



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101346353 B

(45) 授权公告日 2012. 01. 11

(21) 申请号 200680049079. 0

C07D 405/12 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 10. 24

C07D 409/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 409/12 (2006. 01)

05110035. 2 2005. 10. 26 EP

C07D 209/44 (2006. 01)

60/730, 404 2005. 10. 26 US

C07D 401/12 (2006. 01)

C07D 413/12 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 31/5377 (2006. 01)

2008. 06. 24

A61K 31/4035 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

A61K 31/4709 (2006. 01)

PCT/EP2006/067713 2006. 10. 24

A61K 31/506 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

A61P 35/00 (2006. 01)

W02007/048788 EN 2007. 05. 03

A61P 29/00 (2006. 01)

A61P 37/00 (2006. 01)

(73) 专利权人 默克雪兰诺有限公司

(56) 对比文件

地址 瑞士科因辛斯

WO 01/87844 A1, 2001. 11. 22, 说明书第 1 页第 23 行至第 5 页第 13 行, 第 7 页第 19 行至第 28 行, 权利要求 5.

(72) 发明人 P·戈布 D·斯维能 A·邦布伦

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 陈文青

CN 1681503 A, 2005. 10. 12, 说明书第 1 页第 8-9 行, 权利要求 1.

审查员 王明哲

(51) Int. Cl.

C07D 217/08 (2006. 01)

C07D 401/04 (2006. 01)

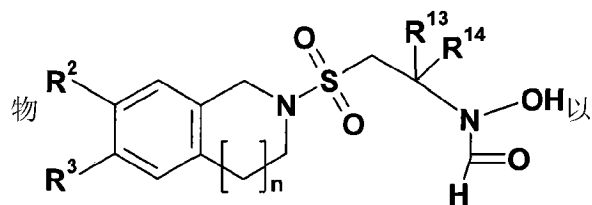
权利要求书 7 页 说明书 87 页

(54) 发明名称

磺酰胺衍生物及其在调节金属蛋白酶中的用途

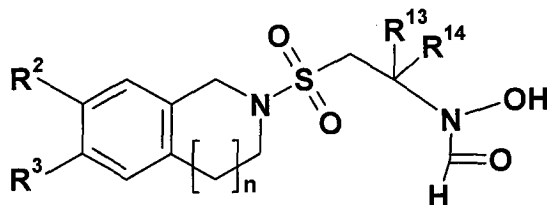
(57) 摘要

本发明涉及如通式 (Ia) 所示的磺酰胺衍生物



及所述磺酰胺衍生物在治疗和 / 或预防以下疾病中的用途: 自身免疫疾病、炎症疾病、心血管疾病、神经退化性疾病、癌症、呼吸系统疾病和纤维化, 包括多发性硬化症、关节炎、肺气肿、慢性阻塞性肺部疾病 (COPD)、肝和肺纤维化, 其中, 式中各基团如说明书中所限定。

1. 作为 MMP-12 的选择性抑制剂的如通式 (Ia) 所示的化合物



及其几何异构体、对映体、非对映体、互变体及其外消旋的光学活性形式、以及药学上可接受的盐,

式中:

R² 和 R³ 各自独立地选自:

- 氢,

- 卤素,

- 直链或支链 C₁-C₆ 烷基, 任选地用一或多个取代基取代, 所述取代基选自由卤素、羟基、直链或支链 C₁-C₆ 烷氧基、苯氧基组成的组,

- 直链或支链 C₁-C₆ 烷氧基,

- 苯基, 任选地用一或多个取代基取代, 所述取代基选自由卤素、羟基、直链或支链 C₁-C₆ 烷基组成的组,

- 6 元杂环基团, 所述杂环基团具有至少一个选自氮的杂原子;

R¹³ 选自 H、直链或支链 C₁-C₆ 烷基;

R¹⁴ 选自

- 直链或支链 C₁-C₈ 烷基, 任选地用一或多个卤素原子和 / 或羟基取代, 所述 C₁-C₈ 烷基的烷基链任选地含有一或多个不饱和 C-C 键或含有一或多个氧或硫原子,

