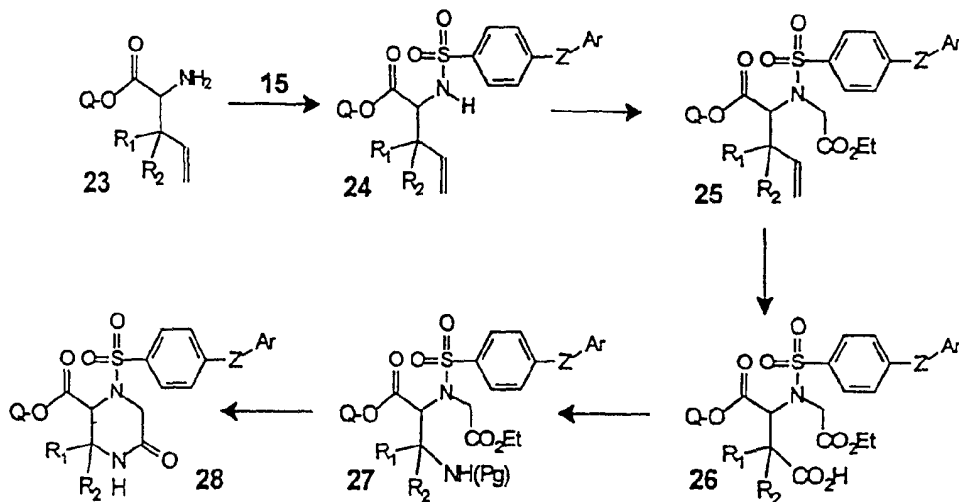
式 19 的 β -氨基- α -羟基酯和式 20 的氮丙啶可在惰性溶剂, 如二氯甲烷或优选在二噁烷中在升高的温度, $60 - 100^\circ C$ 下反应, 得到加成物 21。将 21 的氨基官能基衍化得到式 22 化合物的步骤可通过本领域专业人员公知的常规方法进行。式 22 化合物在 Mitsunobu 性条件下(参见有机化学杂志, 1991, 56, 3900-3905, 该文献引入本文以供参考)环化, 得到哌嗪 18。

其中 R_1 是 H 且 R_2 是烷基的式 19 化合物可按照本领域专业人员熟知的文献方法制备。其中 R_1 和 R_2 都是甲基的氨基醇 19 可由如 Bull. Chem. Soc. Jpn. 1976, 49, 3181-3184 中所述的氨基酸烷基化得到, 该文献引入本文以供参考。

氮丙啶 20 可通过下述方法制备, 用过量乙醇胺在 THF 中于 $-20^\circ C$ 至 25

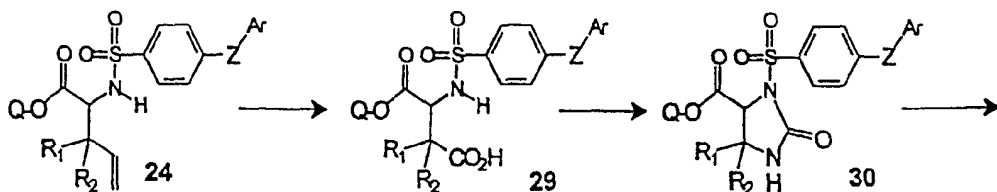
℃处理式 15 的磺酰氯，然后将所得β-羟乙基磺酰胺用 DEAD 和三苯膦在 THF 中环化。式 15 化合物可如上所述制备。

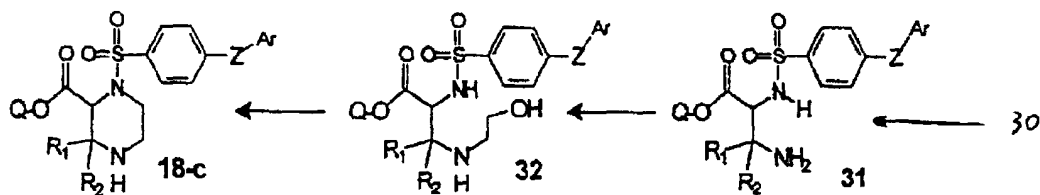
式 28 化合物(即，其中 X 是 NH，W 是 C=O 且 Y 是 CR₁R₂ 的式 12-c)可按照下述反应方案制备。



如上所述，式 23 化合物(如 *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 998-999 中所述制备，该文献引入本文以供参考)用式 15 磺酰氯处理，得到式 24 化合物。式 24 化合物用溴乙酸乙酯在适宜碱，如碳酸钾存在下、在适宜溶剂，如 DMF 中于 25℃ - 80℃ 烷基化 1 - 48 小时，得到式 25 化合物。链烯 25 氧化为式 26 化合物的过程在适宜氧化条件下，如用过量高碘酸钠在催化量三氯化钨的存在下、在乙腈:四氯化碳:水(2:2:3)溶剂中于 25℃ 进行 1 - 18 小时。式 26 化合物用叠氮化二苯基磷酸(“DPPA”)在适宜碱，如三乙胺的存在下、在惰性溶剂，如苯中于 70 - 100℃ 处理 1 - 12 小时，得到中间体异氰酸酯，往其中加入适宜的醇，如苄醇，得到式 27 化合物，其中 Pg 是相应的保护基，如苄氧羰基保护基。在常规条件下除去式 27 的该保护基，发生自发内酯化，得到式 28 化合物。

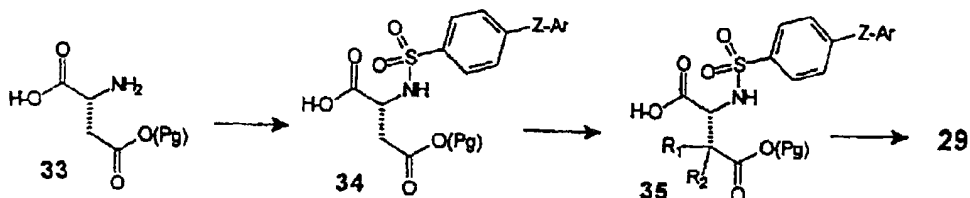
也可采用如下所示利用式 24 中间体的顺序。





式 24 化合物在所述有关式 25 化合物氧化的段落中描述的条件氧化，得到式 29 化合物。除不加醇外，如式 26 向 27 的转化中所述，库尔提斯重排酸 29，形成式 30 化合物。将式 30 化合物用例如 1 摩尔当量的氢氧化锂在 THF-水中于 0 °C 进行温和碱水解 0.5-18 小时，得到式 31 化合物。式 31 的胺与过量环氧乙烷在醇性溶剂中于 25 °C - 75 °C 下反应 1 - 18 小时，得到式 32 化合物，该化合物用 DEAD 和三苯膦在 THF 中于 25 °C 处理，得到式 18-c 化合物。本领域专业技术人员应该清楚利用本领域专业技术人员公知和文献报道的方法获得的富含对映体的式 24 化合物可得到富含对映体的式 28 和 18-c 化合物。

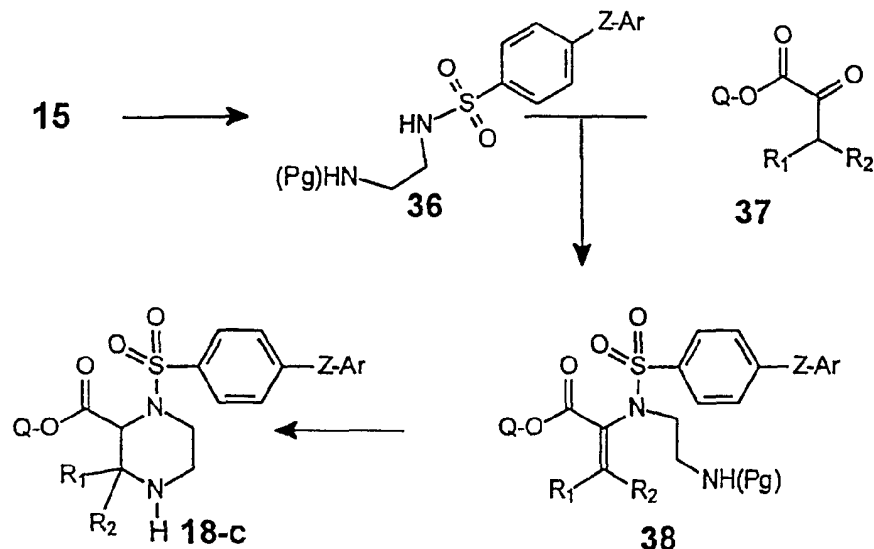
或者，式 29 中间体化合物可按照下述反应方案以富含对映体的形式制备。



式 33 化合物(十分容易由 D-天冬氨酸通过本领域专业人员公知的方法得到)用三甲硅烷基氯和三乙胺在二氯甲烷于 25 °C 处理约 1 小时，得到三甲硅烷基酯，该酯无需纯化，即可与式 15 的芳基磺酰氯在另外碱的存在下反应，经常规性处理后，得到相应的式 34 磺酰胺。磺酰胺 34 用约 3 摩尔当量的强碱，如二异丙基氨基锂(“LDA”)在 -78 °C - 0 °C 温度下在惰性溶剂，如 THF 中处理，然后用 1 当量适宜的式 R₁-X 低级烷基卤化物优选在 0 °C - -78 °C 下处理，得到其中 R₂ 是 H 的式 35 单烷基化产物。无需分离，该反应混合物用另外的 1 当量碱处理，然后使之与其中 R₁ 和 R₂ 优选相同但也

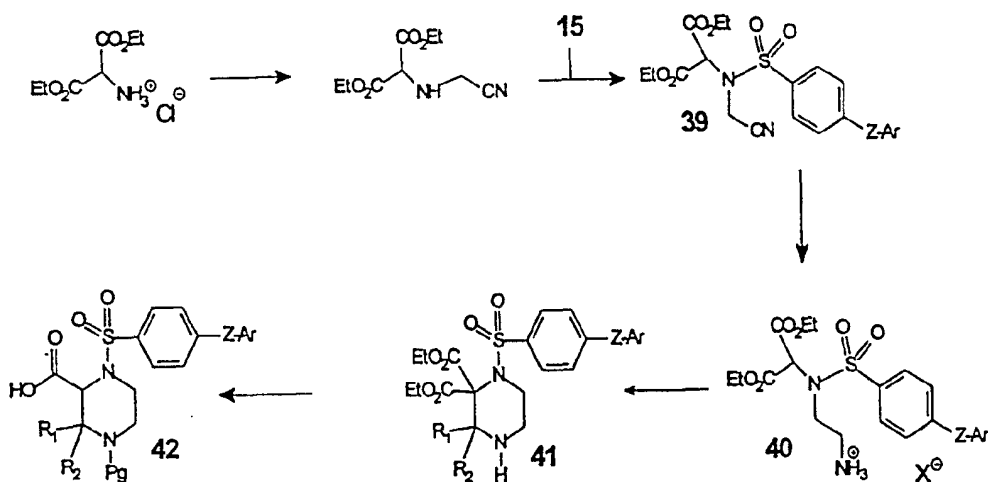
可不同的、式 R_2-X 的二级烷基卤化物反应，经酸处理后，得到式 35 的磺酰胺。式 35 的羧酸官能团酯化后，除去保护基 Pg 得到酸 29。

或者，式 18-c 化合物可按照如下方案制备。



式 15 的芳基磺酰氯可通过与乙二胺的单保护衍生物反应转化为式 36 的磺酰胺。磺酰胺 36 与式 37 的 α -酮酯在酸催化剂，如对甲苯磺酸的存在下缩合，得到式 38 化合物。式 38 化合物可通过在催化剂碱，如碳酸钾的存在下、在适宜溶剂，如 DMF 中环化，然后除去保护基 Pg，转化为相应的式 18-c 化合物。

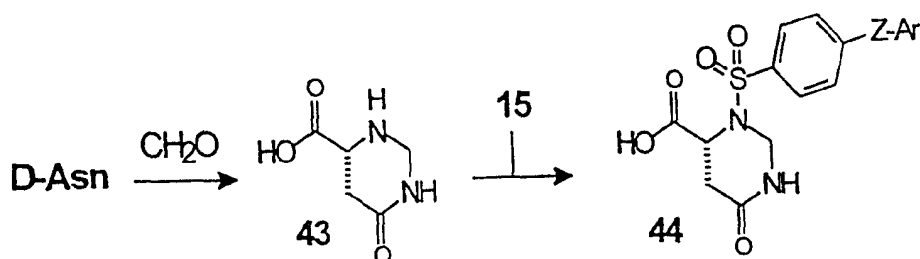
或者，式 42 化合物(即，其中 X 是 $N-R_3$ ，W 是 CH_2 并且 Y 是 CR_1R_2 的式 12-a)可按照下述方案制备。



市售的氨基丙二酸二乙酯用氯乙腈或溴代乙腈在二异丙基乙基胺的存在下在乙醇中处理，得到(氰甲基)氨基丙二酸二乙酯，该产物进一步与式 15 的芳基磺酰氯反应，得到式 39 化合物。式 39 的腈通过在适宜金属催化剂

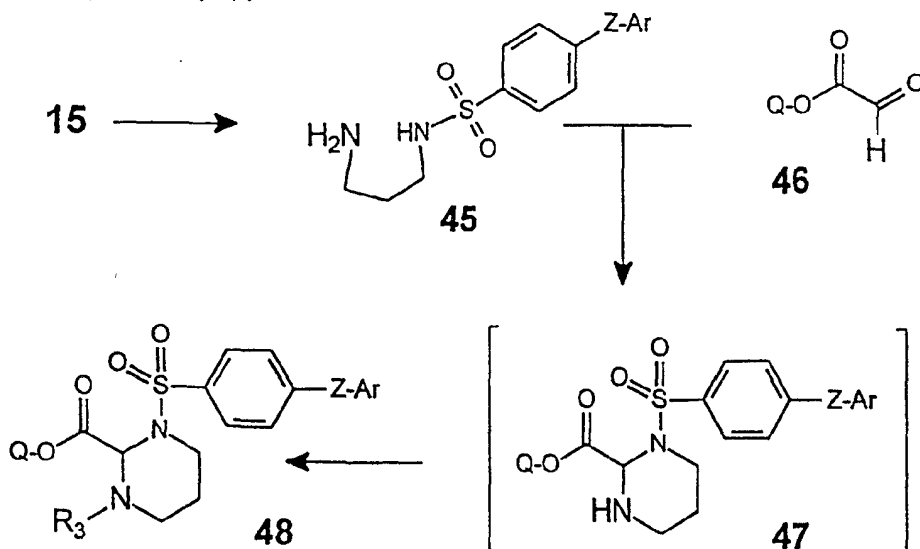
如钨或铂作用下在酸的醇溶液中氢化还原为相应的式 40 胺盐。式 40 胺盐与过量酮 R_1-CO-R_2 反应，得到式 41 的哌嗪衍生物。采用本领域专业技术人员公知的常规方法将胺官能基保护后，将乙酯碱水解，然后在酸性条件下脱羧，得到式 42 化合物。

式 44 化合物(即，其中 W 是 N-H，X 是 C=O 并且 Y 是 CH 的式 12-a)可按照下述方案制备。



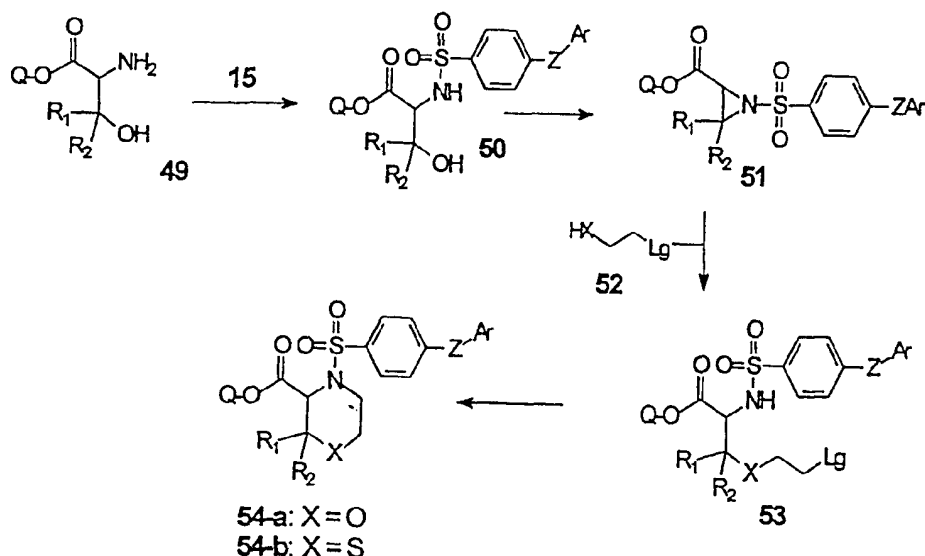
优选市售 D-天冬酰胺的温水溶液用甲醛水溶液处理，冷却到 0℃后，得到 6(R)-羧基四氢嘧啶-4-酮(43)。6(R)-羧基四氢嘧啶-4-酮用三甲硅烷基氯在适宜碱，如 N-甲基吗啉或二异丙基乙基胺存在下、在极性非质子传递溶剂，如 DMF 中处理，生成相应的三甲硅烷基酯。该酯无需分离即可用磺酰氯 15 在另外的碱存在下于 25℃处理数小时，经水处理后，得到式 44 化合物。或者，式 44 化合物可通过在适宜的水:有机溶剂混合液，如水:二噁烷中于 25℃用式 15 磺酰氯处理 6(R)-羧基四氢嘧啶-4-酮和碱，如 N-甲基吗啉数小时，然后用酸水溶液后处理直接制备。

式 48 化合物(即，其中 W 和 X 都是 CH_2 并且 Y 是 $N-R_3$ 的式 12-c 化合物)可按照下述方案制备。



于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C} - 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，缓慢地将式 15 化合物在惰性溶剂，如二氯甲烷中的溶液加到在相同溶剂中四摩尔当量的 1,3-二氨基丙烷中，得到式 45 化合物，该化合物可方便地用酸-碱萃取除去少量双氯磺酰副产物而分离。胺 45 用市售的或文献公知的式 46 的乙醛酸酯处理，得到式 47 中间体，该中间体可部分或基本上以相应的开环形式(open-form)的亚胺互变异构体存在。式 47 化合物与合适的亲电试剂 $\text{R}_3\text{-Lg}$ 反应，而后得到式 48 化合物。

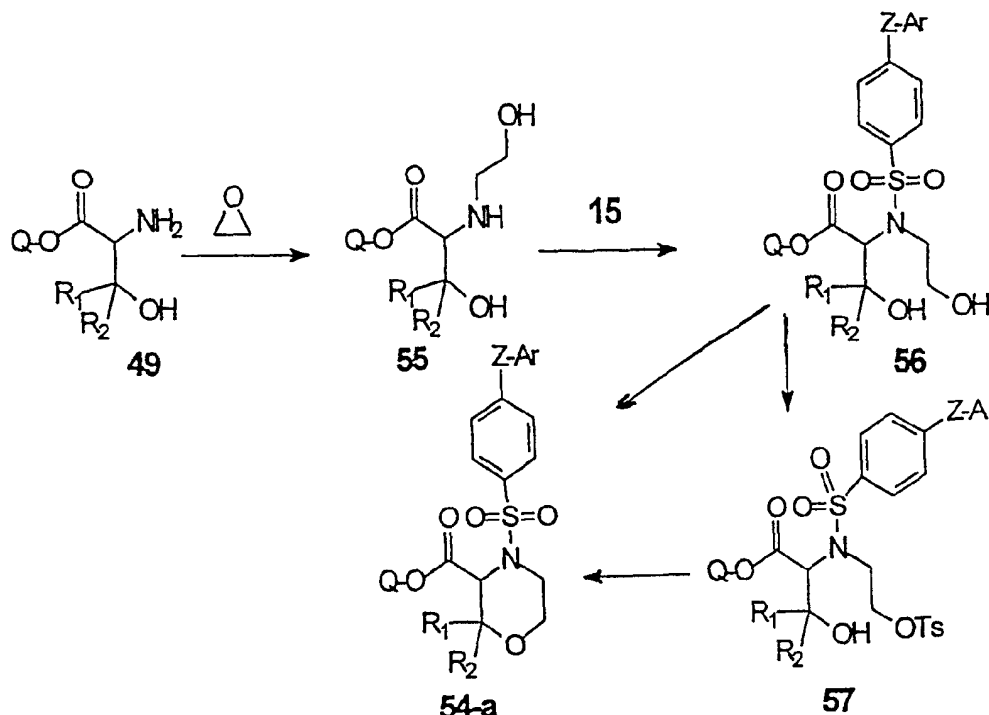
下述方案表示了其中 X 是 O 或 S 的式 54 化合物的制备方法。



原料 β -羟基 α -氨基酯 49 是市售的，如丝氨酸、苏氨酸和别苏氨酸酯，或可采用文献记载的方法制备(参见有机化学杂志, 1996, 61, 2582-2583, 该文献公开引入本文以供参考)。式 49 化合物用式 15 的磺酰氯在适宜叔胺碱，如 N-甲基吗啉的存在下在非质子传递溶剂，如 DMF-二氯甲烷中于 $0\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 处理，得到式 50 的 β -羟基 α -磺酰氨基酯。

