

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00811444.7

C07C311/29

C07D295/12

C07D405/12

C07D213/42

C07D211/58

C07D257/04

C07D207/32

[45] 授权公告日 2005 年 8 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 1215055C

[22] 申请日 2000.8.7 [21] 申请号 00811444.7

[30] 优先权

[32] 1999.8.9 [33] GB [31] 9918684.3

[86] 国际申请 PCT/EP2000/007641 2000.8.7

[87] 国际公布 WO2001/010827 英 2001.2.15

[85] 进入国家阶段日期 2002.2.7

[71] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 W·布雷坦斯坦 早川谦二

岩崎源司 金泽孝记 笠冈达彦

小泉信一 松永伸一郎 中岛元夫

榊润一

审查员 沈 琦

[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 瑛

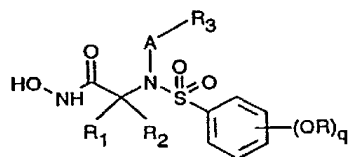
A61K 31/18 A61K 31/33

权利要求书 16 页 说明书 71 页

[54] 发明名称 芳基磺酰氨基取代的异羟肟酸衍生物

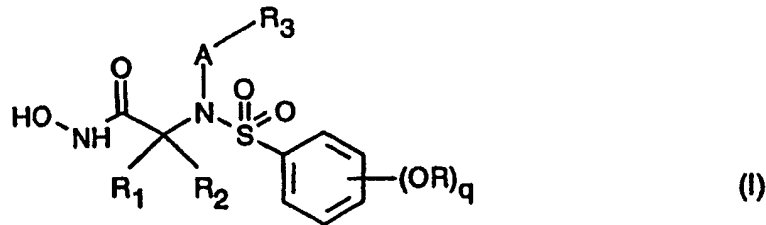
[57] 摘要

本发明描述了式 (I) α -氨基异羟肟酸衍生物, 其中 R 是 C₂-C₇-烷基, 所述烷基被下述基团单取代、二取代或三取代: 卤素、硝基、低级酰氧基、三氟甲氧基、氰基、C₃-C₅-环烷基、或包含 1 个或 2 个选自 O、S 和 N 的杂原子的取代或未取代的 C₃-C₆-杂芳基; 或 C₃-C₇-链烯基或 C₃-C₇-炔基, 所述链烯基或炔基分别未取代或被下述基团单取代、二取代或三取代: 卤素、硝基、低级酰氧基、三氟甲氧基、氰基、C₃-C₅-环烷基、或包含 1 个或 2 个选自 O、S 和 N 的杂原子的取代或未取代的 C₃-C₆-杂芳基; 其它符号如权利要求 1 中所定义。这些化合物是 MMP、特别是 MMP2 抑制剂, 并且可用于治疗 MMP 依赖性疾病, 特别是炎症、类风湿性关节炎、骨关节炎、肿瘤(肿瘤生长、转移、进展或侵袭)和肺病(例如肺气肿、COPD)。



(I)

1. 式I α -氨基异羟肟酸衍生物、其可药用前药衍生物、以及其可药用盐:



其中

R^1 是氢、 C_1 - C_7 烷基、苯基- C_1 - C_7 烷基;

R^2 是氢;

R^3 是未取代或被下述基团单取代、二取代或三取代的苯基: C_1 - C_7 烷基、 C_1 - C_7 烷氧基、或卤素; 吡啶基; 或 C_1 - C_7 烷基;

A是 C_1 - C_3 亚烷基;

q是1;

R是 C_2 - C_7 -烷基, 所述烷基未取代或被卤素单取代、二取代或三取代; 或者是

C_3 - C_7 -链烯基或 C_3 - C_7 -炔基,

或者, 式I化合物为

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-咪唑-1-基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-吗啉-4-基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(2-环丙基乙氧基-苯磺酰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(环丙基甲氧基-苯磺酰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(3-咪喃基甲氧基-苯磺酰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[2-(3-咪喃基)乙氧基-苯磺酰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[[4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基]-(6-氟-吡啶-2-基)甲基-氨基]-N-羟基-乙酰胺,

2-[[4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基]-(2-氟-吡啶-4-基)甲基-氨基]-N-羟基-乙酰胺,

2-[[4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基]-(6-氟-吡啶-3-基)甲基-氨基]-N-羟基-乙酰胺,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(哌啶-4-基-甲基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(哌啶-1-基-甲基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(吗啉-4-基-甲基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-吡咯烷-1-基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-(哌啶-1-基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-(1,2,3-三唑-2-基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-(四唑-1-基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-(1,3,4-三唑-1-基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-(1,2,3-三唑-1-基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-(吡咯-1-基)-苄基)-氨基]-N-羟

基-乙酰胺，

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-二甲基氨基苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐，

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-(3-咪唑基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺，

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-噻吩-5-基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺，

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-吗啉-4-基甲基-苄基)-氨基]-N-羟基乙酰胺-盐酸盐，

2-{[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-(4-(吗啉-4-基甲基)-苄基)-氨基}-N-羟基-乙酰胺，

2-{[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-(喹啉-4-基甲基)-氨基}-N-羟基-乙酰胺，

2-{[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-(咪唑-4-基甲基)-氨基}-N-羟基-乙酰胺，或

2-{[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-(1,2,4-三唑-3-基甲基)-氨基}-N-羟基-乙酰胺。

2. 权利要求1的式I化合物、其可药用前药衍生物、以及其可药用盐，其中

R_1 是氢、 C_1-C_7 烷基、或苯基- C_1-C_7 烷基；

R_2 是氢；

R_3 是被 C_1-C_7 烷氧基或卤素单取代的苯基；或 C_1-C_7 烷基；

A是 C_1-C_3 亚烷基；

q是1；

R是被卤素单取代或三取代的 C_2-C_7 -烷基；或未取代的 C_3-C_7 -链烯基。

3. 权利要求1的式I化合物、其可药用前药衍生物、以及其可

药用盐，其中

R_1 是氢；

R_2 是氢；

R_3 是被 C_1 - C_7 烷氧基或卤素单取代的苯基；

A是 C_1 - C_3 亚烷基；

q是1；

R是其中双键位于末端的未取代的 C_3 - C_5 -链烯基；或其中叁键位于末端的未取代的 C_3 - C_5 -炔基。

4. 权利要求1的式I化合物、其可药用前药衍生物、以及其可药用盐，其中

R_1 是氢；

R_2 是氢；

R_3 是被 C_1 - C_7 烷氧基或卤素单取代的苯基；

A是亚甲基或亚乙基；

q是1；且

R是被卤素在末端单取代的直链 C_3 - C_5 -烷基。

5. 权利要求1的式I化合物、其可药用前药衍生物、以及其可药用盐，其中

R_1 是氢、 C_1 - C_7 烷基、或苯基- C_1 - C_7 烷基；

R_2 是氢；

R_3 是未取代或被下述基团单取代或二取代的苯基： C_1 - C_7 烷基、 C_1 - C_7 烷氧基、或卤素；或吡啶基；

A是亚甲基或亚乙基；

q是1；

R是 C_2 - C_7 烷基，所述烷基被卤素单取代或三取代；或未取代的 C_3 - C_7 -链烯基。

6. 权利要求1的式I化合物、其可药用前药衍生物、以及其可药用盐，其中

R_1 是氢、 C_1 - C_7 烷基、或苯基 C_1 - C_7 烷基；

R_2 是氢；

R_3 是未取代或被下述基团单取代或二取代的苯基： C_1 - C_7 烷基、 C_1 - C_7 烷氧基、或卤素；

A是亚甲基；

q是1；

R是其中双键位于末端的未取代的 C_3 - C_5 -链烯基；或直链 C_3 - C_5 -烷基，所述烷基被卤素在末端单取代或三取代。

7. 权利要求1的式I化合物，其中所述化合物选自

(R)-2-[(4-氟-苄基)-(4-丙氧基-苯磺酰基)-氨基]-N-羟基-3-苯基-丙酰胺，

(R)-2-[[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基]-(4-氟-苄基)-氨基]-N-羟基-3-甲基-丁酰胺，

(R)-2-[[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基]-(3-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-3-甲基-丁酰胺，

(R)-2-[[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基]-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-3-甲基-丁酰胺，

(R)-2-[(4-氟-苄基)-[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基]-氨基]-N-羟基-3-甲基-丁酰胺，

(R)-2-[(4-氟-苄基)-[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基]-氨基]-N-羟基-3-甲基-丁酰胺，

(R)-2-[(4-氟-苄基)-[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基]-氨基]-N-羟基-3-甲基-丁酰胺，

(R)-2-[(4-氟-苄基)-[4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基]-氨基]-N-羟基-3-甲基-丁酰胺，

(R)-2-[(4-氟-苄基)-[4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基]-氨基]-N-羟基-3-

甲基-丁酰胺,

(R)-2-{{4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基}-(3-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羧基-3-甲基-丁酰胺,

(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-氟-苄基)-氨基]-N-羧基-3-甲基-丁酰胺,

(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-氟-苄基)-氨基]-N-羧基-3-甲基-丁酰胺,

(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(3-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羧基-3-甲基-丁酰胺,

(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羧基-3-甲基-丁酰胺,

(R)-2-{{4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基}-(3-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羧基-丙酰胺,

(R)-2-{{4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基}-(4-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羧基-丙酰胺,

(R)-2-{{(4-氟-苄基)-[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基]-氨基}-N-羧基-丙酰胺,

(R)-2-{{(4-氟-苄基)-[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基]-氨基}-N-羧基-丙酰胺,

(R)-2-{{4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基}-(3-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羧基-丙酰胺,

(R)-2-{{(4-氟-苄基)-[4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基]-氨基}-N-羧基-丙酰胺,

(R)-2-[(4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基)-(3-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羧基-丙酰胺,

(R)-2-{{4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基}-(4-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羧基-丙酰胺,

(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-氟-苄基)-氨基]-N-羧基-丙酰胺,

(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(3-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羧基-丙酰胺,

(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羧基-丙酰胺,

(R)-2-[(4-氯-苄基)-[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-氨基]-N-羧基-3-苯基-丙酰胺,

(R)-2-[(4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基)-(4-氯-苄基)-氨基]-N-羧基-3-苯基-丙酰胺,

(R)-2-[(4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基)-(3-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羧基-3-苯基-丙酰胺,

(R)-2-[(4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基)-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羧基-3-苯基-丙酰胺,

(R)-2-[(4-氯-苄基)-[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-氨基]-N-羧基-3-苯基-丙酰胺,

(R)-2-[(4-氯-苄基)-[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-氨基]-N-羧基-3-苯基-丙酰胺,

(R)-2-[(4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基)-(3-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羧基-3-苯基-丙酰胺,

(R)-2-[(4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基)-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羧基-3-苯基-丙酰胺,

(R)-2-[(4-氯-苄基)-[4-(4-氯-丁氧基)-苯磺酰基]-氨基]-N-羧基-3-苯基-丙酰胺,

(R)-2-[(4-氯-苄基)-[4-(4-氯-丁氧基)-苯磺酰基]-氨基]-N-羧基-3-苯基-丙酰胺,

(R)-2-[(4-(4-氯-丁氧基)-苯磺酰基)-(3-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羧基-3-苯基-丙酰胺,

(R)-2-[(4-(4-氯-丁氧基)-苯磺酰基)-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羧基-3-苯基-丙酰胺,

(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-氯-苄基)-氨基]-N-羧基-3-

苯基-丙酰胺,

(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-氟-苄基)-氨基]-N-羟基-3-苯基-丙酰胺,

(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(3-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-3-苯基-丙酰胺,

(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-3-苯基-丙酰胺,

(R)-2-[(4-氟-苄基)-[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基]-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺,

(R)-2-[[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基]-(4-氟-苄基)-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺,

(R)-2-[[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基]-(3-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺,

(R)-2-[[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基]-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺,

(R)-2-[(4-氟-苄基)-[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基]-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺,

(R)-2-[(4-氟-苄基)-[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基]-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺,

(R)-2-[[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基]-(3-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺,

(R)-2-[[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基]-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺,

(R)-2-[(4-氟-苄基)-[4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基]-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺,

(R)-2-[(4-氟-苄基)-[4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基]-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺,

(R)-2-[[4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基]-(3-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺,

(R)-2-{{4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基}-(4-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羟基-4-甲基-戊酰胺,

(R)-2-{{4-(4-丁-3-烯基氧基)-苯磺酰基}-(4-氟-苄基)-氨基}-N-羟基-4-甲基-戊酰胺,

(R)-2-{{4-(4-丁-3-烯基氧基)-苯磺酰基}-(4-氟-苄基)-氨基}-N-羟基-4-甲基-戊酰胺,

(R)-2-{{4-(4-丁-3-烯基氧基)-苯磺酰基}-(3-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羟基-4-甲基-戊酰胺,

(R)-2-{{4-(4-丁-3-烯基氧基)-苯磺酰基}-(4-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羟基-4-甲基-戊酰胺,

2-{{4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基}-(3-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羟基-乙酰胺,

2-{{4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基}-(4-氟-苄基)-氨基}-N-羟基-乙酰胺,

2-{{4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基}-(3-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羟基-乙酰胺,

2-{{(4-氟-苄基)-[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基]-氨基}-N-羟基-乙酰胺,

2-{{(4-氟-苄基)-[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基]-氨基}-N-羟基-乙酰胺,

2-{{4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基}-(3-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羟基-乙酰胺,

2-{{(4-氟-苄基)-[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基]-氨基}-N-羟基-乙酰胺,

2-{{(4-氟-苄基)-[4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基]-氨基}-N-羟基-乙酰胺,

2-{{(4-氟-苄基)-[4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基]-氨基}-N-羟基-乙酰胺,

2-{{4-(4-丁-3-烯基氧基)-苯磺酰基}-(4-氟-苄基)-氨基}-N-羟基-乙酰胺

胺，

2-{{4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基}-(4-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羟基-乙酰胺，

2-{{4-(4-氟丁氧基)-苯磺酰基}-(4-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羟基-乙酰胺，

2-{{4-(4-氟丁氧基)-苯磺酰基}-(4-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羟基-乙酰胺，

{{(4-甲氧基-苄基)-[4-(4,4,4-三氟丁氧基)-苯磺酰基]-氨基}-N-羟基-乙酰胺，

{{4-(4-氟丙氧基)-苯磺酰基}-(4-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羟基-乙酰胺，

[(4-丁-3-烯-1-基氧基-苯磺酰基)-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺，

2-{{4-(3-氯丙氧基)-苯磺酰基}-吡啶-3-基甲基-氨基}-N-羟基-乙酰胺，

[(4-甲氧基-苄基)-[4-丙-2-炔基氧基-苯磺酰基]-氨基]-N-羟基-乙酰胺，

[(4-甲氧基-苄基)-[4-丁-2-炔基氧基-苯磺酰基]-氨基]-N-羟基-乙酰胺，

2-{{4-(3-氯丙氧基)-苯磺酰基}-(2,2-二甲基-丙基)-氨基}-N-羟基-乙酰胺，

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐，

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-咪唑-1-基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐，

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-吗啉-4-基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐，

2-[(2-环丙基乙氧基-苯磺酰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐，

2-[(环丙基甲氧基-苯磺酰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(3-咪喃基甲氧基-苯磺酰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[2-(3-咪喃基)乙氧基-苯磺酰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[[4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基]-(6-氟-吡啶-2-基)甲基-氨基]-N-羟基-乙酰胺,

2-[[4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基]-(2-氟-吡啶-4-基)甲基-氨基]-N-羟基-乙酰胺,

2-[[4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基]-(6-氟-吡啶-3-基)甲基-氨基]-N-羟基-乙酰胺,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(哌啶-4-基-甲基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(哌啶-1-基-甲基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(吗啉-4-基-甲基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-吡咯烷-1-基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-(哌啶-1-基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-(1,2,3-三唑-2-基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-(四唑-1-基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-(1,3,4-三唑-1-基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-(1,2,3-三唑-1-基)-苄基)-氨基]-

N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-(吡咯-1-基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-二甲基氨基苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-(3-咪唑基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-噻吩-5-基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺,

2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-吗啉-4-基甲基-苄基)-氨基]-N-羟基乙酰胺-盐酸盐,

2-[[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-(4-(吗啉-4-基甲基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺,

2-[[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-(喹啉-4-基甲基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺,

2-[[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-(咪唑-4-基甲基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺,

2-[[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-(1,2,4-三唑-3-基甲基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺,

和它们的可药用盐。

8. 治疗与MMP2有关的病症或疾病的药物组合物, 其包含选择性MMP2抑制剂或这样的抑制剂的可药用盐或可药用前药衍生物, 以及药物载体。

9. 治疗与MMP's有关的病症或疾病的药物组合物, 其包含权利要求1-7任一项的式I化合物或其可药用盐或可药用前药衍生物, 以及药物载体。

10. 权利要求8的要物组合物，与MMP2有关的病症或疾病是过度增殖性疾病。

11. 权利要求1-7任一项的式I化合物或其可药用盐或可药用前药衍生物用于在人体或动物体治疗与MMP有关的病症或疾病。

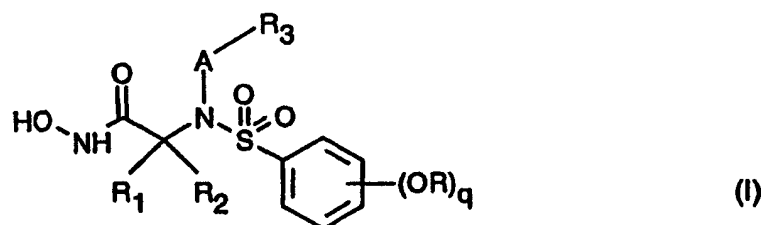
12. 用于治疗包括人在内的温血动物与MMP有关的肿瘤的药物组合物，其包含抗肿瘤有效剂量的权利要求1-7任一项的式I化合物或其可药用盐或可药用前药衍生物，以及药物载体。

13. 权利要求1-7任一项的式I化合物或其可药用盐或可药用前药衍生物在制备用于与MMP有关的肿瘤的化疗的药物组合物中的应用。

14. 权利要求1-7任一项的式I化合物或其可药用盐或可药用前药衍生物在与MMP有关的肿瘤的化疗中的应用。

15. 权利要求1-7任一项的式I化合物或其可药用盐或可药用前药衍生物在COPD或哮喘的化疗中的应用。

16. 制备式I α -氨基异羟肟酸衍生物或其盐或其可药用前药的方法，



其中

R^1 是氢、 C_1 - C_7 烷基、苯基- C_1 - C_7 烷基；

R^2 是氢；

R^3 是未取代或被下述基团单取代、二取代或三取代的苯基： C_1 - C_7 烷基、 C_1 - C_7 烷氧基、或卤素；吡啶基；或 C_1 - C_7 烷基；

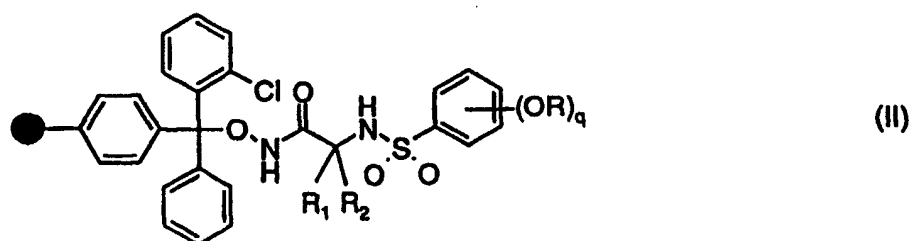
A是 C_1 - C_3 亚烷基；

q是1；

R是 C_2 - C_7 -烷基，所述烷基未取代或被卤素单取代、二取代或三取代；或者是

C_3 - C_7 -链烯基或 C_3 - C_7 -炔基；

该方法包括首先在合适的溶剂中使式II化合物



其中R、q、 R_1 和 R_2 如上文式I化合物中所定义，且黑色圆形平面是指该化合物结合在聚合物树脂上，该化合物中存在的游离官能团任选用易于除去的保护基保护，

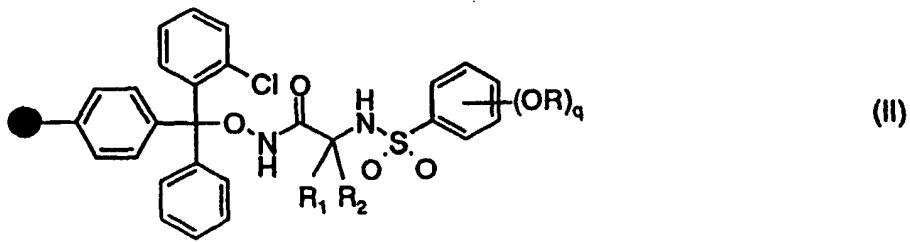
与三苯基膦、结构III所示醇、和偶氮二甲酸二乙酯反应

HO-A- R_3 (III)

其中A和 R_3 如上文式I化合物中所定义，该化合物中存在的游离官能团任选用易于除去的保护基保护，或者依据潜伏官能团原理游离官能团呈可转化为官能团的形式，

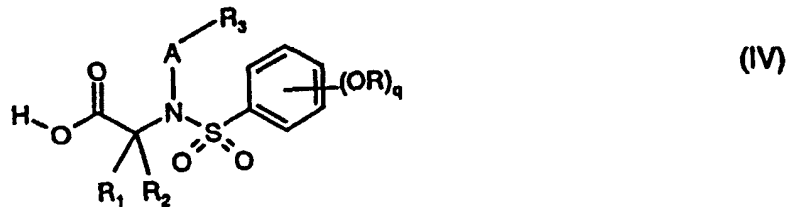
然后将反应产物从聚合物树脂上裂解下来，为了制备盐，将所得游离形式的式I化合物转化成盐，或者，为了制备游离形式的化合物，将所得式I化合物的盐转化成游离形式的化合物。