- C₃-C₈ 环烷基, 任选地用羧基或直链或支链 C₁-C₄ 烷氧基羰基取代,

- 苯基 - 直链或支链 C₁-C₆ 烷基, 所述 C₁-C₆ 烷基任选地含有一个氧原子,

- 杂环基或杂环烷基, 选自 1,3- 二氧戊环; 2,2- 二甲基 -1,3- 二氧戊环; 噻吩; 1- 甲基 -1- 吗啉代 -4- 基乙基; 嘧啶; 吡啶, 所述吡啶任选地用羟基或 C₁-C₆ 烷氧基取代; 吡啶基 - 直链或支链 C₁-C₄ 烷基; 哌啶, 所述哌啶任选地用苯基 -C₁-C₄ 烷基取代; 呋喃;

四氢呋喃; 2- 四氢呋喃 -2- 基乙基; 吡咯烷 N- 羧酸; C₁-C₄ 直链或支链 N- 烷氧基羰基吡咯烷 -2- 基; 四氢吡喃; 或

R¹³ 和 R¹⁴ 一起形成 C₃-C₈ 环烷基;

n 是选自 0 和 1 的整数。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于: R² 和 R³ 独立地是 H。

3. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于: R¹³ 是 H。

4. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于: R¹³ 是 H; R² 是 H。

5. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于: R¹⁴ 选自苯基和杂环基或杂环烷基, 所述杂环基或杂环烷基选自以下基团组成的组: 1,3- 二氧戊环; 2,2- 二甲基 -1,3- 二氧戊环; 噻吩; 1- 甲基 -1- 吗啉代 -4- 基乙基; 嘧啶; 吡啶, 所述吡啶任选地用羟基或 C₁-C₆ 烷氧基取代; 吡啶基 - 直链或支链 C₁-C₄ 烷基; 哌啶, 所述哌啶任选地用苯基 -C₁-C₄ 烷基取代; 呋喃; 四氢呋喃; 2- 四氢呋喃 -2- 基乙基; 吡咯烷 N- 羧酸; C₁-C₄ 直链或支链 N- 烷氧基羰基吡咯

烷-2-基;四氢吡喃。

6. 如权利要求 1-5 任一项所述的化合物,其特征在于:n 是 0。

7. 如权利要求 1-5 任一项所述的化合物,其特征在于:n 是 1。

8. 如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于: R^{13} 选自 H、直链或支链 C_1-C_6 烷基, R^{14} 是直链或支链 C_1-C_8 烷基,任选地用一或多个卤素原子和 / 或羟基取代,所述 C_1-C_8 烷基的烷基链任选地含有一或多个不饱和 C-C 键或含有一或多个氧或硫原子。

9. 如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于: R^{13} 选自 H、直链或支链 C_1-C_6 烷基, R_{14} 是 C_3-C_8 环烷基,任选地用羧基或直链或支链 C_1-C_4 烷氧基羰基取代。

10. 如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于: R^{13} 选自 H、直链或支链 C_1-C_6 烷基, R_{14} 是苯基或苯基-直链或支链 C_1-C_6 烷基,所述 C_1-C_6 烷基任选地含有一个氧原子。

11. 如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于: R^{13} 选自 H、直链或支链 C_1-C_6 烷基, R_{14} 是杂环基或杂环烷基,所述杂环基或杂环烷基选自自由以下基团组成的组:1,3-二氧戊环;2,2-二甲基-1,3-二氧戊环;噻吩;1-甲基-1-吗啉代-4-基乙基;嘧啶;吡啶,所述吡啶任选地用羟基或 C_1-C_6 烷氧基取代;吡啶基-直链或支链 C_1-C_4 烷基;哌啶,所述哌啶任选地用苯基- C_1-C_4 烷基取代;呋喃;四氢呋喃;2-四氢呋喃-2-基乙基;吡咯烷 N-羧酸; C_1-C_4 直链或支链 N-烷氧基羰基吡咯烷-2-基;四氢吡喃。

12. 如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于: R^{13} 和 R^{14} 一起形成环戊基。