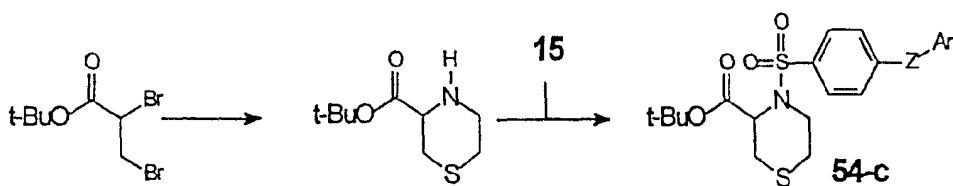
使用适宜的脱水试剂，如三苯膦和 DEAD(THF 溶液)于 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 处理式 50 化合物，得到式 51 的磺酰基氮丙啶。用其中 Lg 是任意适宜离去基团(或这种离去基团的前体，如羟基)的式 52 的硫醇(X=S)或醇(X=O)在路易斯酸，如三氟化硼的乙醚配合物存在下于 $0\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，在没有其它溶剂的条件下或在适宜惰性溶剂，如二氯甲烷中处理式 51 的氮丙啶，得到式 53 化合物。式 53 环化后用碱，如碳酸钾在非质子传递溶剂，如 DMF 中处理，得到式 54 化合物。在其中 Lg 是羟基的情况下，式 53 环化为 54 的反应用三苯膦和 DEAD 的 THF 溶液于 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 进行。

或者，式 54-a 化合物可按下面所示顺序从氨基酯 49 制备。



氨基酯 49 的羟乙基化可使用环氧乙烷在醇性溶剂于 25 °C - 70 °C 反应, 得到式 55 化合物, 该化合物通过用磺酰氯 15 处理转化为式 56 化合物。二醇 56 可采用 Mitsunobu 方案(参见 Holladay, M. W., Nadzan, A.M., 有机化学杂志, 1991, 56, 3900-3905)环化, 或者经甲磺酸酯 57 和碱以传统的 Williamson 反应得到式 54-a 化合物。

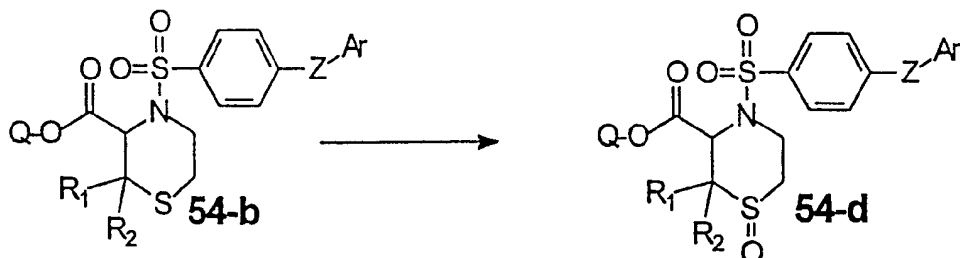
或者, 式 54-c 化合物(即, 其中 Q 是叔丁基, X 是 S 并且 R₁ 和 R₂ 都是氢的式 54-b)可按照下面的方案制备。



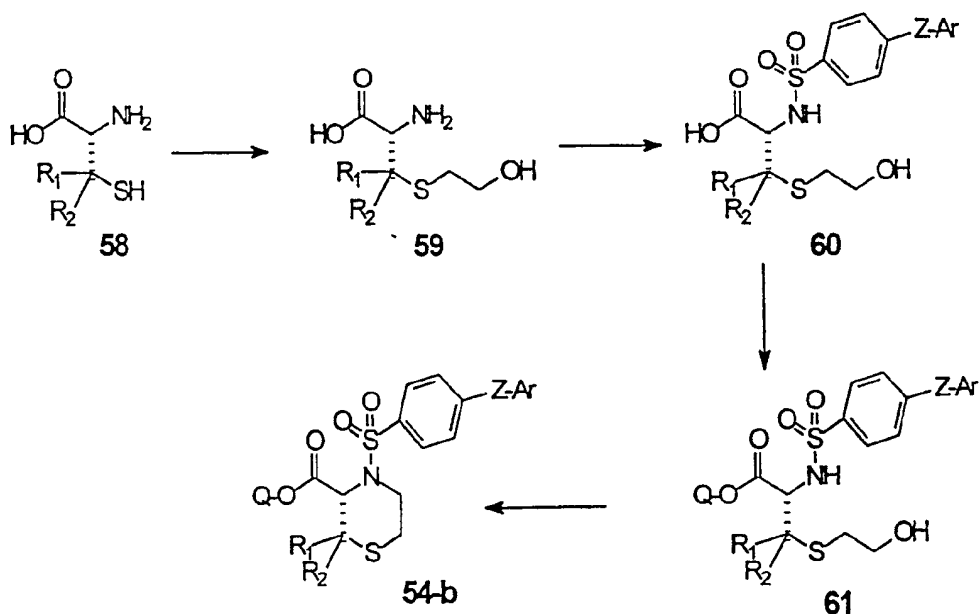
优选 2,3-二溴丙酸叔丁酯(按照 J.Perkin Trans I, p1321(1973)描述的方法制备, 该文献引入本文以供参考)用 2-巯基乙基胺和三乙胺在适宜溶剂, 如氯仿和苯的混合液中处理, 得到四氢-1,4-噻嗪-3-甲酸叔丁酯, 该化合物与式 15 化合物在适宜条件下, 如在三乙胺的二氯甲烷溶液存在下于 25 °C 反应, 得到式 54-c 化合物。

如下方案所示, 式 54-b 的四氢噻嗪氧化为相应的式 54-d 的亚砷的反应

可在适宜氧化条件下,如使用间氯过苯甲酸在二氯甲烷中于 $-78\text{ }^{\circ}\text{C} - 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或使用过硼酸钠在乙酸中于 $25\text{ }^{\circ}\text{C} - 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 进行。应该清楚这类氧化反应也可在其中X是S=O的式1-a化合物合成的其它中间步骤进行,或者也可将其中X是S的式1-a化合物直接转化为其中X是S=O的式1-a化合物。

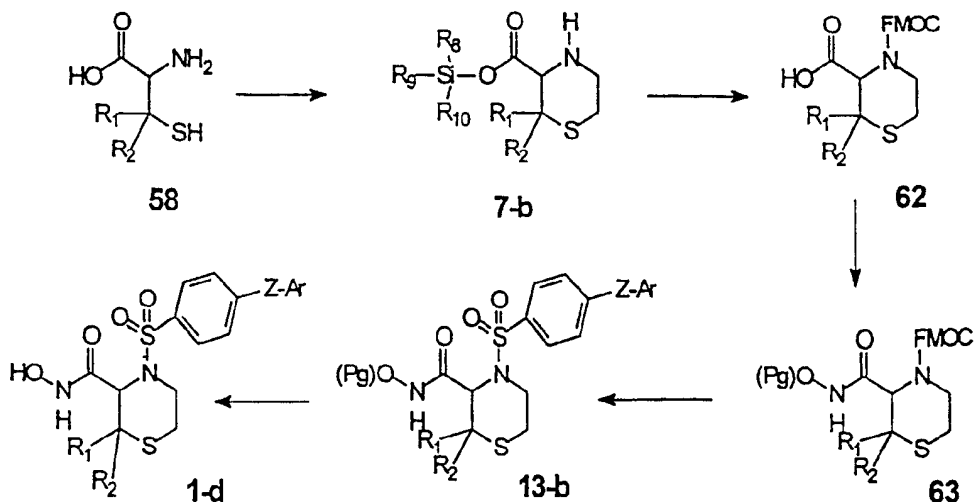


式54-b化合物可按照下面的方案制备。



首先,将式58的 β -巯基- α -氨基酸,如D-青霉胺或D-半胱氨酸(均有市售)用2-溴乙醇在碱,如氢氧化钠的存在下处理,得到式59的2-羟乙基硫醚。式59中间体然后与式15化合物在适宜碱,如碳酸钠的存在下、在合适的溶剂系统,如DMF/水中直接反应,得到N-磺酰基衍生物60。然后将式60化合物的酸官能基保护为适宜的酯基Q,例如通过60与叔丁基溴在适宜碱,如碳酸钾和适宜催化剂,如苄基三乙基氯化铵(“BTEAC”)的存在下、在二甲基乙酰胺中于 $50\text{ }^{\circ}\text{C} - 60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 制备叔丁酯。式61化合物的环化可使用三苯膦和DEAD在适宜溶剂,如THF中处理,得到式54-b化合物。

式1-d化合物(例如其中W是 CH_2 , X是S且Y是 CR_1R_2 的式1-a)更优选按照下述方案制备。



式 58 化合物用三烷基硅烷基氨，如三甲硅烷基氨在叔胺碱，如二异丙基乙基胺的存在下、在非质子传递溶剂，如 DMF 中处理，得到相应的三烷基硅烷基酯，该酯与 1,2-二氯乙烷或 1,2-二溴乙烷在 DBU 的存在下于 25 °C 反应，得到式 7-b 的中间体四氢噻嗪。无需分离，该中间体再与 9-芴基甲基氯甲酸酯(“FMOCCI”)在其它碱，如 N-甲基吗啉的存在下反应，经酸水溶液处理后，得到式 62 的游离羧酸。该酸然后与 O-保护的羟胺，如其中 Pg 是叔丁基二苯基硅烷基，使用常规肽偶联试剂，如 DEC 偶联，得到式 63 的被保护的异羟肟酸酯。用常规方法，如用吡啶的 DMF 溶液除去 Fmoc 保护基，然后与式 15 磺酰氯在碱，如 N-甲基吗啉的存在下，在适宜溶剂，如二氯甲烷中反应，得到式 13-b 化合物。除去保护基 Pg，得到式 1-d 化合物。

本发明特别优选的化合物是式 10 化合物。上述式 64-b 化合物的制备可用于合成式 10 化合物。

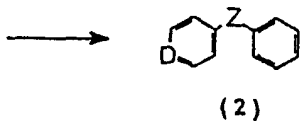
然而，式 10 化合物更优选按照下述方案制备。

方法概述

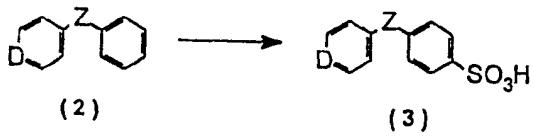
本发明一方面是以式 10 表示的某些基质金属蛋白酶抑制剂的合成方法。

该反应方案可概述如下，它包括如下步骤：

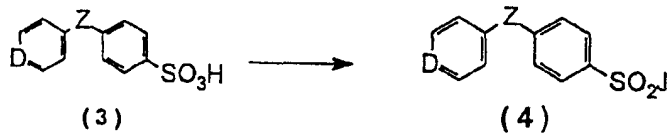
步骤 1



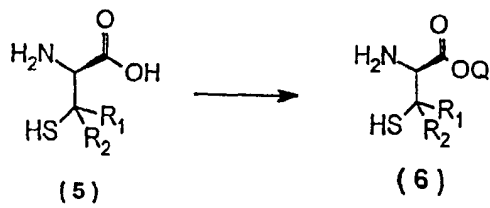
步骤 2



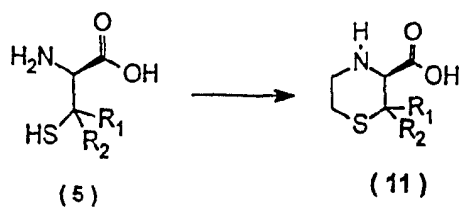
步骤 3



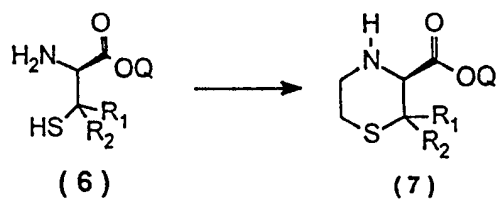
步骤 4



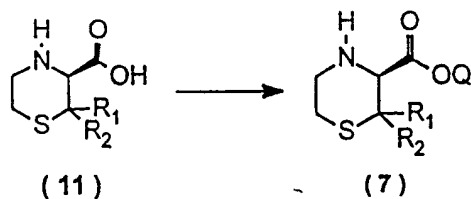
或 步骤 4A



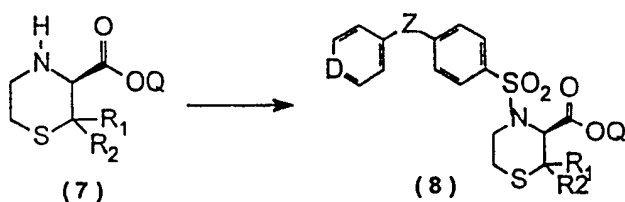
步骤 5



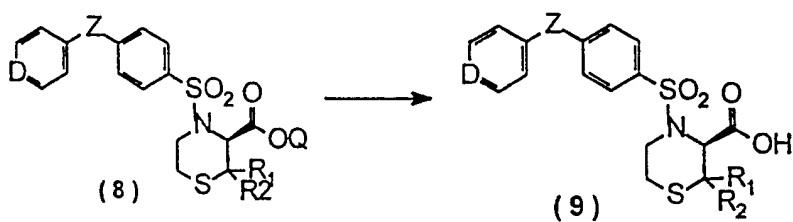
或步骤 5A



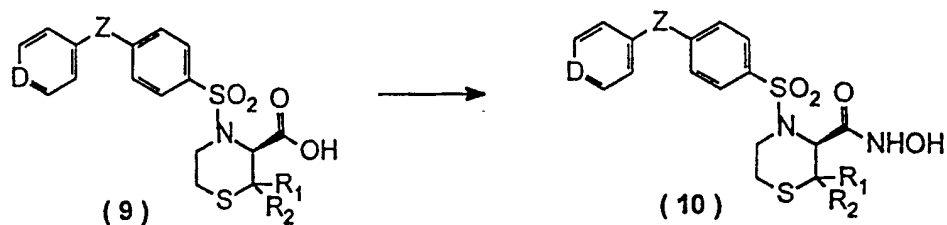
步骤 6



步骤 7



步骤 8



该方法包括将适宜活化的二碳接合物(two-carbon piece)与氨基酸 5 结合形成四氢-2H-1,4-噻嗪衍生物 11 或与适宜酯 6 结合形成四氢-2H-1,4-噻嗪衍生物 7。式 7 化合物用活化磺酸衍生物 4 处理, 得到相应的磺酰胺 8。脱去化合物 8 中的酯官能基 Q, 得到化合物 9, 该化合物然后通过形成酰氯或其它适宜的活化基团活化。活化基团被羟胺或羟胺的适宜盐或衍生物置换, 得到异羟肟酸 10。该活化的二芳基醚磺酸衍生物 4 的制备可由二芳基醚 2 通过直接氯磺化为磺酰氯或者通过另一种分步磺化方法磺化为磺酸 3, 然后转化磺酰氯或其它适宜的活化磺酸衍生物。

方法详述

多种二芳基醚 2 有市售。在二芳基醚没有市售的情况下, 该方法的第一步包括制备二芳基醚 2。在其中 D 是氮原子的情况下, 化合物 2 的制备可通过 4-氯吡啶盐酸盐或 1-(4-吡啶基)氯化吡啶鎓盐酸盐与苯酚或苯硫酚在 100 °C 或高于 100 °C 下混合制备, 或者上述反应物在水、甲苯、二甲苯或其它适宜溶剂中混合制备。

在该方法的第 2 步中, 二芳基醚用氯磺酸、硫酸、三氧化硫或其它适宜的磺化试剂处理, 得到磺酸 3, 该磺酸可直接使用或用水淬火后除去溶剂或者在适宜的水不相混溶的有机溶剂中萃取分离。在某些情况下, 季铵盐, 如四丁基溴化铵可用于增加磺酸 3 在有机溶剂中的溶解度。

该方法的第 3 步包括加入亚磺酰氯、草酰氯、氯磺酸、五氯化磷或另一种磺酸 3 的适宜氯化试剂在乙腈、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或另一种适宜的有机溶剂中的溶液。所得的磺酰氯 4 可通过除去溶剂或水淬火后过滤或萃取加以分离。或者, 磺酸 3 可用氟代磺酸转化为磺酰氯, 或者用亚磺酰溴转化为磺酰溴。如果需要, 磺酰氯、磺酰氯和磺酰溴化合物可分用 1,2,4-三唑或苯并三唑分别转化为更稳定的三唑化物或苯并三唑化物衍生物。

在第 4 步中, 化合物 5 转化为适宜的硅烷基酯或碳酯(carbon ester)。在利用硅烷基酯的情况下, 将三甲硅烷基氯、叔丁基二甲硅烷基氯、二甲基己基硅烷基(dimethylhexylsilyl)氯、三异丙基硅烷基氯或另一种适宜的硅烷基化试剂加到化合物 5 与 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、三乙胺、二异丙基乙基胺、4-甲基吗啉、吡啶或其它适宜叔胺碱在 N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、二氯乙烷或其它适宜非质子传递溶剂中的混合物中。所得的硅烷基酯 6 混合物可直接用于第 5 步或者该硅烷基酯可通过水溶液后处理、

萃取和除去溶剂分离。

在利用碳酯的情况下，将化合物 5 与硫酸、盐酸、对甲苯磺酸或另一种适宜的有机或无机酸在甲醇、乙醇、异丙醇、1-丁醇、叔丁醇、烯丙醇或其它适宜的醇溶剂中的混合物加热回流 4 - 60 小时。所得酯可通过除去溶剂和/或水溶液后处理，然后用合适的溶剂萃取，最终除去溶剂或者通过加入适宜酸形成盐以游离碱或铵盐形式分离。或者，该叔丁酯的制备可通过将化合物 5 在液态异丁烯、适宜有机溶剂如 1,4-二噁烷和适宜无机酸或有机酸，如硫酸、盐酸或对甲苯磺酸中的混合物保持回流 4 - 60 小时进行。

在第 4A 步中，将化合物 5 与 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、氢氧化钠、氢氧化钾或其它适宜的有机或无机碱，和 1,2-二氯乙烷、1,2-二溴乙烷或其它适宜的活化二碳结构物在 1,2-二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、甲醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙腈、水或其它合适溶剂中混合。所得的四氢-2H-1,4-噻嗪衍生物 11 通过沉淀，然后过滤或除去溶剂加以分离。或者，通过加入三甲硅烷基氯和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯就地保护化合物 5 的羧酸官能基。所得的硅烷基酯用 1,2-二氯乙烷、1,2-二溴乙烷或另一种适宜的活化二碳结构物和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯或另一种适宜的叔胺碱在 1,2-二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺或其它适宜的非质子传递溶剂中处理。通过加入甲醇、2-丙醇或另一种醇溶剂使硅烷基酯脱保护，所得的四氢-2H-1,4-噻嗪衍生物 11 经沉淀和过滤分离。

在第 5 步中，酯 6 用 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、氢氧化钠、氢氧化钾或其它适宜的有机或无机碱，和 1,2-二氯乙烷、1,2-二溴乙烷或其它适宜的活化二碳结构物在 1,2-二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、甲醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙腈或其它合适的溶剂中处理。所得四氢-2H-1,4-噻嗪衍生物 7 经沉淀或水溶液后处理后用有机溶剂萃取并除去溶剂加以分离。