17. 式II化合物或其盐



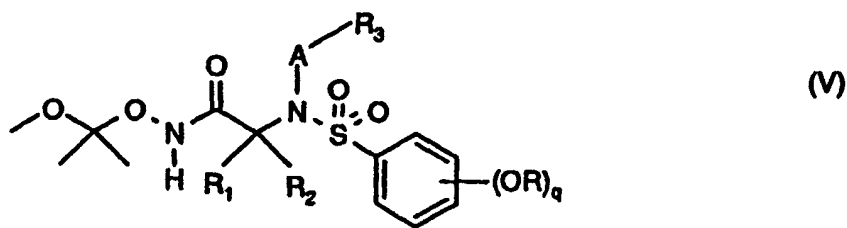
其中R、q、R₁和R₂如上文式I化合物中所定义，且黑色圆形平面是指该化合物结合在聚合物树脂上，该化合物中存在的游离官能团任选用易于除去的保护基保护。

18. 式IV化合物或其盐



其中R、q、A、R₁、R₂和R₃如上文式I化合物中所定义，该化合物中存在的游离官能团任选用易于除去的保护基保护。

19. 式V化合物或其盐



其中R、q、A、R₁、R₂和R₃如上文式I化合物中所定义，该化合物中存在的游离官能团任选用易于除去的保护基保护。

20. 式VIII化合物反应或其盐

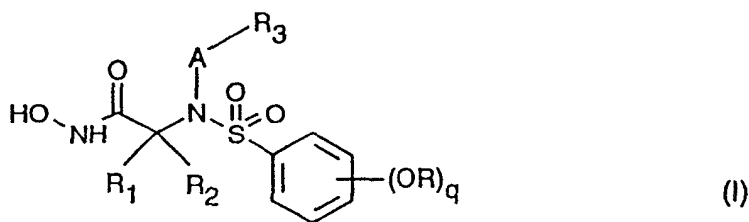


其中R如上文式I化合物中所定义，q如上文式I化合物中所定义，且Y是卤素，该化合物中存在的游离官能团任选用易于除去的保护基保护。

芳基磺酰氨基取代的异羟肟酸衍生物

本发明涉及芳基磺酰氨基取代的异羟肟酸衍生物，其制备方法和新的中间体，含有所述衍生物的药物组合物，含有选择性MMP2抑制剂的药物组合物，所述异羟肟酸衍生物作为药物的应用，使用选择性MMP2抑制剂、特别是式I异羟肟酸衍生物，或含有选择性MMP2抑制剂、特别是式I异羟肟酸衍生物的药物组合物来治疗MMP、特别是MMP2依赖性疾病、特别是过度增殖性疾病，或对MMP、特别是MMP2抑制有反应的哺乳动物中的病症的方法。

本发明特别涉及式I α -氨基异羟肟酸衍生物、其可药用前药衍生物、以及其可药用盐：



其中

R^1 是氢、取代或未取代的芳基、低级烷基、取代或未取代的碳环芳基-低级烷基、取代或未取代的杂环-低级烷基、取代或未取代的 C_3 - C_7 -环烷基、取代或未取代的 C_3 - C_7 -环烷基-低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、低级烷基-(硫基、亚磺酰基或磺酰基)-低级烷基、氨基-低级烷基、或一-或二-低级烷基氨基-低级烷基；

R^2 是氢或低级烷基；

R^3 是取代或未取代的 C_3 - C_7 -环烷基、取代或未取代的碳环芳基、取代或未取代的杂环芳基、取代或未取代的杂环基；或低级烷基；

A是未取代或被低级烷基取代的 C_1 - C_3 亚烷基；

q是1 - 5；

R是 C_2 - C_7 -烷基，所述烷基被下述基团单取代、二取代或三取代：卤

素、硝基、低级酰氧基、三氟甲氧基、氰基、 C_3-C_5 -环烷基、或包含1个或2个选自O、S和N的杂原子的取代或未取代的 C_3-C_6 -杂芳基；或者 C_3-C_7 -链烯基或 C_3-C_7 -炔基，所述链烯基或炔基分别未取代或被下述基团单取代、二取代或三取代：卤素、硝基、低级酰氧基、三氟甲氧基、氰基、 C_3-C_5 -环烷基、或包含1个或2个选自O、S和N的杂原子的取代或未取代的 C_3-C_6 -杂芳基。

式I化合物是基质降解金属蛋白酶(MMP's)的抑制剂，并可用于治疗与MMP's有关的病症。

q优选为1-3，通常是1或2，优选为1。只要出于空间原因是可能的，q还可以是4或5。如果q是1，OR位于例如3位或优选位于4位。

在优选的本发明实施方案中， R_1 或 R_2 代表氢。在另一优选的本发明实施方案中， R_1 和 R_2 都代表氢。

除非另有说明，否则在本文中使用的定义具有下述在本发明范围内的含义。

卤素是例如氟、氯、溴或碘。卤素优选为氟或氯。

在本文中，除非另有说明，否则称为“低级”的有机基团包含不超过7个、优选不超过4个碳原子。

芳基代表碳环芳基或杂环芳基。

低级烷基是支链或直链，并含有1-7个碳原子、优选1-4个碳原子，并代表例如甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基或异丁基。

碳环芳基代表单环或二环芳基，优选未取代的苯基，或被一、二或三个选自下列的基团单取代、二取代或三取代的苯基：低级烷基、低级烷氧基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、低级烷基氨基、二低级烷基氨基、苯氧基或苯基，所述苯氧基或苯基可任选被低级烷氧基、低级烷基、卤素、氰基、硝基或三氟甲基取代；或在相邻碳原子上被低级亚烷二氧基例如亚甲二氧基二取代的苯基；或被下述基团取代的苯基：如下所定义的杂环基，特别是吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、吗啉基、吡咯烷基、哌啶基；或被如下所定义的杂环基，尤其是咪唑基、三唑基、噻吩基或吗

啉基取代的低级烷基；

或1-萘基或2-萘基。

未取代的苯基或被低级烷氧基、苯氧基、苯基、卤素或三氟甲基取代的苯基是优选的。苯基或被低级烷氧基、卤素或三氟甲基取代的苯基是特别优选的。

碳环芳基-低级烷基优选代表其中碳环芳基具有上述含义的直链或支链芳基-C₁-C₄-烷基，例如苄基或苯基-(乙基、丙基或丁基)，所述基团未取代或在苯环上被如上文描述碳环芳基时所述的取代基取代，任选被取代的苄基是优选的。

杂环基特别是单环或二环、氮杂、硫杂、氧杂、硫杂氮杂、氧杂氮杂或二氮杂芳族基团、和相应的部分饱和或特别是全饱和这类杂环基，这样的官能团可被官能团单取代、二取代或三取代。这些基团经由C-C键连接在该分子的其余部分上，并且特别是具有一个氮、氧或硫原子的单环或二环基团，和特别是这类芳基，例如2-吡咯基或3-吡咯基，吡啶基例如2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基，以及噻吩基例如2-噻吩基或3-噻吩基，或呋喃基例如2-呋喃基；具有一个氮、氧或硫原子的类似二环基团，例如吡啶基如2-吡啶基或3-吡啶基，喹啉基例如2-喹啉基或4-喹啉基，异喹啉基例如3-异喹啉基或5-异喹啉基，苯并呋喃基例如2-苯并呋喃基，色烯基例如3-色烯基，或苯并噻吩基例如2-苯并噻吩基或3-苯并噻吩基。具有一个以上杂原子的适当单环和二环基团，例如咪唑基如2-咪唑基，嘧啶基例如2-嘧啶基或4-嘧啶基，噁唑基例如2-噁唑基，异噁唑基例如3-异噁唑基，或噻唑基例如2-噻唑基，或苯并咪唑基例如2-苯并咪唑基，苯并噁唑基例如2-苯并噁唑基，或噻唑啉基例如2-噻唑啉基。相应的部分饱和或特别是全饱和类似基团，例如2-四氢呋喃基、4-四氢呋喃基、2-吡咯烷基或3-吡咯烷基、2-哌啶基、3-哌啶基或4-哌啶基、以及2-吗啉基或3-吗啉基、2-硫代吗啉基或3-硫代吗啉基、2-哌嗪基和N,N'-二低级烷基-2-哌嗪基。

杂环基可被一个、两个或更多个相同或不同的取代基(官能团)取

代；下述取代基是特别合适的：游离、醚化和酯化羟基；巯基和低级烷硫基以及取代或未取代的苯硫基；卤素原子；呈甲酰基(即醛基)和酮基、以及相应的缩醛或缩酮形式的氧代基；叠氮基和硝基；伯、仲和优选叔氨基，被常规保护基保护的伯或仲氨基、酰基氨基或二酰基氨基，和未修饰或用官能团修饰的磺基，例如氨基磺酰基或以盐形式存在的磺基。所有这些官能团都应当不在具有自由价的碳原子上，并且其优选与具有自由价的碳原子间隔两个或更多个碳原子。杂环基团还可以携带游离或用官能团修饰的羧基，例如以盐形式存在的羧基或酯化的羧基，氨基甲酰基、可携带或不携带一个或两个烃基的脲基或脒基，和氰基。

取代的碳环芳基 R_3 优选为被下述基团取代的苯基：卤素，低级烷氧基，低级烷基，二低级烷基氨基，三唑基、尤其是1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基、或1,2,3-三唑基，咪唑基例如1-咪唑基，吗啉基，吡咯烷基，哌啶基，四唑基，吡咯基，呋喃基、特别是3-呋喃基，噻吩基、吗啉基低级烷基，喹啉基低级烷基，咪唑基低级烷基和三唑基低级烷基。

在高度优选的本发明实施方案中， R_3 代表取代的碳环芳基，在该实施方案中，芳基是苯基，该苯基优选在4-位优选被三唑基、特别是1,2,4-三唑-1-基取代。

杂环芳基 R_3 代表单环或二环杂芳基，例如吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并噻喃基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、咪唑基、噻吩基、或被低级烷基或卤素取代的任何所述基团。吡啶基代表2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基。噻吩基代表2-噻吩基或3-噻吩基，有利地为2-噻吩基。喹啉基优选代表2-喹啉基、3-喹啉基或4-喹啉基，有利地为2-喹啉基。异喹啉基优选代表1-异喹啉基、3-异喹啉基或4-异喹啉基。苯并吡喃基、苯并噻喃基分别优选代表3-苯并吡喃基或3-苯并噻喃基。噻唑基优选代表2-噻唑基或4-噻唑基，有利地为4-噻唑基。三唑基优选为2-或5-(1,2,4-三唑基)。四唑基优选为5-

四唑基。咪唑基优选为4-咪唑基。杂环芳基优选代表吡啶基。其可以被一个、两个或更多个相同或不同的如上文描述杂环基时所述的取代基取代。

杂环R₃代表包含3-10个碳原子和一个或两个选自O、S和N的杂原子的饱和或部分不饱和单环或二环杂环基。杂环R₃优选选自哌啶基、吗啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、哌嗪基和四氢吡喃基。其可以被一个、两个或更多个相同或不同的如上文描述杂环基时所述的取代基取代。其优选未取代或被低级烷基取代。

杂环-低级烷基优选代表其中杂环具有上述含义的直链或支链杂环-C₁-C₄-烷基，例如2-、3-或4-哌啶基甲基或(2-或3-吗啉基)-(乙基、丙基或丁基)。

C₃-C₇-环烷基代表未取代或被低级烷基取代的包含3-7个环碳原子的饱和环烃，有利地为未取代或被低级烷基取代的环戊基或环己基。

环烷基-低级烷基优选代表(环戊基-或环己基)-(甲基或乙基)。

低级烷氧基(或烷氧基)优选包含1-4个碳原子、有利地包含1-3个碳原子，并代表例如乙氧基、丙氧基、异丙氧基，或最优选的甲氧基。

低级烷基硫基优选包含1-4个碳原子、有利地包含1-3个碳原子，并代表例如乙硫基、丙硫基、异丙硫基、或最优选的甲硫基。

低级烷基亚磺酰基优选包含1-4个碳原子、有利地包含1-3个碳原子，并代表例如乙基亚磺酰基、丙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基、或最优选的甲基亚磺酰基。

低级烷基磺酰基优选包含1-4个碳原子、有利地包含1-3个碳原子，并代表例如乙基磺酰基、丙基磺酰基、异丙基磺酰基、或最优选的甲基磺酰基。

低级酰氧基优选包含1-4个碳原子，并代表例如乙酰氧基、丙酰氧基或丁酰氧基。

前药酰基衍生物优选为衍生自有机碳酸、有机羧酸或氨基甲酸的

酰基衍生物。

衍生自有机羧酸的酰基衍生物是例如低级链烷酰基、苯基-低级链烷酰基、或未取代或取代的芳酰基例如苯甲酰基。

衍生自有机碳酸的酰基衍生物是例如未取代或被芳基取代的烷氧基羰基，或者是未取代或被低级烷基取代的环烷氧基羰基。

衍生自氨基甲酸的酰基衍生物是例如被低级烷基、芳基-低级烷基、芳基、低级亚烷基或被O或S间隔的低级亚烷基取代的氨基羰基。

酰基氨基优选代表低级链烷酰基氨基或低级烷氧基羰基氨基。

C₁-C₃亚烷基是例如亚甲基、亚乙基、1,2-二甲基亚乙基、1,1-二甲基亚乙基、亚丙基、1,2-二甲基亚丙基、2,2-二乙基亚丙基或1-甲基-2-乙基亚丙基。C₁-C₃亚烷基优选未被取代。其最优选代表亚甲基或亚乙基。

C₂-C₇-烷基R是支链或直链，包含2-7个碳原子，并优选被下述基团单取代或二取代：卤素、硝基、低级酰氧基、三氟甲氧基、氰基、C₃-C₅-环烷基、或包含一个或两个选自O、S和N的杂原子的未取代或被低级烷基取代的C₃-C₆-杂芳基。其更优选被下述基团单取代：卤素，最优选氯或氟，C₃-C₅-环烷基，最优选环丙基，或包含一个或两个、特别是一个选自O、S和N的杂原子的未取代C₃-C₆-杂芳基，例如咪唑基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基或吡啶基。C₂-C₇-烷基R代表例如7-氟庚基、7-氯庚基、6-氟己基、6-氯己基、5-氯戊基、5-硝基戊基、5-氰基戊基、5-氟戊基、4-氟戊基、5,5,5-三氟戊基、5-乙酰氧基戊基、4-氯丁基、4-氟丁基、3-氟丁基、4,4,4-三氟丁基、3,4-二氯丁基、4,4-二氟丁基、4-乙酰氧基丁基、4-丙酰氧基丁基、4-硝基丁基、4-氰基丁基、4-三氟甲氧基丁基、3,4-二氟基丁基、4,4-二氟基丁基、4-乙酰氧基-2,2-二甲基丁基、4-氟-1-甲基丁基、1-乙基-4-氟丁基、3-氯丙基、3-氟丙基、2-氟丙基、3-氰基丙基、3-三氟甲氧基丙基、2,3-二氯丙基、3-氯-1,2-二甲基丙基、2-氯-3-氟丙基、3-氰基-1,2-二甲基丙基、2-氟基-3-氟丙基、2-硝基-3-氟丙基、2-氟基-3-氯丙基、3,3,3-三氟丙基、2-氯乙基、2-氟乙

基、2-氟基乙基、2-环丙基乙基、3-环丙基丁基、2-环丁基乙基、环丙基甲基、环丁基甲基、3-咪喃基甲基或2-(3-咪喃基)乙基。C₂-C₇-烷基R优选包含3-5个碳原子，并呈直链。取代基优选位于末端。C₂-C₇-烷基R最优选代表4-氯丁基、4-氟丁基、3-氯丙基或3-氟丙基。

C₃-C₇-链烯基R可以是支链或直链，包含3-7个碳原子。C₃-C₇-链烯基R优选代表例如2-丙烯基、2-氯甲基-2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、4-氯-2-丁烯基、4-氟-2-丁烯基、4-乙酰氧基-2-丁烯基、2-异丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、5-氯-2-戊烯基、5-氟-3-戊烯基、5-硝基-3-戊烯基、4-戊烯基、5-己烯基、3-氯-5-己烯基、4-己烯基或6-庚烯基。C₃-C₇-链烯基R优选含有3-5个碳原子，并且呈直链。双键优选位于末端。C₃-C₇-链烯基R优选代表4-戊烯基、3-丁烯基或2-丙烯基，最优选3-丁烯基。

C₃-C₇-炔基R可以是支链或直链，并包含3-7个碳原子。C₃-C₇-炔基R优选包含3-5个碳原子，并且未被取代。C₃-C₇-炔基R代表例如2-丙炔基、2-丁炔基、4-氟基-2-丁炔基、4-硝基-2-丁炔基、3-丁炔基、5-氯-2-戊炔基、2-戊炔基、5-氟-3-戊炔基、5-氯-3-戊炔基、3-戊炔基、4-己炔基或4-庚炔基，其优选代表2-丙炔基、2-丁炔基、2-戊炔基或3-戊炔基。三键优选位于末端。特别是，使用其中R是2-丙炔基的化合物可获得良好结果。

本发明酸性化合物的可药用盐是用碱形成的盐，即阳离子盐例如碱金属和碱土金属盐，例如钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐，以及铵盐例如铵盐、三甲基铵盐、二乙基铵盐、和三(羟基甲基)-甲基-铵盐。

类似地，如果本发明化合物结构具有碱性基团例如吡啶基，则也可以形成酸加成盐例如无机酸盐、有机羧酸盐和有机磺酸盐如盐酸盐、甲磺酸盐、马来酸盐。

式I化合物具有有价值的药理特性。特别是它们表现出在药理方面值得关注的特定抑制作用。

基质降解金属蛋白酶(MMP's)家族的酶成员例如明胶酶、溶基质

素和胶原酶参与多种生物过程例如组织基质降解(例如胶原分解)和涉及异常结缔组织与基膜基质代谢的多种病症例如关节炎(例如骨关节炎和类风湿性关节炎)、组织溃疡(例如角膜、表皮和胃溃疡)、异常伤口愈合、牙周疾病、骨疾病(例如佩吉特氏病和骨质疏松)、肿瘤转移或侵袭、牛皮癣、以及HIV-感染(J. Leuk. Biol. 52 (2): 244-248, 1992)、动脉粥样硬化、心室扩张和血管成形术中的再狭窄。

巨噬细胞金属弹性蛋白酶是另一基质降解金属蛋白酶, 其参与弹性蛋白的降解, 并涉及多种病症例如肺病如肺气肿和COPD (慢性阻塞性肺病)。

选择性通常是药物活性化合物的有利特征, 因为与包含选择性差的化合物的药物相比, 包含选择性化合物的药物的副作用要小。因为MMP's家族由参与不同生物过程的不同酶组成, 所以单一MMP's或MMP酶家族的亚族的选择性抑制剂是可取的。

式I化合物及其可药用盐抑制基质降解金属蛋白酶例如明胶酶、溶基质素、和巨噬细胞金属弹性蛋白酶、以及膜型基质金属蛋白酶例如MT1-MMP和MT2-MMP。它们可特别用作MT1-MMP和MMP2 (明胶酶A)抑制剂。

据报道, 有多种肽与涉及病理过程或疾病的生物物质例如酶、细胞或受体相互作用。肽的缺点是在生理条件下易于水解, 尤其是在温血动物血液或胃中的生理条件下更是如此。式I化合物具有不是肽的优点。式I化合物是非肽类MMP2抑制剂。

在本领域通常已知的、并且如本文所描述的药理试验中评估有益作用。

上述特征可在使用哺乳动物例如大鼠、豚鼠、狗、兔子、或分离的器官和组织、以及哺乳动物酶制剂的体外和体内测试中证实。所述化合物可以以溶液、优选水溶液的形式体外施用, 以及例如作为悬浮液或在水溶液中经由肠或非胃肠道途径、优选通过口服体内施用。体外剂量可以为约 10^{-5} 摩尔 - 10^{-9} 摩尔浓度。根据给药途径, 体内剂量可以为约0.1 - 100 mg/kg。

抗炎活性可在本领域众所周知的标准炎症和关节炎动物模型，例如佐剂关节炎大鼠模型和胶原II诱导的小鼠关节炎模型 (Mediators of Inflamm. 1, 273-279 (1992)) 中确定。

确定抑制溶基质素活性的一个试验是基于其水解P物质的能力，是使用Harrison等人 (Harrison, R.A., Teahan J., 和Stein R., Anal. Biochem. 180, 110-113 (1989)) 的改进方法进行的。在该测定中，P物质被重组人溶基质素水解，生成了片段—物质P 7-11，该物质可通过HPLC定量测定。在典型测定中，将10 mM测试化合物的贮备液在测定缓冲液中稀释至50 mM，与8 mg重组人溶基质素(分子量为45-47 kDa, 2个单位；其中1个单位在30分钟内产生20 mmol物质P 7-11)进行1:1混合，并与0.5mM P物质以0.125 mL的终体积于37℃培养30分钟。通过加入10 mM EDTA来中止该反应，并通过RP-8 HPLC定量测定物质P 7-11。根据未使用抑制剂的对照反应计算抑制溶基质素活性的 IC_{50} 和 K_i 。

可在兔子中测定本发明化合物的体内作用。通常是给四只兔子口服使用化合物，在最长达4小时之后在两个膝盖中(N=8)关节内注射溶解在20 mM Tris, 10 mM $CaCl_2$, 和0.15 M NaCl, pH 7.5中的40单位重组人溶基质素。2小时后，将兔子处死，收集滑液，并定量测定释放到关节内的硫酸角质素(KS)和硫酸化糖胺聚糖(S-GAG)片段。硫酸角质素是使用Thonar的方法通过抑制ELISA来测定的(Thonar, E. J. - M. A., Lenz, M. E., Klinsworth, G. K., Caterson, B., Pachman, L. M., Glickman, P., Katz, R., Huff, J., Keuttner, K. E., Arthr. Rheum. 28, 1367-1376 (1985))。硫酸化糖胺聚糖是这样测定的：首先用链霉菌透明质酸酶将滑液消化，然后使用Goldberg的方法测定DMB染料结合(Goldberg, R. L. 和Kolibas, L., Connect. Tiss. Res. 24, 265-275 (1990))。对于i.v.实验，是将化合物溶解在1 mL PEG-400中，对于口服实验，是将化合物以5 mL的加强玉米淀粉/kg体重施用。