13. 如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于:所述化合物选自以下组内:

N-{1-[(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)甲基]-3-苯基丙基}-N-羟基甲酰胺;
N-{2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]乙基}-N-羟基甲酰胺;

N-{1-[(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)甲基]己基}-N-羟基甲酰胺;

N-[1-环丙基-2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺;

N-[2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-1-(2-噻吩基)乙基]-N-羟基甲酰胺;

N-{1-[(1,3-二氢-2H-异吡啶-2-基磺酰基)甲基]-3-苯基丙基}-N-羟基甲酰胺;

N-[2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-1-(3-噻吩基)乙基]-N-羟基甲酰胺;

N-{1-[(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)甲基]-2-甲基-2-吗啉-4-基丙基}-N-羟基甲酰胺;

N-[2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-1-嘧啶-5-基乙基]-N-羟基甲酰胺;

N-[2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-1-吡啶-3-基乙基]-N-羟基甲酰胺;

N-[2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-1-吡啶-3-基乙基]-N-羟基甲酰胺;盐酸盐;

N-(1-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基)-3-苯基丙基)-N-羟基甲酰胺;

N-[2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基]-N-羟基甲酰胺;

N-{2-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]乙基}-N-羟基甲酰胺;

N-{1-环戊基-2-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基

基甲酰胺；

N-{2-(1,3-二氢-2H-异吡啶-2-基磺酰基)-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]乙基}-N-羟基甲酰胺；

N-(1-[[6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)-2-乙基丁基)-N-羟基甲酰胺；

N-{1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-2-[(6-异丙基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺；

N-{2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]乙基}-N-羟基甲酰胺；

N-(1-[[6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)-2,2-二甲基丙基)-N-羟基甲酰胺；

N-{2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-环戊基乙基}-N-羟基甲酰胺；

N-[(1R)-2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙基]-N-羟基甲酰胺；

N-[(1S)-2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙基]-N-羟基甲酰胺；

N-[(1S,2S)-1-[[6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)-2,3-二羟基丙基)-N-羟基甲酰胺；

N-(1-环戊基-2-[[6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)-N-羟基甲酰胺；

N-(1-[[5-氟-1,3-二氢-2H-异吡啶-2-基]磺酰基]甲基)-3,3-二甲基丁基)-N-羟基甲酰胺；

N-羟基-N-((1S)-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-2-[[7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)甲酰胺；

N-(1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-2-[[7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)-N-羟基甲酰胺；

N-[(1S)-2-[(5-氟-1,3-二氢-2H-异吡啶-2-基)磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙基]-N-羟基甲酰胺；

N-[2,2-二甲基-1-([6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)甲基)庚-4-炔-1-基]-N-羟基甲酰胺；

N-[2,2-二甲基-3-苯基-1-([6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)甲基]丙基)-N-羟基甲酰胺；

N-羟基-N-((1R)-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-2-[[7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)甲酰胺；

N-羟基-N-[1-[[7-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基]-3-(四氢呋喃-2-基)丙基]甲酰胺；

N-(1-[[6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)-2-乙基丁基)-N-羟基甲酰胺；

N-(2-乙基-1-[[6-异丙基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)丁基)-N-羟基甲酰胺;

N-(1-[[7-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)-2-乙基丁基)-N-羟基甲酰胺;

N-[2-乙基-1-([6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)甲基]丁基)-N-羟基甲酰胺;

N-(2-乙基-1-[[7-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)丁基)-N-羟基甲酰胺;

N-(1-[[6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)-2-甲基丙基)-N-羟基甲酰胺;

N-(3,3-二甲基-1-[[7-丙氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)丁基)-N-羟基甲酰胺;

N-(1-[[7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)-3,3-二甲基丁基)-N-羟基甲酰胺;

N-(1-[[6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)-3,3-二甲基丁基)-N-羟基甲酰胺;

N-[3,3-二甲基-1-([6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)甲基]丁基)-N-羟基甲酰胺;

(2RS)-2-[(1SR)-2-[(6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)-1-[甲酰基(羟基)氨基]乙基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯;