在第 5A 步中，化合物 11 转化为适宜的硅烷基或碳酯。在利用硅烷基酯的情况下，将三甲硅烷基氯、叔丁基二甲硅烷基氯、二甲基己硅烷基氯、三异丙基硅烷基氯或另一种适宜的硅烷基化试剂加到化合物 11 与 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、三乙胺、二异丙基乙基胺、4-甲基吗啉、吡啶或其它适宜叔胺碱在 N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、二氯乙烷或其它适宜非质子传递溶剂中的混合物中。所得的硅烷基酯 7 混合物可直接用于第 6 步或者该硅烷基酯可通过水溶液后处理、萃取并除去溶剂分离。

在利用碳酯的情况下，将化合物 11 与硫酸、盐酸、对甲苯磺酸或另一

种适宜的有机或无机酸在甲醇、乙醇、异丙醇、1-丁醇、叔丁醇、烯丙醇或其它适宜的醇溶剂中的混合物加热回流。所得酯可通过除去溶剂和/或水溶液后处理，然后用合适的溶剂萃取，最终除去溶剂或者通过加入适宜酸形成盐以游离碱或铵盐形式分离。或者，该叔丁酯的制备可通过将化合物 11 在 1,4-二噁烷或其它适宜溶剂、液态异丁烯，和硫酸、盐酸、对甲苯磺酸或其它适宜无机或有机酸中的混合物保持回流进行。

或者，四氢-2H-1,4-噻嗪衍生物 11 可未加保护而直接用于第 6 步。在这种情况下，第 5A 步可省略。

在第 6 步中，四氢-2H-1,4-噻嗪衍生物 7 或 11 和活化的二芳基醚磺酸衍生物 4 在二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、乙酸乙酯、甲苯、叔丁基甲基醚或其它适宜的溶剂中在 4-甲基吗啉、吡啶、三乙胺、二异丙基乙基胺、碳酸钾或其它适宜的有机叔胺碱或无机碱的存在下混合。所得的磺酰胺衍生物 8 经水溶液后处理、在合适有机溶剂中萃取并除去溶剂加以分离。

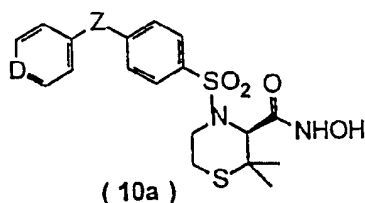
第 7 步包括将化合物 8 的酯保护基脱保护得羧酸 9。在利用硅烷基酯的情况下，脱保护通过将该酯和甲醇、乙醇、异丙醇或另一种醇溶剂的混合物于 20 °C 保持回流完成并通过过滤分离或除去溶剂分离产物。或者，硅烷基酯可用无机酸或乙酸在有机或水溶液中处理或者通过用氟离子在有机溶液中处理脱保护。

在利用碳酯的情况下，该酯可通过加热化合物 8 和盐酸、硫酸或其它无机酸在水、二噁烷或其它适宜的有机溶剂中的混合物至回流除去。或者，该酯可通过用氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾或另一种适宜的无机碱在水或水和甲醇、四氢吡喃或另一种适宜的有机溶剂的混合溶剂中处理除去。在其中 Q 是烯丙基的情况下，该酯可通过用 N-甲基苯胺、吗啉或另一种适宜的仲胺和四(三苯膦)钯(0)或另一种适宜的钯(0)催化剂在乙酸乙酯、乙腈或另一种适宜的有机溶剂中处理除去。在其中 Q 是苄基的情况下，该酯可通过催化氢化除去。

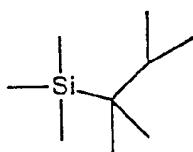
该方法的最后一步是包括就地活化化合物 9 的羧基官能基，并随后用羟胺或者羟胺的适宜盐或衍生物置换。活化通过将化合物 9 与草酰氯或亚硫酸氯在有或没有催化剂 N,N-二甲基甲酰胺的存在下在二氯甲烷、乙腈或其它适宜的溶剂中反应，得到相应的酰氯完成的。或者该羧基可通过加入甲磺酰氯、异丁基氯甲酸酯或各种其它的氯甲酸酯试剂，1,3-二环己基碳化

二亚胺或其它的碳化二亚胺试剂活化。将该活化的化合物加到羟胺或羟胺的适宜盐或衍生物和适宜有机或无机碱中，如果需要，在水、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、叔丁醇、二氯甲烷或其它适宜的溶剂或混合溶剂中进行。所得异羟肟酸 10 可通过除去溶剂或通过将其溶于氢氧化物水溶液中，调整 pH 至 5 - 10 并过滤收集沉淀加以分离。

优选的化合物是 3(S)-N-羟基-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺，以下面的结构式表示：



优选的羧酸保护基 Q 是二甲基己硅烷基，其中 A 是硅， R_8 和 R_9 都是 CH_3 并且 R_{10} 是 $(CH_3)_2CHC(CH_3)_2$ ，以下面的结构式表示：



其它式 1 化合物可采用本领域专业技术人员公知的、与上述通用方法类似的方法制备。用于制备本发明化合物的具体实施例描述如下，它们仅说明本发明式 1、1-a、1-f 或 1-g 化合物或者它们的可药用前药、盐或溶剂化物的代表性的优选实施方案。

下面的具体实施例旨在说明本发明，而非对本发明范围构成限制，本发明范围由所附的权利要求书限定。这些实施例包括本发明化合物的优选实施方案。

实施例 1. 3(S)-N-羟基-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺的制备方法

1(a)由经中间体 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

第1步. 4-苯氧基吡啶的制备

将苯酚(2.82kg, 30.0mol)加热到 50 °C, 加入 4-氯吡啶盐酸盐(1.5kg, 10.0mol)。将所得溶液于 150 °C 加热 15 小时。使该深琥珀色溶液冷却到 25 °C, 然后倾入 3M 氢氧化钠水溶液(16L)中。该水溶液用二氯甲烷萃取(3 x 4L)。合并的有机相用 1M 氢氧化钠(2 x 4L)、水(4L)和盐水(4L)洗涤, 然后经硫酸钠干燥并过滤。真空下除去溶剂并将残余的油溶于己烷(6L)。该混合物搅拌下冷却到 -60 °C, 过滤收集所得固体并干燥, 得到 1.1kg 4-苯氧基吡啶(收率 64%)。熔点 46 - 49 °C。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (dd, $J = 1.5, 8$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J = 12, 12$ Hz, 2H), 7.28 (dd, $J = 12, 1$ Hz), 7.06 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 6.84 (dd, $J = 1.5, 8$ Hz, 2H).

第2步. 4-[(吡啶-4-基)氧]苯磺酸 3a 的制备

于 -10 °C 在氩气流下, 往剧烈搅拌的 4-苯氧基吡啶(1kg)的干燥 1,2-二氯乙烷(3L)溶液中缓慢地加入氯磺酸(974ml)。调整氯磺酸的添加速率以使反应溶液的温度低于 0 °C。氯磺酸添加完一半后停止放热反应。除去冷浴, 继续用 3 小时添加氯磺酸, 同时使反应溶液温热到室温。在继续用惰性气体吹洗的同时, 将剧烈搅拌的反应混合物加热至 45 °C。经薄层色谱分析, 20 小时后不再有残留原料。

该反应混合物冷却到室温并缓慢地倾入冰冷的水(5L)中, 同时搅拌。将磷酸三钾固体(212g)加到该混合物中并搅拌 10 分钟, 然后加入氢氧化钠(2M)至 pH 2。搅拌 1 小时后, 加入氢氧化钠(2M)调至 pH 7。继续搅拌 5 分钟后, 将有机层放出并弃置。该混合物用二氯甲烷(2L)萃取两次, 该混合物搅拌 5 分钟, 将有机层放出并弃置。剩余的水混合物中加入二氯甲烷(6L)萃取, 加入四丁基溴化铵(940g), 并加入氢氧化钠(2M)调至 pH 7。该混合物搅拌 5 分钟并将有机层放出到一烧瓶中。该萃取过程重复两次。合并的有机层经硫酸镁干燥、过滤并将该溶液真空浓缩得到油状物。该残余油用 20% 乙醇的乙酸乙酯(8L, 干燥的)溶液稀释, 并加入氯化氢气体至 pH 1。滤出固体, 滤饼用 20% 乙醇的乙酸乙酯(2L)漂洗。该固体于 45 °C 真空干燥 15 小时, 得到白色粉末状固体 4-[(吡啶-4-基)氧]苯磺酸 3a(1.3kg)。熔点(分解) > 275 °C

$C_{11}H_9NO_4S$ 的分析计算值: C,52.58; H,3.61; N,5.57; S,12.76.

实测值: C,52.50; H,3.69; N,5.51; S,12.67.

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.86 (dd, $J = 1.5, 7.4$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 1.5, 7$ Hz, 2H), 7.54 (dd, $J = 1.5, 7.4$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J = 1.5, 7$ Hz, 2H).

第3步. 4-[(吡啶-4-基)氧]苯磺酰氯盐酸盐 4a 的制备

往 4-[(吡啶-4-基)氧]苯磺酸 3a(1.3kg)的乙腈(8L)悬浮液中加入 N,N-二甲基甲酰胺(12.35ml)并将该粘稠的反应混合物加热到 75 °C。用 30 分钟将亚硫酸氯(756ml)加到该反应混合物中。该反应混合物缓慢地变得不再粘稠并在 45 分钟后称为均相, 这指示着反应的完成。真空蒸发部分溶剂(4L)并加入叔丁基甲基醚(4L)。在惰性气氛下, 过滤所得浆状物并将滤饼用叔丁基甲基醚(2L)漂洗, 将该固体真空干燥, 得到 4-[(吡啶-4-基)氧]苯磺酰氯盐酸盐 4a(1.35kg), 呈松散的近白色珠光片状固体: 熔点 182 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.87 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 8.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 7$ Hz, 2H).

第4和5步. 3(S)-二甲基己硅烷基 2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸酯的制备

在氩气氛下, 将 D-青霉胺(375g, 2.51mol)悬浮在干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(3.8L)中并加入 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(413ml, 2.76mol), 形成澄清溶液。使温度保持在 20-30 °C 的同时, 滴加二甲基己硅烷基氯(543ml, 2.76mol)。搅拌 1.5 小时后, 一次性地加入 1,2-二氯乙烷(593ml, 7.53mol)。用 1 小时加入 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(788ml, 5.27mol), 并使温度保持在 25-30 °C。将所得混合物在 20 °C 搅拌 3 小时, 然后在水(8L)、叔丁基甲基醚(2L)和己烷(2L)的混合液中淬灭到 0 °C。搅拌 5 分钟后, 分层, 水层用另外的叔丁基甲基醚(2L)和己烷(2L)混合物萃取。合并的有机层经硫酸镁干燥、过滤并真空除去溶剂, 得到 878g(收率 110%)粗品 3(S)-二甲基己硅烷基 2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸酯, 呈粘稠黄色油状。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.65 (s, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 2.98-2.83 (m, 2H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.92-0.86 (m, 12H), 0.34 (s, 3H), 0.30 (s, 3H).

第 6 和 7 步. 3(S)-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸的制备

将粗品 3(S)-二甲基己硅烷基 2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸 (878g, 2.51mol) 和 4-甲基吗啉 (547ml, 4.98mol) 溶于干燥二氯甲烷 (14L) 中并将该溶液冷却到 -20 °C。加入 4-[(吡啶-4-基)氧]苯磺酰氯盐酸盐 4a (690g, 2.26mol) 并将该混合物缓慢地温热到 20 °C 并在该温度下保持 12 小时。所得红色悬浮液倾入水 (8L) 中。分离两相，有机层经硫酸钠干燥、过滤并真空除去溶剂，得到 1.4kg (收率 117%) 红色油状的 3(S)-二甲基己硅烷基 4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸酯，该粗品无需纯化或鉴别即可使用。

将该残余的红色油溶于甲醇 (14L) 并将该溶液加热回流 1 小时，形成沉淀。将该混合物冷却到 4 °C，过滤收集沉淀，用甲醇洗涤并干燥，得到 575g (收率 62%) 浅粉色固体 3(S)-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸：熔点(分解) > 235 °C；

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ

8.60 (dd, *J* = 1.5, 5 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.5, 2H), 7.39 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.11 (dd, *J* = 1.5, 5 Hz, 2H), 4.3 (s, 1H), 4.03 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.75 (ddd, *J* = 2.2, 13, 13 Hz, 1H), 3.02 (ddd, *J* = 3, 12.5, 13 Hz, 1H), 2.62 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

第 8 步. 3(S)-N-羟基-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺的制备

将 3(S)-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸 (700g, 1.71mol) 在二氯甲烷 (7L) 中的悬浮液冷却到 -65 °C。迅速加入草酰氯 (179ml, 2.05mol)。移走冷却浴并将该混合物在 20 °C 搅拌 15 小时。经 1.25 小时将所得溶液加到羟胺 (1.05L 50% 水溶液, 17.15mol) 的四氢呋喃 (3.5L) 和叔丁醇 (1.8L) 溶液中，并将温度保持在 5 - 20 °C。将所得混合物在 20 °C 搅拌 15 小时，然后倾入 5 °C 的 1M 氢氧化钠水溶液 (10L) 中。分离两相，水相用叔丁基甲基醚 (4L) 萃取。水层滤过硅藻土并加入饱和氯化铵水溶液和浓盐酸调至 pH 8.5。将所得悬浮液搅拌 3 小时。过滤收集固体，用水洗涤并干燥，得到 665g (收率 92%) 粗产物。该粗产物在乙醇、水和二氯甲烷的混合液中重结晶，得到 466g (回收率 70%) 白色晶状 3(S)-N-羟基-4-(4-

((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺: 熔点 184 - 186 °C (有气体放出);

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.69 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 2, 7 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 2, 7 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 2H), 4.06 (s, 1H), 4.07 (ddd, J = 2.5, 12.5, 12.5 Hz, 1H), 3.91 (ddd, J = 3, 2.2, 12 Hz, 1H), 2.98 (ddd, J = 3.7, 13, 13.5 Hz, 1H), 2.7-2.55 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

实施例 1(b) 由经 3(S)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸叔丁酯
第 4A 步. 3(S)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸 11

于 0 °C 往搅拌的 D-青霉胺(14.92g)、1,2-二氯乙烷(300ml)和 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)的悬浮液中加入 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(22.4ml), 然后加入三甲硅烷基氯(19.0ml)。将该反应混合物搅拌 3 小时, 缓慢地温热到室温。用 10 分钟往该均相溶液中加入 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(29.9ml)并使反应温热到 47 °C。将该反应混合物冷却到室温并再搅拌 17.5 小时。将甲醇(10ml)加到该反应混合物中, 搅拌 10 分钟后, 形成沉淀。将该反应混合物过滤, 沉淀物用少量甲醇洗涤。该固体于 50 °C 真空干燥 6 小时, 得到白色粉末状固体 3(S)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸(16.18g): 熔点(分解) > 212 °C;

^1H NMR (300 MHz, D $_2$ O): δ 3.71(s, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.27-3.01 (m, 2H), 2.78-2.64 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

第 4a 步也可如下进行:

于室温下用 30 分钟往搅拌的 D-青霉胺(14.92g)于 1,2-二氯乙烷(150ml)和二甲基甲酰胺(15ml)的悬浮液中加入三甲硅烷基氯(19.0ml)并使反应温热到 43 °C。用 4 小时以恒定速率往所得粘稠悬浮液中加入 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(22.4ml), 在添加期间, 反应温度温热到 48 °C。将该反应混合物缓慢地冷却到室温并再搅拌 2 小时。将异丙醇(75ml)加到反应混合物中并将该混合物搅拌 3 小时, 同时生成沉淀。将该反应混合物过滤, 沉淀用异丙醇(100ml)洗涤。固体于 50 °C 真空干燥 6 小时, 得到白色粉末状固体产物 3(S)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸(15.47g)。

5A. 3(S)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸叔丁酯的制备

往单颈 2.0L 烧瓶中装入二噁烷(320ml)和 3(S)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸(28.0g, 0.16mol)。经加液漏斗用 10 分钟加入浓硫酸(32ml, 0.6mol)之前将该悬浮液冷却到 0 °C。移走冷却浴, 往悬浮液中加入液态异丁烯(200ml, 2.2mol)。(400g 细压缩气瓶中的异丁烯于-20 °C 在单独的刻度贮气瓶中冷凝)。该气体用使用由循环冷却浴中的-50 °C 乙醇的双夹层冷凝器在室温回流。后处理之前持续搅拌 19 小时。将该反应倾入冷却的包含乙酸乙酯(400ml)和 2M 碳酸氢钠溶液(1L)的两相混合物中。分离有机相, 水相用乙酸乙酯(200mL)反萃取。合并的有机相用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。过滤后, 真空浓缩溶剂, 得到油状物 3(S)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸叔丁酯(32.7g, 收率 89%), 该油状物经放置固化:

1H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.42 (s, 1H), 3.2-3.35 (m, 1H), 2.7-2.85 (m, 2H), 2.05-2.2 (m, 1H), 1.37 (s, 6H), 1.3 (s, 3H), 1.2 (s, 3H).

第 6 步. 3(S)-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸叔丁酯

将 3(S)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸叔丁酯(2.31g, 0.01mol)与二氯甲烷(25ml)和 4-甲基吗啉(2.42ml, 0.022mol)混合形成溶液。往该溶液中加入 4-[(吡啶-4-基)氧]苯磺酰氯盐酸盐(3.22g, 0.0105mol)。该反应成为橙色悬浮液, 同时伴有温和放热。在室温搅拌 4 小时后, 将该反应液倾入乙酸乙酯(300ml)中。有机相用 2N 氢氧化钠(50ml)和盐水溶液(50ml)洗涤, 并用硫酸钠干燥。将该溶液过滤, 然后真空浓缩, 得到黄色固体 3(S)-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸叔丁酯 (4.4g, 收率 94%)。

1H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.55 (d, 2H), 7.80 (dd, 2H), 7.17 (dd, 2H), 6.92 (dd, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.07 (dd, 1H), 3.89 (dt, 1H), 3.15 (dt, 1H), 2.45 (d, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

第 7 步. 3(S)-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸盐酸盐的制备

往 100ml 烧瓶中装入二噁烷(20ml)和 3(S)-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸叔丁酯(4.37g, 0.0094mol)。往其中加入 4M 氯化氢的二噁烷溶液(20ml, 0.08mol)并将该混合物加热至回流。回流 4 小时后, 将反应混合物冷却并过滤, 得白色固体 3(S)-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸盐(3.6g, 收率 81%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.82 (d, 2 H), 8.15 (d, 2 H), 7.5-7.6 (m, 4 H), 4.4 (s, 1 H), 4.15 (dd, 1 H), 3.85 (dt, 1 H), 3.16 (dt, 1 H), 2.55 (d, 1 H), 1.64 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H).

实施例 1(c) 由经 3(S)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸甲酯
第 5 步. 3(S)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸甲酯的制备

于 25 °C 经套管用 1 小时往搅拌的 1,2-二溴乙烷(1.03ml)的 10ml 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中加入 D-青霉胺甲酯盐酸盐(2.0g)与 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(4.5ml)的 20ml 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺的溶液中。将该反应搅拌 2 小时, 然后倾入碳酸氢钠溶液中, 用乙酸乙酯萃取(3 x 100ml), 合并有机相, 经硫酸钠干燥、过滤, 加入异辛烷, 除去溶剂。将该残余物真空放置 24 小时, 得到浅黄色油状物 3(S)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸甲酯(1.41g):

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.68(s, 1H), 3.67(s, 3H), 3.39-3.30(m, 1H), 2.95-2.80(m, 2H), 2.31-2.18(m, 1H), 1.38(s, 3H), 1.27(s, 3H).