巨噬细胞金属弹性蛋白酶(MME)抑制活性可如下所述通过使用截

短重组小鼠巨噬细胞金属弹性蛋白酶测定抑制 $[^3\text{H}]$ -弹性蛋白的降解来确定:

将通过Q-琼脂糖柱色谱法纯化的约2 ng重组截短小鼠巨噬细胞金属弹性蛋白酶(FASEB Journal Vol. 8, A151, 1994)与所需浓度的测试化合物在5 nM CaCl_2 , 400 nM NaCl , $[^3\text{H}]$ 弹性蛋白(60,000 cpm/管), 和20 mM Tris, pH 8.0存在下于37℃培养过夜。将样品在微型离心机中以12,000 rpm离心15分钟。在闪烁计数器中计数等分试样的上清液以定量测定降解的 $[^3\text{H}]$ 弹性蛋白。从一系列浓度的测试化合物和所获得的酶抑制百分比确定 IC_{50} 's。

如下所述确定式I化合物对MT1-MMP、MMP1 (胶原酶1)和MMP2 (明胶酶A)的抑制活性:

在100% DMSO中制备浓度为1.0 mM的底物(MCA-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂, Knight, C.G., Willenbrock, F., Murphy, G., 用于灵敏地连续测定基质金属蛋白酶的一种新的香豆素标记的肽, FEBS lett., 296, 263-266, (1992))的贮备液。在100% DMSO中制备抑制剂的贮备液。将抑制剂从在100% DMSO中的溶液稀释到测定溶液中, 对照代替相等体积的DMSO, 以使得在所有测定中抑制剂和底物稀释液的DMSO终浓度都是6.0%。一旦将底物和抑制剂稀释到含有6.0% DMSO的测定缓冲液(150 mM NaCl , 10 mM CaCl_2 , 50 mM Tris-Cl pH7.5, 0.05% Brij-35)中, 即在其中进行测定。在测定中使用的底物浓度是10 μM 。测试是在37℃进行的。使用320 nm的激发波长和340 nm的发射波长监测荧光变化。将该反应混合物以一式两份的方式加到96孔微量滴定板的适当孔中。将该反应混合物与抑制剂预培养30分钟, 通过加入MMP酶来开始反应, 并测定10分钟的荧光强度。选择在曲线的直线部分上的时间点以确定活性。抑制结果以将在对照(非抑制)反应中的活性抑制50%的抑制剂浓度(IC_{50})表示。在该试验中, 对于MMP2, 式I化合物及其可药用盐的抑制浓度 IC_{50} [$\mu\text{mol}/\text{升}$]为0.0001 - 0.030、通常为0.0002 - 0.010, 对于MT1-MMP, IC_{50} [$\mu\text{mol}/\text{升}$]为0.0005 - 0.125、通常为0.001 - 0.05。式I化合物表现出的对于MMP1

(胶原酶1)的抑制浓度 IC_{50} 比对于MT1-MMP的 IC_{50} 高最高达1000倍、通常高约40倍-200倍。式I化合物表现出的对于MMP1的抑制浓度 IC_{50} 比对于MMP2的 IC_{50} 高最高达5000倍、通常高约100倍-2000倍。

在上述试验中使用的酶是如下所述制得的:

MT1-MMP:

质粒: 通过聚合酶链反应(PCR)扩增编码全长人MT1-MMP基因的cDNA片段的催化域[得自Prof. Motoharu Seiki, Institute of Medical Science, The University of Tokyo; Sato, H., Takino, T., Okada, Y., Cao, J., Shinagawa, A., Yamamoto, E.和Seiki, M. Nature (London), 370:61-65, 1994]]. 所用的引物如下: 用于有意义引物、在5'-末端包括ATG起始密码子的NdeI位点的CTCCATATGTACGCCATCCAGGGTCTCAA, 和用于反义引物、具有有一个TGA终止密码子(1)的BamHI位点的CTCGGATCCTCACCCATAAAGTTGCTGGAT-GCC。将所得519-bp片段的PCR产物亚克隆在pET11a (Stratagene)的NdeI与BamHI独特位点之间。用ABI PRISMTM 377 DNA序列分析仪(Perkin Elmer)通过ABI PRISMTM染料终止子循环测序试剂盒检验MT1-MMP (CD-MT1-MMP)的催化域的序列。

表达和纯化: 使用亚克隆的CD-MT1-MMP来转染大肠杆菌菌株BL21 [DE3] (Hanahan, D. J. Mol. Biol. 1983; 166(4):557-80), 并作为不溶性包含体物质表达。将转染子在50 ml Luria-Bertani (LB)培养基中在50 g/ml氨苄青霉素存在下于37°C培养至细胞密度为 $OD_{600} = 0.6-1.0$, 并用1 mM异丙基- β -D-吡喃半乳糖苷(IPTG)诱导CD-MT1-MMP生成。用5 mg/ml溶菌酶和10 μ g/ml DNA酶I处理后, 通过使用含有0.2 M NaCl, 1% w/v脱氧胆酸和1% v/v Nonidet P-40的洗涤缓冲液由收获的细胞制备包含体。通过将包含体重悬在由6 M脲, 100 mM 2-巯基乙醇, 和20 mM Tris-Cl, pH8.5组成的增溶缓冲液中来实现增溶。使用用5 mM $CaCl_2$, 0.02% v/v NaN_3 , 20 mM Tris-Cl pH7.5平衡的10ml的Q-琼脂糖(Amersham Pharmacia Biotech)柱纯化和复

性该酶。用三体积的相同缓冲液洗涤后，用两体积的线性梯度的0.5-1.0 M NaCl洗脱结合的蛋白。将收集的级分(各1 ml)在平衡缓冲液中透析6小时。将Superdex G200柱(1×15 cm) (Amersham Pharmacia)在20 mM Tris-Cl, pH 7.5, 5 mM CaCl₂, 0.02% NaN₃中平衡。将脱盐的样品施加到Superdex G200柱上，并以0.5 ml/分钟的速度层析。收集1 ml的级分，并通过免疫印迹法分析30 ml等分试样。合并表现出最高纯度的级分，然后在具有YM2隔膜的Amicon搅拌池中浓缩，并在-80℃贮存。用5 L 5 mM CaCl₂, 0.5 mM ZnSO₄, 20 mM Tris-Cl pH7.5缓冲液将洗脱下来的蛋白透析2次，然后在具有YM2隔膜的Amicon搅拌池中浓缩。在这些条件下，重组蛋白保持溶解，并能正确折叠。

MMP1 (胶原酶1)

质粒：人胶原酶的cDNA是通过将得自从人U937细胞(ATCC # CRL-2367)分离的RNA的cDNA进行PCR而生成的。用于生成该cDNA的引物是AAGAAGCTTAAGGCCAGTATGCACAGCTTTCCT和AAGGCGGCCGCACACCTTCTTTGGACTCACACCA，二者相当于报道的cDNA序列的核苷酸58 - 1526，GenBank登记号为X05231。将所得cDNA片段亚克隆到哺乳动物表达载体pBPV-MMT的Not I位点上(Matthias, P.等人, J. Mol. Biol. 1986, 187 (4):557-68)。

将C127细胞(ATCC-小鼠乳腺肿瘤细胞系)在补充有10%热灭活的胎牛血清和1×抗生素-抗真菌溶液的Dulbecco's改良的必需培养基中于37℃在潮湿的CO₂恒温箱中培养。使用磷酸钙沉淀法将以8×10⁵接种在100 mm培养皿中的细胞转染。转染前5小时，更换新鲜培养基。每个培养皿用15 μg表达载体转染。转染16-18小时后，用PBS将细胞洗涤两次，并在生长培养基中再培养48小时。然后通过与新霉素相关抗生素G418以400 μg/ml的浓度培养来选择克隆。通过酶促测定法分析所选克隆的培养基以确定胶原酶表达。

表达和纯化：将16升培养基浓缩至1.6升，并通过Wilhelm等人描述的

方法(Proc. Natl. Acad. Sci. (USA). 1987; 84:6725-29)分离酶。用在含有0.15 M NaCl的测定缓冲液中平衡的Superose G-75 (Pharmacia/LKB, Piscataway, NJ)凝胶过滤柱将终产物进一步纯化。合并酶,并以等分试样在-70℃贮存。用1 mM APMA (乙酸氨基苯基汞, ICN Pharmaceuticals)将重组前胶原酶(43-45 kDa)在37℃激活2小时,通过用含有0.15 M NaCl的测定缓冲液充分透析除去APMA。使用前将激活的酶(~36-kDa)在-70℃冷冻贮存。

MMP2 (明胶酶A)

质粒: 人MMP2原的cDNA由Motoharu Seiki博士, Institute of Medical Science, The University of Tokyo提供。编码全长人MMP2原的cDNA是通过将得自从人HT1080细胞(ATCC # CCL121)分离的RNA的cDNA进行PCR而生成的。用于生成此cDNA的引物是: GAATTCGATGGAGGCGCTAATGGCCCGG 和 CTCGAGTCAGCAGCCTAGCCAGTCCG ATTTGAT, 其相当于所报道的cDNA全长人MMP2原, GenBank登记号为J03210。将所得2.0 Kb PCR片段克隆到pFAST BAC 1载体(pBAC-MMP2)的EcoRI/Xho 1位点上(Collier, I.E., Wilhelm, S.M., Eisen, A.Z., Marmer, B.L., Grant, G.A., Seltzer, J.L., Kronberger, A., He, C., Bauer, E. A. and Goldberg, G. I. J. Biol. Chem., 263:6579-6587, 1988)。

表达和纯化: 对于重组的MMP2原的杆状病毒表达, 将pBAC-MMP2转化到DH10BAC感受态细胞内以生成重组的MMP2原杆粒DNA。用Cellfectin试剂(Gibco BRL)将重组杆粒DNA转染到培养的昆虫细胞(Tn细胞)内。噬斑纯化重组杆状病毒至均匀, 并用于生成重组杆状病毒的高效价贮备液。通过明胶酶谱图证实重组的MMP2原的表达。

将用杆状病毒感染的Tn细胞的培养液离心, 并经由0.22 mm孔径过滤器过滤以除去细胞碎屑。在25 mM Tris-HCl (pH 7.5), 1 M NaCl, 10 mM CaCl₂, 0.05% Brij 35平衡缓冲液中于4℃将重组的MMP2原吸收到明胶琼脂糖4B (Pharmacia Biotech)上。用平衡缓冲液洗涤这

些珠子后，用含有10% DMSO的平衡缓冲液洗脱重组的MMP2原。在激活前将酶在4℃贮存。为了进行测定，用1 mM APMA将纯化的MMP2原于37℃激活。

MMP9

从用TPA处理的THP1人单核白血病细胞的培养基制备MMP9。将THP1细胞维持在含有10% FCS的DMEM/F-12培养物中，并用在不含血清的培养基中的TPA (1 nM)刺激48小时以生成MMP9原。所有纯化方法都是在4℃进行的。通过Centricon (Amicon)将1升培养基浓缩至100 ml，并施加到用50 mM Tris-Cl (pH=8.0)，300 mM NaCl平衡的明胶-琼脂糖 (Pharmacia) 柱 (1 × 8 cm) 上。用在50 mM Tris-Cl (pH=8.0)，300 mM NaCl中的10% DMSO洗脱含有MMP9原的级分，然后用50 mM Tris-Cl (pH 7.5)，150 mM NaCl透析。通过Centricon将级分浓缩，并在用含有150 mM NaCl的50 mM Tris-Cl (pH=7.5)平衡的Sephadex G200 (2 × 20 cm)柱上进行色谱。将纯化的MMP9原液在-80℃贮存，并使用必需量的酶原形式进行激活。用在含有150 mM NaCl，10 mM CaCl₂和0.05% Brij35 (MMP测定缓冲液)的50 mM Tris-Cl (pH=7.5)中的1mM乙酸氨基苯基汞 (APMA, ICN Pharmaceuticals)将MMP9原于37℃激活1小时，通过用MMP测定缓冲液充分透析除去APMA。在使用前将激活的MMP9在-80℃冷冻贮存。

测定MMP9

然后使用激活的MMP-9 (82 kDa)来筛选化合物。在此项研究的所有MMP测定中，使用浓度为25 μM的荧光肽，2-N-甲基氨基苯甲酸 (Nma)-Gly-Pro-Gln-Gly-Leu-Ala-Gly-Gln-Lys-N^ε-(2,4-二硝基苯基) (Dnp)-NH₂ (Peptide Institute, Osaka, Japan)作为唯一的底物。底物的贮备液是在100% DMSO中以1.0 mM的浓度制备的。测定是在MMP测定缓冲液中进行的。将该反应混合物以一式两份的方式加到96孔微量滴定板的适当孔中，并在37℃预培养30分钟。通过加入0.5

nM激活的MMP9来开始反应。各抑制剂的贮备液是通过溶解在100% DMSO中制得的。将抑制剂加到由贮备液制备的用100% DMSO稀释的溶液的测定混合物中。向对照中加入等体积的DMSO。DMSO在抑制剂和底物溶液中的终浓度为5.0%。参与355 nm的激发波长，在460 nm监测荧光的增强。选择在曲线的直线部分上的时间点来确定活性。抑制结果以将在对照反应中的活性抑制50%的抑制剂浓度(IC₅₀)表示。

还可以在例如体内肿瘤转移模型中证实式I化合物的抗肿瘤作用，使用EGFP转染的HT1080细胞测定转移到静脉内注射肿瘤细胞的裸鼠肺中的肿瘤细胞的荧光强度，或者使用B16-F10黑素瘤细胞在将肿瘤细胞静脉注射到BDF1小鼠中后测定肺肿瘤结节。

EGFP转染的HT1080细胞：向裸鼠的尾静脉内注射肿瘤细胞的悬浮液[2 × 10⁶个细胞/0.1 ml PBS (磷酸盐缓冲盐水)]。从在第一天(第0天)注射细胞的时间开始计起，在-1小时和+5小时给动物口服施用化合物。之后每天对动物给药两次，第一次是在上午9-10:30，第二次在下午5:30-7:00。化合物是作为在1%羧甲基纤维素(Wako, Japan)中的悬浮液以60 mg/kg的剂量每天给药2次。给对照组仅施用载体。在第17天，将小鼠处死后，从其中取出肺。将取出的肺组织切成直径约为2-3 mm的片，然后在微型离心管中将约100 mg组织悬浮在0.2 ml PBS中，然后轻微均化并离心。在室温将细胞用1 ml裂解试剂(150 mM NH₄Cl, 0.1 mM EDTA-4 Na, 10mM KHCO₃ pH7.4)洗涤3次以裂解红细胞，用1 ml PBS洗涤2次。最后一次洗涤后，用0.5 ml 1%三硝基甲苯的PBS溶液将细胞裂解。以15000 rpm离心5分钟后，将0.23 ml上清液转移到96-孔板的孔中。使用荧光平板读数器(Cytoflour II) (激发波长和发射波长分别为485和530 nm)测定荧光强度。使用肺湿重将所得荧光规一成每只肺的值。在该试验中，与仅施用载体相比，实施例68的化合物使得荧光下降了74%。

B16-F10黑素瘤实验转移模型是按照Fidler的方法研究的。通过胰蛋白酶作用收获细胞，用含有血清的培养基洗涤一次，用冷的PBS洗涤3次，然后保持在冰上。向小鼠的尾静脉内注射肿瘤细胞的悬浮液(2

$\times 10^5$ 个细胞/0.1 ml PBS)。从在前两天(第0、1天)注射细胞的时间开始计起,在-1小时、+5小时、23小时和29小时给动物口服施用化合物。之后每天在早晨对动物给药一次。化合物是作为在1%羧甲基纤维素(Wako, Japan)中的悬浮液以120 mg/kg/次的剂量施用。给对照组仅施用载体。在第14天,将小鼠处死后,从其中取出肺,用布安氏液(2%苦味酸在蒸馏水中的溶液:10%甲醛中性缓冲液:乙酸 = 15:5:1)固定后,人工计数肿瘤节结的数目。在该测试中,与仅施用载体相比,实施例68的化合物使得肿瘤节结的数目减少了74%。

本发明化合物的抗肿瘤作用可例如这样测定:按照本领域众所周知的方法,测定与安慰剂治疗的小鼠相比,在Balb/c无胸腺治疗小鼠中皮下植入的人肿瘤的生长。示例性肿瘤有例如雌激素依赖性人乳腺癌BT20和MCF7、人膀胱癌T24、人结肠癌Colo 205、人肺腺癌A549和人卵巢癌NIH-OVCAR3。

对肿瘤血管生成的作用可例如按照Galardy等人在Cancer Res. 54, 4715 (1994)中描述的方法,在植入了Walker 256癌(在小丸中)以刺激从边缘血管再生血管的大鼠中来确定。

式I化合物抑制基质降解,因此非常适于治疗对抑制酶MT1-MMP和MMP2活性有反应的疾病。可特别提及的有骨质疏松,以及在其病程中破骨细胞造成的骨吸收起部分作用的其它疾病例如肿瘤诱导的高钙血、佩吉特氏病或治疗骨转移,和关节与骨中的炎性过程以及软骨组织中的变性过程。特别是,式I化合物可通过抑制肿瘤生长、肿瘤转移、肿瘤进展或侵袭和/或肿瘤血管生成而用于治疗对抑制酶MT1-MMP和MMP2活性有反应的良性或恶性肿瘤,例如乳腺癌、肺癌、膀胱癌、结肠癌、卵巢癌、脑癌、和皮肤癌。它们能引起肿瘤退化或阻止微小转移瘤的生长。

可用本发明化合物治疗的其它病症包括类风湿性关节炎、骨关节炎、支气管疾病(例如通过抑制弹性蛋白降解来治疗哮喘)、动脉粥样硬化疾病(通过例如抑制动脉粥样硬化斑的破裂)、以及急性冠状综合征、心脏病发作(心脏缺血)、中风(脑缺血)、血管成形术后的再狭

窄、和血管溃疡、扩张与动脉瘤。可用本发明化合物治疗的其它病症有其中发生髓磷脂破坏或损失的神经系统的炎性脱髓鞘疾病(例如多发性硬化)、视神经炎、视神经脊髓炎(德维克氏病)、弥散性和过渡性硬化(谢耳德氏病)、和急性传播性脑脊髓炎,以及脱髓鞘周围神经病例如运动原缺损的Landry-Guillain-Barre-Strohl综合征;以及组织溃疡(例如表皮和胃溃疡)、异常伤口愈合和牙周疾病。子宫内膜异位、脓毒性休克、炎性肠病、局限性回肠炎等也可以用式I化合物治疗。

本发明化合物的眼部应用包括治疗眼睛炎症、角膜溃疡、翼状胬肉、角膜炎、圆锥形角膜、开角型青光眼、视网膜病、以及其与屈光手术(激光或切口)联合使用来减小不利作用。

据报道,一些金属蛋白酶抑制剂还能抑制肿瘤坏死因子(TNF)例如作为炎症重要介体的TNF- α 。因此,本发明化合物是哺乳动物的可能抗炎剂。

本发明化合物对动脉粥样硬化病症的作用可按照Sukhova等人在Circulation 90, 1404 (1994)中描述的方法,使用得自喂养胆固醇的兔子的含有激活基质金属蛋白酶的动脉粥样硬化斑块来评估。对兔子动脉粥样硬化斑中的基质金属蛋白酶活性的抑制作用可按照Galis等人在J. Clin. Invest. 94, 2493 (1994)中描述的方法通过在原位的酶谱法来确定,并且是动脉粥样硬化斑块破裂的指征。

对血管动脉瘤的作用,例如抑制动脉瘤形成可在实验模型例如Apo-E转基因小鼠和/或LDL受体剔除小鼠中来确定。腹部主动脉瘤是有破裂的生命危险的慢性变性病症。式I化合物可抑制动脉瘤发展。

对再狭窄和血管改变的作用可在大鼠膨胀颈动脉模型中来评估。

对神经系统脱髓鞘疾病例如多发性硬化的作用可按照Gijbels等人在J. Clin. Invest. 94, 2177 (1994)中描述的方法,通过测定小鼠中实验自身免疫性脑脊髓炎的反转来评估。

本发明尤其涉及式I化合物、其可药用前药衍生物、及其可药用盐,其中:

R¹是氢、低级烷基；

单环或二环碳环芳基，所述碳环芳基未取代或被下述基团单取代、二取代或三取代：低级烷基，低级烷氧基，羟基，卤素，氰基，三氟甲基，未取代或被低级烷氧基、低级烷基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基或低级亚烷二氧基取代的苯氧基或苯基；

单环或二环杂环芳基，所述杂环芳基未取代或者被一个、两个或更多个相同或不同的选自下列的取代基取代：游离、醚化和酯化的羟基；巯基，低级烷硫基，取代和未取代的苯硫基，卤素，呈甲酰基和酮基以及相应的缩醛或缩酮形式的氧代基，叠氮基，硝基，伯、仲和叔氨基，酰基氨基，二酰基氨基，和未修饰或用官能团修饰的磺基；游离和用官能团修饰的羧基，氨基甲酰基，脲基，胍基和氰基；

碳环芳基-低级烷基，所述基团未取代或在碳环部分中被下述基团单取代、二取代或三取代：低级烷基，低级烷氧基，羟基，卤素，氰基，三氟甲基，未取代或被低级烷氧基、低级烷基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基或低级亚烷二氧基取代的苯氧基或苯基；