N-羟基-N-[(1S)-2-[(6-异丙基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙基]甲酰胺;

(2RS)-2-[(1RS)-2-[(6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)-1-[甲酰基(羟基)氨基]乙基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯;

N-羟基-N-(1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-2-[[6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)甲酰胺;

N-(1-[[7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)-3-羟基丙基)-N-羟基甲酰胺;

N-[2-[(6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)-1-(羟基甲基)乙基]-N-羟基甲酰胺;

N-[1-([7-(4-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)甲基)-2-甲基丙基]-N-羟基甲酰胺;

N-羟基-N-(1-[[7-异丙氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)-3-甲基丁基)甲酰胺;

N-[2-[(7-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)-1-(3-呋喃基)乙基]-N-羟基甲酰胺;

N-{1-(1-苄基哌啶-4-基)-2-[(7-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺;

N-[1-[[7-叔丁基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)-3-(甲硫基)丙

基]-N-羟基甲酰胺；

N-(1-[(7-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基)-3-甲基丁基)-N-羟基甲酰胺；

N-{2-[(7-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1,1-二甲基乙基}-N-羟基甲酰胺；

N-(2-(苄氧基)-1-[(7-叔丁基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基)乙基)-N-羟基甲酰胺；

N-(2-(苄氧基)-1-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基)乙基)-N-羟基甲酰胺；

N-[2-(苄氧基)-1-([7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)甲基)乙基]-N-羟基甲酰胺；

N-{1-环戊基-2-[(7-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺；

N-[2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-(苄氧基甲基)乙基]-N-羟基甲酰胺；

N-(1-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基)环戊基)-N-羟基甲酰胺；

N-[2,2-二甲基-1-([6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)甲基)庚基]-N-羟基甲酰胺；

N-{2-[(7-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-环戊基乙基}-N-羟基甲酰胺；

N-(1-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基)-2,2-二甲基丙基)-N-羟基甲酰胺；

N-[2-[(7-叔丁基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基]-N-羟基甲酰胺；

2-{2-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[甲酰基-(羟基)氨基]乙基}环丙烷羧酸乙酯；

N-(1-环戊基-2-{[7-(3-噻吩基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基}乙基)-N-羟基甲酰胺；

N-{1-环戊基-2-[(7-苯基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺；

N-(1-环戊基-2-{[7-(3-羟基苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基}乙基)-N-羟基甲酰胺；

2-{2-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[甲酰基(羟基)氨基]乙基}环丙烷羧酸

N-[1-环丙基-2-(1,3-二氢-2H-异吡啶-2-基磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺；

N-{2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-环丙基乙基}-N-羟基甲酰胺；

N-(1-环丙基-2-[6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)乙基)-N-羟基

基甲酰胺；

N-(1-环丙基-2-[[7-(4-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)-N-羟基甲酰胺；

N-(1-[[7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)-4,4,4-三氟丁基)-N-羟基甲酰胺；

N-{1-环戊基-2-[(6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺；

N-{1-环戊基-2-[(7-异丙氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺；

N-{1-环戊基-2-[(7-吡啶-4-基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺；

N-{1-环戊基-2-[(5-氟-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺；

N-{1-环戊基-2-[(6-异丙基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺；

N-(1-环戊基-2-[[7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)-N-羟基甲酰胺；

N-(1-环丙基-2-[[7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)-N-羟基甲酰胺；

N-{1-环丙基-2-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺；

N-{1-环丙基-2-[(6-异丙基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺；

N-(1-[[7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)-3-吡啶-3-基丙基)-N-羟基甲酰胺。

14. 如上述权利要求 1 至 13 中任一项所述的化合物在制备药物中的用途。

15. 如上述权利要求 1 至 13 中任一项所述的化合物在制备用作预防和 / 或治疗以下疾病的药物中的用途：炎症疾病、神经退化性疾病、心血管疾病、中风、癌症、早产、子宫内膜异位、纤维化和呼吸系统疾病。