第 6 步. 3(S)-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸甲酯的制备

于室温往 3(S)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸甲酯(0.756g)的二氯甲烷(20ml)溶液中加入 4-甲基吗啉(0.44ml), 然后加入 4-[(吡啶-4-基)氧]苯磺酰氯盐酸盐 4a(1.28g)。该反应搅拌 24 小时, 然后倾入 pH 7 的缓冲液(100ml)中并用乙酸乙酯萃取(3 x 100ml)。合并的有机萃取液经硫酸钠干燥、过滤并真空除去溶剂。该残余物经硅胶色谱, 用 40% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液洗脱。合并含产物的级分并除去溶剂。加入少量二氯烷基, 然后加入己烷。将该溶剂缓慢地除去, 产生白色结晶 3(S)-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸甲酯(1.06g): 熔点 151 °C;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.55(dd, $J = 1.5, 5$ Hz, 2H), 7.76 (dd, $J = 2, 6.5$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J = 2, 6.5$ Hz, 2H), 6.89 (dd, $J = 1.5, 5$ Hz, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.10 (ddd, $J = 1.5, 1.7, 12.5$ Hz, 1H), 3.79 (ddd, $J = 3, 12.5, 12.5$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.18 (ddd, $J = 4, 13, 13.5$ Hz, 1H), 2.48 (ddd, $J = 2.5, 3, 14$ Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

第 7 步. 3(S)-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸的制备

将 3(S)-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸甲酯(15g, 35.5mmol)在 6M 盐酸水溶液(74ml)中的溶液加热回流 15 小时。该混合物微微冷却后, 加入 3M 氢氧化钠水溶液和 50% 氢氧化钠水溶液调至 pH 6。将所得悬浮液冷却到 20 $^{\circ}\text{C}$, 过滤收集沉淀, 用水洗涤(200ml)并干燥, 得到 3(S)-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸(9), 呈白色固体, 重 13.3g(收率 92%)。

实施例 1(d) 由经 3(S)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸烯丙基酯

第 5a 步. 3(S)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸烯丙基酯 7 的制备

往安装有加热罩、迪安-斯达克榻分水器和回流冷凝器的 50ml 烧瓶中装入 3(S)-2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸 11(0.87g, 0.005mol)。往其中加入苯(20ml)、一水合对甲苯磺酸(0.856g, 0.0045mol)和硫酸(0.14ml, 0.0025mol)。该反应液回流 16 小时, 得到琥珀色溶液, 同时共沸出 0.2ml 水。停止加热, 将该反应液倾入水(25ml)中。分离水层并与二氯甲烷(25ml)混合。用 1N 氢氧化钠溶液将 pH 由 1 调至 9。有机相干燥并真空除去溶剂, 得到无色油状 3(S)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸烯丙基酯(0.47g, 收率 44%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.24 (s, 3 H), 1.42 (s, 3H), 2.3-2.36 (d, 1H), 2.8-2.9 (dt, 1H), 2.92-3.1 (dt, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 4.7 (d, 2H), 5.3-5.5 (m, 2H), 5.8-6.1 (m, 1H)。

第 6 步. 3(S)-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸烯丙基酯的制备

将 4-[(4-吡啶基)氧]苯磺酰氯盐酸盐 4a(610mg, 2.0mmol)悬浮在干燥乙腈(10ml)中, 搅拌 30 分钟后加入碳酸钾(550mg, 4.0mmol), 用 15 分钟滴加

3(S)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸烯丙基酯(430mg, 2.0mmol)的乙腈(5ml)溶液。将该混合物于 20 °C 搅拌 24 小时。该反应在 pH 7 的缓冲液中淬灭并用 2M 盐酸调至 pH 7。该混合物用二氯甲烷(2 x 25ml)萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并过滤。真空除去溶剂, 得到 3(S)-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸烯丙基酯, 呈黄色固体状, 重 700mg(收率 78%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.53 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 5.84-5.71 (m, 1H), 5.30-5.22 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.35 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 4.10 (ddd, $J = 1.5, 1.5, 9$ Hz, 1H), 3.78 (ddd, $J = 1.5, 12, 12$ Hz, 1H), 3.18 (ddd, $J = 1.5, 12, 12$ Hz, 1H), 2.43 (ddd, $J = 1.5, 1.5, 12$ Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

第 7 步. 3(S)-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸的制备

于 0 °C 往 3(S)-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸烯丙基酯(0.150g)的乙酸乙酯(3ml)溶液中加入 N-甲基苯胺(0.071ml), 然后加入四(三苯膦)钨(0)(0.0076g)。该反应混合物于 0 °C 搅拌 2 小时, 加入己烷(4ml), 滤出固体并真空干燥, 得到白色固体 3(S)-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸(0.085g)。

实施例 2 式 15 中间体的制备

(a)4-苯氧基苯磺酰氯

氮气下于 -20 °C 往搅拌的 42.5g(0.25mol)苯基醚在 200ml 二氯甲烷的溶液中缓慢地加入 23.3g(0.20mol)氯磺酸。添加完毕后, 使该反应缓慢地温热到室温。16 小时后, 加入 150ml 异辛烷并浓缩该溶液得到油状残余物。该残余物再溶于 200ml 1:3 二氯甲烷/异辛烷并冷却下再次浓缩至约 100ml, 得到固体。苊析上清液, 固体用另外的异辛烷研制, 然后真空干燥, 得到 55.2g 粗品 4-苯氧基苯磺酸。将该粗品酸溶于 200ml 二氯甲烷, 加入 22ml(32g, 0.25mol)草酰氯, 然后加入 2.5ml N,N-二甲基甲酰胺。2 天后, 将反应溶液倾入 200ml 冰水中, 用 400ml 己烷萃取。有机层用 100ml 水和 100ml 盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并浓缩。该残余物用二氯甲烷/异辛烷重结晶, 得到 38.5g 白色固体 4-苯氧基苯磺酰氯: 熔点 41.5 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.10 (表观 t,

4 H, $J = 7$ Hz), 7.28 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 7.46 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 7.98 (d, 2H, $J =$

8.8 Hz).

(b) 4-(4-甲基苯氧基)苯磺酰氯

往在冰浴中的 1.84g(10.0mmol)4-甲基二苯醚(参见 J. Chem Soc., Perkin Trans., 1, 1992, 407-408)的 2ml 二氯甲烷溶液中滴加氯磺酸(0.73ml, 11.0mmol)的 2ml 二氯甲烷溶液。将所得混合物在 0 °C - 室温下搅拌 2 小时, 然后滴加草酰氯(11.14ml, 13.0mmol), 再加入 0.15ml DMF。所得混合物于 40 °C 加热 1 小时, 然后使之经 2 小时冷却到室温。该反应混合物倾入冰 - pH 7 磷酸缓冲液(50ml)中, 然后用乙酸乙酯:己烷(4:3)(3 x 150ml)萃取。合并的有机层用盐水(75ml)洗涤。水层用乙酸乙酯/己烷(4:3)(150ml)萃取。有机层经硫酸钠干燥, 然后蒸发, 得到粗产物白色固体。该固体用己烷研制并过滤收集, 然后高真空干燥, 得到 1.555g(收率 57%)白色固体 4-(4-甲基苯氧基)苯磺酰氯: 熔点 295 - 300 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2.34 (s, 3H), 6.91-6.99 (dd, $J = 7.7, 8.4$ Hz,

4H), 7.24-7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.61-7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{S}\text{Cl}$ 的分析计算值: C,55.22; H,3.92; S,11.34; Cl,12.71.

实测值: C,55.06; H,3.95; S,11.28; Cl,12.71.

以类似方式制备下列化合物:

(c) 4-(4-溴苯氧基)苯磺酰氯

由 4-溴二苯醚(Aldrich)制备, 熔点 81 °C。

(d) 4-(4-氯苯氧基)苯磺酰氯

由 4-氯二苯醚(Transworld)制备, 熔点 61 °C。

(e) 4-(4-氟苯氧基)苯磺酰氯

由 4-氟二苯醚(Riedel-de Haen)制备, 熔点 76 °C。

(f) 4-(4-氰基苯氧基)苯磺酰氯

由 4-氰基二苯醚(Transworld)制备。

(g) 4-(4-甲氧基苯氧基)苯磺酰氯

由 4-甲氧基二苯醚(由 4-羟基二苯醚在回流的丙酮中用碘甲烷和碳酸钾甲基化制备)制备。

(h) 4-(吡啶-2-基)氧苯磺酰氯

由 2-苯氧基吡啶(ICN)制备:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) d

8.25 (m, 1H), 8.05 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7.81 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7.34 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7.15 (dd, 1H, $J = 7$ & 5 Hz), 7.06 (d, 1H, $J = 8$ Hz).

实施例 3

(a) 3(S)-N-羟基-4-(4-(4-(咪唑-1-基)苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺

该化合物采用类似于实施例 1(d)所述的方法制备, 不同在于用 4-(咪唑-1-基)二苯醚(由美国专利 4006243 描述的方法制备, 该文献引入本文以供参考)代替 4-苯氧基吡啶: 熔点 148 - 150 °C。

(b) 3(S)-N-羟基-4-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺

该化合物采用类似于实施例 1(d)所述的方法制备, 不同在于在 第 6 步中用 4-(4-氯苯氧基)苯磺酰氯(实施例 2(d))代替 4-[(4-吡啶)氧]苯磺酰氯盐酸盐: 熔点 178 - 180 °C。

$C_{19}H_{21}N_2O_5S_2Cl \cdot 0.3H_2O$ 的分析

计算值: C,49.94; H,4.63; N,6.13; S,14.03; Cl,7.76.

实测值: C,48.34; H,4.77; N,6.96; S,13.35; Cl,7.46.

(c) 3(S)-N-羟基-4-(4-((吡啶-4-基)硫基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺

该化合物以类似于实施例 1(d)所述的方法制备, 不同在于使用苯硫醇代替苯酚(实施例 1(a), 第 1 步): 熔点 129 - 131 °C(有气体放出);

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.48 (dd, $J = 1.5, 6$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.25 (dd, $J = 1.5, 6$ Hz, 2H), 4.15-4.00 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.97-3.85 (m, 1H)

实施例 4

2(R/S)-N-羟基-1-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-4-(叔丁氧羰基)-哌嗪-2-甲酰胺

第 1 步. 将 2(R/S)-哌嗪-2-甲酸二盐酸盐(1.06g, 5.23mmol)的 8ml 1:1 二噁烷:水的溶液用 10%氢氧化钠水溶液调至 pH 11, 然后冷却到 0 °C。往该溶液中加入二甲酸二叔丁酯(1.37g, 6.28mmol)的 3ml 二噁烷溶液, 过夜使该反应混合物缓慢地温热到室温。然后再将该反应混合物冷却到 0 °C, 加入三乙胺(4.0ml)和 4-(4-溴苯氧基)苯磺酰氯(2.00g, 5.75mmol, 以 3ml 二

噻烷的溶液形式加入)。将该反应混合物于 0 °C - 室温下搅拌 5 小时, 然后用 2N 盐酸酸化至 pH 2.5。该混合物用乙酸乙酯萃取(3 x 100ml), 合并的有机层用 1N 硫酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。残余物经 200g 硅胶色谱纯化, 用 1:10:1 乙酸乙酯:己烷:乙酸洗脱, 得到 1.07g(38%) 2(R/S)-1-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-4-(叔丁氧羰基)-哌嗪-2-甲酸: 熔点 112.8 °C。

第 2 步. 于 0 °C 往 2(R/S)-1-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-4-(叔丁氧羰基)-哌嗪-2-甲酸(2.42g, 4.47mmol) 的 15ml 无水二氯甲烷溶液中加入 O-(叔丁基二甲硅烷基)羟胺(998mg, 6.71mmol), 然后加入 EDC 甲碘化物(1.99g, 6.71mmol) 在 20ml 二氯甲烷中的溶液。所得混合物于 0 °C - 室温下搅拌 16 小时, 然后真空浓缩。将残余物分配到乙酸乙酯和水中, 有机层用水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。经硫酸钠干燥后, 浓缩有机层, 残余物经快速滤过硅胶滤垫, 用 1:1 乙酸乙酯:己烷洗脱。滤液浓缩后, 残余物用己烷研制, 过滤并真空干燥, 得到两批白色固体, 1.78g(61%) 的 2(R/S)-N-(叔丁基-二甲基硅烷基氧)-1-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-4-(叔丁氧羰基)-哌嗪-2-甲酰胺: 熔点 163.6 °C。

第 3 步. 往 2(R/S)-N-(叔丁基-二甲基硅烷基氧)-1-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-4-(叔丁氧羰基)-哌嗪-2-甲酰胺(1.599g, 2.38mmol) 的 8ml 无水 THF 溶液中加入 1M 四丁基氟化铵的 THF 溶液(3.6ml)。0.5 小时后, 浓缩该反应混合物, 残余物分配到乙酸乙酯和水中。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥后浓缩。残余物用叔丁基甲基醚:己烷研制, 得到沉淀, 过滤并真空干燥, 得到 1.320g(99%) 2(R/S)-N-羟基-1-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-4-(叔丁氧羰基)-哌嗪-2-甲酰胺; 熔点 112.4 °C。

$C_{22}H_{26}BrN_3O_7S$ 的分析计算值: C,47.49; H,4.71; N,7.55.

实测值: C,47.56; H,5.01; N,7.42.

实施例 5

(a) 2(R/S)-N-羟基-1-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酰胺盐酸盐

在轻轻搅拌下, 将 2(R/S)-N-羟基-1-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-4-(叔丁氧羰基)-哌嗪-2-甲酰胺(999.1mg, 1.80mmol) 溶于 40ml 4:3:1 乙酸乙酯/二氯甲烷/甲醇中。使所得澄清溶液冷却到室温, 加入 5ml 4M 氯化氢的二噻烷溶液。5 小时后, 该反应混合物在减压下部分浓缩, 然后用乙酸乙酯:乙醚稀释。过滤收集沉淀, 用乙酸乙酯和乙醚洗涤, 真空干燥, 得到 548.8mg(62%)

白色固体 2(R/S)-N-羟基-1-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酰胺盐酸盐：熔点 186.6℃。

$C_{17}H_{19}ClBrN_3O_5S$ 的分析计算值：C,41.43; H,3.89; N,8.53;

实测值：C,41.47; H,3.93; N,8.38。

采用类似方法制备下列化合物：

(b)2(R/S)-N-羟基-1-(4-苯氧基苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酰胺：熔点 160.4℃；

$C_{17}H_{19}N_3O_5S$ 的分析计算值：C,54.10; H,5.07; N,11.13; S,8.50;

实测值：C,54.04; H,5.09; N,11.06; S,8.44。

实施例 6

(a) 2(R/S)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-(N-甲基氨基甲酰基)-哌嗪-2-甲酰胺

第 1 步。于 0℃，往 1.20g 2(R/S)-4-(苄氧羰基)-哌嗪-2-甲酸(按照 M. E. Freed 和 J.R. Potoski 的美国专利 4032639(1977)的方法获得，该文献引入本文以供参考)的二氯甲烷(2.5ml)悬浮液中加入 0.63ml 三甲硅烷基氯。10 分钟后，加入三乙胺(1.55ml)，然后加入 1.37g 4-(4-氯苯氧基)苯磺酰氯。3 小时后，将该混合物分配到二氯甲烷和 pH 4 的柠檬酸缓冲液中。有机层用水洗涤，经硫酸钠干燥并浓缩。残余物经色谱纯化，用 0.5% 乙酸在 95:5 二氯甲烷/乙醇中的溶液洗脱，得到 2.05g(85%) 2(R/S)-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-(苄氧羰基)-哌嗪-2-甲酸：熔点 104.2℃。

$C_{25}H_{23}ClN_2O_7S$ 的分析计算值：C,56.55; H,4.37; N,5.28; S,6.04;

实测值：C,56.65; H,4.41; N,5.22; S,6.10。

第 2 步。将 2(R/S)-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-(苄氧羰基)-哌嗪-2-甲酸(2.21g)在 18:1:1 乙醇:乙酸乙酯:水中在 1 大气压力下经 10% Pd/C(0.22g)氢化 1 天。过滤除去催化剂，将溶液浓缩，得到 2(R/S)-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酸，纯度为 95%，该产物无需纯化即可使用。

第 3 步。往 2(R/S)-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酸(0.987g)和三乙胺(0.41ml)在 20ml 无水 DMF 中的溶液中加入异氰酸甲酯(0.16ml)。6 小时后，将该反应分配到二氯甲烷和 1N 硫酸氢钠中。水层用二氯甲烷萃取至少两次，合并的有机相经硫酸钠干燥并浓缩。残余物经色谱纯化，用含 0.5% 乙酸的 85:15 二氯甲烷:乙醇洗脱，得到 0.918g(81%) 2(R/S)-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-(N-甲基氨基甲酰基)-哌嗪-2-甲酸：熔点 212.7℃。

$C_{19}H_{20}ClN_3O_6S$ 的分析计算值：C,50.27; H,4.44; N,9.26; S,7.06;

实测值: C,50.56; H,4.40; N,9.38; S,6.93.

第4步. 于 0 °C, 往 O-(叔丁基二甲硅烷基)羟胺(0.282g)在 12ml 5:1 二氯甲烷:DMF 溶液中加入 0.580g 1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-(N-甲基氨基甲酰基)-2R/S-哌嗪甲酸, 然后加入 EDC 盐酸盐(0.294g), 并将该反应混合物于 0 °C 搅拌 15 分钟, 然后温热到室温。1.5 小时后, 该反应物分配到乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液中。有机层用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。残余物在二氯甲烷/叔丁基甲基醚/异辛烷中经缓慢蒸发而结晶, 得到 0.643g(86%)白色固体 2(R/S)-N-(叔丁基二甲硅烷基氧)-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-(N-甲基氨基甲酰基)-哌嗪-2-甲酰胺: 熔点 171.0 °C。

C₂₅H₃₅ClN₄O₆SSi 的分析计算值: C,51.49; H,6.05; N,9.61; S,5.50;

实测值: C,51.59; H,6.06; N,9.67; S,5.58.

第5步. 于 25 °C, 往 2(R/S)-N-(叔丁基二甲硅烷基氧)-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-(N-甲基氨基甲酰基)-哌嗪-2-甲酰胺的 20ml 甲醇溶液中加入 0.5ml 三氟乙酸。30 分钟后, 加入 20ml 甲苯并浓缩该溶液。残余物在二氯甲烷/叔丁基甲基醚/异辛烷中重结晶, 得到 781mg(99%)白色固体 2(R/S)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-(N-甲基氨基甲酰基)-哌嗪-2-甲酰胺: 熔点 133.2 °C。

C₁₉H₂₁ClN₄O₆S 的分析计算值: C,48.66; H,4.51; N,11.95; S,6.84;

实测值: C,48.74; H,4.53; N,11.90; S,6.91.