取代或未取代的杂环基-低级烷基，所述基团未取代或在杂环部分中被一个、两个或更多个相同或不同的选自下列的取代基取代：游离、醚化和酯化的羟基；巯基，低级烷硫基，取代和未取代的苯硫基，卤素，呈甲酰基和酮基以及相应的缩醛或缩酮形式的氧代基，叠氮基，硝基，伯、仲和叔氨基，酰基氨基，二酰基氨基，和未修饰或用官能团修饰的磺基；游离和用官能团修饰的羧基，氨基甲酰基，脲基，胍基和氰基；

未取代或被低级烷基取代的C₃-C₇-环烷基；

未取代或被低级烷基取代的C₃-C₇-环烷基-低级烷基；

羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、低级烷基-(巯基、亚磺酰基或磺酰基)-低级烷基、氨基-低级烷基或一-或二-低级烷基氨基-低级烷基；

R²是氢或低级烷基；

R³是未取代或被低级烷基取代的C₃-C₇-环烷基；

碳环芳基，所述碳环芳基未取代或被下述基团单取代、二取代或三取代：低级烷基，低级烷氧基，羟基，卤素，氰基，三氟甲基，未取代或被低级烷氧基、低级烷基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基或低级亚烷二氧基取代的苯氧基或苯基；

杂环芳基，所述杂环芳基未取代或者被一个、两个或更多个相同或不同的选自下列的取代基取代：游离、醚化和酯化的羟基；巯基，低级烷硫基，取代和未取代的苯硫基，卤素，呈甲酰基和酮基以及相应的缩醛或缩酮形式的氧代基，叠氮基，硝基，伯、仲和叔氨基，酰基氨基，二酰基氨基，和未修饰或用官能团修饰的磺基；游离和用官能团修饰的羧基，氨基甲酰基，脲基，胍基和氰基；

杂环基，所述杂环基未取代或者被一个、两个或更多个相同或不同的选自下列的取代基取代：游离、醚化和酯化的羟基；巯基，低级烷硫基，取代和未取代的苯硫基，卤素，呈甲酰基和酮基以及相应的缩醛或缩酮形式的氧代基，叠氮基，硝基，伯、仲和叔氨基，酰基氨基，二酰基氨基，和未修饰或用官能团修饰的磺基；游离和用官能团修饰的羧基，氨基甲酰基，脲基，胍基和氰基；
或低级烷基；

A是未取代或被低级烷基取代的 C_1-C_3 亚烷基；

q是1-5；

R是 C_2-C_7 -烷基，所述烷基被下述基团单取代、二取代或三取代：卤素，硝基，低级酰氧基，三氟甲氧基，氰基， C_3-C_5 -环烷基，或包含一个或两个选自O、S和N的杂原子、未取代或被低级烷基取代的 C_3-C_6 -杂芳基；或

C_3-C_7 -链烯基或 C_3-C_7 -炔基，所述链烯基或炔基分别未取代或被下述基团单取代、二取代或三取代：卤素，硝基，低级酰氧基，三氟甲氧基，氰基， C_3-C_5 -环烷基，或包含一个或两个选自O、S和N的杂原子、未取代或被低级烷基取代的 C_3-C_6 -杂芳基。

定义如下的式I化合物、其可药用前药衍生物、及其可药用盐是优选的，其中

R^1 是氢、取代或未取代的芳基、低级烷基、取代或未取代的碳环芳基-低级烷基、取代或未取代的杂环-低级烷基、取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基、取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基-低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、低级烷基-(硫基、亚磺酰基或磺酰基)-低级烷基、氨基-低级烷基或一-或二-低级烷基氨基-低级烷基;

R^2 是氢或低级烷基;

R^3 是取代或未取代的 C_3-C_7 -环烷基、取代或未取代的碳环芳基、取代或未取代的杂环芳基、或低级烷基;

A是未取代或被低级烷基取代的 C_1-C_3 亚烷基;

q是1-5;

R是 C_2-C_7 -烷基, 所述烷基被下述基团单取代、二取代或三取代: 卤素、硝基、低级酰氧基、三氟甲氧基或氰基; C_3-C_7 -链烯基或 C_3-C_7 -炔基, 所述链烯基或炔基分别未取代或被下述基团单取代、二取代或三取代: 卤素、硝基、低级酰氧基、三氟甲氧基或氰基。

此外, 定义如下的式I化合物、其可药用前药衍生物、及其可药用盐是优选的, 其中

R_1 是氢、低级烷基, 或

碳环芳基-低级烷基, 所述基团未取代或在碳环部分中被下述基团单取代、二取代或三取代: 低级烷基, 低级烷氧基, 羟基, 卤素, 氰基, 三氟甲基, 未取代或被低级烷氧基、低级烷基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基或低级亚烷二氧基取代的苯氧基或苯基;

R_2 是氢或低级烷基;

R_3 是未取代或被低级烷基取代的 C_3-C_7 -环烷基,

碳环芳基, 所述碳环芳基未取代或被下述基团单取代、二取代或三取代: 低级烷基, 低级烷氧基, 羟基, 二-低级烷基氨基, 卤素, 氰基, 三氟甲基, 苯氧基三唑基, 咪唑基, 吗啉基, 吡咯烷基, 哌啶基, 四唑基, 吡咯基, 呋喃基, 噻吩基, 吗啉基低级烷基, 喹啉基低级烷基, 咪唑基低级烷基, 和三唑基低级烷基, 或未取代或被低级烷氧基、低级烷基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基或低级亚烷二氧基取

代的苯基；

杂环芳基，所述杂环芳基未取代或者被一个、两个或更多个相同或不同的选自下列的取代基取代：游离、醚化和酯化的羟基；巯基，低级烷硫基，取代和未取代的苯硫基，卤素，呈甲酰基和酮基以及相应的缩醛或缩酮形式的氧代基，叠氮基，硝基，伯、仲和叔氨基，酰基氨基，二酰基氨基，和未修饰或用官能团修饰的磺基；游离和用官能团修饰的羧基，氨基甲酰基，脲基，胍基和氰基；

杂环基，所述杂环基未取代或者被一个、两个或更多个相同或不同的选自下列的取代基取代：游离、醚化和酯化的羟基；巯基，低级烷硫基，取代和未取代的苯硫基，卤素，呈甲酰基和酮基以及相应的缩醛或缩酮形式的氧代基，叠氮基，硝基，伯、仲和叔氨基，酰基氨基，二酰基氨基，和未修饰或用官能团修饰的磺基；游离和用官能团修饰的羧基，氨基甲酰基，脲基，胍基和氰基；或

低级烷基；

A是未取代或被低级烷基取代的 C_1-C_3 亚烷基；

q是1或2；

R是 C_2-C_7 -烷基，所述烷基被下述基团单取代、二取代或三取代：卤素，硝基，低级酰氧基，三氟甲氧基，氰基， C_3-C_5 -环烷基，或包含一个或两个选自O、S和N的杂原子、未取代或被低级烷基取代的 C_3-C_6 -杂芳基；或

C_3-C_7 -链烯基或 C_3-C_7 -炔基，所述链烯基或炔基分别未取代或被下述基团单取代、二取代或三取代：卤素，硝基，低级酰氧基，三氟甲氧基，氰基， C_3-C_5 -环烷基，或包含一个或两个选自O、S和N的杂原子、未取代或被低级烷基取代的 C_3-C_6 -杂芳基。

本发明特别涉及定义如下的式I化合物、其可药用前药衍生物、及其可药用盐，其中

R_1 是氢、低级烷基、或取代或未取代的碳环芳基-低级烷基；

R_2 是氢或低级烷基；

R_3 是取代或未取代的 C_3-C_7 环烷基、取代或未取代的碳环芳基、取代或

未取代的杂环芳基、或低级烷基；

A是未取代或被低级烷基取代的C₁-C₃亚烷基；

q是1或2；

R是C₂-C₇-烷基，所述烷基被下述基团单取代、二取代或三取代：卤素、硝基、低级酰氧基、三氟甲氧基或氰基；C₃-C₇-链烯基或C₃-C₇-炔基，所述链烯基或炔基分别未取代或被下述基团单取代、二取代或三取代：卤素、硝基、低级酰氧基、三氟甲氧基或氰基。

定义如下的式I化合物、其可药用前药衍生物、及其可药用盐是优选的，其中

R₁是氢、低级烷基、或取代或未取代的碳环芳基-低级烷基；

R₂是氢或低级烷基；

R₃是取代或未取代的C₃-C₇环烷基；未取代或被下述基团单取代或二取代的苯基：低级烷基、低级烷氧基、羟基、硝基、氨基、低级烷基氨基、氨基甲酰基、三氟甲基、三氟甲氧基、低级烷硫基、低级酰氧基或卤素；吡啶基、嘧啶基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、噁唑基、噻唑基；或低级烷基；

A是未取代或被低级烷基取代的C₁-C₃亚烷基；

q是1或2；

R是C₂-C₇-烷基，所述烷基被下述基团单取代、二取代或三取代：卤素、硝基、低级酰氧基、三氟甲氧基或氰基；C₃-C₇-链烯基或C₃-C₇-炔基，所述链烯基或炔基分别未取代或被下述基团单取代、二取代或三取代：卤素、硝基、低级酰氧基、三氟甲氧基或氰基。

本发明特别涉及定义如下的式I化合物、其可药用前药衍生物、及其可药用盐，其中

R₁是氢、低级烷基、或苯基-低级烷基；

R₂是氢或低级烷基；

R₃是未取代或被下述基团单取代的苯基：低级烷基、低级烷氧基、羟基、硝基、氨基、低级烷基氨基、氨基甲酰基、三氟甲基、低级烷硫基、或卤素；吡啶基、或低级烷基；

A是未取代或被低级烷基取代的 C_1-C_3 亚烷基;

q是1或2;

R是 C_2-C_7 -烷基, 所述烷基被下述基团单取代、二取代或三取代: 卤素、硝基、低级酰氧基、三氟甲氧基或氰基; 未取代的 C_3-C_7 -链烯基或未取代的 C_3-C_7 -炔基。

定义如下的式I化合物、其可药用前药衍生物、及其可药用盐是特别优选的, 其中

R_1 是氢、低级烷基、或苯基-低级烷基;

R_2 是氢;

R_3 是被低级烷氧基或卤素单取代的苯基; 或低级烷基;

A是 C_1-C_3 亚烷基;

q是1;

R是被卤素单取代或三取代的 C_2-C_7 -烷基; 未取代的 C_3-C_7 -链烯基或未取代的 C_3-C_7 -炔基。

本发明一个优选的实施方案涉及式I化合物、其可药用前药衍生物、及其可药用盐, 其中

R_1 是氢;

R_2 是氢;

R_3 是被低级烷氧基或卤素单取代的苯基;

A是 C_1-C_3 亚烷基;

q是1;

R是其中双键位于末端的未取代的 C_3-C_5 -链烯基; 或其中三键位于末端的未取代的 C_3-C_5 -炔基。

本发明另一个优选的实施方案涉及式I化合物、其可药用前药衍生物、及其可药用盐, 其中

R_1 是氢;

R_2 是氢;

R_3 是被低级烷氧基或卤素单取代的苯基;

A是亚甲基或亚乙基;

q是1;

R是被卤素在末端单取代的直链C₃-C₅-烷基。

定义如下的式I化合物、其可药用前药衍生物、及其可药用盐是非常优选的, 其中

R₁是氢、低级烷基、或苯基-低级烷基;

R₂是氢;

R₃是未取代或被低级烷基取代的C₃-C₇-环烷基;

未取代或被下述基团单取代或二取代的苯基: 低级烷基、低级烷氧基、羟基、硝基、氨基、低级烷基氨基、二低级烷基氨基、氨基甲酰基、三氟甲基、三氟甲氧基、低级烷基硫基、低级酰氧基、卤素、三唑基、咪唑基、吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、四唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吗啉基低级烷基、喹啉基低级烷基、咪唑基低级烷基、三唑基低级烷基;

吡啶基、嘧啶基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、噁唑基、噻唑基, 所述基团分别未取代或被低级烷基或卤素取代;

杂环基, 所述杂环基未取代或被低级烷基取代, 并选自: 哌啶基、吗啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、哌嗪基和四氢吡喃基;

A是亚甲基或亚乙基;

q是1;

R是C₂-C₇-烷基, 所述烷基被下述基团单取代、二取代或三取代: 卤素, 硝基, 低级酰氧基, 三氟甲氧基, 氰基, C₃-C₅-环烷基, 或包含一个或两个选自O、S和N的杂原子、未取代或被低级烷基取代的C₃-C₆-杂芳基; C₃-C₇-链烯基或C₃-C₇-炔基, 所述链烯基或炔基分别未取代或被下述基团单取代、二取代或三取代: 卤素、硝基、低级酰氧基、三氟甲氧基、氰基; C₃-C₅-环烷基, 或包含一个或两个选自O、S和N的杂原子、未取代或被低级烷基取代的C₃-C₆-杂芳基。

定义如下的式I化合物、其可药用前药衍生物、及其可药用盐是更优选的, 其中

R_1 是氢、低级烷基、或苯基低级烷基；

R_2 是氢；

R_3 是未取代或被下述基团单取代或二取代的苯基：低级烷基、低级烷氧基、二低级烷基氨基、卤素、三唑基、咪唑基、吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、四唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吗啉基低级烷基、喹啉基低级烷基、咪唑基低级烷基、三唑基低级烷基；

未取代或被卤素取代的吡啶基；

杂环基，所述杂环基未取代，并选自哌啶基、吗啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、哌嗪基和四氢吡喃基；

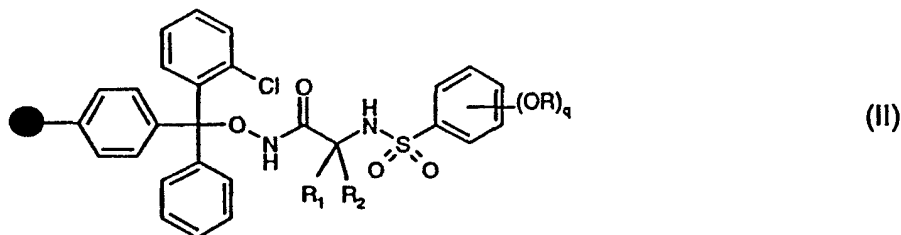
A是亚甲基；

q是1；

R是其中双键位于末端的未取代的 C_3-C_5 -链烯基；其中三键位于末端的未取代的 C_3-C_5 -炔基；或直链 C_3-C_5 -烷基，所述烷基被卤素在末端单取代或三取代，或被呋喃基或环丙基在末端单取代。

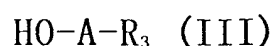
式I化合物、其可药用前药衍生物、及其可药用盐可通过自身已知的方法制得，例如

a) 首先在合适的溶剂例如四氢呋喃中使式II化合物



其中R、q、 R_1 和 R_2 如上文式I化合物中所定义，且黑色圆形平面是指该化合物结合在聚合物树脂上，如果需要的话，该化合物中存在的游离官能团用易于除去的保护基保护，

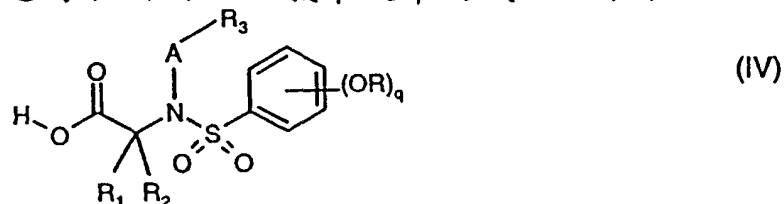
与三苯基膦、结构III所示醇、和偶氮二甲酸二乙酯反应



其中A和 R_3 如上文式I化合物中所定义，如果需要的话，该化合物中存在的游离官能团用易于除去的保护基保护，或者依据潜伏官能团原理游离官能团呈可转化为官能团的形式，

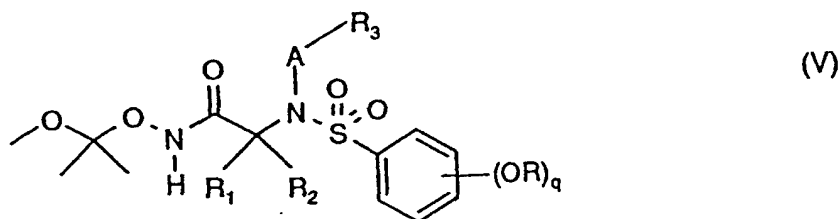
然后通过三氟乙酸在合适的溶剂例如二氯甲烷中进一步反应来将反应产物从聚合物树脂上裂解下来，或

b) 首先将在合适的溶剂例如二氯甲烷中的式IV化合物



其中R、q、A、R₁、R₂和R₃如上文式I化合物中所定义，如果需要的话，该化合物中存在的游离官能团用易于除去的保护基保护，与在二甲基甲酰胺中的草酰氯反应，然后与在水和四氢呋喃的混合物中的羟基胺反应，或

c) 将在合适的溶剂例如乙酸乙酯中的式V化合物



其中R、q、R₁、R₂和R₃如上文式I化合物中所定义，如果需要的话，用易于除去的保护基将该化合物中存在的游离官能团保护，与氯化氢水溶液反应，和

进行完方法a)、b)或c)并且除去存在的保护基之后，如果需要的话将官能团转化成依据式I的最终形式，如果需要的话，为了制备盐，将所得游离形式的式I化合物转化成盐，或者，如果需要的话，为了制备游离形式的化合物，将所得式I化合物的盐转化成游离形式的化合物。

对于其中R₁和R₂同时为氢的式I化合物，方法b)和c)是优选的。

下面更详细地描述上述方法：

为了制备其它式I终产物，式I终产物可含有还可以在原料中用作保护基的取代基。除非从上下文来看是显而易见的，否则在本文中“保护基”仅是易于除去、并且不是特定所需式I终产物的构成部分的基团。

保护基、其引入以及其脱去描述在例如“有机化学中的保护基”，

Plenum Press, London, New York 1973, 和“Methoden der organischen Chemie” [有机化学方法], Houben-Weyl, 4th Edition, Volume 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974 和 in T.W. Greene, “有机合成中的保护基”, John Wiley & Sons, New York 1981. 保护基的特征是其易于脱去, 即不用进行不需要的副反应, 例如可通过溶剂分解、还原、光解或在生理条件下来除去。

保护式II原料中的游离官能团一般不是必需的。如果需要的话, 在式II、III、IV或V化合物的基团R、R₁、R₂或R₃中的游离羧基或氨基可以以保护形式存在。然而, 官能团, 例如特别是离去基团如卤素或甲苯磺酸酯还可以根据潜伏官能团原理以可转化成一个式I官能团的形式存在。因此, 可通过除去保护基将保护的氨基, 例如在基团R中的保护氨基释放出来, 然后按照自身已知的方法经由叠氮化物将该游离氨基转化成卤素。

保护的氨基可以例如呈易于脱去的酰基氨基、芳基甲基氨基、醚化的巯基氨基或2-酰基-低级烷-1-烯-基-氨基的形式。

在相应的酰基氨基中, 酰基是例如下述酸的酰基: 具有例如不超过18个碳原子的有机羧酸, 特别是未取代或被例如卤素或芳基取代的烷羧酸, 或未取代或被例如卤素、低级烷氧基或硝基取代的苯甲酸, 或碳酸半酯的酰基。这样的酰基是例如低级链烷酰基, 例如甲酰基、乙酰基、丙酰基; 卤代低级链烷酰基例如2-卤代乙酰基, 特别是2-氯-乙酰基、2-溴-乙酰基、2-碘-乙酰基、2,2,2-三氟-乙酰基或2,2,2-三氯乙酰基; 未取代或被例如卤素、低级烷氧基或硝基取代的苯甲酰基, 例如苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-甲氧基苯甲酰基或4-硝基苯甲酰基; 或在低级烷基的1位有支链或在1或2位被适当取代的低级烷氧基羰基, 特别是叔低级烷氧基羰基例如叔丁氧基羰基; 具有一个或两个芳基的芳基甲氧基羰基, 所述芳基优选是未取代或被例如下述基团单取代或多取代的苯基: 低级烷基, 特别是叔低级烷基例如叔丁基, 低级烷氧基例如甲氧基, 羟基、卤素例如氯、和/或硝基, 这样的酰基是例如未取代或取代的羰基例如4-硝基-苄氧基羰基, 或未取代或

取代的二苯基甲氧基羰基例如二苯甲氧基羰基或二-(4-甲氧基苯基)甲氧基羰基；其中芳酰基优选是未取代或被例如卤素如溴取代的苯甲酰基的芳酰基甲氧基羰基，例如苯甲酰氧基羰基；2-卤代-低级烷氧基羰基，例如2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-溴乙氧基羰基或2-碘乙氧基羰基；或2-(三取代的甲硅烷基)-乙氧基羰基，其中取代基分别独立地为脂族、芳脂族、脂环族或芳族烃基，所述烃基具有不超过15个碳原子，并且未取代或者被例如低级烷基、低级烷氧基、芳基、卤素或硝基取代，例如相应的未取代或取代的低级烷基、苯基-低级烷基、环烷基或苯基，这样的酰基是例如2-三-低级烷基甲硅烷基乙氧基羰基例如2-三甲基甲硅烷基-乙氧基羰基或2-(二正丁基甲基-甲硅烷基)-乙氧基羰基，或2-三芳基甲硅烷基乙氧基羰基例如2-三苯基甲硅烷基乙氧基羰基。

在作为一-、二-或特别是三芳基甲基氨基的芳基甲基氨基中，芳基特别是取代或未取代的苯基。这样的基团是例如苄基氨基、二苯基甲基氨基、和特别是三苯基甲基氨基。

在用醚化硫基保护的氨基中，醚化硫基特别是芳硫基或芳基-低级烷硫基，其中芳基特别是未取代或被例如下述基团取代的苯基：低级烷基例如甲基或叔丁基，低级烷氧基例如甲氧基，卤素例如氯，和/或硝基。相应的氨基保护基是例如4-硝基苯硫基。