16. 如权利要求 15 所述的用途，其特征在于：所述疾病选自炎性肠病、多发性硬化症、骨关节炎和类风湿关节炎。

17. 如权利要求 15 所述的用途，其特征在于：所述疾病选自哮喘、肺气肿和慢性阻塞性肺部疾病。

18. 如权利要求 14 所述的用途，其特征在于：所述疾病选自肺纤维化、胰纤维化、牛皮癣、皮肤纤维化和肝纤维化。

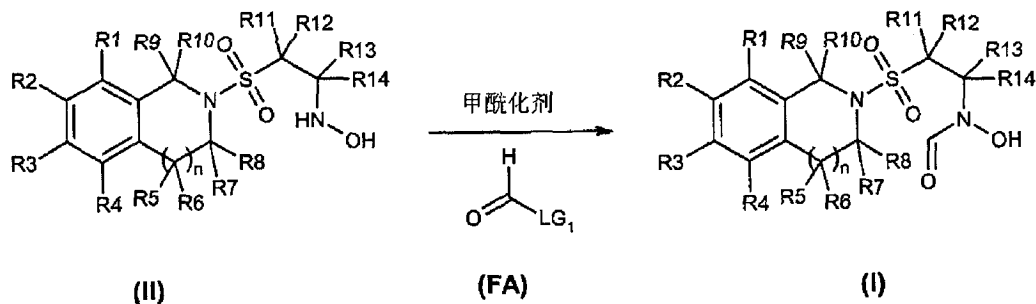
19. 如上述权利要求 1 至 13 中任一项所述的在制备 MMP-12 选择性抑制剂中的用途。

20. 如权利要求 1 至 13 中任一项所述的化合物在制备 MMP-12 体外选择性抑制剂中的用途。

21. 一种药物组合物，其特征在于：所述药物组合物包括至少一种如权利要求 1-13 中

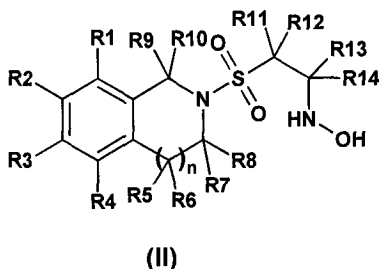
任何一项所述的化合物及其药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

22. 如权利要求 1-13 中任何一项所述的化合物的制备方法,其特征在於:所述方法包括使通式 (II) 所示的化合物与通式 (FA) 所示的甲酰化剂反应的步骤:



式中: $R^1, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ 是氢, R^2, R^3, R^{13}, R^{14} 和 n 如权利要求 1-13 任一所定义, LG_1 是离去基团,选自 $-OH, -OAc, -OPiv, -OCH_2CN, -OCH_2CF_3, -OPh$ 和 $-OPfp$ 。

23. 如通式 (II) 所示的化合物:



式中: $R^1, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ 是氢, R^2, R^3, R^{13}, R^{14} 和 n 如权利要求 1-13 任一所定义。

24. 如权利要求 23 所述的化合物,其特征在於:所述化合物选自如下组内:

- 1-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-N-羟基-4-苯基丁烷-2-胺;
- 2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-N-羟基乙胺;
- 1-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-N-羟基庚烷-2-胺;
- 1-环丙基-2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-N-羟基乙胺;
- 2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-N-羟基-1-(2-噻吩基)乙胺;
- 1-(1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基磺酰基)-N-羟基-4-苯基丁烷-2-胺;
- 2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-N-羟基-1-(3-噻吩基)乙胺;
- 1-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-N-羟基-3-甲基-3-吗啉-4-基丁烷-2-胺;
- 2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-N-羟基-1-嘧啶-2-基乙胺;
- 2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-N-羟基-1-吡啶-3-基乙胺;
- 1-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-N-羟基-4-苯基丁烷-2-胺;
- 2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-N-羟基-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙胺;
- 2-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-N-羟基乙胺。