下述化合物可按照类似方法制备:

(b) 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-(N-甲基氨基甲酰基)-哌嗪-2-甲酰胺;

(c) 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-甲氧基苯氧基)苯磺酰基)-4-(N-甲基氨基甲酰基)-哌嗪-2-甲酰胺; 和

(d) 2(R/S)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-(N-异丙基氨基甲酰基)-哌嗪-2-甲酰胺。

实施例 7

(a) 2(R/S)-N-羟基-1-(4-苯氧基苯磺酰基)-4-乙酰基-哌嗪-2-甲酰胺

第1步. 于 -20 °C 下在氩气氛下, 往搅拌的 42.5g(0.25mol)苯基醚的 200ml 二氯甲烷溶液中缓慢地加入 23.3g(0.20mol)氯磺酸。添加完毕后, 使该反应缓慢地温热到室温。16 小时后, 加入 150ml 异辛烷并将该溶液浓缩成油状物。该油状物再溶于 200ml 1:3 二氯甲烷/异辛烷中并再次在冷却下浓缩至约 100ml, 得到固体。苤析上清液, 该固体用另外的异辛烷研制,

然后真空干燥, 得到 55.2g 4-苯氧基苯磺酸。该粗品酸溶于 200ml 二氯甲烷, 加入 34g(0.25mol)草酰氯, 然后加入 2.5ml DMF。2 天后, 该溶液倾入 200ml 冰水中, 用 400ml 己烷萃取。有机层用 100ml 水和 100ml 盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并浓缩。该残余物在二氯甲烷/异辛烷中重结晶, 得到 38.5g 白色固体 4-苯氧基苯磺酰氯: 熔点 41.5 °C。

第 2 步. 于 -20 °C 下, 往搅拌的 2(R/S)-吡嗪-2-甲酸(1.30g, 10.0mmol) 和三乙胺(3.6ml)在 25ml 2:2:1 二噁烷/水/乙腈中的溶液中滴加 1.13ml(1.22g, 12.0mmol)乙酸酐。于 -20 °C 搅拌 2 小时后, 加入另外的 1.5ml 三乙胺, 然后加入 2.69g(10mmol) 4-苯氧基苯磺酰氯。使该反应化合物缓慢地温热到室温。18 小时后, 将反应物分配到 100ml 0.5N 磷酸二氢钾和 10ml 乙酸乙酯中。水层用 10ml 2M 硫酸酸化, 并用另外的 100ml 乙酸乙酯萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩。该残余物溶于 100ml 1:1 甲苯/甲醇中, 滴加三甲硅烷基重氮甲烷(2M 己烷溶液)直至黄色不再散逸(约 15ml)。加入 2 滴乙酸以消耗过量的三甲硅烷基重氮甲烷, 将该溶液浓缩, 残余物经 150g 硅胶色谱纯化, 用 80% 乙酸乙酯/己烷 - 乙酸乙酯梯度洗脱。将含产物的级分浓缩, 得到油状物, 经用叔丁基甲基醚/己烷研制后固化, 得到 1.86g(44%)2(R/S)-1-(4-苯氧基苯磺酰基)-4-乙酰基-吡嗪-2-甲酸甲酯: 熔点 118 °C。

$C_{20}H_{22}N_2O_6S$ 的分析计算值: C,57.41; H,5.30; N,6.69; S,7.66;

实测值: C,57.38; H,5.29; N,6.75; S,7.72。

第 3 步. 往 2(R/S)-1-(4-苯氧基苯磺酰基)-4-乙酰基-吡嗪-2-甲酸甲酯(1.672g)在 12ml THF 和 6ml 甲醇中的溶液滴加 4ml 2N 氢氧化锂水溶液。1 小时后, 将该反应溶液分配到 100ml 乙酸乙酯和 25ml 1N 硫酸氢钠水溶液中。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。残余物用叔丁基甲基醚研制并过滤, 得到 1.544g(96%)白色固体 2(R/S)-1-(4-苯氧基苯磺酰基)-4-乙酰基-吡嗪-2-甲酸: 熔点 213 °C。

$C_{19}H_{20}N_2O_6S$ 的分析计算值: C,56.43; H,4.98; N,6.93; S,7.93;

实测值: C,56.50; H,4.96; N,6.90; S,8.01。

第 4 步. 于 0 °C 下, 往 O-(叔丁基二甲硅烷基)羟胺(0.575g)在 13ml 二氯甲烷的溶液中加入 1.212g 2(R/S)-1-(4-苯氧基苯磺酰基)-4-乙酰基-吡嗪-2-甲酸。往该混合物中加入 2.0ml DMF, 得到澄清溶液。约 3 分钟后, 一次性加入 EDC 盐酸盐(0.6234g), 并使该反应物在 0 °C 搅拌 15 分钟, 然后

使其温热到室温。2小时后,该反应物分配到100ml 3:1 乙酸乙酯/己烷和50ml 水中。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、1N 硫酸氢钠水溶液和 pH 7 的磷酸缓冲液/盐水洗涤,干燥并浓缩。残余物用叔丁基甲基醚/己烷研制并过滤,得到 1.351g(84%)白色固体 2(R/S)-N-(叔丁基二甲硅烷氧基)-1-(4-苯氧基苯磺酰基)-4-乙酰基-哌嗪-2-甲酰胺:熔点 146 °C。

$C_{24}H_{35}N_2O_6SSi$ 的分析计算值: C,56.26; H,6.61; N,7.87; S,6.01;

实测值: C,56.33; H,6.66; N,7.94; S,6.09。

第5步. 于 25 °C 往 2(R/S)-N-(叔丁基二甲硅烷氧基)-1-(4-苯氧基苯磺酰基)-4-乙酰基-哌嗪-2-甲酰胺(1.200g, 2.25mmol)的 20ml 甲醇溶液中加入 0.5ml 三氟乙酸。1小时后,加入 20ml 甲苯并浓缩该溶液。该残余物用二氯甲烷/叔丁基甲基醚重结晶,得到 850mg(84%)白色固体 2(R/S)-N-羟基-1-(4-苯氧基苯磺酰基)-4-乙酰基-哌嗪-2-甲酰胺:熔点(分解)171 °C。

$C_{19}H_{21}N_3O_6S \cdot 0.25C_5H_{12}O(t-BuOMe) \cdot 0.25H_2O$:

分析计算值: C,54.63; H,5.55; N,9.44; S,7.20;

实测值: C,54.62; H,5.45; N,9.38; S,7.20。

下列化合物可以类似方式由对映体纯的 2(R)-哌嗪-2-甲酸酯制备:

- (b) 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-乙酰基哌嗪-2-甲酰胺;
- (c) 2(R)-N-羟基-1-(4-苯氧基苯磺酰基)-4-(甲氧基乙酰基)哌嗪-2-甲酰胺;
- (d) 2(R)-N-羟基-1-(4-苯氧基苯磺酰基)-4-(异丁酰基)哌嗪-2-甲酰胺;
- (e) 2(R)-N-羟基-1-(4-(吡啶-4-基)氧苯磺酰基)-4-乙酰基哌嗪-2-甲酰胺;
- (f) 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-乙酰基哌嗪-2-甲酰胺; 和
- (g) 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-(二甲基氨基乙酰基)哌嗪-2-甲酰胺。

实施例 8

(a)-3(R)-N-羟基-4-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-吗啉-3-甲酰胺

第1步. 于 -10 °C 往 D-丝氨酸甲酯盐酸盐(11.20g)和 N-甲基吗啉(16.5ml) 在 385ml 10:1 二氯甲烷:DMF 的混合物中用 2 小时分次加入 18.18g 4-(4-氯苯氧基)苯磺酰氯。将该混合物在 -10 °C 下搅拌 2.5 小时,然后分配在 1M 硫酸氢钠水溶液(200ml)和 4:1 乙酸乙酯:己烷(400ml)中。水层用另外的乙酸乙酯:己烷(200ml)萃取,合并的有机层用水、1M 硫酸氢钠水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。经硫酸钠干燥后,该溶液浓缩至近乎干燥,

残余物在叔丁基甲基醚:二氯甲烷:异辛烷中重结晶,得到两批分别重 18.09g 和 3.20g 的产物。共获得 N-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-D-丝氨酸甲酯 21.29g: 熔点 103.9 °C。

第2步。往搅拌的 N-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-D-丝氨酸甲酯(8.30g)和三苯膦(6.79g)的 150ml THF 溶液中加入偶氮二甲酸二乙酯(4.07ml)的 2.5ml THF 溶液。18 小时后,将该反应分液配到 1:1 乙酸乙酯:己烷和水中,有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。残余物经色谱(20%乙酸乙酯:己烷)得到 7.05g(89%)稠浆状 2(R)-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)氮丙啶-2-甲酸甲酯。

第3步。于 0 °C 往搅拌的 2(R)-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)氮丙啶-2-甲酸甲酯(6.81g)的 13ml 2-溴乙醇的溶液中滴加 1.85ml 三氯化硼醚合物。该反应液在 0 °C 搅拌 30 分钟,然后在室温搅拌 6 小时,然后分配在 200ml 0.1N pH 7 的磷酸盐缓冲液和 250ml 2:1 乙酸乙酯:己烷中。有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。残余物在叔丁基甲基醚/异辛烷中重结晶,得到 3.69g 微微不纯的固体,再次用叔丁基甲基醚/异辛烷重结晶,得到 2.35g 白色针晶。将合并的滤液浓缩,残余物经 150g 硅胶色谱,用 40% - 50%叔丁基甲基醚的己烷液洗脱。将含产物的级分部分浓缩至约 50ml 体积,结晶固体经过滤分离,得到另外 1.11g 产物。共获得 N-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-O-(2-溴乙基)-D-丝氨酸甲酯 4.36g(51%): 熔点 98 °C。

第4步。于 0 °C 下,往 N-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-O-(2-溴乙基)-D-丝氨酸甲酯(3.94g)的 40ml 无水 DMF 溶液中加入 4.0g 粉末碳酸钾。添加完毕后,移走冰浴,将该混合物剧烈搅拌同时使反应混合物温热到室温。1 小时后,将该混合物分配到 200ml 水和 200ml 1:1 乙酸乙酯:己烷中。有机层用 200ml 0.1N pH 7 磷酸盐缓冲液、50ml 水和 50ml 盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。所得稠浆物(3.86g)于 0 °C 溶于 60ml 4:1:1 二噁烷:甲醇:水中并加入 10ml 2N 氢氧化锂水溶液。将该混合物于 0 °C 搅拌 30 分钟并使其温热到室温。过 1 小时后,将反应物分配到 250ml 2:1 乙酸乙酯:己烷和 100ml 0.5N 硫酸氢钠水溶液中。水层用另外 50ml 乙酸乙酯:己烷萃取,合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。残余物经 150g 硅胶色谱,用含 0.5% 乙酸的 70%乙酸乙酯:己烷洗脱,将含产品的级分浓缩得到 2.98g(94%)浆状物 3(R)-4-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-吗啉-3-甲酸,该浆状物经放置固化:熔点 161.8 °C。

第5步. 于 0 °C 往 3(R)-4-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-吗啉-3-甲酸(3.06g) 的 35ml 6:1 二氯甲烷:DMF 溶液中加入 O-(叔丁基二甲硅烷基)-羟胺(1.47g), 然后加入 EDC 盐酸盐(1.77g)。将该溶液于 0 °C 搅拌 30 分钟, 然后温热到室温。2 小时后, 将该反应物分配到 150ml 1:1 乙酸乙酯:己烷和 100ml 水中。有机层用冷的 0.1N 硫酸氢钠水溶液(25ml)、0.1N 碳酸氢钠水溶液(25ml)和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩, 得到油状物, 经放置固化。用己烷研制并过滤, 得到 3.46g(85%)白色固体 3(R)-N-(叔丁基二甲硅烷基)-4-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-吗啉-3-甲酰胺: 熔点 129.6 °C。

第6步. 于 25 °C 往 3(R)-N-(叔丁基二甲硅烷基)-4-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-吗啉-3-甲酰胺(3.35g)在 25ml 甲醇的悬浮液中加入 0.3ml 三氟乙酸。1 小时后, 加入 20ml 甲苯并将该溶液浓缩到约 10ml 体积。再加入另外 10ml 甲苯, 有固体沉淀。经数分钟后, 加入 20ml 己烷, 并过滤收集固体, 真空干燥, 得到 2.65g(95%)白色固体 3(R)-N-羟基-4-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-吗啉-3-甲酰胺(δ 0.33, 甲苯): 熔点 104 °C。

$C_{17}H_{17}ClN_2O_6S \cdot 0.33C_7H_8$

分析计算值: C,52.32; H,4.47; N,6.32; Cl,8.00; S,7.23;

实测值: C,52.31; H,4.47; N,6.26; Cl,7.97; S,7.38.

下列化合物可采用类似方式合成:

(b) 3(R)-N-羟基-4-(4-苯氧基苯磺酰基)-吗啉-3-甲酰胺;

(c) 3(R)-N-羟基-4-(4-(4-甲氧基苯氧基)苯磺酰基)-吗啉-3-甲酰胺;

(d) 3(R)-N-羟基-4-(4-(吡啶-4-基)氧苯磺酰基)-吗啉-3-甲酰胺;

(e) 3(R)-N-羟基-4-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-吗啉-3-甲酰胺; 和

(f) 3(R)-N-羟基-4-(4-(咪唑-2-基)苯氧基)苯磺酰基)-吗啉-3-甲酰胺。

实施例 9

(a) 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-(叔丁氧羰基)-哌嗪-2-甲酰胺

第1步. 于 -15 °C, 往 2(R)-哌嗪-2-甲酸(1.30g)和三乙胺(3.50ml)在 25ml 3:2 乙腈:水的溶液中一次性加入 BOC-ON(2.70g)。使该反应混合物缓慢地温热到 25 °C 过夜, 然后浓缩至约 10ml 体积。所得混合物分配在 25ml 水和 50ml 4:1 乙酸乙酯:己烷中。水层进一步用二氯甲烷洗涤(3 x 10ml), 然后浓缩。半固体状的残余物用乙醇研制, 过滤, 得到 1.18g 2(R)-4-(叔丁氧羰基)-

哌嗪-2-甲酸酯(盐)。浓缩滤液,得到第二批 0.58g 产物,共获得 2(R)-4-(叔丁氧羰基)-哌嗪-2-甲酸 1.76g(76%)。

第 2 步. 在 15 °C 的水浴冷却下,往搅拌的 2(R)-4-(叔丁氧羰基)-哌嗪-2-甲酸(4.62g)和 N-甲基吗啉(5.5ml)在 90ml 2:1 二氯甲烷:DMF 中的悬浮液中滴加三甲硅烷基氯(2.79ml)。1 小时后,加入二异丙基乙基胺(3.5ml)并将该混合物再搅拌 1 小时,此时几乎没有残留固体。再加入三甲硅烷基氯(0.20ml), 30 分钟后,该反应呈均相溶液,一次性加入 4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基氯(6.67g)。将该反应搅拌 2 小时,然后约 10ml 的水使其淬灭。30 分钟后,将反应混合物分配到 300ml 2:1 乙酸乙酯:己烷和 100ml 0.5N 硫酸氢钠水溶液中。有机层用 100ml 0.2N 和 0.05N 硫酸氢钠溶液及 50ml 盐水溶液各洗涤一次,干燥(硫酸钠)并浓缩。残余物经 200g 硅胶色谱纯化,用含 0.5% 乙酸的 30% - 40% - 50% 乙酸乙酯:己烷溶液梯度洗脱,得到 9.33g 含痕量溶剂的泡沫状固体 2(R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酸。

第 3 步. 于 0 °C 往 2(R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酸(995mg)的 12ml 二氯甲烷溶液中加入 O-(叔丁基二甲硅烷基)羟胺(430mg),然后加入 EDC 盐酸盐(460mg)。20 分钟后,使反应温热到 25 °C。2 小时后,将该反应分配到 1:1 乙酸乙酯和己烷中。有机层用水和冷的 0.1N 硫酸氢钠水溶液洗涤,最后用 pH 7 的磷酸盐缓冲液/盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥并浓缩为固体。溶于二氯甲烷,用异辛烷稀释并部分浓缩,得到大量沉淀,过滤并干燥得到 1.107g(88%)2(R)-N-(叔丁基二甲硅烷基)-4-(叔丁氧羰基)-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酰胺,熔点 181.6 °C。

$C_{28}H_{40}ClN_3O_7SSi$ 的分析计算值: C,53.70; H,6.44; N,6.71; S,5.12;

实测值: C,53.79; H,6.46; N,6.72; S,5.19.

第 4 步. 往 2(R)-N-(叔丁基二甲硅烷基)-4-(叔丁氧羰基)-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酰胺(100mg)的甲醇(4ml)溶液中加入 TFA(0.2ml)。1 小时后,加入甲苯(20ml),将溶液浓缩为固体残余物,在甲醇中重结晶,得到 48mg 白色针晶 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-(叔丁氧羰基)-哌嗪-2-甲酰胺: 熔点 94.6 °C。

下列化合物可采用类似方法制备:

(b) 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-(叔丁氧羰基)-哌嗪-2-甲酰胺: 熔点 151.2 °C;

(c) 2(R/S)-N-羟基-1-(4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基)-4-(叔丁氧羰基)-哌嗪-2-甲酰胺: 熔点 131.3 °C; 和

(d) 2(R/S)-N-羟基-1-(4-(吡啶-2-基)氧苯磺酰基)-4-(叔丁氧羰基)-哌嗪-2-甲酰胺: 熔点 133.5 °C;

$C_{21}H_{26}N_4O_7S$ 的分析计算值: C,52.71; H,5.48; N,11.71; S,6.70;

实测值: C,52.54; H,5.48; N,11.61; S,6.75.

实施例 10

(a) 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酰胺盐酸盐

往 2(R)-N(叔丁基二甲硅烷氧基)-4-(叔丁氧羰基)-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酰胺(313mg)的 7ml 6:1 二氯甲烷:甲醇溶液中加入 2.0ml 4M HCl 二噁烷溶液。1 小时后,将该溶液部分浓缩为约 2ml,用 5ml 乙酸乙酯稀释,并再浓缩至干。残余物用乙酸乙酯研制,过滤并真空干燥,得到 198mg(88%)白色固体 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酰胺盐酸盐: 熔点 169 °C。

$C_{17}H_{19}Cl_2N_3O_5S$ 的分析计算值: C,45.54; H,4.27; N,9.37; Cl,15.82; S,7.15;

实测值: C,45.59; H,4.25; N,9.20; Cl,15.66; S,7.02.

下列化合物采用类似方法制备:

(b) 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酰胺盐酸盐: 熔点 150.8 °C;

下列化合物可采用类似方式制备:

(c) 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-甲氧基苯氧基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酰胺盐酸盐;

(d) 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-甲基苯氧基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酰胺盐酸盐; 和

(e) 2(R)-N-羟基-1-(4-(吡啶-3-基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酰胺盐酸盐。

实施例 11

(a) 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-甲基哌嗪-2-甲酰胺盐酸盐

向 313mg 2(R)-N(叔丁基二甲硅烷氧基)-4-(叔丁氧羰基)-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酰胺的 2ml 二氯甲烷溶液中加入 1ml 三氟乙酸。2 小时后,加入 2ml 甲醇,并将该溶液搅拌 15 分钟,然后用 5ml 甲苯稀释。浓缩得到油状残余物,将其分配在盐水/饱和硫酸氢钠和乙酸乙酯中。水层

用另外两份乙酸乙酯萃取,合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩,得到 231mg 不太纯的 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酰胺。往 186mg 该固体和二异丙基乙基胺(0.15ml)的 3.5ml 6:1 乙腈:DMF 溶液中加入碘甲烷(0.031ml)。在 25 °C 1.5 小时后,该反应物用约 5ml 乙酸乙酯稀释并浓缩。残余物分配到 0.5M 碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯中。水相用第二份乙酸乙酯萃取,合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。残余物用经 10g 硅胶色谱,用 6% - 8% - 10% 甲醇的二氯甲烷溶液梯度洗脱。浓缩含产物的级分,残余物溶于 5ml 乙酸乙酯:二氯甲烷(4:1)中。往该溶液中加入 0.4ml 1M HCl 的乙醇溶液,该混合液浓缩为白色残余物,用乙酸乙酯研制并过滤,得到 115mg 白色固体 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-甲基哌嗪-2-甲酰胺盐酸盐:熔点 152 °C(分解)。

$C_{18}H_{21}Cl_2N_3O_5S$ 的分析计算值: C,46.76; H,4.58; N,9.09; Cl,15.34; S,6.93;
实测值: C,46.65; H,4.65; N,8.98; Cl,15.18; S,6.84.

下列化合物采用类似方式制备:

(b) 2(R)-N-羟基-1-(4-苯氧基苯磺酰基)-4-甲基哌嗪-2-甲酰胺: 熔点 127.7 °C;

$C_{18}H_{21}N_3O_5S \cdot 0.5$ 己烷的分析计算值: C, 56.71; H, 5.98; N, 10.18;
实测值: C, 56.70; H, 5.99; N, 10.05;

(c) 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-(乙氧羰基甲基)哌嗪-2-甲酰胺盐酸盐: 熔点 163.7 °C;

$C_{21}H_{25}Cl_2N_3O_7S$ 的分析计算值: C,47.20; H,4.72; N,7.86; S,6.00;
实测值: C,47.09; H,4.77; N,7.93; S,5.90;和

(d) 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基)-4-甲基哌嗪-2-甲酰胺;

$C_{18}H_{20}FN_3O_5S$ 的分析计算值: C,52.80; H,4.92; N,10.26; S,7.83;
实测值: C,52.66; H,4.95; N,10.01; S,7.56.