在可用作氨基保护基的2-酰基-低级链-1-烯-1-基中，酰基是例如低级烷羧酸的相应酰基；苯甲酸的相应酰基，所述苯甲酸未取代或者被下述基团取代：低级烷基例如甲基或叔丁基，低级烷氧基例如甲氧基，卤素例如氯，和/或硝基；或特别是碳酸半酯例如碳酸低级烷基半酯的相应酰基。相应的保护基特别是1-低级链烷酰基-丙-1-烯-2-基例如1-乙酰基-丙-1-烯-2-基，或1-低级烷氧基羰基-丙-1-烯-2-基例如1-乙氧基羰基-丙-1-烯-2-基。

优选的氨基保护基是碳酸半酯的酰基，特别是叔丁氧基羰基，未取代或如上所述被取代的苄氧基羰基，例如4-硝基-苄氧基羰基、或二苯基甲氧基羰基，或2-卤代低级烷氧基羰基例如2,2,2-三氯乙氧基羰基

基，以及三苯甲基或甲酰基。

优选的保护的羧基是例如叔丁氧基羰基、未取代或取代的苄氧基羰基或二苯基甲氧基羰基、或2-三甲基甲硅烷基-乙氧基羰基。

式II衍生物与式III醇之间的反应可在合适的惰性溶剂中进行。然而，如果可能的话，根据式III醇的物理性质，该反应还可以在不使用外来溶剂的情况下进行，并且式III醇以过量使用，例如以100倍当量使用，即用作反应物，又用作溶剂。该反应在振摇或搅拌条件下于氩或氮气气氛下进行。根据特定反应物的性质，该反应可在0℃ - 90℃、优选+20℃ - +60℃温度、例如在室温或50℃温度下进行。该反应任选在高压管中进行。进行例如12和24小时后，可再加入三苯基膦、偶氮二甲酸二乙酯以及式III醇。过滤出第一个反应步骤的产物，并用四氢呋喃、醇例如2-丙醇、和二氯甲烷洗涤。通过在二氯甲烷中用三氟乙酸于20℃ - 50℃温度例如室温或30℃温度下处理15 - 30分钟来将产物从聚合物树脂上裂解下来。

式V化合物的裂解反应可在合适的惰性溶剂例如乙酸乙酯或四氢呋喃中进行。当溶剂水也是试剂时，根据式V化合物的溶解度，溶剂还可以是纯水或水与另一溶剂的混合物。该反应通常在室温进行，但是根据式V化合物的反应性，也可以在0℃ - 100℃进行。该裂解反应通常是用氯化氢水溶液进行，但是也可以使用布忍司特酸和路易斯酸，例如溴化氢、稀硫酸、对甲苯磺酸、三氟化硼、或金属阳离子。

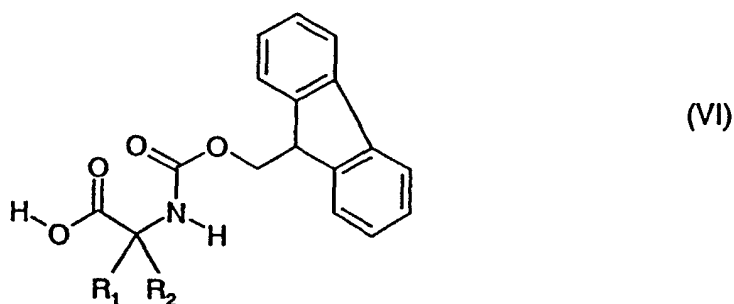
不是所需式I终产物的构成部分的保护基可通过自身已知的方法除去，例如通过溶剂解，特别是水解、醇解或酸解，或通过还原、特别是氢解或还原，如果需要的话分步进行或同时进行。可在将产物从聚合物树脂上裂解下来之前、之后或同时除去保护基。

根据保护基的性质，按照自身已知的方法，以不同方式，优选通过溶剂解或还原将保护的氨基释放出来。2-卤代-低级烷氧基羰基氨基（如果适当的话在将2-溴低级烷氧基羰基氨基转化成2-碘-低级烷氧基羰基氨基之后）、芳酰基甲氧基羰基氨基或4-硝基苄氧基羰基氨基可例如通过在适当羧酸例如乙酸水溶液存在下用还原剂例如锌处理来脱

去。芳酰基甲氧基羰基氨基还可以通过用亲核试剂，优选成盐试剂例如苯硫酚钠处理来脱去，4-硝基-苄氧基羰基氨基还可以通过用碱金属连二亚硫酸盐例如连二亚硫酸钠处理来脱去。取代或未取代的二苯基甲氧基羰基氨基、叔低级烷氧基羰基氨基或2-三取代的甲硅烷基乙氧基羰基氨基可通过用合适的酸例如甲酸或三氟乙酸处理来脱去，取代或未取代的苄氧基羰基氨基可通过例如氢解，即通过在适当氢化催化剂例如钨催化剂存在下用氢处理来脱去，三芳基甲基氨基或甲酰基氨基可通过例如用酸，例如无机酸如盐酸，或有机酸例如甲酸、乙酸或三氟乙酸处理，如果需要的话在水存在下用所述酸处理来脱去，被有机甲硅烷基保护的氨基可通过例如水解或醇解来释放。被2-卤代乙酰基例如2-氯乙酰基保护的氨基可这样释放出来：在碱存在下用硫脲处理，或用脲的硫醇盐例如碱金属硫醇盐处理，然后将所形成的缩合产物溶剂解例如醇解或水解。被2-取代的甲硅烷基乙氧基羰基保护的氨基还可以通过用能提供氟阴离子的氢氟酸处理来转化成游离氨基。

式II原理可如下所述制得：

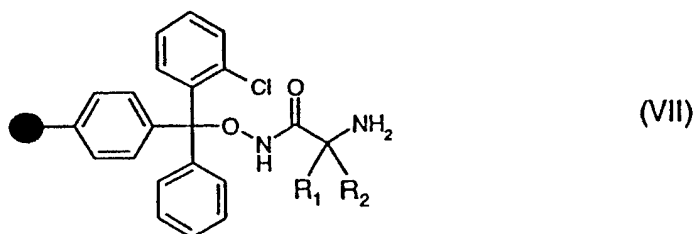
在第一个步骤中，首先将式VI化合物



其中 R_1 和 R_2 如上文式I化合物中所定义，

与偶联剂例如O-(1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基脲-四氟硼酸盐(TPTU)、O-(3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)-N,N,N',N'-四甲基脲-四氟硼酸盐(TDBTU)或O-(1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-N,N,N',N'-二(四亚甲基)脲-六氟磷酸盐在二甲基乙酰胺和适当胺例如N-乙基二异丙基胺存在下、在合适的溶剂例如二氯甲烷中反应，然后在室温与氨基氧基-2-氯三苯甲基聚苯乙烯树脂反应。

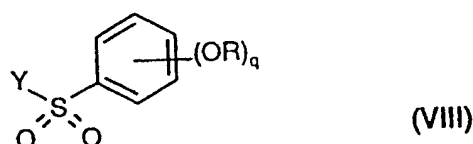
分离出树脂，并与新制备的二氯甲烷/哌啶溶液振摇2或3次、15-60分钟例如30分钟，以获得式VII化合物



其中黑色圆形平面是指该化合物结合在聚合物树脂上，且 R_1 和 R_2 如上文式I化合物中所定义。

如果 R_1 和 R_2 都是氢，则第一个步骤优选如下所述进行：在1-羟基苯并三唑水合物和1,3-二异丙基碳二亚胺存在下，将氨基氧基-2-氯三苯甲基聚苯乙烯树脂与其中 R_1 和 R_2 都是氢的式VI化合物在合适的溶剂例如二氯甲烷中混合，然后在室温用N-乙基二异丙基胺处理所得混合物。分离出所得树脂，并与新制备的二氯甲烷/哌啶溶液振摇2次、15-45分钟例如20分钟，以获得式VII化合物，其中黑色圆形平面是指该化合物结合在聚合物树脂上，且 R_1 和 R_2 都是氢。

在第二个步骤中，任选在4-二甲基氨基吡啶与适当胺例如N-乙基二异丙基胺存在下，在适当溶剂例如二氯甲烷中，将式VII化合物与式VIII化合物反应



其中 R 和 q 如上文式I化合物中所定义，且 Y 是合适的离去基团，优选卤素例如氯、溴或碘。

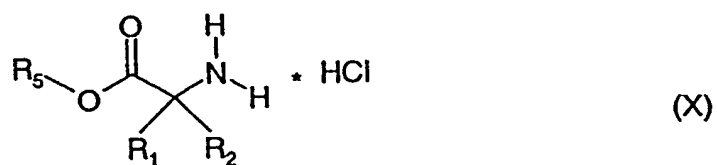
式V原料可如下所述制得：

在第一个步骤中，在合适的溶剂例如二氯甲烷中，在 -10°C - $+15^{\circ}\text{C}$

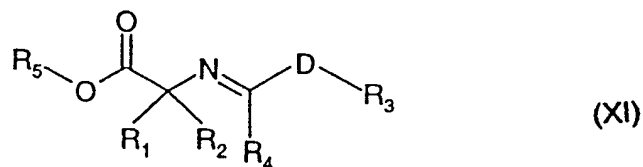
℃、优选0℃ - +5℃温度下，在三乙胺或另一适当胺与MgSO₄存在下，将式IX化合物



其中R₃如上文式I化合物中所定义，R₄是氢或低级烷基，且D是未取代或被低级烷基取代的C₁-C₂亚烷基，与式X化合物反应

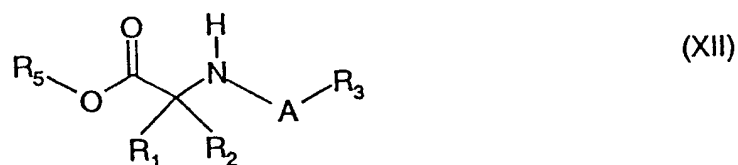


其中R₁和R₂如上文式I化合物中所定义，且R₅是甲基或乙基，以获得式XI化合物



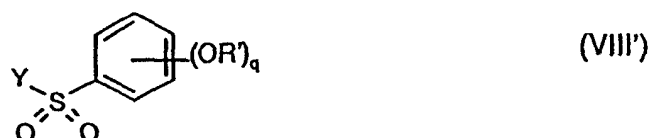
其中R₁、R₂和R₃如上文式I化合物中所定义，R₄是氢或低级烷基，R₅是甲基或乙基，且D是C₁-C₂亚烷基。

在第二个步骤中，将式XI化合物与硼氢化钠在适当溶剂例如四氢呋喃和甲醇的混合物中于-15℃ - 5℃、优选-10℃ - 0℃温度下反应或者与另一供氢试剂反应，以生成式XII化合物

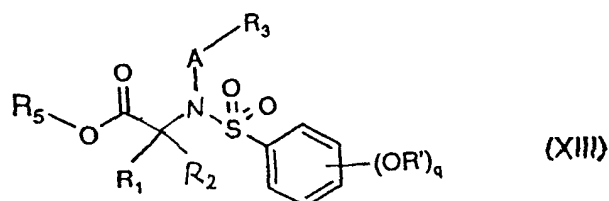


其中R₁、R₂和R₃如上文式I化合物中所定义，且R₅是甲基或乙基。

在第三个步骤中，在合适的溶剂例如二氯甲烷中，在适当胺例如三乙胺存在下，将式XII化合物与式VIII'化合物反应



其中R'是氢，q如上文式I化合物中所定义，且Y是适当离去基团，优选卤素例如氯、溴或碘，
以获得式XIII化合物



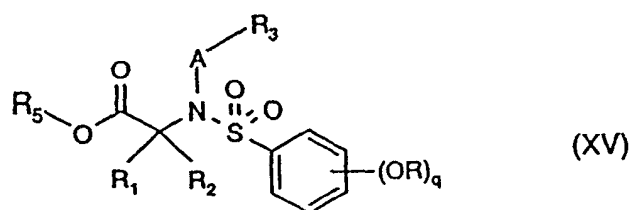
其中R'是氢，q、A、R₁、R₂和R₃如上文式I化合物中所定义，R₅是甲基或乙基。其中R'是氢的式VIII'化合物可通过将羟基苯磺酸钠盐与亚硫酸氯在二甲基甲酰胺或另一适当溶剂中于60℃ - 70℃、优选65℃温度下反应来制得。

在第四个步骤中，在室温、K₂CO₃存在下，在合适的溶剂例如二甲基甲酰胺中，将式XIII化合物与式XIV化合物反应



其中R如上文式I化合物中所定义，且Y是合适的离去基团，优选卤素例如氯、溴或碘，

以获得式XV化合物

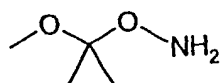


其中R、q、A、R₁、R₂和R₃如上文式I化合物中所定义，且R₅是甲基或乙基。

在第五个步骤中，在合适的溶剂或溶剂混合物中，将式XV化合物与碱金属氢氧化物例如LiOH反应，以生成其中R、q、A、R₁、R₂和R₃如上文式I化合物中所定义的式IV化合物。

在第六个步骤中，在1-羟基苯并三唑存在下，在适当溶剂例如二甲基甲酰胺中，在-5℃ - +10℃、优选0℃ - 5℃温度下，将式IV化合

物与式XVI化合物



(XVI)

以及碳二亚胺例如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺反应，以生成其中R、q、A、R₁、R₂和R₃如上文式I化合物中所定义的式IV化合物。

在与上述式XIII化合物反应之前，还可以将式VIII'化合物与式XIV化合物反应。

一般方法条件:

可通过上述方法获得、并具有成盐特征的游离形式的式I化合物可按照自身已知的方法转化成其盐，例如下述方法：用酸或其适当衍生物处理，例如向溶于适当溶剂例如醚如环状醚、特别是二氧杂环己烷和尤其是四氢吡喃内的式I化合物中加入酸。用例如碱如氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐处理具有酸基例如游离羧基的式I化合物来成盐。

可通过已知方法将依据本发明获得的异构体混合物分离成单一异构体，例如，外消旋体可通过下述方法分离：用旋光纯成盐试剂形成盐，并通过例如分步结晶分离由此获得的非对映异构体混合物。

上述反应可在下述条件下进行：在已知反应条件下，不在或通常在溶剂或稀释剂，优选对于所用试剂呈惰性并能溶剂所用试剂的稀释剂存在下，不在或在催化剂、缩合剂（例如五氧化磷）或中和剂例如碱、特别是含氮碱例如三乙胺存在下（根据反应和/或反应物的性质），在低温、常温或高温下，例如在约-80℃ - 约200℃、优选约-20℃ - 约150℃，例如在所用溶剂的沸点温度下或在室温，在常压或封闭的容器中，如果适当的话在压力下，和/或在惰性气氛下例如氮气氛下。

在每一实例中具体指出的反应条件是优选的。

溶剂和稀释剂是例如水，醇例如低级烷基醇例如甲醇、乙醇、丙

醇或特别是丁醇，二醇例如乙二醇，三醇例如甘油，或芳基醇例如苯酚，酸的酰胺例如羧酸的酰胺例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮(DMPU)，羧酸，特别是甲酸或乙酸，无机酸的酰胺例如六甲基磷酸三酰胺，醚，例如环状醚如四氢呋喃或二氧杂环己烷，或开链醚例如乙醚或乙二醇二甲醚，卤代烃，例如卤代低级烷烃例如二氯甲烷或氯仿，酮例如丙酮，腈例如乙腈，酸酐例如乙酸酐，酯例如乙酸乙酯，二烷亚砷例如二甲亚砷，含氮杂环化合物例如吡啶，烃例如低级烷烃如庚烷，或芳族化合物例如苯、甲苯或二甲苯，或这些溶剂的混合物，对于上述反应可依据具体情况选择合适的溶剂。

使用常规方法来对可获得的式I化合物或其盐进行后处理，例如将过量试剂溶剂解；重结晶；色谱法，例如分配色谱法、离子色谱法或凝胶色谱法，特别是制备高亚液相色谱法；在无机与有机溶剂相之间分配；一次或多次提取，特别是在酸化或提高碱性或盐含量之后提取；干燥吸湿性盐；蒸煮；过滤；洗涤；溶解；蒸发(如果需要的话真空蒸发或在高度真空下蒸发)；蒸馏；结晶，例如结晶油形式的化合物或从母液中结晶，还可以加入终产物的晶种来结晶产物；或上述两种或更多种后处理步骤的组合，所述后处理步骤还可以重复使用。

原料与中间体可以以纯形式使用，例如在如上所述的后处理之后使用，以部分纯的形式使用，或例如以粗产物的形式直接使用。

由于游离形式与盐形式的式I化合物之间有紧密联系，所以上述和下述游离形式的化合物及其盐应当适当方便地理解，并且如果化合物含有成盐基团，还是指相应的盐或游离形式的化合物。

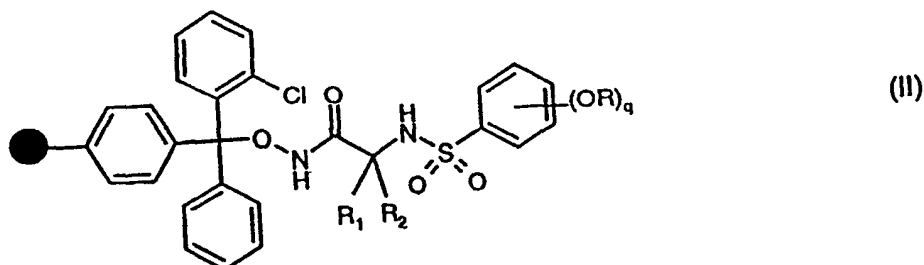
包括其盐在内的本发明化合物还可以以水合物形式获得，或者其晶体可包含例如用于结晶的溶剂。

在本发明方法中优选使用上述特别有价值的能用于制得式I新化合物的原料。

本发明还涉及其中使用在任意步骤作为中间体获得的化合物作为原料，并实施省略步骤，或者其中原料是在反应条件下形成的，或原

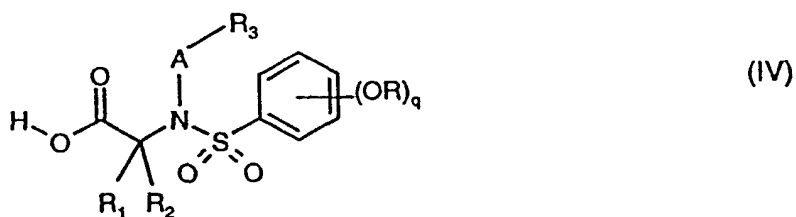
料以衍生物形式例如其盐形式使用的本发明方法的实施方案。

本发明还涉及可用作制备式I化合物的原料的式II化合物



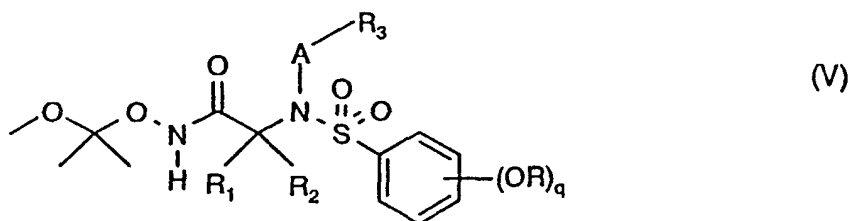
其中R、q、R₁和R₂如上文式I化合物中所定义，且黑色圆形平面是指该化合物结合在聚合物树脂上，如果需要的话，该化合物中存在的游离官能团用易于除去的保护基保护。

本发明还涉及可用作制备式I化合物的原料的式IV化合物



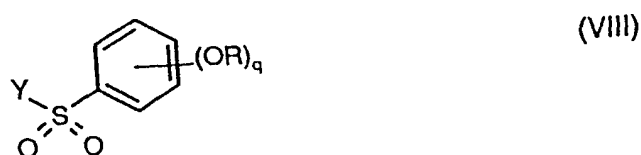
其中R、q、A、R₁、R₂和R₃如上文式I化合物中所定义，如果需要的话，该化合物中存在的游离官能团用易于除去的保护基保护。

本发明还涉及可用作制备式I化合物的原料的式V化合物



其中R、q、A、R₁、R₂和R₃如上文式I化合物中所定义，如果需要的话，该化合物中存在的游离官能团用易于除去的保护基保护。

本发明还涉及可用作制备式I化合物的原料的式VIII化合物反应



其中R如上文式I化合物中所定义，q如上文式I化合物中所定义，且Y

是卤素，如果需要的话，该化合物中存在的游离官能团用易于除去的保护基保护。

本发明还涉及使用本发明化合物和其可药用盐或其药物组合物在哺乳动物中抑制基质降解金属蛋白酶例如溶基质素、明胶酶和巨噬细胞金属弹性蛋白酶，抑制组织基质降解，和治疗本文所述基质降解金属蛋白酶依赖性病症例如炎症、类风湿性关节炎、骨关节炎、以及肿瘤(肿瘤生长、转移、进展或侵袭)、肺病(例如肺气肿)等的方法。肿瘤(癌)包括乳腺癌、肺癌、膀胱癌、结肠癌、前列腺癌和卵巢癌，以及皮肤癌，包括黑素瘤和卡波济氏肉瘤。

此外，本发明涉及治疗与MMP2有关的病症或疾病、尤其是本文所述这类疾病的方法，包括给需要治疗的包括人在内的温血动物施用治疗有效量的选择性MMP2抑制剂或选择性MMP2抑制剂的可药用盐或可药用前药衍生物。

本发明特别涉及治疗与MMP2有关的过度增殖性疾病、尤其是本文所述这类疾病的方法，包括给需要治疗的包括人在内的温血动物施用治疗有效量的选择性MMP2抑制剂或选择性MMP2抑制剂的可药用盐或可药用前药衍生物。