25. 如权利要求 23 或 24 所述的化合物在权利要求 22 所述的方法中用作中间体的用途。

磺酰胺衍生物及其在调节金属蛋白酶中的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及如通式 (I) 所示的磺酰胺衍生物、其药物组合物及其制备方法, 本发明还涉及它们在治疗和 / 或预防自身免疫性疾病和 / 或炎症疾病、心血管疾病、神经退行性疾病、癌症、呼吸系统疾病和纤维化中的用途。具体地说, 本发明涉及调节、尤其是抑制基质金属蛋白酶的活性或功能的磺酰胺衍生物。

[0002] 发明背景

[0003] 金属蛋白酶是一个蛋白酶超家族, 因其活性部位依赖于金属离子 (锌) 而得名。

[0004] 基质金属蛋白酶 (MMPs) 形成一个金属蛋白酶子家族, 它们的一个主要生物功能是通过水解组织或基质的各种组分而催化结缔性组织或胞外基质的分解, 例如胶原蛋白、明胶、蛋白多糖、纤连蛋白和弹性蛋白。

[0005] 基质金属蛋白酶家族根据它们的功能和底物 (substrate) 细分成以下几类 (Visse al., 2003, *Circ. Res.*, 92:827-839), 包括: 胶原酶 (MMP-1、MMP-8、MMP-13 和 MMP-18)、明胶酶 (MMP-2、MMP-9)、基质裂解素 (MMP-3、MMP-10 和 MMP-11)、膜型 MMPs (MT-MMP-1 到 MT-MMP-6 以及 MMP-14、MMP-15、MMP-16、MMP-17、MMP-24 和 MMP-25)、基质溶解素 (MMP-7 和 MMP-26) 以及其它未分类的 MMPs, 例如金属弹性蛋白酶 (MMP-12)、釉质溶解素 (MMP-20)、epilysin (MMP28)、MMP-19、MMP-22 和 MMP-23。

[0006] 除了具有降解结缔性组织的作用之外, MMPs 还参与 TNF- α 的生物合成和翻译后的蛋白水解过程或者脱落生物学上重要的膜蛋白质 (Hooper 等, 1997, *Biochem J.*, 321:265-279)。例如, MMPs 可促进局部生长和恶性损伤的扩散, 因此已经成为抗肿瘤药物发展的标靶 (Fingleton 等, 2003, *Expert Opin. Ther. Targets*, 7(3):385-397)。譬如像关节炎等炎症疾病 (Clark 等, 2003, *Expert Opin. Ther. Targets*, 7(1):19-34)、诸如肺气肿、动脉硬化症等呼吸系统疾病 (Galis 等, 2002, *Circ. Res.*, 90:251-262)、诸如退化性神经系统疾病、多发性硬化症等神经性疾病 (Leppert 等, 2001, *Brain Res. Rev.*, 36:249-257)、牙周炎 (Ingman 等, 1996, *J. Clin. Periodontal.*, 23:127-1132)、早产 (Makratis 等, 2003, *J. Matern Fetal & Neonatal Medicine*, 14(3):170-6) 以及伤口愈合等病症都已证明与 MMPs 的表达和 / 或活性有关。

[0007] 一组最新定义的金蛋白酶子集, 即与细胞相关的 A Disintegrin 和锌金属蛋白酶 (ADAM) 家族已成为吸引人的治疗标靶, 特别是对癌症。迄今, 已经鉴定了至少 23 种不同的 ADAMs。ADAM-17, 也称作肿瘤坏死因子- α 转化酶 (下文称 TACE) 是最为人熟知的 ADAM。

[0008] TACE 负责裂解细胞结合肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。TNF- α 隐含在许多感染性和自身免疫性疾病中。此外, TNF- α 是脓毒症和感染性休克的炎性应答中最主要的介导剂。业已研制出几种 TACE 抑制剂, 在 Watson, 2002, *IDrugs*, 5(12):1151-1161 中有报道。

[0009] 已经研制出很多种基质金属蛋白酶抑制剂 (MMPIs) (Skiles 等, 2001, *Current Medicinal Chemistry*, 8, 425-474; Henrotin 等, 2002, *Expert Opin. Ther. Patents*, 12(1):29-43)。然而, 很多的 MMPIs 均出现肌肉骨骼综合症 (musculoskeletal syndrome) (腱炎、纤维增生、mylasia、关节增生), 副作用是限制了剂量。已有人提出, 抑制