下列化合物可采用类似方式制备:

(e) 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基)-4-(环丙基甲基)哌嗪-2-甲酰胺盐酸盐。

实施例 12

(a) 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-(甲磺酰基)-哌嗪-2-甲酰胺

第 1 步. 往 1.00g 2(R)-N-(叔丁基二甲硅烷氧基)-4-(叔丁氧羰基)-1-(4-

(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酰胺的 4ml 二氯甲烷悬浮液中加入 3ml 三氟乙酸, 得到澄清溶液。于 25 °C 2 小时后, 该溶液浓缩至近干, 残余物溶于 10ml 甲醇。10 分钟后, 将溶液再次浓缩, 残余浆状物溶于 50ml 甲醇, 加入约 15ml IRA-68 弱碱性树脂。将该混合物轻轻搅拌 2 小时, 然后过滤除去树脂。滤液浓缩为白色固体, 用热的叔丁基甲基醚研制, 冷却到 -20 °C 后, 过滤得到白色固体 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酰胺(0.552g): 熔点 147.0 °C。

第 2 步. 往 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-哌嗪-2-甲酰胺 (1.03g) 在 20ml 二氯甲烷的悬浮液中加入 0.70ml 三乙胺、0.41ml N-甲基吗啉并滴加 0.67ml 三甲基氯硅烷。1.5 小时后, 将该混合物冷却到 0 °C 并滴加甲磺酰氯(0.20)。将该混合物在 0 °C 搅拌 30 分钟, 然后温热到 25 °C。再过 45 分钟后, 该混合物分配到 12.5ml 4:1 乙酸乙酯:己烷和 50ml 0.2M 硫酸氢钠水溶液中。有机层用另外 50ml 硫酸氢钠水溶液洗涤, 然后用 2.5ml 1M 磷酸盐缓冲液(pH 7)洗涤, 最后用盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥并浓缩, 残余物经色谱纯化, (75g 硅胶, 用含 1% 乙酸的 40% - 50% 乙酸乙酯:二氯甲烷洗脱)。首先洗脱的是几种混合级分, 接下来是纯净的产物级分, 将它们合并并浓缩。残余物再次用甲苯浓缩(除去残余乙酸), 最后再用二氯甲烷叔丁基甲基醚浓缩, 得到白色固体。用 2:1 叔丁基甲基醚:己烷(约 15ml) 研制并过滤, 得到白色粉末 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-(甲磺酰基)哌嗪-2-甲酰胺(0.646g)。

$C_{18}H_{20}ClN_3O_7S_2 \cdot 0.35$ 己烷的分析计算值: C,46.41; H,4.83; N,8.08; S,12.33;

实测值: C,46.43; H,4.93; N,8.04; S,12.25.

下列化合物采用类似方式制备:

(b) 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-(甲磺酰基)哌嗪-2-甲酰胺:
熔点 102.5 °C;

(c) 2(R/S)-N-羟基-1-(4-(4-甲氧基苯氧基)苯磺酰基)-4-(甲磺酰基)哌嗪-2-甲酰胺

$C_{19}H_{32}N_3O_8S_2$ 的分析计算值: C,47.00; H,4.78; N,8.65; S,13.21;

实测值: C,47.09; H,4.81; N,8.57; S,13.11.

(d) 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-4-(1-甲基咪唑-4-磺酰基)哌嗪-2-甲酰胺:

熔点 186 °C(分解)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9.05 (br s, 1H), 7.9-7.7 (m, 4H), 7.57 (dd, $J = 2, 6.6$ Hz, 2H), 7.24 (dd, $J = 2, 6.6$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 6.6$, 2H), 4.47 (s, 1H), 3.85 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75-3.35 (m, 3H), 2.45 (dd, $J = 4.4, 12.5$ Hz, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2\text{Cl}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C,44.64; H,4.10; N,12.40; S,11.35;
实测值: C,44.57; H,4.08; N,12.39; S,11.37.

下列化合物可采用类似方式制备:

- (e) 2(R)-N-羟基-1-(4-(吡啶-4-基)氧苯磺酰基)-4-(甲磺酰基)哌嗪-2-甲酰胺;
(f) 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-(吡唑-3-基)苯氧基)苯磺酰基)-4-(甲磺酰基)哌嗪-2-甲酰胺; 和
(g) 2(R)-N-羟基-1-(4-(4-(咪唑-2-基)苯氧基)苯磺酰基)-4-(甲磺酰基)哌嗪-2-甲酰胺。

实施例 13

(a) 3(R/S)-N-羟基-4-(4-溴苯氧基苯磺酰基)-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺

第 1 步. 往 1,2-二溴丙酸叔丁酯(J.C.S. Perkin I,p.1321(1973); 10.85g, 37.7mmol)的氯仿(28ml)和苯(20ml)溶液中加入热的 2-巯基乙基胺(2.9g, 37.7mmol)的氯仿溶液, 再加入苯和三乙胺(11ml, 79mmol)。将该混合物搅拌 3 天后, 用水和盐水洗涤。有机相经硫酸钠干燥并蒸发, 残余油状物经硅胶色谱(1:1 乙酸乙酯:己烷), 得到 3(R/S)-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸叔丁酯。

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ 的分析计算值: C,53.17; H,8.43; N,6.89; S,15.77;

实测值: C,53.30; H,8.41; N,6.96; S,15.85.

第 2 步. 将四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸叔丁酯(1.02g, 5mmol)、4-(4-溴苯氧基)苯磺酰氯(1.58g, 5mmol)和三乙胺(0.84ml, 6mmol)的二氯甲烷(10ml)溶液在室温搅拌 20 小时后, 用二氯甲烷稀释并用 3N HCl 洗涤。有机层经硫酸钠干燥并蒸发溶剂。残留的橙色残余物经硅胶色谱纯化(25%乙酸乙酯/己烷), 得到 3(R/S)-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸叔丁酯。

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{S}_2\text{Br}$ 的分析计算值: C,49.03; H,4.70; N,2.72; Br,15.53;

实测值: C,48.94; H,4.67; N,2.67; Br,15.62.

第 3 步. 将 3(R/S)-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲

酸叔丁酯(0.5g, 0.97mmol)和三氟乙酸(0.5ml)在二氯甲烷(11ml)中的溶液在室温搅拌 1 小时后, 浓缩得到 3(R/S)-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸, 该产物无需纯化即可用于下步反应。

第 4 步. 于 0 °C 往 3(R/S)-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸(0.62g, 1.4mmol)和 O-叔丁基二甲硅烷基羟胺(0.27g, 1.8mmol)的 6ml 5:1 二氯甲烷:DMF 溶液中加入 EDC(0.52g, 2.6mmol)。将该混合物在 0 °C 搅拌 30 分钟, 然后在室温搅拌 22 小时, 再分配到乙酸乙酯和水中。有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。残余物经色谱纯化, 得到 3(R/S)-N-(叔丁基二甲硅烷基)氧-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺。

第 5 步. 将 3(R/S)-N-(叔丁基二甲硅烷基)氧-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺(0.3g, 0.51mmol)、三氟乙酸(2.5ml)和甲醇(5.5ml)在二氯甲烷(10ml)中的溶液在室温搅拌 1 小时。蒸发溶剂, 得到固体残余物, 用乙醚洗涤在滤纸上, 得到 3(R/S)-N-羟基-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺。

$C_{17}H_{17}N_2O_5Br$ 的分析计算值: C,43.14; H,3.62; N,5.92; S,13.55;

实测值: C,43.21; H,3.66; N,5.83; S,13.45.

下列化合物采用类似方式制备:

(b) 3(R/S)-N-羟基-4-(4-苯氧基苯磺酰基)-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺;

$C_{17}H_{18}N_2O_5S_2$ 的分析计算值: C,51.75; H,4.60; N,7.10; S,16.26;

实测值: C,51.81; H,4.56; N,7.17; S,16.18.

(c) 3(R/S)-N-羟基-4-(4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基)-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺;

$C_{17}H_{17}N_2O_5Br$ 的分析计算值: C,49.50; H,4.15; N,6.79; S,15.55;

实测值: C,49.40; H,4.12; N,6.72; S,15.48.

实施例 14

(a) 1(R/S),3(R/S)-N-羟基-1-氧代-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺

第 1 步. 将 3(R/S)-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸叔丁酯(0.3g, 0.38mmol)和过苯甲酸钠(0.11g, 0.73mmol)在乙酸(3ml)中的溶液于 35 °C 搅拌 5 小时, 之后用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸钠干燥并浓缩, 得到泡沫物, 经硅胶色谱(乙酸乙酯)

纯化, 得到 1(R/S),3(R/S)-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-1-氧代-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸叔丁酯: MS(FAB)实测值 530(M+H)⁺。

第 2 步. 往 1(R/S),3(R/S)-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-1-氧代-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸叔丁酯(0.18g, 0.34mmol)的二氯甲烷(4ml)溶液中加入 1.8ml 三氟乙酸。4 小时后, 浓缩该溶液得到 1(R/S),3(R/S)-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-1-氧代-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸, 该产物无需纯化即可使用。

第 3 步. 于 0 °C 往 1(R/S),3(R/S)-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-1-氧代-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸(0.08g, 0.17mmol)和 O-(叔丁基二甲硅烷基)羟胺(0.037g, 0.25mmol)的 6:1 二氯甲烷:DMF(3.5ml)溶液中加入 EDC (0.06g, 0.34mmol)。该混合物在 0 °C 搅拌 30 分钟, 然后在室温搅拌 3.5 小时, 再分配到乙酸乙酯和水中。有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。残余物经色谱纯化(乙酸乙酯)纯化, 得到 1(R/S),3(R/S)-N-(叔丁基二甲硅烷基)-氧-1-氧代-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺。

第 4 步. 将 1(R/S),3(R/S)-N-(叔丁基二甲硅烷基)-氧-1-氧代-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺(0.069g, 0.11mmol)和三氟乙酸(0.5ml)在 2ml 1:1 甲醇:二氯甲烷中在室温搅拌 1 小时。蒸发溶剂, 得到固体残余物, 经在滤纸上用乙醚和己烷洗涤, 得到 1(R/S),3(R/S)-N-羟基-1-氧代-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺。

C₁₇H₁₇N₂O₆S₂Br 的分析计算值: C,41.72; H,3.50; N,5.72; S,13.10; Br,16.33;

实测值: C,41.81; H,3.46; N,5.65; S,13.01; Br,16.44。

下化合物可采用类似方式制备:

(b) 1(R/S),3(R/S)-N-羟基-1-氧代-4-(4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基)-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺;

C₁₇N₂O₆S₂F 的分析计算值: C,47.66; H,4.00; N,6.54; S,14.97;

实测值: C,47.70; H,4.09; N,6.45; S,14.86。

实施例 15

(a) 6(R)-(N-羟基氨基甲酰基)-1-(4-苯氧基)苯磺酰基四氢嘧啶-4-酮

第 1 步. 于 45 °C 往 D-天冬酰胺(15.0g)的 400ml 水溶液中加入 8.25ml 37% 甲醛水溶液。于 45 °C 1 小时后, 将该溶液冷却到 -5 °C 得到浆状物。使该浆状物温热到 0 °C, 过滤收集沉淀, 真空干燥后, 得到 2.26g 白色结晶固

体: 6(R)-羧基-四氢嘧啶-4-酮:

NMR(D₂O,300MHz)δ 4.70 和 4.58(AB 四重峰,2H,J=11Hz), 4.22(dd, 1H, J=6 和 9Hz),3.04(dd,1H, J=6 和 16Hz),2.82(dd,1H,j=9 和 16Hz).

第 2 步. 往 6(R)-羧基-四氢嘧啶-4-酮的 8ml 水和 4ml 二噁烷溶液中加入 1.5ml N-甲基吗啉, 然后加入 4-苯氧基苯磺酰氯(1.88g)的 4ml 二噁烷溶液。将该混合物搅拌 6 小时后倾入 pH 4.0 柠檬酸盐缓冲液中, 并用乙酸乙酯萃取(2 x 50ml)。有机层经硫酸钠干燥并浓缩, 残余物经色谱(含 1% 乙酸的 15% 甲醇二氯甲烷溶液), 得到白色固体 6(R)-羧基-1-(4-苯氧基)苯磺酰基-四氢嘧啶-4-酮:

¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 7.86 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.48 (t, 2H, J = 8 Hz), 7.29 (t, 1H, J = 7 Hz), 7.11-7.18 (m, 4H), 5.03 (d, 1H, J = 14 Hz), 4.68 (d, 1H, J = 14 Hz), 4.31 (t, 1H, J = 7 Hz), 2.68 (dd, 1H, J = 17 和 7 Hz), 2.47 (dd, 1H, J = 17 和 8 Hz).

第 3 步. 往 215mg 6(R)-羧基-1-(4-苯氧基)苯磺酰基-四氢嘧啶-4-酮的 5.5ml 10:1 二氯甲烷:DMF 溶液中加入 O-(叔丁基二甲硅烷基)羟胺(126mg), 然后加入 EDC(131mg)。4 小时后, 将该反应分配到 1:1 乙酸乙酯:己烷和碳酸氢钠水溶液中。有机层经硫酸钠干燥并浓缩, 残余物用 20% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液快速色谱, 得到白色固体 6(R)-(N-(叔丁基二甲硅烷基)氧氨基甲酰基)-1-(4-苯氧基)苯磺酰基-四氢嘧啶-4-酮, 该白色固体无需纯化即可溶于 5ml 甲醇和 0.2ml 三氟乙酸中。1 小时后, 加入 5ml 甲苯并将溶液浓缩。残余物经旋转色谱(含 0.5% 乙酸的 60:20:15 二氯甲烷:乙酸乙酯:乙醇)纯化, 得到白色固体 6(R)-(N-羟基氨基甲酰基)-1-(4-苯氧基)苯磺酰基-四氢嘧啶-4-酮(31mg): ¹H NMR (甲醇-d₄,

300 MHz) δ 7.90 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.47 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 7.27 (t, 1H, J = 7 Hz), 7.09-7.16 (m, 4H), 5.02 (d, 1H, J = 14 Hz), 4.80 (d, 1H, J = 14 Hz), 4.37 (t, 1H, J = 7 Hz), 2.77 (dd, 1H, J = 17 和 7 Hz), 2.72 (dd, 1H, J = 17 和 8 Hz).

下列化合物采用类似方式制备:

(b) 6(R)-(N-羟基氨基甲酰基)-1-(4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基)-四氢嘧啶-4-酮;

C₁₇H₁₆FN₃O₆S 的分析计算值: C,49.87; H,3.94; N,10.26; S,7.83;

实测值: C,49.84; H,3.95; N,10.18; s,7.73.

下列化合物可采用类似方式制备:

(c) 6(R)-(N-羟基氨基甲酰基)-1-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-四氢嘧啶-4-酮;

(d) 6(R)-(N-羟基氨基甲酰基)-1-(4-(4-甲氧基苯氧基)苯磺酰基)-四氢嘧啶-4-酮;

(e) 6(R)-(N-羟基氨基甲酰基)-1-(4-(4-(咪喃-2-基)苯氧基)苯磺酰基)-四氢嘧啶-4-酮。

实施例 16

(a) 3(S)-N-羟基-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺

第 1 步. 将 D-青霉胺(0.5g, 3.35mmol)的甲醇悬浮液冷却到 0 °C 并一次性地加入粉末氢氧化钠(0.28g, 7.04mmol)得到无色溶液。加入 2-溴乙醇(0.24ml, 3.35mmol)并将反应混合物在 0 °C 搅拌 25 分钟, 然后在室温再搅拌 80 分钟。将溶剂蒸发, 固体残余物用水处理, 用 6N HCl 调至 pH 3 并再次浓缩。所得油状残余物溶于水(6ml)并与 DMF、碳酸钠(1.17g, 11.04mmol)和 4-(4-溴苯氧基)苯磺酰氯(1.28g, 3.68mmol)搅拌 17 小时。该溶液用水稀释并用乙酸乙酯洗涤。水层用浓盐酸酸化至 pH 1.5 并用乙酸乙酯萃取。合并有机萃取液, 用水和盐酸洗涤并干燥。将溶液过滤并蒸发, 并与苯共沸, 得到粘稠油状的粗品酸(0.807g, 收率 48%)。

第 2 步. 将该油状物部分溶于 DMA(3ml), 用碳酸钾(2.4g, 17.5mmol)、苄基三乙基氯化铵(0.15g, 0.67mmol)和叔丁基溴(3.7ml, 32mmol)处理。该反应混合物在 55 °C 剧烈搅拌 18.5 小时, 之后用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤, 干燥并蒸发, 得到粘稠油状物, 经硅胶色谱纯化(50%乙酸乙酯:己烷), 得到无色粘稠玻璃状 2(S)-3-(2-羟乙基硫基)-3-甲基-2-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰氨基)-丁酸叔丁酯。

$C_{23}H_{30}NO_6S_2Br$ 的分析计算值: C,49.28; H,5.39; N,2.50; S,11.44; Br,14.25;

实测值: C,49.21; H,5.25; N,2.46; S,11.37; Br,14.31.

第 3 步. 往 2(S)-3-(2-羟乙基硫基)-3-甲基-2-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰氨基)-丁酸叔丁酯(0.17g, 0.30mmol)的 THF(5ml)溶液中加入三苯膦(0.102g, 0.39mmol)和偶氮二甲酸二乙酯(0.61ml, 0.39mmol)。在室温搅拌 20 分钟后, 蒸发溶剂, 产物经硅胶纯化(40%乙酸乙酯:己烷), 得到浅黄色油状

3(S)-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸叔丁酯。

$C_{23}H_{28}NO_5S_2Br$ 的分析计算值:C,50.92; H,5.20; N,2.50; S,11.82;

实测值:C,51.03; H,5.18; N,2.95; S,11.33.

第4步. 将 3(S)-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸叔丁酯(0.12g, 0.22mmol)的二氯甲烷(2ml)溶液和 TFA(1ml)在室温搅拌 50 分钟, 之后蒸发溶剂, 残余物与苯共沸, 得到白色固体 3(S)-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸, 该产物无需纯化即可用于下一步。

第5步. 将 3(S)-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸(0.11g, 0.22mmol)、O-叔丁基二甲硅烷基羟胺(0.049g, 0.33mmol)和 EDC(0.085g, 0.44mmol)在二氯甲烷(2ml)中的溶液在室温搅拌 30 分钟, 之后反应混合物用二氯甲烷(30ml)稀释, 用 5%柠檬酸和饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 干燥并蒸发, 得到粗品 3(S)-N-(叔丁基二甲硅烷基)氧-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺, 该产物无需纯化即可用于下一步。

第6步. 将 3(S)-N-(叔丁基二甲硅烷基)氧-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺(0.12g, 0.19mmol)和三氟乙酸(2ml)在二氯甲烷(2ml)中的溶液在室温搅拌 1 小时, 之后蒸发溶剂, 残余物与苯共沸。该产物与乙醚研制, 过滤并用乙醚洗涤, 得到 3(S)-N-羟基-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺。

$C_{19}H_{21}N_2O_5S_2Br$ 的分析计算值:C,45.51; H,4.22; N,5.59; S,12.79; Br,15.94;

实测值:C,45.31; H,4.17; N,5.50; S,12.69; Br,16.09.