本文所用术语“选择性MMP2抑制剂”是指这样的化合物：通过用本文描述的方法测定，其对于MMP1酶的抑制浓度 IC_{50} 比对于MMP2酶的抑制浓度 IC_{50} 高至少100倍。选择性MMP2抑制剂对于MMP1酶的抑制浓度 IC_{50} 比对于MMP2酶的抑制浓度 IC_{50} 高至少1000倍。更优选地，选择性MMP2抑制剂对于MMP1酶的抑制浓度 IC_{50} 比对于MMP2酶的抑制浓度 IC_{50} 高至少2000倍。本文所用术语“非肽类”是指这样的化合物：其不具有包含脂族胺与羧酸之间的化学键的结构。

此外，本发明涉及治疗与MMP's有关的病症或疾病、尤其是本文所述这类疾病的方法，包括给包括人在内的温血动物施用治疗有效量的式I化合物或其可药用盐或可药用前药衍生物。

本发明特别涉及治疗患有下述疾病的包括人在内的温血动物的方法：过度增殖性疾病，尤其是肿瘤疾病，和特别是对抑制MMP2或MT1-

MMP有反应的过度增殖性疾病，所述方法包括施用治疗有效量的式I化合物或其可药用盐或可药用前药衍生物，或式I化合物在这样的治疗中的应用。

本发明还涉及式I化合物或其可药用盐在包括人在内的温血动物中抑制MMP2或MT1-MMP或抑制MMP2与MT1-MMP中的应用，或在制备用于治疗人体或动物体、特别是用于肿瘤化疗的药物组合物中的应用。

根据动物种类、年龄、个体身体状况、给药方式以及特定临床表现，将有效剂量，例如约0.1-约5 g、优选约0.5-约2 g日剂量的本发明化合物施用给体重约为70 kg的温血动物。

本发明还涉及药物组合物，其中包含有效量、尤其是一种上述疾病治疗有效量的活性组分与可药用载体，所述载体适于局部、经肠例如口服或直肠、或非胃肠道给药，并且可以是无机或有机固体或液体。尤其用于口服给药的有包含活性组分与稀释剂例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘油和/或润滑剂例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸或其盐例如硬脂酸镁或硬脂酸钙和/或聚乙二醇的片剂或明胶胶囊。片剂还可以包含粘合剂例如硅酸镁铝、淀粉例如玉米淀粉、小麦淀粉或大米淀粉、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮，以及如果需要的话淀粉、琼脂、藻酸或其盐例如藻酸钠，和/或泡腾混合物，或吸附剂、染料、矫味剂和甜料。本发明药物活性化合物还可以以非胃肠道给药组合物或输液的形式使用。这样的溶液优选是等渗水溶液或悬浮液，例如可在使用前配制的仅包含活性组分或包含活性组分与载体例如甘露醇的冷冻干燥组合物。药物组合物可灭菌和/或可包含赋形剂例如防腐剂、稳定剂、润湿剂和/或乳化剂、增溶剂、调节渗透压的盐和/或缓冲剂。可根据需要包含其它药物活性物质例如抗生素的本发明药物组合物可通过自身已知的方式制得，例如通过常规混合、制粒、成型、溶解或冷冻干燥操作来制得，并包含约1% - 95%、尤其是约1% - 约20%活性组分。

下述实施例是为了举例说明本发明，而不是限制其范围。温度是以摄氏度给出的。除非另有说明，否则所有蒸发都是在减压条件下、

优选约15 - 100 mmHg (= 20-133 mbar)压力下进行的。终产物、中间体和原料的结构是通过标准分析方法，例如微量分析和光谱特征(例如MS、IR、NMR)。所用的缩写是本领域常用缩写。

所用短语和缩写具有下述含义：

缩写：

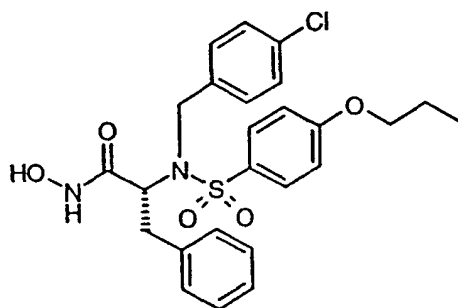
AcOEt	乙酸乙酯
DMA	N, N-二甲基乙酰胺
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砷
ES	电子喷雾
h	小时
HOBT	1-羟基苯并三唑
HPLC	高效液相色谱法
Me	甲基
min	分钟
MS	质谱
NMR	核磁共振
r. t.	室温
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TPTU	O-(1, 2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-N, N, N', N'-四甲基脲-四氟硼酸盐
WSCD	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺

NMR光谱数据所用的缩写

b	宽的
d	双峰
J	偶合常数

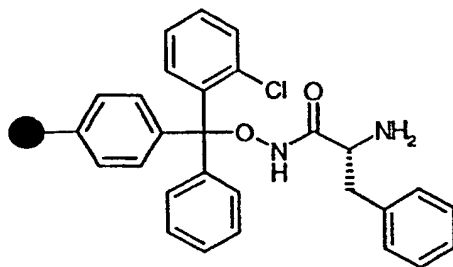
m	多重峰
q	四重峰
s	单峰
t	三重峰
ppm	百万分之一
TMS	四甲基硅烷

参考实施例1:



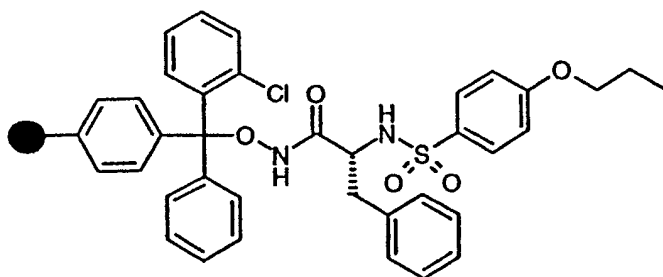
在氩气氛下，向步骤1.2树脂(90 mg, ~ 0.06 mmol)中依次加入在无水THF (0.5 ml)中的三苯基膦(238 mg, 0.91 mmol)和4-氯苄基醇(129 mg, 0.91 mmol)。最后缓慢地加入纯净的偶氮二甲酸二乙酯(0.141 ml, 0.91 mmol)。在50℃振摇15小时后，将该悬浮液过滤，并用THF (2×)洗涤树脂。用新鲜试剂将该反应重复2次。将该浆状液过滤，将树脂用THF (2×)洗涤，交替用2-丙醇和THF (3×)以及二氯甲烷(3×)洗涤。通过用TFA (95%)/二氯甲烷5:95 (v/v)溶液将树脂在30℃处理20分钟来把产物从载体上裂解下来。过滤后，再进行一次类似裂解。将过滤且除去溶剂后所获得的残余物通过制备HPLC纯化，获得了(R)-2-[(4-氯-苄基)-(4-丙氧基苯磺酰基)-氨基]-N-羟基-3-苯基-丙酰胺；MS (ES⁺): 503 (M+H)⁺。

步骤1.1: 聚合物结合的(R)-2-氨基-N-羟基-3-苯基-丙酰胺



向N-(9-苄基甲氧基羰基)-D-苯基丙氨酸(2.09 g, 5.4 mmol)在无水二氯甲烷/DMA 1:1 (20 ml)内的溶液中加入TPTU (1.76 g, 5.94 mmol)和N-乙基二异丙基胺(1.02 ml, 5.94 mmol)。搅拌5分钟后,将该化合物加到氨基氧基2-氯三苯甲基聚苯乙烯树脂(2.8 g, 2.7 mmol; Tetrahedron Lett. 1997, 38, 3311-3314)中,并将所得悬浮液在室温振摇16小时。将该混合物过滤,并交替用DMA和二氯甲烷(3×)洗涤树脂。用新制备的N-(9-苄基甲氧基羰基)-D-苯基-丙氨酸(2.09 g, 5.4 mmol)、TPTU (1.76 g, 5.94 mmol)和N-乙基二异丙基胺(1.02 ml, 5.94 mmol)在二氯甲烷/DMA 1:1 (20 ml)中的混合物重复所述偶联反应。16小时后,将该悬浮液过滤,并将树脂用DMA (2×)洗涤,交替用水和DMA (2×)洗涤,交替用2-丙醇和THF (3×)、THF (2×)和二氯甲烷(3×)洗涤。将由此获得的树脂与新制备的二氯甲烷/哌啶8:2溶液(25 ml)振摇30分钟。过滤后,用新制备的二氯甲烷/哌啶溶液将该操作重复2次。将该悬浮液过滤,将树脂用二氯甲烷(2×)洗涤,交替用2-丙醇和二氯甲烷(2×)洗涤,用二氯甲烷(3×)洗涤,并真空干燥,获得了聚合物结合的(R)-2-氨基-N-羟基-3-苯基-丙酰胺。

步骤1.2: 聚合物结合的(R)-N-羟基-3-苯基-2-(4-丙氧基-苯磺酰基)-丙酰胺



向400 mg (~ 0.33 mmol) 步骤1.1所得树脂中依次加入无水二氯甲烷(2ml)、4-二甲基氨基吡啶(4 mg, 0.033 mmol)、溶于无水二氯甲烷(1 ml)中的4-丙氧基-苯磺酰氯(309.8 mg, 1.32 mmol)、和N-乙基二异丙基-胺(0.28 ml, 1.64 mmol)。在室温振摇15小时后, 将该悬浮液过滤, 并将树脂用二氯甲烷(3×)洗涤, 交替用DMA和水(2×)洗涤, 用0.2M柠檬酸水溶液洗涤, 交替用DMA和水(2×)洗涤, 交替用2-丙醇和THF (3×)洗涤, 并用二氯甲烷(4×)洗涤。将树脂减压干燥, 获得了聚合物结合的(R)-N-羟基-3-苄基-2-(4-丙氧基-苯磺酰基氨基)-丙酰胺。

实施例2-57

按照类似于实施例1的方法制得了下述实施例2-57的异羟肟酸。

实施例	化合物	MS (ES+) (M+H) ⁺
2	(R)-2-{{[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-(4-氟-苄基)-氨基}}-N-羟基-3-甲基-丁酰胺	473
3	(R)-2-{{[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-(3-甲氧基-苄基)-氨基}}-N-羟基-3-甲基-丁酰胺	485
4	(R)-2-{{[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-(4-甲氧基-苄基)-氨基}}-N-羟基-3-甲基-丁酰胺	485
5	(R)-2-{{(4-氯-苄基)-[4-(3-氟-丙氧基)苯磺酰基]-氨基}}-N-羟基-3-甲基-丁酰胺	473
6	(R)-2-{{(4-氟-苄基)-[4-(3-氟-丙氧基)苯磺酰基]-氨基}}-N-羟基-3-甲基-丁酰胺	457
7	(R)-{{[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基]-(3-甲氧基-苄基)-氨基}}-N-羟基-3-甲基-丁酰胺	469
8	(R)-2-{{(4-氯-苄基)-[4-(4-氟-丁氧基)苯磺酰基]-氨基}}-N-羟基-3-甲基-丁酰胺	487

	酰基]-氨基}-N-羟基-3-甲基-丁酰胺	
9	(R)-2-{(4-氟-苄基)-[4-(4-氟-丁氧基)苯磺酰基]-氨基}-N-羟基-3-甲基-丁酰胺	471
10	(R)-2-{{[4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基]}-(3-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羟基-3-甲基-丁酰胺	483
11	(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-氯苄基)-氨基]-N-羟基-3-甲基-丁酰胺	467
12	(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-氟苄基)-氨基]-N-羟基-3-甲基-丁酰胺	451
13	(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(3-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-3-甲基-丁酰胺	463
14	(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-3-甲基-丁酰胺	463
15	(R)-2-{{[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]}-(3-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羟基-丙酰胺	457
16	(R)-2-{{[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]}-(4-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羟基-丙酰胺	457
17	(R)-2-{(4-氯-苄基)-[4-(3-氯-丙氧基)苯磺酰基]-氨基}-N-羟基-丙酰胺	445
18	(R)-2-{(4-氟-苄基)-[4-(3-氯-丙氧基)苯磺酰基]-氨基}-N-羟基-丙酰胺	429
19	(R)-2-{{[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]}-(3-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羟基-丙酰胺	441
20	(R)-2-{(4-氟-苄基)-[4-(4-氟-丁氧基)苯磺酰基]-氨基}-N-羟基-丙酰胺	443
21	(R)-2-{{[4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基]}-(3-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羟基-丙酰胺	455
22	(R)-2-{{[4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基]}-(4-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羟基-丙酰胺	455

23	(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-氯苄基)-氨基]-N-羧基-丙酰胺	439
24	(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(3-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羧基-丙酰胺	435
25	(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羧基-丙酰胺	435
26	(R)-2-[(4-氯-苄基)-[4-(3-氯-丙氧基)苯磺酰基]-氨基]-N-羧基-3-苄基-丙酰胺	537
27	(R)-2-[[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-(4-氯-苄基)-氨基]-N-羧基-3-苄基-丙酰胺	521
28	(R)-2-[[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-(3-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羧基-3-苄基-丙酰胺	533
29	(R)-2-[[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羧基-3-苄基-丙酰胺	533
30	(R)-2-[(4-氟-苄基)-[4-(3-氟-丙氧基)苯磺酰基]-氨基]-N-羧基-3-苄基-丙酰胺	521
31	(R)-2-[(4-氟-苄基)-[4-(3-氟-丙氧基)苯磺酰基]-氨基]-N-羧基-3-苄基-丙酰胺	505
32	(R)-2-[[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基]-(3-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羧基-3-苄基-丙酰胺	517
33	(R)-2-[[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基]-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羧基-3-苄基-丙酰胺	517
34	(R)-2-[(4-氯-苄基)-[4-(4-氟-丁氧基)苯磺酰基]-氨基]-N-羧基-3-苄基-丙酰胺	535
35	(R)-2-[(4-氟-苄基)-[4-(4-氟-丁氧基)苯磺酰基]-氨基]-N-羧基-3-苄基-丙酰胺	519
36	(R)-2-[[4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基]-(3-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羧基-3-苄基-丙酰胺	531
37	(R)-2-[[4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基]-(4-甲	531

	氧基-苄基)-氨基}-N-羟基-3-苄基-丙酰胺	
38	(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-氯苄基)-氨基]-N-羟基-3-苄基-丙酰胺	515
39	(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-氟苄基)-氨基]-N-羟基-3-苄基-丙酰胺	499
40	(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(3-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-3-苄基-丙酰胺	511
41	(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-3-苄基-丙酰胺	511
42	(R)-2-[(4-氯-苄基)-[4-(3-氯-丙氧基)苯磺酰基]-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺	503
43	(R)-2-[[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-(4-氟-苄基)-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺	487
44	(R)-2-[[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-(3-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺	499
45	(R)-2-[[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺	499
46	(R)-2-[(4-氟-苄基)-[4-(3-氟-丙氧基)苯磺酰基]-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺	487
47	(R)-2-[(4-氟-苄基)-[4-(3-氟-丙氧基)苯磺酰基]-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺	471
48	(R)-2-[[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基]-(3-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺	483
49	(R)-2-[[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基]-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺	483
50	(R)-2-[(4-氯-苄基)-[4-(4-氟-丁氧基)苯磺酰基]-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺	501
51	(R)-2-[(4-氟-苄基)-[4-(4-氟-丁氧基)苯磺酰基]-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺	485

52	(R)-2-[[4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基]-(3-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺	497
53	(R)-2-[[4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基]-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺	497
54	(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-氯苄基)-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺	481
55	(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-氟苄基)-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺	465
56	(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(3-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺	477
57	(R)-2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺	477

实施例58

在氩气氛下，将步骤58.2树脂(70 mg, ~ 0.045 mmol)用无水THF (0.8 ml)、三苯基膦(150 mg, 0.57 mmol)和3-甲氧基苄基醇(0.07 ml, 0.56 mmol)处理。最后在室温加入纯净的偶氮二甲酸二乙酯(0.088 ml, 0.91 mmol)。在50℃振摇15小时后，将该悬浮液过滤，并将树脂THF(2×)洗涤，交替用2-丙醇和THF(3×)和二氯甲烷(3×)洗涤，用二氯甲烷(3×)洗涤。通过用TFA(95%)/二氯甲烷5:95(v/v)溶液处理树脂来把产物从载体上裂解下来。将过滤且除去溶剂后所获得的残余物通过制备HPLC纯化，获得了2-[[4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基]-(3-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺MS(ES⁺): 441(M+H)⁺。

步骤58.1: 聚合物结合的2-氨基-N-羟基-乙酰胺

向氨基氧基-2-氯三苯甲基聚苯乙烯树脂(3.0 g, 3.15 mmol)在无水二氯甲烷(30 ml)内的悬浮液中加入N-(9-苄基甲氧基羰基)-甘氨酸(3.40 g, 11.4 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(1.27 g, ~ 8.33

mmol)和1,3-二异丙基碳二亚胺(1.3 ml, 8.34 mmol)在无水二氯甲烷(20 ml)中的混合物。将所得混合物用N-乙基二异丙基胺(1.41 ml, 8.24 mmol)处理,并在室温搅拌15小时。过滤后,将树脂用DMF (2×)洗涤,交替用水和DMF (3×)洗涤,交替用THF和2-丙醇(3×)洗涤,用THF (2×)和二氯甲烷(3×)洗涤。用新制备的N-(9-苄基甲氧基羰基)-甘氨酸(3.03 g, 10.2 mmol)、1-羟基苯并三唑(1.26 g, ~8.23 mmol)、1,3-二异丙基碳二亚胺(1.4 ml, 8.98 mmol)和N-乙基二异丙基胺(1.41 ml, 8.24 mmol)在无水二氯甲烷(30 ml)中的混合物将该偶联反应重复2次。将该悬浮液在搅拌16小时后,如上所述洗涤该聚合物。将由此获得的树脂用新制备的二氯甲烷/吡啶8:2溶液(100 ml)处理,并在室温搅拌20分钟,并经由过滤来分离。用新制备的二氯甲烷/吡啶溶液将该操作重复2次。将树脂用二氯甲烷(2×)洗涤,交替用2-丙醇和二氯甲烷(2×)洗涤,用二氯甲烷(2×)洗涤,用2-丙醇(2×)洗涤,并真空干燥,由此获得了聚合物结合的2-氨基-N-羟基-乙酰胺。

步骤58.2: 聚合物结合的2-[4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基氨基]-N-羟基-乙酰胺

向步骤58.1所得树脂(350 mg, ~0.3 mmol)中依次加入在无水二氯甲烷(4 ml)中的4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰氯(306 mg, 1.15 mmol)、和在无水二氯甲烷(4 ml)中的N-乙基二异丙基胺(0.24 ml, 1.40 mmol)。在室温搅拌15小时后,将该悬浮液过滤,将树脂用二氯甲烷(2×)洗涤,用DMF (2×)洗涤,交替用水和DMF (3×)洗涤,交替用THF和2-丙醇(3×)洗涤,用二氯甲烷(3×)洗涤。将树脂减压干燥,获得了聚合物结合的2-[4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基氨基]-N-羟基-乙酰胺。

按照类似于实施例58的方法制得了下述实施例59-67的异羟肟酸。

实施例	化合物	MS (ES+) (M+H) ⁺
59	2-{[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基](4-氟-苄基)-氨基}-N-羟基-乙酰胺	431
60	2-{[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基](3-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羟基-乙酰胺	443
61	2-{(4-氯-苄基)-[4-(3-氯-丙氧基)苯磺酰基]-氨基}-N-羟基-乙酰胺	447
62	2-{(4-氟-苄基)-[4-(3-氯-丙氧基)苯磺酰基]-氨基}-N-羟基-乙酰胺	415
63	2-{[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基](3-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羟基-乙酰胺	427
64	2-{(4-氯-苄基)-[4-(3-氯-丙氧基)苯磺酰基]-氨基}-N-羟基-乙酰胺	431
65	2-{(4-氟-苄基)-[4-(4-氟-丁氧基)苯磺酰基]-氨基}-N-羟基-乙酰胺	429
66	2-{(4-氯-苄基)-[4-(4-氟-丁氧基)苯磺酰基]-氨基}-N-羟基-乙酰胺	445
67	2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-氯-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺	425

实施例68

在0-5℃、氮气氛下，向48.81 g (0.114 mol) {[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-(4-甲氧基-苄基)-氨基}-乙酸在500 ml二氯甲烷内的溶液中滴加19.56 ml (0.228 mol)草酰氯和0.88 ml (0.011 mol) DMF。将该化合物在0-5℃搅拌1小时，在室温搅拌1小时。在-10-5℃，使用氮气压，经由聚四氟乙烯管向226 ml (3.42 mol) 50%羟基胺的水溶液(Aldrich)在1200 ml THF内的溶液中加入上述新制备的酰

氯在二氯甲烷中的溶液。将该反应混合物在 $-5 - 0^{\circ}\text{C}$ 搅拌30分钟，并经由滤纸过滤以除去沉淀物。将滤液用水稀释，并用二氯甲烷萃取。将合并的萃取液用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，并减压浓缩。通过过滤收集产物，并用乙醚洗涤，获得了43.03 g 2- $\{[4-(3\text{-氯-丙氧基})\text{-苯磺酰基}]\text{-}(4\text{-甲氧基-苄基})\text{-氨基}\}\text{-N-羟基-乙酰胺}$ ；NMR (CDCl_3): 2.2-2.35 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.76 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$), 3.79 (s, 3H), 4.21 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$), 4.26 (s, 2H), 6.77 (br s, 1 H), 6.85 (d, 2H, $J=9.04\text{Hz}$), 7.03 (d, 2H, $J=9.04\text{Hz}$), 7.15 (d, 2H, $J=9.04\text{Hz}$), 7.78 (d, 2H, $J=8.56\text{Hz}$), 8.82 (br s, 1H)。

步骤68.1:

在 $0 - 5^{\circ}\text{C}$ 、氮气氛下，向77.46 g (0.617 mol)甘氨酸甲酯盐酸盐在二氯甲烷内的溶液中依次加入92 ml (0.66 mol)三乙胺、60 g (0.44 mol)对甲氧基苯甲醛在50 ml二氯甲烷中的溶液和40 g MgSO_4 。在室温搅拌18小时后，将该反应混合物经由硅藻土过滤，并用二氯甲烷洗涤。将滤液减压浓缩，然后用AcOEt将粗混合物稀释。再将该AcOEt溶液过滤以除去三乙胺盐酸盐，用甲苯将滤液稀释，并减压浓缩(共沸除去水)，获得了91.3 g $[(4\text{-甲氧基-亚苄基})\text{-氨基}]\text{乙酸甲酯}$ ，为浅黄色晶体；NMR (C_6D_6): 3.18 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 6.69 (d, 2H, $J=8.56\text{Hz}$), 7.70 (d, 2H, $J=8.56\text{Hz}$), 7.79 (s, 1 H)。

步骤68.2:

在 $-10 - 0^{\circ}\text{C}$ ，向91.3 g (0.441 mol) $[(4\text{-甲氧基-亚苄基})\text{-氨基}]\text{乙酸甲酯}$ 在500 ml THF和1000 ml MeOH内的溶液中滴加20 g (0.529 mol)硼氢化钠。将该反应混合物在 $-10 - 0^{\circ}\text{C}$ 搅拌30分钟，并用饱和 NH_4Cl 处理。加入冰水后，将该混合物浓缩至总体积的1/4，并用AcOEt萃取。将合并的萃取液用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，并

减压浓缩，获得了(4-甲氧基苄基氨基)-乙酸甲酯；NMR (CDCl₃): 1.87 (br s, 1 H), 3.41 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 6.86 (d, 2H, J=8.56Hz), 7.24 (d, 2H, J=8.56Hz)。

步骤68.3:

在0-5℃，向30.97g (0.148 mol) (4-甲氧基苄基氨基)-乙酸甲酯在200 ml二氧杂环己烷和200 ml水内的溶液中加入25 ml (0.178 mol)三乙胺和43.9g (0.163 mol) 4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰氯在100 ml二氧杂环己烷中的溶液。将该混合物温热至室温，并搅拌3小时。用1 N HCl将该反应混合物中和，并用AcOEt萃取。用硫酸镁将合并的萃取液干燥，并减压浓缩，获得了{[4-(3-氯-丙氧基)苯磺酰基]-(4-甲氧基-苄基)-氨基}-乙酸甲酯；NMR (CDCl₃): 2.25-2.35 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.75 (t, 2H, J=6.04Hz), 3.79 (s, 3H), 3.9 (s, 2H), 4.2 (t, 2H, J=6.04Hz), 4.39 (s, 2H), 6.84 (d, 2H, J=8.56Hz), 6.99 (d, 2H, J=9.08Hz), 7.16 (d, 2H, J=9.08Hz), 7.83 (d, 2H, J=8.56Hz)。

步骤68.4:

在0-5℃，向59.7 g (0.135 mol) {[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-(4-甲氧基-苄基)-氨基}-乙酸甲酯在500 ml MeOH、500 ml THF和200 ml水内的溶液中加入11.3g LiOH:H₂O (0.27 mol)。将该混合物温热至室温，并搅拌4小时。将该反应混合物减压浓缩，并用水和AcOEt稀释。在0-5℃用2N HCl酸化后，用AcOEt萃取该混合物。将合并的萃取液用盐水洗涤，并减压浓缩，获得了{[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-(4-甲氧基-苄基)-氨基}-乙酸；NMR (CDCl₃): 2.25-2.29 (m, 2H), 3.75 (t, 2H, J=6Hz), 3.79 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.19 (t, 2H, J=6Hz), 4.38 (s, 2H), 6.84 (d, 2H, J=8.56Hz), 6.99 (d, 2H, J=8.56Hz), 7.13 (d, 2H, J=9.04Hz), 7.82 (d,

2H, J=9.04 Hz)。

实施例69:

在室温将0.22 g 2-[[4-(4-氟丁氧基)-苯磺酰基]-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-N-(1-乙氧基-1-甲基-乙氧基)乙酰胺在30 ml AcOEt中的溶液用7 ml 5N盐酸处理10分钟, 然后用AcOEt萃取。将合并的萃取液用饱和NaHCO₃和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 并减压浓缩, 获得了固体, 用乙醚洗涤, 获得了2-[[4-(4-氟丁氧基)-苯磺酰基]-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺; NMR (CDCl₃): 1.83-2.05 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.09 (t, 2H, J=5.56Hz), 4.25 (s, 2H), 4.48 (t, 1 H, J=5.52Hz), 4.55-4.65 (m, 1 H), 6.84 (d, 2H, J=8.56Hz), 7.00 (d, 2H, J=9.04Hz), 7.02 (br s, 1 H), 7.15 (d, 2H, J=8.56Hz), 7.77 (d, 2H, J=8.56Hz), 8.85 (br s, 1 H)。

步骤69.1:

在氮气氛下, 将31.4 ml (430 mmol) 亚硫酸氯和0.2 ml (2.58 mmol) DMF迅速加到10 g (43 mmol) 4-羟基苯磺酸钠盐中。将所得混合物在65℃搅拌6小时。然后在剧烈搅拌下将该可流动的几乎均匀的反应混合物倒在冰上。生成了在底部的油层, 并将其溶解在100 ml 二氯甲烷中。用二氯甲烷萃取水层, 用硫酸镁将合并的有机溶液干燥, 并减压浓缩, 获得了8.19 g 4-羟基苯磺酰氯; NMR (CDCl₃): 5.3 (br s, 1 H), 7.01 (d, 2H, J=9.08Hz), 7.94 (d, 2H, J=9.08Hz)。

步骤69.2:

在0℃, 向8.7g (45.2 mmol) 4-羟基苯磺酰氯在80 ml 二氯甲烷内的溶液中滴加6.75 g (32.3 mmol) (4-甲氧基-苄基氨基)-乙酸甲酯在20 ml 二氯甲烷中的溶液和12 ml (79.2 mmol) 三乙胺。将所得

混合物在室温搅拌4小时，用冷的1N盐酸中和，并用二氯甲烷萃取。将合并的萃取液用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，并减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化残余物(洗脱剂；AcOEt:CH₂Cl₂ = 50:1-5:1)，获得了[(4-羟基-苯磺酰基)-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-乙酸甲酯；NMR (CDCl₃): 3.57 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 5.59 (s, 1 H), 6.84 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.93 (d, 2H, J=10.64Hz), 7.15 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.82 (d, 2H, J=10.64Hz)。

步骤69.3:

在室温向1 g (2.74 mmol) [(4-羟基-苯磺酰基)-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-乙酸甲酯和1.14 g (8.22 mmol) K₂CO₃在8 ml DMF内的悬浮液中滴加0.59 ml (5.47 mmol) 1-溴-4-氟丁烷。在室温搅拌18小时后，用水将该反应混合物稀释，并用AcOEt萃取。将合并的萃取液用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，并减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化残余物(AcOEt:正己烷 = 3:1)，获得了{[4-(4-氟丁氧基)-苯磺酰基]-(4-甲氧基-苄基)-氨基}-乙酸甲酯；NMR (CDCl₃): 1.86-1.96 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.08 (t, 2H, J=6.04Hz), 4.39 (s, 2H), 4.46 (t, 1 H, J=6.04Hz), 4.55-4.65 (m, 1 H), 6.83 (d, 2H, J=8.56Hz), 6.97 (d, 2H, J=9.08Hz), 7.15 (d, 2H, J=8.56Hz), 7.82 (d, 2H, J=9.08Hz)。

步骤69.4:

向1.04 g (2.37 mmol) {[4-(4-氟丁氧基)-苯磺酰基]-(4-甲氧基-苄基)-氨基}-乙酸甲酯在15 ml THF、15 ml MeOH和7 ml水内的溶液中分批加入0.24 g (5.7 mmol) LiOH一水合物，并将该混合物在0-5℃搅拌30分钟。再搅拌3.5小时后，用1 N盐酸将该反应混合物酸化，并用AcOEt萃取。将合并的萃取液用盐水洗涤，用硫酸镁干

燥，并减压浓缩，获得了 {[4-(4-氟-丁氧基)苯磺酰基]-(4-甲氧基-苄基)-氨基}-乙酸；NMR (CDCl₃): 1.86-1.96 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.08 (t, 2H, J=5.52Hz), 4.38 (s, 2H), 4.48 (t, 1 H, J=6.04Hz), 4.55-4.65 (m, 1 H), 6.84 (d, 2H, J=8.56Hz), 6.98 (d, 2H, J=9.08Hz), 7.14 (d, 2H, J=8.56Hz), 7.81 (d, 2H, J=9.08Hz)。

步骤69.5:

在室温向20 g (123 mmol) N-羟基邻苯二甲酰亚胺在360 ml CH₃CN内的溶液中分批加入26.42 ml (276 mmol) 2-甲氧基丙烯和42.36 mg (0.246 mmol) 无水对甲苯磺酸。搅拌1小时后，将该混合物用25 ml饱和碳酸氢钠稀释，并减压浓缩。用EtOAc萃取残余物，并将有机层用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，并减压浓缩，获得了21.84 g 2-(1-甲氧基-1-甲基-乙氧基)-异吲哚-1,3-二酮，为白色固体；NMR (CDCl₃): 1.57 (s, 6H), 3.61 (s, 3H), 7.75 (dd, 2H, J=5.56Hz, J=3.0Hz), 7.83 (dd, 2H, J=5.56Hz, J=3.0Hz)。

步骤69.6:

在0-5℃，用40分钟向21.8 g (92.8 mmol) 2-(1-甲氧基-1-甲基-乙氧基)-异吲哚-1,3-二酮在200 ml二氯甲烷和70 ml MeOH内的溶液中滴加191.2 ml (191.2 mmol) 1 M胍的THF溶液。在室温搅拌2小时后，将该混合物过滤以除去不溶沉淀。将滤液减压浓缩，用乙醚萃取。将合并的萃取液用10% NaOH洗涤，用硫酸镁干燥，并减压浓缩，获得了O-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-羟基胺；NMR (CDCl₃): 1.36 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 4.95 (br s, 2H)。

步骤69.7:

在0-5℃，向0.425 g (1 mmol)所需 {[4-(4-氟丁氧基)-苯磺酰

基]- (4-甲氧基-苄基)-氨基}-乙酸和0.27 g (2 mmol) HOBT在4 ml DMF内的溶液中依次加入0.116 g 0-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-羟胺在1 ml DMF中的溶液和0.23 g WSCD, 并将该混合物搅拌1小时。在室温再搅拌2小时后, 用水将该混合物稀释, 并用AcOEt萃取。将合并的萃取液用硫酸镁干燥, 并减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化残余物(洗脱剂; AcOEt:正己烷 = 1:1), 获得了2- {[4-(4-氟丁氧基)-苯磺酰基]- (4-甲氧基-苄基)-氨基}-N-(1-乙氧基-1-甲基乙氧基)乙酰胺; NMR (CDCl₃): 1.35 (s, 6H), 1.83-2.0 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.08-4.11 (m, 2 H), 4.32 (s, 2 H), 4.47-4.49 (m, 1H), 4.60 (br s, 1 H), 6.80-6.90 (m, 2H), 6.95-7.05 (m, 2H), 7.10-7.25 (m, 2H), 7.79 (d, 2H, J=9.06Hz), 8.46 (br s, 1 H)。

按照类似于实施例69的方法, 制得了下述实施例70-76的异羟肟酸。

实施例70:

2- {[4-(4-氟丁氧基)-苯磺酰基]- (4-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羟基-乙酰胺;

NMR (CDCl₃): 1.95-2.05 (m, 4H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.07 (br s, 2H), 4.25 (s, 2H), 6.84 (d, 2H, J=8.56Hz), 6.99 (d, 2H, J=9.04Hz), 7.00 (br s, 1 H), 7.15 (d, 2H, J=8.56Hz), 7.77 (d, 2H, J=9.04Hz), 8.84 (br s, 1 H)。

实施例71:

{(4-甲氧基-苄基)-[4-(4,4,4-三氟丁氧基)-苯磺酰基]-氨基}-N-羟基-乙酰胺;

NMR (CDCl₃): 2.01-2.15 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.10 (t, 2H, J=6.04Hz), 4.26 (s, 2H),

6.73 (br s, 1H), 6.85 (d, 2H, J=8.56Hz), 7.01 (d, 2H, J=9.08Hz), 7.15 (d, 2H, J=8.56Hz), 7.78 (d, 2H, J=9.08Hz), 8.83 (br s, 1 H).

实施例72:

{[4-(4-氟丙氧基)-苯磺酰基]-(4-甲氧基-苄基)-氨基}-N-羟基-乙酰胺;

NMR (CDCl₃): 2.15-2.30 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.18-4.20 (t, 2H, J=6.04Hz), 4.26 (s, 2H), 4.61 (t, 1 H, J=5.56Hz), 4.73 (t, 1 H, J=5.52Hz), 6.53 (br s, 1 H), 6.85 (d, 2H, J=8.56Hz), 7.03 (d, 2H, J=8.56Hz), 7.15 (d, 2H, J=8.56Hz), 7.78 (d, 2H, J=8.56Hz), 8.82 (br s, 1 H).

实施例73:

[(4-丁-3-烯-1-基氧基)-苯磺酰基]-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺;

NMR (CDCl₃): 2.50-2.65 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.09 (t, 2H, J=7.04Hz), 4.26 (s, 2H), 5.13-5.22 (m, 2H), 5.75-5.95 (m, 1 H), 6.56 (br s, 1 H), 6.84 (d, 2H, J=8.56Hz), 7.01 (d, 2H, J=9.04Hz), 7.15 (d, 2H, J=8.56Hz), 7.76 (d, 2H, J=9.04Hz), 8.83 (br s, 1 H).

实施例74:

2-([4-(3-氯丙氧基)-苯磺酰基]-吡啶-3-基甲基-氨基)-N-羟基-乙酰胺;

NMR (DMSO-d₆): 2.20-2.22 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.71-3.90 (m, 4 H), 4.22 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.17 (d, 2H, J=8.08Hz), 7.84 (d, 2H, J=8.56Hz), 7.95 (br s, 1 H), 8.47 (d, 2H, J=7.08Hz), 8.80 (br s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 10.97

(br s, 1 H)。

实施例75:

[(4-甲氧基-苄基)-[4-丙-2-炔基氧基-苯磺酰基]-氨基]-N-羟基-乙酰胺;

NMR (CDCl₃): 3.61 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 4.90 (d, 2H, J=2.0Hz), 6.90 (d, 2H, J=8.56Hz), 7.10-7.20 (m, 4H), 7.85 (d, 2H, J=8.56 Hz), 8.89 (br s, 1 H), 10.51 (br s, 1 H)。

实施例76:

[(4-甲氧基-苄基)-[4-丁-2-炔基氧基-苯磺酰基]-氨基]-N-羟基-乙酰胺; NMR (CDCl₃): 1.85 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 6.88 (d, 2H, J=8.56Hz), 7.11-7.20 (m, 4H), 7.82 (d, 2H, J=9.04Hz), 8.87 (br s, 1 H), 10.48 (br s, 1 H)。

实施例77:

在0℃, 向0.697g (0.719 mmol) [4-(3-氯丙氧基)-苯磺酰基]- (2,2-二甲基-丙基)-氨基乙酸乙酯和0.248g (3.57 mmol) 羟基胺盐酸盐在6 ml MeOH内的溶液中滴加用0.25g (6.247 mmol) NaH在MeOH中新制备的NaOMe。在室温搅拌18小时后, 将该混合物倒入冰水中, 并用AcOEt萃取。将合并的萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化残余物(AcOEt:正己烷 = 3:1), 获得了2-[[4-(3-氯丙氧基)-苯磺酰基]-(2,2-二甲基-丙基)-氨基-N-羟基-乙酰胺; NMR (CDCl₃): 0.98 (s, 9H), 2.20-2.35 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.75 (t, 2H, J=6.12 Hz), 4.20 (t, 2H, J=5.76Hz), 7.03 (d, 2H, J=8.92Hz), 7.06 (br s, 1 H), 7.76 (d, 2H, J=8.92Hz), 9.54 (br s, 1 H)。

步骤77.1:

在0-5℃, 向3.5 g (13 mmol) 4-(3-氯丙氧基)-苯磺酰氯在100 ml二氯甲烷内的溶液中滴加1.62 g (18.56 mmol) 新戊基胺在15 ml二氯甲烷中的溶液和2.59 ml (18.56 mmol) 三乙胺。在室温搅拌2.5小时后, 用1N盐酸将该反应混合物中和, 并用AcOEt萃取。将合并的萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并减压浓缩, 获得了4-(3-氯丙氧基)-N-(2,2-二甲基丙基)苯磺酰胺;

NMR (CDCl₃): 0.879 (s, 9H), 2.20-2.35 (m, 2H), 2.66 (d, 2H, J=6.88Hz), 3.76 (t, 2H, J=6.28Hz), 4.20 (t, 2H, J=5.84Hz), 4.35-4.465 (m, 1H), 6.98 (d, 2H, J=8.88Hz), 7.77 (d, 2H, J=8.88Hz).

步骤77.2:

在0℃, 向0.197 g (4.93 mmol) NaH在10 ml THF内的悬浮液中分批加入1 g (3.13 mmol) 4-(3-氯丙氧基)-N-(2,2-二甲基丙基)苯磺酰胺在10 ml THF中的溶液, 并将所得混合物在室温搅拌30分钟。向该溶液中加入0.55 ml (4.93 mmol) 乙酸溴乙酯, 将该反应混合物在室温搅拌40分钟, 用1N盐酸中和, 并用AcOEt萃取。将合并的萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化残余物 (AcOEt:正己烷 = 1:6), 获得了[4-(3-氯丙氧基)-苯磺酰基]-(2,2-二甲基-丙基)-氨基乙酸乙酯; NMR (CDCl₃): 0.96 (s, 9H), 1.20 (t, 3H, J=7.0Hz), 2.20-2.30 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 3.75 (t, 2H, J=6.24Hz), 4.02 (s, 2H), 4.08 (q, 2H, J=7.0 Hz), 4.17 (t, 2H, J=5.82Hz), 6.96 (d, 2 H, J=8.92Hz), 7.76 (d, 2H, J=8.92Hz).

实施例78: 其它中间体

本文描述的化合物可在制备式I化合物的不同步骤中用作中间体。

78.1: 式VII化合物

按照类似于实施例1步骤1.1中描述的制备方法,由N-(9-苄基甲氧基羰基)-D-缬氨酸、N-(9-苄基甲氧基羰基)-D-丙氨酸和N-(9-苄基甲氧基羰基)-D-亮氨酸以及氨基氧基-2-氯三苯甲基聚苯乙烯树脂合成了聚合物结合的化合物(R)-2-氨基-N-羟基-3-甲基-丁酰胺,(R)-2-氨基-N-羟基-丙酰胺和(R)-2-氨基-N-羟基-4-甲基-戊酰胺。

78.2: 式II化合物:

按照类似于实施例1步骤1.2中描述的制备方法,制得了聚合物结合的化合物(R)-2-[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基氨基]-N-羟基-3-苄基-丙酰胺,(R)-2-[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基氨基]-N-羟基-3-苄基-丙酰胺,(R)-2-[4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基氨基]-N-羟基-3-苄基-丙酰胺,(R)-2-(4-丁-3-烯-1-基氧基-苯磺酰基氨基)-N-羟基-3-苄基-丙酰胺,(R)-2-[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基氨基]-N-羟基-3-甲基-丁酰胺,(R)-2-[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基氨基]-N-羟基-3-甲基-丁酰胺,(R)-2-[4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基氨基]-N-羟基-3-甲基-丁酰胺,(R)-2-(4-丁-3-烯-1-基氧基-苯磺酰基氨基)-N-羟基-3-甲基-丁酰胺,(R)-2-[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基氨基]-N-羟基-丙酰胺,(R)-2-[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基氨基]-N-羟基-丙酰胺,(R)-2-[4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基氨基]-N-羟基-丙酰胺,(R)-2-(4-丁-3-烯-1-基氧基-苯磺酰基氨基)-N-羟基-丙酰胺,(R)-2-[4-(3-氯-丙氧基)苯磺酰基氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺,(R)-2-[4-(3-氟-丙氧基)苯磺酰基氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺,(R)-2-[4-(4-氟-丁氧基)-苯磺酰基氨基]-N-羟基-4-甲基-戊酰胺和(R)-2-(4-丁-3-烯-1-基氧基-苯磺酰基氨基)-N-羟基-4-甲基-戊酰胺。

按照类似于实施例58步骤58.2中描述的制备方法,制得了聚合物结合的化合物2-[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基氨基]-N-羟基-乙酰胺,2-[4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰基氨基]-N-羟基-乙酰胺和2-[4-(丁-3-烯-1-基氧基)-苯磺酰基氨基]-N-羟基-乙酰胺。

78.3: 式VIII化合物

78.3.1: 4-(3-氯丙氧基)苯磺酰氯

在0-5℃、氮气氛围下，向52.75g (0.265 mol) (3-氯-丙氧基)苯在100 ml二氯甲烷内的溶液中滴加19.4 ml (0.292 mol)氯磺酸在100 ml二氯甲烷中的溶液。将该混合物温热至室温，并搅拌2小时。在室温向该混合物中滴加29.6 ml (0.345 mol)草酰氯和4 ml (0.052 mol) DMF，并将该混合物在室温搅拌18小时。将该反应混合物倒入冰水中，用二氯甲烷萃取。将合并的萃取液用硫酸镁干燥并减压浓缩，获得了58.5 g 4-(3-氯丙氧基)苯磺酰氯；NMR (CDCl₃): 2.26-2.36 (m, 2H), 3.76 (t, 2H, J=6.04Hz), 4.24 (t, 2H, J=6.04Hz), 7.06 (d, 2H, J=9.08Hz), 7.98 (d, 2H, J=9.08Hz)。