MMP-1 或 MMP-14 可减轻这些副作用。

[0010] WO01/87844 公开了具有抑制 MMP 和有 TNF 作用的异羟肟酸和碳酸衍生物,它们可用于治疗癌症、炎症或自身免疫、感染或眼睛疾病。

[0011] WO2004/006926 揭示了包含芳基或杂芳基的磺酰基哌啶衍生物,它们用作基质金属蛋白酶 (MMP),尤其是 TACE 的抑制剂。

[0012] 因此,迫切需要开发一种具有明确特异性特征的基质金属蛋白酶抑制剂。

[0013] 已有报道关于特异性抑制剂,尤其是针对 MMP-1 的抑制剂,包括 MMP-13 抑制剂 (Stotnicki 等,2003, *Current Opinion in Drug Discovery and Development*,6(5):742-759)、MMP-12 抑制剂 (*Expert. Opin. Ther. Patents*,2004,14(11):1637-1640)、MMP-2 和 MMP-9 抑制剂 (Wada 等,2002, *J. Biol. Chem.* 45:219-232)。金属蛋白酶通道与一些广泛传播的疾病有高度关联性,因此有必要研制抑制剂,包括 MMPs,尤其是 MMP-12 的选择性抑制剂。

[0014] 由于已经注意到在以 MMP- 介导的组织降解为特征的几种疾病中 TNF- α 过度产生,所以抑制 MMPs 和 / 或 TNF- α 产生的化合物可能在涉及两种机理的疾病中有特定的优势。

发明内容

[0015] 本发明的一个目的是提供适合治疗和 / 或预防以下疾病的物质:自身免疫疾病和 / 或炎症疾病、心血管疾病、神经退化性疾病、中风、癌症和恶性疾病、呼吸系统疾病、代谢疾病、过敏性和皮肤疾病、早产、子宫内膜异位和纤维化。

[0016] 本发明另一个目的是提供适合治疗和 / 或预防以下疾病的物质:多发性硬化症、骨关节炎和类风湿性关节炎等关节炎、肺气肿、牛皮癣阻塞性肺部疾病和纤维化。

[0017] 本发明再一个目的是提供化合物,它们能够调节特别是抑制哺乳动物特别是人的基质金属蛋白酶,尤其是明胶酶和弹性蛋白酶的活性或功能。

[0018] 本发明再一个目的是提供化合物,它们能够调节特别是抑制哺乳动物特别是人的 TACE 的活性或功能。

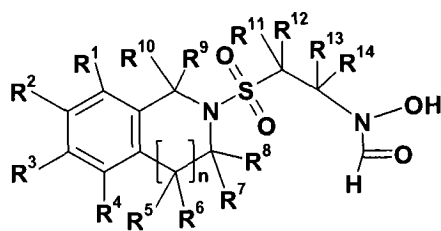
[0019] 本发明又一个目的是提供一类新颖的药物制剂,它们用于治疗 and / 或介导如下疾病:自身免疫疾病和 / 或炎症疾病、心血管疾病、神经退化性疾病、中风、癌症和恶性疾病、呼吸系统疾病、代谢疾病、过敏性和皮肤疾病、早产、子宫内膜异位和纤维化。

[0020] 本发明又一个目的是提供制备本发明的化合物的方法。

[0021] 本发明最后一个目的是提供治疗和 / 或预防如下疾病的方法:自身免疫疾病和 / 或炎症疾病、心血管疾病、神经退化性疾病、中风、癌症和恶性疾病、呼吸系统疾病、代谢疾病、过敏性和皮肤疾病、早产、子宫内膜异位和纤维化。

[0022] 本发明第一方面提供通式 (I) 所示的磺酰胺衍生物:

[0023]



(I)