下列化合物可采用类似方法制备:

(b) 3(S)-N-羟基-2,2-二甲基-4-(4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基)-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺。

实施例 17

(a) 1(R),3(S)-N-羟基-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-1-氧代-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺

第1步. 将 3(S)-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸叔丁酯(0.65g, 1.2mmol)的乙酸(2ml)溶液用

$\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.23g, 1.5mmol)处理并在室温搅拌2小时,之后反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和饱和碳酸氢钠溶液洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发。泡沫状残余物经两次硅胶色谱(20%己烷:乙酸乙酯),得到白色泡沫状1(R),3(S)-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-1-氧代-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸叔丁酯。

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{S}_2\text{Br}$ 的分析计算值:C,49.46; H,5.05; N,2.51; S,11.48; Br,14.31;
实测值:C,49.44; H,5.11; N,2.53; S,11.55; Br,14.21。

第2步. 将1(R),3(S)-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-1-氧代-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸叔丁酯(0.37g, 0.66mmol)的二氯甲烷(4ml)溶液和TFA(4ml)在室温搅拌7小时,之后蒸发溶剂,残余物与苯共沸。产物用温热的50%乙醚:己烷溶液研制并过滤,得到白色固体1(R),3(S)-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-1-氧代-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸。

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_6\text{S}_2\text{Br}$ 的分析计算值:C,45.42; H,4.01; N,2.79; S,12.76; Br,15.90;
实测值:C,45.51; H,4.08; N,2.84; S,12.66; Br,15.83。

第3步. 将1(R),3(S)-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-1-氧代-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸(0.32g, 0.64mmol)的二氯甲烷(3ml)和DMF(1ml)溶液冷却到0℃并用O-叔丁基二甲硅烷基羟胺(0.11g, 0.76mmol)处理,之后立即用EDC(0.183g, 0.96mmol)处理。所得反应混合物在0℃搅拌80分钟,之后加入另外的O-叔丁基二甲硅烷基羟胺(0.094g, 0.64mmol)和EDC(0.15g, 0.76mmol),该混合物在0℃再搅拌1小时,然后在室温搅拌1小时。该反应混合物用乙酸乙酯稀释,用5%柠檬酸、水和饱和碳酸氢钠溶液洗涤,得到1(R),3(S)-N-(叔丁基二甲硅烷基)氧-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-1-氧代-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺,该产物无需纯化即可使用。

第4步. 将1(R),3(S)-N-(叔丁基二甲硅烷基)氧-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-1-氧代-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸O-叔丁基二甲硅烷基羟酰胺(hydroxamide)(0.13g, 0.21mmol)的二氯甲烷(2ml)溶液和TFA(1ml)在室温搅拌2小时,之后蒸发溶剂,残余物与苯共沸。将所得白色固体过滤并用乙醚洗涤,得到1(R),3(S)-N-羟基-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-1-氧代-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺。

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2\text{Br}$ 的分析计算值:C,44.10; H,4.09; N,5.41; S,12.39;
实测值:C,43.84; H,4.20; N,5.37; S,12.25。

下列化合物可采用类似方式制备:

(b) 1(R),3(S)-N-羟基-1-氧代-2,2-二甲基-4-(4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基)-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺。

实施例 18

(a) 3(S)-N-羟基-4-(4-(吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺

第 1 步.往搅拌的 D-青霉胺的 20ml 干燥的 DMF 溶液中加入二异丙基乙基胺(1.74ml), 然后滴加三甲硅烷基氯(1.52ml)。30 分钟后, 将二氯杂双环[4.2.0]十一碳烷(4.48ml)加到澄清溶液中, 于 50 °C 将所得溶液用 1 小时经套管缓慢地转移到 1,2-二溴乙烷(0.95ml)的 20ml 干燥的 DMF 溶液中。添加完毕后, 将该溶液于 50 °C 再加热 1 小时, 然后冷却到 0 °C。往该搅拌溶液中加入 N-甲基吗啉(1.00ml), 然后加入 9-苄基甲氧羰基氯(2.84g), 并使该溶液于 -20 °C 保持 16 小时。加入另外 0.50g 9-苄基甲氧羰基氯, 该溶液于 0 °C 再搅拌 1 小时, 然后用 1ml 水使反应骤停。将反应物分配到 3:1 乙酸乙酯:己烷(200ml)和 0.2N 硫酸氢钠水溶液(200ml)中。有机层用另外 0.2N 的硫酸氢钠水溶液(150ml)和盐水(50ml)洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。残余物经 150g 硅胶色谱纯化, 用含 0.5% 乙酸的 25% - 35% 乙酸乙酯:己烷液洗脱。将含产物的级分浓缩, 得到浆状物, 该浆状物用甲苯浓缩两次, 再用叔丁基甲基醚:异辛烷浓缩, 得到 2.84g 白色固体 3(S)-4-(9-苄基甲氧羰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸。

第 2 步.于 0 °C 往 3(S)-4-(9-苄基甲氧羰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸(2.98g)的 20ml 二氯甲烷溶液中加入 O-(叔丁基二苯硅烷基)羟胺(2.71g), 然后加入 EDC(1.58g)。将该反应物在 0 °C - 25 °C 搅拌 16 小时, 然后分配到 1:1 乙酸乙酯:己烷(200ml)和 0.2N pH 7 的磷酸盐缓冲液(100ml)中。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。残余物经 150g 硅胶色谱纯化, 用 20% - 30% 乙酸乙酯:己烷洗脱, 经用二氯甲烷:异辛烷浓缩后, 得到白色固体 3(S)-N-(叔丁基二苯硅烷基)氧-4-(9-苄基甲氧羰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺(4.42g)。

第 3 步.往 3(S)-N-(叔丁基二苯硅烷基)氧-4-(9-苄基甲氧羰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺(4.33g)的 THF(10ml)溶液中加入二乙胺(5ml)。1 小时后, 浓缩该溶液, 残余物经 75g 硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯

洗脱，得到粘稠固体泡沫状的 3(S)-N-(叔丁基二苯硅烷基)氧-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺(2.11g)。

第4步。于 0℃ 往 4-苯氧基吡啶(6.84g)的 20ml 1,2-二氯乙烷溶液中滴加 8.0ml 氯磺酸。10 分钟后，除去冰浴使溶液温热到 25℃。再过 1 小时后，将该溶液于 40℃ 加热 3 小时，然后冷却到 25℃，加入草酰氯(4.4ml)。将该溶液于 50℃ 加热 16 小时，然后加入另外 2.2ml 草酰氯。于 5℃ 过 5 个多小时后，使该溶液冷却到 25℃，并快速搅拌下倾入 250ml 乙醚中。1 分钟后，有固体沉淀，滗析上清液。将残余物悬浮于约 5℃ 的 3:1 甲苯:二氯甲烷(250ml)中并在搅拌下加入 50ml 1.6M K_3PO_4 水溶液。约 30 秒钟后，将该混合物转移到分液漏斗中使其分层。有机层用 25ml 1N pH 7 磷酸盐缓冲液和 10ml 盐水洗涤，合并的水层用 50ml 甲苯萃取。合并的有机相经硫酸钠干燥并滤过玻璃纤维滤器。立即往滤液中加入 11ml 4M HCl 二噁烷溶液并浓缩该溶液。用二氯甲烷:叔丁基甲基醚部分浓缩并过滤，得到 2.11g 4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰氯盐酸盐。

第5步。于 0℃ 往 3(S)-N-(叔丁基二苯硅烷基)氧-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺(2.11g)的二氯甲烷(20ml)溶液中加入 N-甲基吗啉(1.35ml)，然后加入 4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰氯盐酸盐(1.71g)。该溶液于 0℃ 搅拌 3 小时，然后于 25℃ 搅拌 4 小时。将该反应物分配到 3:1 乙酸乙酯:己烷(150ml)和 0.5N pH 7 磷酸盐缓冲液(50ml)中。有机层用另外的缓冲液和盐水洗涤，经硫酸钠干燥并浓缩。残余物经 150g 硅胶色谱，用 30% - 50% 乙酸乙酯:二氯甲烷洗脱，经用二氯甲烷:异辛烷部分浓缩后，得到浅黄色固体 3(S)-N-(叔丁基二苯硅烷基)氧-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺(2.36g)。

第6步。往 3(S)-N-(叔丁基二苯硅烷基)氧-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺(2.25g)的甲醇(10ml)溶液中加入 5ml 10% 浓 HCl 的甲醇溶液。于 25℃ 1 小时后，该溶液用甲醇(50ml)稀释并用弱碱性树脂 Amberlite IRA-68(约 15ml)处理直至 pH 7.2。过滤除去树脂并用甲醇充分冲洗，然后将滤液浓缩至约 10ml。加入 20ml 叔丁基甲基醚，得到大容积沉淀，过滤收集得到 1.19g 近白色固体。该固体溶于 50ml 10% 甲醇的乙酸乙酯溶液中并滤过 0.45 μ m 注射滤器以除去细小颗粒。滤液部分浓缩至约 20ml，用另外的乙酸乙酯稀释并再次浓缩至约 20ml。过滤收集结晶沉淀并真空干燥，得到白色固体 3(S)-N-羟基-4-(4-((吡啶-4-基)氧)

苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺(0.97g): 熔点 149.8 °C。

$C_{18}H_{21}N_3O_5S_2 \cdot 0.5H_2O$ 的分析计算值:C,49.47; H,5.19; N,9.62; S,14.67;

实测值:C,49.49; H,5.15; N,9.37; S,14.41.

下列化合物采用类似方式制备:

(b) 3(S)-N-羟基-4-(4-((吡啶-2-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺;

HRMS(FAB)(M+Cs)⁺计算值: 556.9977; 实测值: 556.9963。

$C_{18}H_{21}N_3O_5S_2 \cdot 0.75H_2O$ 的分析计算值:C,49.47; H,5.19; N,9.62; S,14.67;

实测值:C,49.22; H,4.81; N,9.57; S,14.69.

下列化合物可采用类似方式制备:

(c) 3(S)-N-羟基-4-(4-((咪唑-2-基)苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺。

实施例 19

(a) 1(S),3(S)-N-羟基-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-1-氧代四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺和 1(R),3(S)-N-羟基-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-1-氧代四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺

于-10 °C往3(S)-N-羟基-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺(0.423g, 1.00mmol)的30ml 5:1 二氯甲烷:甲醇溶液中用2小时分次加入0.15g(0.85mmol)间氯过苯甲酸。该溶液用60ml甲醇稀释,然后滤过10ml弱碱性Amberlite IRA-68树脂以除去副产物间氯苯甲酸。滤液浓缩,残余物进行色谱,用6%–12%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱。首先洗脱的是1(S),3(S)-N-羟基-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-1-氧代四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺(200mg): ¹H NMR (300

MHz, DMSO-d₆): δ 10.92 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.57 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.5

Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.33-

4.20 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.21-3.10 (m, 1H), 3.02 (d, J = 15 Hz, 1H),

1.42 (s, 3H), 1.25 (s, 3H);

$C_{18}H_{21}N_3O_6S_2 \cdot 0.15H_2O, 0.1EtOAc$ 的分析

计算值:C,49.00; H,4.94; N,9.32; S,14.22;

实测值:C,48.99; H,4.97; N,9.27; S,14.32.

接下来洗脱得到 **1(R),3(S)-N-羧基-4-(4-((吡啶-4-基)氧)苯磺酰基)-2,2-二甲基-1-氧代四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺(50mg):**

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.98 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.10-3.90 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.70-2.50 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); LSIMs:m/e $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2 + \text{H}^+$ 理论值=440; m/e 观察值=440。

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}, 0.3\text{EtOAc}$ 的分析

计算值:C,49.11; H,5.11; N,8.95; S,13.66;

实测值:C,49.21; H,4.98; N,8.99; S,13.60.

下例化合物可采用类似方式制备:

1(R),3(S)-N-羧基-4-(4-(4-氯苯氧基)苯磺酰基)-2,2-二甲基-1-氧代-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺。

mp145-147 °C。

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ 的分析

计算值:C,48.3; H,4.48; N,5.93; S,13.55; Cl,7.41;

实测值:C,46.96; H,4.69; N,5.64; S,13.01; Cl,7.30.

实施例 20

3(S)-4-(4-(4-(咪喃-3-基)苯氧基)苯磺酰基-N-羧基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺

第 1 步. 往 D-青霉胺(0.75g, 5mmol)的 10ml 干燥 DMF 的悬浮液中加入 0.87ml 二异丙基乙基胺(5mmol), 然后加入 0.75ml(6mmol)三甲硅烷基氯。20 分钟后, 将 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(2.24ml, 15mmol)加到该均相溶液中, 并将该溶液转移到一加液漏斗中, 然后于 50 °C 用 1 小时滴加到搅拌的 0.50ml(5.8mmol)1,2-二溴乙烷在 10ml DMF 中的溶液中。添加完毕过 30 分钟后, 将溶液冷却到 0 °C, 并加入 0.55ml(5mmol)N-甲基吗啉, 然后用 15 分钟滴加 4-(4-溴苯氧基)苯磺酰氯(1.94g, 5.5mmol)的 5ml DMF 溶液。该反应在 0 °C 搅拌 2 小时, 然后使其温热到室温。再过两小时后, 加入 0.3g4-(4-溴苯氧基)苯磺酰氯。再过 15 分钟后, 将反应物分配到 0.2N 硫酸氢钠水溶液和 1:1 乙酸乙酯:己烷中。水层用 1:1 乙酸乙酯:己烷萃取两次, 合并的有机层用 0.2N 硫酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥

并浓缩。残余物经硅胶色谱,用二氯甲烷-8%甲醇二氯甲烷梯度洗脱,在二氯甲烷/叔丁基甲基醚中旋转蒸发后,得到固体泡沫状的3(S)-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸(0.84g, 37%): $^1\text{H NMR}$

(CDCl_3): δ 7.70 (d, 2H, $J=9.19$ Hz), 7.50 (d, 2H, $J=8.82$ Hz), 7.01 (d, 2H, $J=8.83$ Hz), 6.94 (d, 2H, $J=8.82$ Hz), 4.50 (s, 1H), 4.01 (d, 1H, $J=13.24$ Hz), 3.7-3.6 (m, 1H), 3.2-3.1 (m, 1H), 2.42 (d, 1H, $J=13.98$ Hz), 1.61 (s, 3H), 1.39 (s, 3H)

第2步. 将 0.45g(1.0mmol)3(S)-4-(4-(4-溴苯氧基)苯磺酰基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸和 0.11g(1.0mmol)3-咪喃硼酸(有机化学杂志, 1984, 49, 5237-5243)在 2ml 苯、2ml 2M 碳酸钠水溶液和 1.5ml 乙醇中的混合物用氩气流以 15 分钟除去氧气,然后加入 115mg(0.1mmol)四(三苯膦)钯并将该混合物在 80 °C 加热 6 天。冷却到室温后,将该混合物分配到乙酸乙酯和 pH 4 的柠檬酸盐缓冲液中。水层用乙酸乙酯萃取两次,合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。残余物经硅胶色谱纯化,用二氯甲烷-5%甲醇的二氯甲烷溶液梯度洗脱,得到粘稠固体泡沫状 3(S)-4-(4-(4-(咪喃-3-基)苯氧基)苯磺酰基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸(0.317g, 67%): $\text{FAB}^+\text{MS}(\text{M}+\text{Cs}^+)$ 的计算值=606.0021。观察值: 606.0036。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72-7.43 (m, 6H), 7.04 (d, 2H, $J=8.46$ Hz), 7.00 (d, 2H, $J=8.82$ Hz), 6.67 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.1-3.9 (bm, 1H), 3.7-3.6 (bm, 1H), 3.2-3.1 (bm, 1H), 2.42 (bd, 1H, $J=12.87$ Hz), 1.61 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)

第3步. 往 3(S)-4-(4-(4-(咪喃-3-基)苯氧基)苯磺酰基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酸(293mg, 0.62mmol)和 O-(叔丁基二苯硅烷基)羟胺(0.22g, 0.8mmol)的 5ml 二氯甲烷溶液中加入 EDC(132mg, 0.69mmol)。于 25 °C 18 小时后,将该混合物分配到 1N 硫酸氢钠水溶液和二氯甲烷中。水层用二氯甲烷萃取两次,合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。残余物经硅胶色谱纯化,用二氯甲烷-5%甲醇的二氯甲烷溶液梯度洗脱,得到 3(S)-N-(叔丁基二苯基硅烷基)氧-4-(4-(4-(咪喃-3-基)苯氧基)苯磺酰基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺(40mg, 8%): $\text{FAB}^+\text{MS}(\text{M}+\text{Cs}^+)$ 的计算值=859.1308,观察值: 859.1274。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): δ 10.81 (s, 1H),
8.17 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67-7.61 (m, 8H), 7.45-7.30 (m, 6H), 7.10 (d, 2H,
J=8.83 Hz), 7.00 (d, 2H, J=8.46 Hz), 6.94 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.95-3.89 (bm,
1H), 3.77-3.73 (bm, 1H), 2.87-2.78 (bm, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.61
(s, 3H)

第4步. 往25℃的3(S)-N-(叔丁基二苯基硅烷基)氧-4-(4-(4-(咪喃-3-基)苯氧基)苯磺酰基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺(35mg)的2ml THF溶液中加入0.060ml 2M 四丁基氟化铵的THF溶液。30分钟后,将溶液分配到1M pH 7磷酸盐缓冲液和乙酸乙酯中。水层用乙酸乙酯萃取一次,合并的有机层经盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。残余物用己烷研制,过滤收集所得固体,得到3(S)-4-(4-(4-(咪喃-3-基)苯氧基)苯磺酰基-N-羟基-四氢-2H-1,4-噻嗪-3-甲酰胺(22mg)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 9.69 (bs, 1H), 7.24 (d, 2H, J=8.82 Hz), 7.51 (d, 2H, J=8.46 Hz), 7.05 (t, 4H, J=9.37 Hz), 6.69 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.02 (d, 1H, J=12.5 Hz), 3.28-3.12 (m, 2H), 2.50 (d, 1H, J=12.87 Hz), 1.61 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

实施例 21

第1步. 往2(R/S)-(叔丁氧羰基)氨基-3,3-二甲基-4-戊酸(3.6g, 15mmol)和无水碳酸氢钠(3.78g, 45mmol)在25ml DMF中的搅拌混合物中滴加碘甲烷(1.03ml, 17mmol)。将该混合物在室温搅拌27小时,然后倾入水(100ml)中。该混合物用2:1 乙酸乙酯:己烷萃取(3 x 50ml),合并的有机层用5%硫代硫酸钠水溶液、水和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,最后用盐水洗涤。有机层经硫酸镁干燥并浓缩,得到2(R/S)-(叔丁氧羰基)氨基-3,3-二甲基-4-戊酸甲酯(3.37g, 87%),该浆状物无需纯化即可使用。

第2步. 于0℃往2(R/S)-(叔丁氧羰基)氨基-3,3-二甲基-4-戊酸甲酯(4.97g, 19.3mmol)的50ml 二氯甲烷溶液中加入16.5ml 三氟乙酸。2小时后,浓缩该溶液,残余物溶于100ml 二氯甲烷并用饱和碳酸氢钠水溶液

(50ml)洗涤。有机层经硫酸钠干燥并浓缩，得到2(R/S)-氨基-3,3-二甲基-4-戊酸甲酯(2.30g)，将其溶于50ml二氯甲烷并冷却到0℃。加入三乙胺(8.1ml, 58mmol)，然后加入4-(4-氟苯氧基)苯磺酰氯(6.71g, 21.3mmol)。使该反应混合物温热到室温并搅拌18小时，然后用3N盐酸(125ml)洗涤，经硫酸钠干燥并浓缩。残余物经硅胶色谱纯化，用20%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱，得到4.41g(61%)白色固体2(R/S)-[4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基]氨基-3,3-二甲基-4-戊酸甲酯。

$C_{20}H_{22}FNO_5S$ 的分析计算值：C,58.96; H,5.44; N,3.44; S,7.87;

实测值：C,59.01; H,5.47; N,3.50; S,7.95.

第3步。将2(R/S)-[4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基]氨基-3,3-二甲基-4-戊酸甲酯(4.31g, 10.6mmol)和碳酸钾(3.65g, 26.4mmol)在25ml DMF中的混合物于65℃剧烈搅拌，同时滴加溴乙酸乙酯。16小时后，加入另外的1.82g碳酸钾和4.1ml溴乙酸乙酯。于65℃过3小时后，加入6.0ml溴乙酸乙酯并再持续搅拌4小时。冷却到室温后，真空(~1托)除去溶剂，残余物分配到乙酸乙酯和水中。有机层用水和盐水洗涤，经硫酸钠干燥并浓缩。残余物经硅胶色谱，用10% - 20%乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱，得到4.05g(78%)2(R/S)-[4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基][(乙氧羰基)甲基]氨基-3,3-二甲基-4-戊酸甲酯。

$C_{24}H_{28}FNO_7S$ 的分析计算值：C,58.42; H,5.72; N,2.84; S,6.50;

实测值：C,58.34; H,5.75; N,2.90; S,6.40.