步骤78.3.1.1: (3-氯-丙氧基)-苯

在室温、氮气氛围下，向44g (0.318 mol)碳酸钾在300 ml丙酮内的悬浮液中依次加入15g (0.159 mol)苯酚和18.9 ml (0.191 mol) 1-溴-3-氯丙烷。将该混合物回流6小时，并减压浓缩。用冷的1N氢氧化钠水溶液将粗混合物稀释，并用AcOEt萃取。将合并的萃取液用水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩，获得了26.25 g (3-氯-丙氧基)-苯 (产率为83%)；NMR (CDCl₃): 2.20-2.27 (m, 2H), 3.75 (t, 2H, J=6.04Hz), 4.11 (t, 2H, J=6.04Hz), 6.9-6.97 (m, 3H), 7.25-7.31 (m, 2H)。

78.3.2: 4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰氯

在室温，将4-羟基苯磺酸二水合物的钠盐(3.49 g, 15 mmol)在乙醇(15 ml)中的搅拌混合物依次用2N NaOH (7.5 ml, 15 mmol)和1-溴-3-氯-丙烷(1.37 ml, 15 mmol)处理，并回流15小时。将除去溶剂后所获得的结晶残余物用乙醇/水(2:1)研制，并冷却至0℃。过滤出产物，用冷的乙醇/水(2:1)洗涤，并真空干燥，获得了4-(3-氯-

丙氧基)-苯磺酸的钠盐。在室温将该盐(2.89 g, 11.3 mmol)与二氯甲烷(5 ml)的混合物用 SOCl_2 (5 ml, 68.9 mmol)和DMF (0.2 ml)处理。在室温搅拌72小时后,用冰水处理残余物,并用乙醚将水相萃取2次。将合并的有机相用硫酸钠干燥,蒸发,并将残余物真空干燥,获得了本标题化合物; NMR (CDCl_3) d: 7.98 和 7.04 (AA'BB', 4H), 4.77 (t, 1 H), 4.53 (t, 1 H), 4.20 (t, 2H), 2.08-2.25 (m, 2H)。

78.3.3: 4-(3-氟-丁氧基)-苯磺酰氯

本标题化合物是按照类似于实施例78.3.2所述合成4-(3-氟-丙氧基)-苯磺酰氯的方法制得的; NMR (CDCl_3) d: 7.96 和 7.02 (AA'BB', 4H), 4.64 (t, 1 H), 4.40 (t, 1 H), 4.11 (t, 2H), 1.73-2.06 (m, 4H)。

78.3.4: 4-(丁-3-烯基氧基)-苯磺酰氯

在室温,将4-羟基苯磺酸二水合物的钠盐(4.65 g, 20 mmol)在乙醇(20 ml)中的搅拌混合物依次用2N NaOH (10 ml, 20 mmol)和4-溴-1-丁烯(2.03 ml, 20 mmol)处理,并回流15小时。蒸馏除去部分溶剂,并将残余物冷却至 0°C 。过滤出结晶产物,并用冷水洗涤。将滤液真空浓缩直至出现沉淀。加入水后,将该悬浮液冷却至 0°C 并过滤。用冷水洗涤该残余物,与第一批晶体合并,真空干燥,获得了4-(丁-3-烯基氧基)-苯磺酸的钠盐。在室温将该盐(2.67 g, 10.7 mmol)与二氯甲烷(5 ml)的混合物用 SOCl_2 (5 ml, 68.9 mmol)和DMF (0.2 ml)处理。在室温搅拌15小时后,用冰水处理残余物,并用乙醚将水相萃取2次。将合并的有机相用硫酸钠干燥,蒸发,并将残余物真空干燥,获得了本标题化合物; NMR (CDCl_3) d: 7.96 和 7.02 (AA'BB', 4H), 5.77-5.99 (m, 1 H), 5.09-5.26 (m, 2H), 4.11 (t, 2H), 2.51-2.66 (m, 2H)。

实施例79:

在室温, 向4.2 g (7.93 mmol) 2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-[1, 2, 4]三唑-1-基-苄基)-氨基]-N-(1-甲氧基-1-甲基-乙氧基)-乙酰胺(步骤79.6)在100 ml AcOEt内的溶液中加入28 ml 5 N氢氧化钠水溶液。搅拌5分钟后, 过滤出沉淀, 并真空干燥, 获得了2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-[1, 2, 4]三唑-1-基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐, 为无色粉末。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.45-2.55 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.13 (t, 2H, J = 6.56 Hz), 4.41 (s, 2H), 5.09-5.22 (m, 2H), 5.90 (m, 1 H), 7.10 (d, 2H, J = 9.04 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.75-7.85 (m, 4H), 8.25 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 10.55 (brs, 1 H)。

步骤79.1: 4-丁-3-烯基氧基-苯磺酸钠盐

在室温, 向25 g (108 mmol)对苯酚磺酸钠盐二水合物在100ml乙醇内的悬浮液中依次加入54 ml 2 N氢氧化钠水溶液(160 mmol)和11 ml (108 mmol) 4-溴-1-丁烯。在90℃回流15小时后, 将该混合物冷却至0℃, 获得了沉淀, 过滤出所得沉淀, 用冷水洗涤2次, 并真空干燥, 获得了4-丁-3-烯基氧基-苯磺酸钠盐。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.30-2.40 (m, 2H), 3.89 (t, 2H, J = 6.6Hz), 4.92-5.07 (m, 2H), 5.70 - 5.80 (m, 1 H), 6.72 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 11.4 Hz, 2H)。

步骤79.2: 4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰氯

在室温, 向13 g (62 mmol) 4-丁-3-烯基氧基-苯磺酸钠盐在25 ml二氯甲烷内的悬浮液中依次加入24.1 ml (333mmol)亚硫酸氯和0.9 ml DMF。在室温搅拌15小时后, 将该反应混合物倒入冰水中, 用乙醚萃取, 用硫酸镁干燥并减压浓缩, 获得了4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰氯。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.55-2.65 (m, 2H), 4.14 (t,

2 H, $J = 6.6\text{Hz}$), 5.10–5.25 (m, 2H), 5.72–5.95 (m, 1H), 7.04 (d, 2H, $J = 9.04\text{ Hz}$), 7.96 (d, 2H, $J = 9.04\text{ Hz}$).

步骤79.3: 4-[1,2,4]三唑-1-基-苯甲醛

在室温, 向6.44ml (60 mmol)对氟苯甲醛在40 ml吡啶内的溶液中依次加入4.14g (60 mmol) 1,2,4-三唑、0.286g (2 mmol)氧化铜(I)和9.12 g (66 mmol)碳酸钾。在125℃搅拌18小时后, 将该反应混合物减压浓缩。用氯仿将残余物稀释, 并经由硅藻土过滤。将滤液浓缩, 并通过快速硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 正己烷:AcOEt = 4:1 - AcOEt - AcOEt:MeOH = 20:1), 获得了主产物4-[1,2,4]三唑-1-基-苯甲醛与次要产物4-[1,3,4]三唑-1-基-苯甲醛。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.61 (d, 2H, $J = 8.56\text{ Hz}$), 8.09 (d, 2H, $J = 8.56\text{ Hz}$), 8.59 (s, 1H), 10.10 (s, 1H) (次要产物).; 7.91 (d, 2H, $J = 7.07\text{ Hz}$), 8.05 (d, 2H, $J = 7.07\text{ Hz}$), 8.16 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 10.07 (s, 1 H) (主产物)。

步骤79.4: (4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基氨基)-乙酸乙酯

在室温, 向3.5 g (20 mmol) 4-[1,2,4]三唑-1-基-苯甲醛和4.19 g (30 mmol)甘氨酸乙酯盐酸盐在100ml二氯甲烷内的溶液中依次加入4.18 ml (30 mmol)三乙胺和过量硫酸镁(14 g)。在室温搅拌18小时后, 将该反应混合物经由硅藻土过滤, 并减压浓缩。用AcOEt将残余物稀释, 并再次过滤。将滤液减压浓缩, 获得了亚胺粗产物。在-10℃向该亚胺粗产物在12 ml MeOH内的溶液中加入0.756 mg (20 mmol) NaBH₄。搅拌1小时后, 用饱和NH₄Cl₄处理该反应, 并用AcOEt萃取该反应混合物。将合并的萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化残余物(洗脱剂: 正己烷:AcOEt = 1:10), 获得了本标题化合物。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.29 (t, 3H, $J = 7.04\text{ Hz}$), 1.90 (brs, 1 H), 3.43 (s, 2H), 3.88 (s,

2H), 4.21 (q, 2H, $J = 7.04$ Hz), 7.49 (d, 2H, $J = 8.56$ Hz), 7.64 (d, 2H, $J = 8.56$ Hz), 8.10 (s, 1H), 8.55 (s, 1H).

步骤79.5: [(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-氨基]-乙酸乙酯

在0-5℃, 向2 g (7.683 mmol) (4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基氨基)-乙酸乙酯在15 ml 二氧杂环己烷和15 ml 水内的溶液中依次加入2.3 g (9.22 mmol) 4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰氯和1.3 ml (9.22 mmol) 三乙胺。在室温搅拌18小时后, 用水将该反应混合物稀释, 并用AcOEt萃取。将合并的萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化残余物, 获得了本标题化合物。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.17 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz), 2.55-2.65 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.07 (t, 2H, $J = 7.04$ Hz), 4.09 (t, 2H, $J = 6.56$ Hz), 4.53 (s, 2H), 5.10-5.25 (m, 2H), 5.85-5.95 (m, 1 H), 6.99 (d, 2H, $J = 8.04$ Hz), 7.44 (d, 2H, $J = 7.56$ Hz), 7.64 (d, 2H, $J = 8.04$ Hz), 7.82 (d, 2H, $J = 7.56$ Hz), 8.11 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H)。

步骤79.6: 2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-氨基]-N-(1-甲氧基-1-甲基-乙氧基)-乙酰胺

在0-5℃, 向3.61 g (7.67 mmol) [(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-氨基]-乙酸乙酯在38 ml THF和38 ml MeOH内的溶液中加入0.966 g (23 mmol) 氢氧化锂一水合物和4 ml 水。搅拌3.5小时后, 在0-5℃用2N盐酸将该反应混合物酸化, 并减压浓缩, 获得了[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-氨基]-乙酸, 为无色粉末。在0℃, 向3.76 g 上述制得的酸和1.87 g (13.81 mmol) 1-羟基苯并三唑(HOBT)在35 ml DMF内的溶液中依次加入1.61g (15.34 mmol) O-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-羟基胺和1.91 g (12.275 mmol) 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙

基)-碳二亚胺。在室温搅拌3.5小时后,将该反应混合物倒入冰水中,并用AcOEt萃取该混合物。将合并的萃取液用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化残余物(洗脱剂:正己烷:AcOEt = 1:3 - 1:4),获得了本标题化合物。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.34 (s, 6H), 2.55-2.65 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.09 (t, J = 6.60 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 5.10-5.25 (m, 2H), 5.85-5.95 (m, 1 H), 7.01 (d, 2H, J = 8.52Hz), 7.44 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.52Hz), 7.81 (d, 2H, J = 8.0Hz), 8.10 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.62 (brs, 1H)。

实施例80: 2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-咪唑-1-基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐

在室温,向0.39 g (0.74 mmol) 2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-咪唑-1-基-苄基)-氨基]-N-(1-甲氧基-1-甲基-乙氧基)-乙酰胺(步骤80.4)的溶液中加入2.46 ml 6 N盐酸。搅拌15分钟后,用饱和碳酸氢钠将该反应混合物中和,并用AcOEt萃取。将合并的萃取液用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并减压浓缩,获得了2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-咪唑-1-基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺,为无色粉末。向0.17 g (0.37 mmol)上述制得的羟基乙酰胺在3 ml二氧杂环己烷内的溶液中加入0.447 ml 1 N盐酸,并搅拌10分钟。将该反应混合物减压浓缩,并真空干燥,获得了本标题化合物。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.40-2.50 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.07 (t, 2H, J = 6.52Hz), 4.37 (s, 2H), 5.00-5.15 (m, 2H), 5.75-5.90 (m, 1 H), 7.04 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.48 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.65-7.75 (m, 5H), 7.81 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 9.57 (s, 1 H), 10.54 (brs, 1 H)。

步骤80.1: 4-咪唑-1-基-苯甲醛

在室温, 向20 g (161.1 mmol)对氟苯甲醛在300 ml DMF内的溶液中逐步加入19.8 g (290.8 mmol)咪唑和44.5 g (322.24 mmol)碳酸钾。在100℃搅拌5.5小时后, 将该反应混合物冷却至室温, 用冰水稀释, 然后用AcOEt和二氯甲烷萃取该混合物。将合并的萃取液减压浓缩, 获得了4-咪唑-1-基苯甲醛, 为浅黄色粉末。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.26 (s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.59 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.98 (s, 1 H), 8.02 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 10.05 (s, 1 H)。

步骤80.2: (4-咪唑-1-基-苄基氨基)-乙酸甲酯

本标题化合物是按照与制备(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基-氨基)乙酸乙酯(步骤79.4)相同的方法制得的。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.92 (brs, 1 H), 3.45 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 7.20 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.35 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.84 (s, 1 H)。

步骤80.3: [(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-咪唑-1-基-苄基)-氨基]-乙酸甲酯

本标题化合物是按照与制备[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-氨基]-乙酸乙酯(步骤79.5)相同的方法制得的。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.55-2.65 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.05-4.10 (m, 2H), 4.51 (s, 2 H), 5.10-5.25 (m, 2H), 5.85-6.00 (m, 1 H), 6.99 (d, 2H, J = 7.04Hz), 7.20 (s, 1 H), 7.27 (s, 1H), 7.35 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.40 (d, 2H, J = 8.56Hz), 7.83 (d, 2H, J = 7.04 Hz), 7.84 (s, 1H)。

步骤80.4: 2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-咪唑-1-基-苄基)-氨基]-N(1-甲氧基-1-甲基-乙氧基)-乙酰胺

本标题化合物是按照与制备2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯-磺酰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-氨基]-N-(1-甲氧基-1-甲基-乙氧基)-乙酰胺(步骤79.6)相同的方法制得的。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.35 (s, 6H), 2.55-2.65 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.10-5.25 (m, 2H), 5.82-5.95 (m, 1 H), 7.01 (d, 2H, J = 8.52Hz), 7.20 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.34 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 8.52Hz), 7.81 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.83 (s, 1 H), 8.72 (br s, 1 H)。

实施例81: 2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-吗啉-4-基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐

本标题化合物是按照与制备实施例80的标题化合物的相同方法制得的。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.40-2.55 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 4H), 3.65-3.75 (m, 4H), 4.05 (t, 2H, J = 6.52 Hz), 4.20 (s, 2 H), 5.00-5.18 (m, 2H), 5.75-5.90 (m, 1 H), 6.89 (d, 2 H, J = 8.56 Hz), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.70 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 10.41 (brs, 1 H)。

步骤81.1: 4-吗啉-4-基-苯甲醛

在室温, 向15 g (120.86 mmol)对氟苯甲醛在200 ml DMF内的溶液中依次加入16.8 g (193.4 mmol)吗啉和33.36 g (241.7 mmol)碳酸钾。在100℃搅拌8小时后, 将该反应混合物冷却至室温, 用冰水稀释, 然后用AcOEt和二氯甲烷萃取该混合物。将合并的萃取液减压浓缩, 并通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 正己烷:AcOEt = 5:1-3:1), 获得了4-吗啉-4-基苯甲醛。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.35-3.40 (m, 4 H), 3.85-3.90 (m, 4 H), 6.92 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 9.80 (s, 1H)。

步骤81.2: (4-吗啉-4-基-苄基氨基)乙酸甲酯

本标题化合物是按照与制备(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基氨基)乙酸乙酯(步骤80.2)相同的方法制得的。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.82 (brs, 1 H), 3.10-3.18 (m, 4 H), 3.41 (s, 2 H), 3.85-3.90 (m, 4 H), 6.87 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 8.56 Hz)。

步骤81.3: [(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-吗啉-4-基-苄基)-氨基]-乙酸甲酯

本标题化合物是按照与制备[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-氨基]-乙酸乙酯(步骤80.3)相同的方法制得的。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.50-2.62 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.82-3.88 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 4.05-4.10 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 5.10-5.25 (m, 2H), 5.80-6.00 (m, 1 H), 6.83 (d, 2H, J=8.56 Hz), 6.97 (d, 2H, J = 9.04 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.81 (d, 2H, J = 9.04 Hz)。

步骤81.4: 2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-吗啉-4-基-苄基)-氨基]-N-(1-甲氧基-1-甲基-乙氧基)-乙酰胺

本标题化合物是按照与制备2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯-磺酰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-氨基]-N-(1-甲氧基-1-甲基-乙氧基)-乙酰胺(步骤80.3)相同的方法制得的。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.35 (s, 6 H), 2.55-2.62 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 4H), 3.29 (s, 3 H), 3.66 (s, 2H), 3.80-3.88 (m, 4 H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 5.10-5.22 (m, 2H), 5.83-5.95 (m, 1 H), 6.83 (d, 2H, J= 9.04 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.15 (d, 2H, J = 9.04 Hz), 7.79 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 8.47 (brs, 1H)。

实施例82:

按照与实施例79类似的方法制得了下述化合物:

- a) 2-[(2-环丙基乙氧基-苯磺酰基)-(4-[1, 2, 4]三唑-1-基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐
- b) 2-[(环丙基甲氧基-苯磺酰基)-(4-[1, 2, 4]三唑-1-基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐
- c) 2-[(3-呋喃基甲氧基-苯磺酰基)-(4-[1, 2, 4]三唑-1-基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐
- d) 2-[2-(3-呋喃基)乙氧基-苯磺酰基]-(4-[1, 2, 4]三唑-1-基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐

实施例83:

按照与实施例69类似的方法制得了下述化合物:

- a) 2-{[4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基]-(6-氟-吡啶-2-基)甲基-氨基}-N-羟基-乙酰胺
- b) 2-{[4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基]-(2-氟-吡啶-4-基)甲基-氨基}-N-羟基-乙酰胺
- c) 2-{[4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基]-(6-氟-吡啶-3-基)甲基-氨基}-N-羟基-乙酰胺
- d) 2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(哌啶-4-基-甲基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐
- e) 2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(哌啶-1-基-甲基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐
- f) 2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(吗啉-4-基-甲基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐

实施例84:

按照与实施例80类似的方法制得了下述化合物:

- a) 2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-(吡咯烷-1-基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐
- b) 2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-(哌啶-1-基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐
- c) 2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-(1,2,3-三唑-2-基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐
- d) 2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-(四唑-1-基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐
- e) 2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-(1,3,4-三唑-1-基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐
- f) 2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-(1,2,3-三唑-1-基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐
- g) 2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-(吡咯-1-基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺
- h) 2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-二甲基氨基苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺
- i) 2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-(3-咪唑基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺
- k) 2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-(噻吩-5-基)-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺
- l) 2-[(4-丁-3-烯基氧基-苯磺酰基)-(4-吗啉-4-基甲基-苄基)-氨基]-N-羟基-乙酰胺-盐酸盐

实施例85:

按照与实施例68类似的方法制得了下述化合物:

- a) 2-{[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-(4-(吗啉-4-基甲基)-苄基)-氨基}-N-羟基-乙酰胺
- b) 2-{[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-(喹啉-4-基甲基)-氨基}-N-羟基-乙酰胺

c) 2- {[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-(咪唑-4-基甲基)-氨基}-N-羟基-乙酰胺

d) 2- {[4-(3-氯-丙氧基)-苯磺酰基]-(1,2,4-三唑-3-基甲基)-氨基}-N-羟基-乙酰胺

实施例86: 无水胶囊

如下所述制备3000粒胶囊, 其中每粒胶囊含有0.25 g一种在上述实施例中提及的化合物作为活性成分:

组成

活性成分	75.00 g
乳糖	750.00 g
Avicel PH 102 (微晶纤维素)	300.00 g
Polyplasdone XL (聚乙烯吡咯烷酮)	30.00 g
硬脂酸镁	9.00 g

制备方法: 将活性成分过No. 30手持筛。将活性成分、乳糖、Avicel PH 102和Polyplasdone XL在混合器中混合15分钟。用足量水(约500 mL)将该混合物制粒, 在烘箱中于35℃干燥过夜, 并过20号筛。

将硬脂酸镁过20号筛, 加到颗粒混合物中, 并将该混合物在混合器中混合5分钟。将该混合物填充到0号硬明胶胶囊中, 每粒胶囊含有其量相当于25 mg活性成分的混合物。

实施例87: 对MT1-MMP、MMP1、MMP2和MMP9的体外活性

在本申请描述的体外试验中测定的式I化合物对MT1-MMP、MMP1、MMP2和MMP9的抑制活性列在表I中。

表I

实施例	MT1-MMP IC ₅₀ [μmol/升]	MMP1 IC ₅₀ [μmol/升]	MMP2 IC ₅₀ [μmol/升]	MMP9 IC ₅₀ [μmol/升]
13	0.0055			
15	0.0037			
30	0.0127			
53	0.0092			
68	0.0052	0.622	0.0007	0.0012
75	0.0014	0.069	0.0010	
79	0.0007	5.850	0.0002	0.0002
80	0.0012	2.610	0.0080	0.0037
81	0.0046	4.290	0.0104	0.0063
82a	0.0018	4.215	0.0402	0.0170
82b	0.0006	0.965	0.0104	0.0106
82c	0.0107	5.103	0.0053	0.0074
83a	0.0003	3.694	0.0021	0.0056
84a	0.0204	5.528	0.0147	0.0198