第4步。往2(R/S)-[4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基][(乙氧羰基)甲基]氨基-3,3-二甲基-4-戊酸甲酯(3.52g, 7.13mmol)在40ml 2:2:3四氯化碳:乙腈:水的混合物中加入0.037g(0.18mmol)三氯化钨一水合物和7.78g(36.4mmol)过碘酸钠。将该混合物在室温剧烈搅拌22小时，然后用150ml水稀释并用二氯甲烷(3 x 50ml)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩。残余物经硅胶色谱纯化，用1:1乙酸乙酯:己烷 - 乙酸乙酯梯度洗脱，得到近白色固体2(R/S)-[4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基][(乙氧羰基)甲基]氨基-3,3-二甲基-4-丁二酸，1-甲酯(2.27g, 62%)。

第5步。于80℃往2(R/S)-[4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基][(乙氧羰基)甲基]氨基-3,3-二甲基-4-丁二酸甲酯(2.00g, 3.91mmol)和三乙胺(0.6ml, 4.30mmol)在50ml苯的溶液中加入叠氮化二苯基磷酸(0.93ml, 4.3mmol)。4小时后，加入苄醇(1.62ml, 15.6mmol)。过20小时后，将反应冷却到室温

并分配到乙酸乙酯和 10%柠檬酸水溶液中。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，经硫酸钠干燥并浓缩。于 0.28 托、70 °C 下经 kugelrohr 蒸馏除去过量苄醇，残余物经硅胶色谱纯化，用 30%乙酸乙酯己烷溶液洗脱，得到无色粘稠油状 2(R/S)-[4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基][(乙氧羰基)甲基]氨基-3-(苄氧羰基)氨基-3-甲基丁酸甲酯(1.81g, 75%)。

$C_{29}H_{33}FN_2O_9S$ 的分析计算值： C,58.34; H,5.55; N,4.54; S,5.19;

实测值： C,58.50; H,5.43; N,4.60; S,5.16。

第 7 步。将 2(R/S)-[4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基][(乙氧羰基)甲基]氨基-3-(苄氧羰基)氨基-3-甲基丁酸甲酯(1.89g, 3.06mmol)的 50ml 乙醇溶液于室温在一个大气压氢气下经 0.19g 10%碳钨氢化 1 小时。过滤除去催化剂，浓缩滤液。残余物与 50ml 温热的乙醚研制，并过滤得到 1.07g(80%)近白色固体 2(R/S)-[4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基]-3,3-二甲基-5-氧代哌嗪-2-甲酸甲酯。

$C_{20}H_{21}FN_2O_6S$ 的分析计算值： C,55.04; H,4.85; N,6.42; S,7.35;

实测值： C,55.15; H,4.95; N,6.33; S,7.20。

第 8 步。将 2(R/S)-1-[4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基]-3,3-二甲基-5-氧代哌嗪-2-甲酸甲酯(0.20g, 0.46mmol)和 0.123g(0.92mmol)碘化锂在 8.8ml 新蒸馏的 2,6-二甲基吡啶中的溶液于 120 °C 加热。于 120 °C 加热 1.25 小时后，加入另外 0.123g 碘化锂。再过 3 小时后，再次加入碘化锂(0.123g)并将反应物再搅拌 2 小时。冷却到室温后，将反应物倾入水(75ml)中并用 3 x 40ml 乙酸乙酯萃取(以除去 2,6-二甲基吡啶)。然后酸化水层，用乙酸乙酯萃取(2 x 50ml)。合并的有机层经硫酸钠干燥，用脱色碳处理，过滤并浓缩。油状残余物用乙醚(5ml)和己烷(2ml)研制。过滤收集固体，并用乙醚洗涤，得到 121mg(62%)棕灰色固体 2(R/S)-1-[4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基]-3,3-二甲基-5-氧代哌嗪-2-甲酸。

$C_{19}H_{19}FN_2O_6S$ 的分析计算值： C,54.02; H,4.53; N,6.63; S,7.59;

实测值： C,54.13; H,4.59; N,6.54; S,7.47。

第 9 步。于 25 °C 往搅拌的 2(R/S)-1-[4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基]-3,3-二甲基-5-氧代哌嗪-2-甲酸(50mg, 0.12mmol)和 N-甲基吗啉(0.10ml)在 DMF(0.5ml)中的溶液中加入 92mg(0.18g)PyBOP，然后加入 33mg(0.47mmol)羟胺盐酸盐。22.5 小时后，将反应物分配到乙酸乙酯和 10%柠檬酸水溶液中，有机层用水、饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥并浓缩，残余物再溶于 20ml 乙醚并部分浓缩，得到

0.23g 白色固体(经 TLC 分析含有杂质)。经硅胶色谱纯化, 用 0.5% 乙酸的乙酸乙酯溶液洗脱, 得到 7.1mg 2(R/S)-1-[4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基]-3,3-二甲基-N-羟基-5-氧代吡嗪-2-甲酰胺:

FAB HRMS $C_{19}H_{21}FN_3O_6S(M+H)^+$ 的计算值: 438.1135。实测值: 438.1145。

$C_{19}H_{20}N_3O_6SF \cdot 0.25H_2O$ 的分析计算值: C,51.63; H,4.68; N,9.51; S,7.26;
实测值: C,51.58; H,4.70; N,9.42; S,7.17。

实施例 22

2(R/S)-3-乙酰基-1-4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基-N-羟基-六氢嘧啶-2-甲酰胺

第 1 步. 于 $-10\text{ }^\circ\text{C}$ 往搅拌的 1,3-二氨基丙烷(6.7ml)的 100ml 二氯甲烷溶液中用 2 小时缓慢地加入 4-(4-氟苯氧基)苯磺酰氯(5.7g, 20mmol)的 50ml 二氯甲烷溶液。添加完后将该反应液搅拌 15 分钟, 然后分配到乙酸乙酯和水中。所得乳液加入二氯甲烷后变得澄明, 分离有机层。水层用二氯甲烷萃取, 合并的有机层用 0.5N 硫酸氢钠水溶液萃取。用碳酸氢钠将水相调至 pH 8 并用二氯甲烷萃取三次(3 x 100ml)。合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩为约 50ml。加入己烷形成沉淀, 过滤收集沉淀, 得到白色固体 N-(3-氨基丙基)-4-(4-氟苯氧基)苯磺酰胺(4.27g): mp184 $^\circ\text{C}$ (软化), 237 $^\circ\text{C}$ (融化)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.84 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.38-7.21 (m, 4H), 7.12 (d, J = 9 Hz, 2H), 3.6-3.2 (br s, 3H), 2.80 (dd, J = 7, 7 Hz, 2H), 2.77 (dd, J = 7, 7 Hz, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H).

第 2 步. 往 N-(3-氨基丙基)-4-(4-氟苯氧基)苯磺酰胺(3.24g, 10mmol)的 100ml 二氯甲烷溶液中加入 2.26ml 50% 乙醛酸乙酯的甲苯溶液。2 小时后, 加入 10g 3A 分子筛。18 小时后, 分次加入另外的 2.26ml 乙醛酸乙酯并同时以 TLC 监测反应进程。4 小时后, 将反应物滤过硅藻土 Celite 545, 并浓缩滤液。残余物经硅胶色谱纯化, 首先用 2:2:1 己烷:二氯甲烷:乙酸乙酯洗脱, 然后用 1:3 乙酸乙酯:二氯甲烷洗脱, 得到 1.2g 混合物(经 TLC 分析为两种化合物), 该产物无需纯化即可使用。

第 3 步. 往前段产物(1.1g)的 25ml 二氯甲烷溶液中加入 0.67ml 4M 盐酸的二噁烷溶液。在室温 1 小时后, 将反应液冷却到 $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 加入乙酰氯(0.19ml), 然后加入 N-甲基吗啉(0.89ml)。于 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 放置 2 小时, 再于室温放置 1.5 小时后, 将反应物分配到水和乙酸乙酯中。有机层经硫酸钠干燥并浓缩, 残余物经色谱纯化, 用 40% 丙酮己烷溶液洗脱, 得到透明浆状物

2(R/S)-3-乙酰基-1-4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基-六氢嘧啶-2-甲酸乙酯(0.24g):
 $C_{21}H_{24}FN_2O_6S(M+H)^+$ 的 LSI MS m/e 预测值: 451; 实测值: 451。

第4步. 将 2(R/S)-3-乙酰基-1-4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基-六氢嘧啶-2-甲酸乙酯(0.225g)和羟胺(0.10ml 50%水溶液)在 5ml 乙醇中的溶液于 25 °C 搅拌 18 小时, 然后于 55 °C 搅拌 24 小时。将反应溶液浓缩并进行色谱, 首先用 40% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液洗脱, 然后用 54:40:5:1 二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇:乙酸洗脱, 经在二氯甲烷/异辛烷中浓缩后, 得到 37mg(17%)白色泡沫状 2(R/S)-3-乙酰基-1-4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基-N-羟基-六氢嘧啶-2-甲酰胺: 熔点 79 °C;

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.0

(br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 7.79 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.28-7.21

(m, 2H), 7.12 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.73 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.58

(d, $J = 13$ Hz, 1H), 3.33-3.13 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.44-1.35 (m, 1H), 1.17-

1.07 (m, 1H); HRMS(FAB)(+Cs)+理论值:570.0111, 实测值:570.0122.

$C_{19}H_{20}FN_3O_6S \cdot 0.1CH_2Cl_2 \cdot 0.25$ 异辛烷

理论值: C,52.05; H,4.97; N,9.06; S,6.91;

实测值: C,52.03; H,5.00; N,9.05; S,6.85.

$C_{21}H_{23}N_2O_6SF/* \cdot 0.4H_2O, 0.3$ 己烷, 0.1 甲苯

理论值: C,52.72; H,5.01; N,9.09; S,6.93;

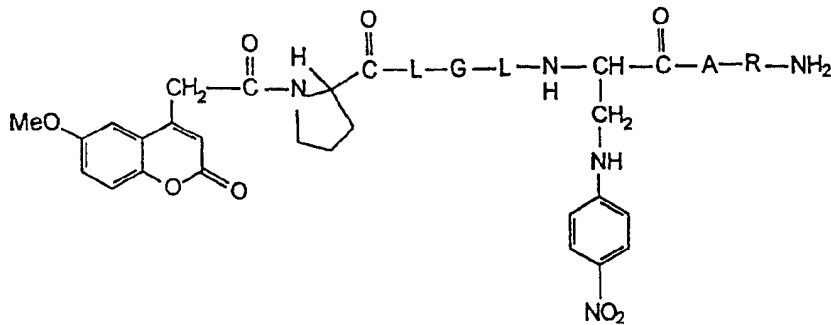
实测值: C,52.75; H,4.96; N,9.03; S,6.78.

下面描述了本发明优选实施例化合物的生物学试验结果。

生物学数据

酶分析

使用 FEBS, vol. 296(3), p.263(1992)中描述的共振能转移荧光产生分析法的改进方法测定溶基质素的酶活性, 该文献引入本文以供参考。MCA 肽底物如下所示。该荧光 MCA 基通过共振能转移为 2,4-二硝基苯基而淬灭。基质金属蛋白酶于 Gly-Leu 键裂解该底物。裂解导致能量转移的丧失, 从而 MCA 基团的荧光大大增强。



7-甲氧基香豆素-4-基乙酰基-脯-亮-甘-亮-3-(2,4-二硝基苯基)-L-2,3-二氨基
丙酰基-丙-精-NH₂

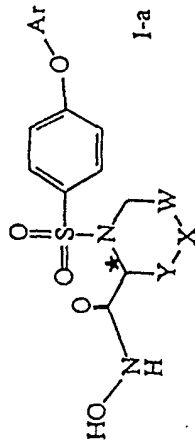
MCA 分析于 37 °C 在含 50 mM Tricine(pH 7.5)、10 mM CaCl₂、200 mM NaCl 和 1% DMSO 的缓冲液中,在如下基质金属蛋白酶浓度下进行: 1.4 nM 溶基质素、0.063 nM matrilysin 和 0.030 nM 明胶酶 A。在 1.6ml 的终体积中 MCA 底物浓度为 10 或 20 μM。荧光数据用 Perkin-Elmer LS-5B 和 LS-5B 荧光分光计在 λ_{激发} = 328 nm 和 λ_{发射} = 393 nm 收集。荧光分光计与 IBM 兼容微机系统相连。

竞争性抑制分析

MCA 肽底物与基质金属蛋白酶的 K_m 相当高,超过它在分析条件下的溶解度。因此,测定表现 K_i ($K_{i,表现}$) 以说明抑制的强度。但是在这种情况下, $K_{i,表现}$ 基本上等于 K_i , 因为 $[S] \ll K_m$ 。为测定 $K_{i,表现}$, 抑制剂的浓度以恒定速率变化, 测定底物的低浓度和荧光变化的稳态速率。在大多数情况下, 均未观察到由于存在配体而产生的吸收淬灭。对于慢结合抑制剂, 至少收集 45 分钟的数据作抑制曲线, 以建立平衡。荧光变化的稳态速率通过使曲线拟合包括一线性阶段的一次指数衰减方程获得。该线性阶段的拟合值作为稳态速率。将稳态速率拟合通过非线性方法描述竞争性抑制的 Michaelis 方程。分析由紧密结合抑制得到的数据, 通过将数据与采用非线性方法的 Morrison 紧密结合方程(参见 Biochem. Biophys. Acta, vol. 185, pp.269-286(1969))拟合, 测定 $K_{i,表现}$ 。

下表 1 表示上述试验结果。

表 1
酶抑制常数 (K_i) nM



变项		酶									
•	W	X	Y	Z	Ar	HSLN	Matr.	HFC	HG72kD	Coll3	
R/S	CH ₂	N-CO ₂ C(CH ₃) ₃	CH ₂	O	4-溴苯基	0.730	378.00	60.00	0.025	0.070	
R/S	CH ₂	N-H (HCl 盐)	CH ₂	O	4-溴苯基	1.800	263.00	68.00	0.770	1.100	
R/S	CH ₂	N-COCH ₃	CH ₂	O	苯基	0.640	113.00	—	0.110	0.050	
R/S	CH ₂	N-CH ₃	CH ₂	O	4-溴苯基	1.400	1860.00	257.00	0.035	0.022	
R/S	CH ₂	N-CONHCH ₃	CH ₂	O	4-氟苯基	0.406	109.00	—	0.034	0.016	
R/S	CH ₂	S	CH ₂	O	4-溴苯基	0.333	169.00	—	0.040	—	
R/S	CH ₂	N-H	CH ₂	O	苯基	6.200	560.00	—	0.864	—	
R/S	CH ₂	S	CH ₂	O	苯基	0.647	201.00	—	0.025	0.029	
R/S	CH ₂	N-SO ₂ CH ₃	CH ₂	O	4-氟苯基	0.150	44.00	5.50	0.022	0.015	

	W	X	Y	Z	Ar	HSLN	Matr.	HFC	HG72kD	Coll3
R	CH ₂	N-CO ₂ C(CH ₃) ₃	CH ₂	O	4-氯苯基	0.310	142.00	—	0.007	0.006
	W	X	Y	Z	Ar	HSLN	Matr.	HFC	HG72KD	Coll-3
S	CH ₂	S	CMe ₂	0	4-(吡喃-3-基)苯基	0.06	0.7	1.4	0.0017	0.002
S	CH ₂	S	CMe ₂	0	4(咪唑-1-基)苯基	0.25	5	15	0.011	0.017
R	CH ₂	N-SO-(1-甲基-咪唑-1-基)	CH ₂	0	4-氯苯基	0.09	40	7	0.004	0.006
S	CH ₂	*S=O(*R)	CH ₂	0	吡啶-4-基	1.4		32	0.094	0.13
S	CH ₂	*S=O(*S)	CMe ₂	0	吡啶-4-基	2.3		31	0.49	0.16
R/S	C=O	NH	CMe ₂	0	4-氯苯基	0.84		5.9	0.066	0.068
R/S	CH ₂	CH ₂	N-COCH ₃	0	4-氯苯基	4.4			0.077	0.088
S	CH ₂	S	CMe ₂	0	4-氯苯基	0.059		1.3	0.017	0.001
S	CH ₂	S=O	CMe ₂	0	4-氯苯基	2.5			0.018	
S	CH ₂	S	CMe ₂	S	吡啶-4-基					

	W	X	Y	Z	Ar	HSLN	Matr.	HFC	HG72kD	Coll3
R/S	CH ₂	N-CH ₃	CH ₂	O	苯基	6.300	2177.00	—	0.101	0.158
R	CH ₂	O	CH ₂	O	4-氟苯基	0.093	77.00	8.90	0.031	0.021
R	CH ₂	N-CH ₃ (HCl 盐)	CH ₂	O	4-氟苯基	0.670	993.00	130.00	0.025	0.020
R	CH ₂	N-H (HCl 盐)	CH ₂	O	4-氟苯基	1.000	171.00	34.00	0.413	0.363
R	CH ₂	N-SO ₂ CH ₃	CH ₂	O	4-氟苯基	0.043	28.00	2.50	0.003	0.002
R/S	CH ₂	S=O	CH ₂	O	4-溴苯基	0.410	109.00	23.00	0.013	0.017
R/S	CH ₂	N-CO ₂ C(CH ₃) ₃	CH ₂	O	4-氟苯基	14.000	3570.00	580.00	0.696	1.97
R/S	CH ₂	N-CO ₂ C(CH ₃) ₃	CH ₂	O	2-吡啶基	17.000	2850.00	550.00	0.716	1.640
R/S	CH ₂	S	CH ₂	O	4-氟苯基	0.530	313.00	40.00	0.028	0.035
R/S	CH ₂	S=O	CH ₂	O	4-氟苯基	0.790	306.00	28.00	0.034	0.016
R	CH ₂	N-CO ₂ C(CH ₃) ₃	CH ₂	O	4-氟苯基	0.490	220.00	18.00	0.026	—
R	CH ₂	N-H (HCl 盐)	CH ₂	O	4-氟苯基	0.980	365.00	44.00	0.232	0.257
R	CH ₂	N-SO ₂ CH ₃	CH ₂	O	4-氟苯基	0.130	52.00	4.70	0.007	0.005
R	N-H	C=O	CH ₂	O	苯基	4.600	1300.00	210.00	0.057	0.124
S	CH ₂	S	CMe ₂	O	4-溴苯基	0.017	2.80	0.56	0.003	0.001
S	CH ₂	S=O	CMe ₂	O	4-溴苯基	0.056	11.0	3.6	0.009	0.010
R	CH ₂	N-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃ (HCl 盐)	CH ₂	O	4-氟苯基	0.250	240.00	48.00	—	—
R	CH ₂	N-SO ₂ CH ₃	CH ₂	O	4-甲氧基苯基	0.190	74.00	16.00	—	—
R	N-H	C=O	CH ₂	O	4-氟苯基	5.100	1840.00	187.00	0.152	—
S	CH ₂	S	CMe ₂	O	4-吡啶基	0.170	54.00	8.20	0.083	0.038
R	CH ₂	N-H	CH ₂	O	4-氟苯基	1.900	2060.00	176.00	0.410	0.013
S	CH ₂	S	CMe ₂	O	2-吡啶基	0.510	70.00	12.00	0.202	0.074

肿瘤模型

在雌性 BDF₁ 小鼠中通过套针接种鼠 Lewis 肺癌(NIH)肿瘤系建立初期皮下肿瘤。该肿瘤系同时产生肺肿瘤转移，由此形成原发肿瘤。用卡尺测量皮下肿瘤的长度和宽度监测原发肿瘤生长。；在试验结束时(肿瘤移植后 22 天)切除肺，用解剖显微镜计数损伤来计数肺肿瘤转移。从肿瘤移植后 24 小时(第 1 天)开始持续到第 21 天，每日腹膜内施用试验化合物。采用 ANOVA 与对照动物比较原发肿瘤体积和肺肿瘤转移数，然后用 F 统计比较平均值。例如，以对照组和治疗组动物达到 1000 mm³ 肿瘤体积的滞后和相对于对照组的肺肿瘤转移数(p<0.05)计算，50 mg/kg 剂量的实施例 9(a) 化合物可产生统计学上显著性(p<0.025)肿瘤生长滞后。所有药物均以 50 mg/kg 剂量从第 1 天 - 21 天每日腹膜内施用。结果如下表 2 所示。

表 2

实施例号	肿瘤生长滞后	%抑制-肺肿瘤转移
5(a)	2.0 天	13.6%
8(a)	-0.1 天	7.5%
7(a)	0.0 天	16.1%
9(a)	7.2 天(p<0.025)	77.6%(p<0.05)

关节炎模型

将重约 20 mg 的预先冷冻的牛鼻软骨块用结核分支杆菌浸渍了的聚乙烯海绵包埋并植入雌性 Lewis 大鼠的皮下。植入后第 9 天开始给药并约一周后收集软骨块。将软骨块称重，然后水解并测定羟基脯氨酸含量。经化合物治疗组于载体治疗组比较，确定效果。结果如表 3 所示。

表 3

实施例号	腹膜内剂量 (mg/kg/天)	重量损失 %抑制	羟基脯氨酸 %保护
3(a)	25	97.5	n.d.
2(b)	25	81.1	n.d.
5(a)	10	59.6	72.5
7(a)	10	77.4	86.7

对所有各项均 p<0.01； n.d. = 未测定。