[0024] 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 n 如说明书中所定义。

[0025] 本发明第二方面提供通式 (I) 所示的化合物用作药物的用途, 尤其是用于预防和 / 或治疗下文所列疾病的药物。

[0026] 本发明第三方面提供通式 (I) 所示的化合物在制备用于治疗如下疾病的药物组合物中的用途: 自身免疫疾病和 / 或炎症疾病、心血管疾病、神经退化性疾病、中风、癌症和恶性疾病、呼吸系统疾病、代谢疾病、过敏性和皮肤疾病、早产、子宫内膜异位和纤维化。

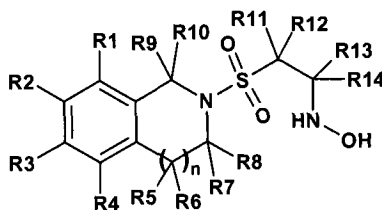
[0027] 本发明第四方面提供一种药物组合物, 它包括至少一种通式 (I) 所示的化合物及其药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0028] 本发明第五方面提供一种治疗方法, 所述方法包括把通式 (I) 所示的化合物给予有需要的病人。

[0029] 本发明第六方面提供合成通式 (I) 所示的化合物的方法。

[0030] 本发明第七方面提供通式 (II) 所示的化合物:

[0031]

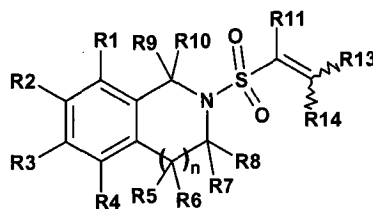


(II)

[0032] 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 n 如说明书中所定义。

[0033] 本发明第八方面提供通式 (III) 所示的化合物:

[0034]

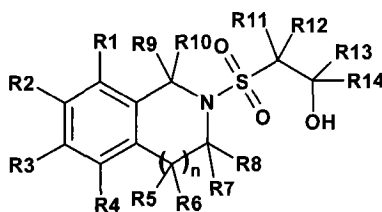


(III)

[0035] 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 n 如说明书中所定义。

[0036] 本发明第九方面提供通式 (VI) 所示的化合物:

[0037]

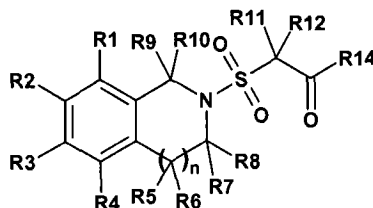


(VI)

[0038] 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 n 如说明书中所定义。

[0039] 本发明第十方面提供通式 (VIII) 所示的化合物:

[0040]

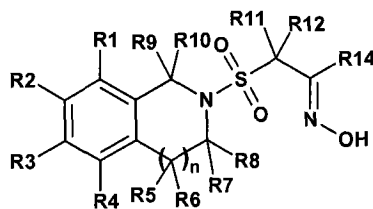


(VIII)

[0041] 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 和 n 如说明书中所定义。

[0042] 本发明第十一方面提供通式 (IX) 所示的化合物:

[0043]



(IX)

[0044] 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 和 n 如说明书中所定义。

具体实施方式

[0045] 提供的以下段落构成本发明化合物的各种化学基团的定义,它们要在本说明书和权利要求书中统一使用,除非另行表述的定义提供了更为广泛的定义。

[0046] 术语“MMPs”指的是“基质金属蛋白酶”。关于MMPs的最新评论,请参阅上述 Visse 等人 (2003); Fingleton 等人 (2003); Clark 等人 (2003) 和 Doherty 等人 (2002, Expert Opinion Therapeutic Patents 12(5):665-707)。

[0047] MMPs 的示例性例子如下,但并不限于以下这些:

[0048] 胶原酶:通常与骨胶原组织分解相关性疾病有关,例如类风湿性关节炎和骨关节炎:

[0049] MMP-1 (也称胶原酶 1 或成纤维胶原酶),底物胶原 I、胶原 II、胶原 III、明胶、蛋白聚糖。一般认为,这种酶过度表达与肺气肿、过度角化和动脉硬化症有关,在乳头状癌中单独过度表达。

[0050] MMP-8 (也称胶原酶 2 或嗜中性粒细胞胶原酶),底物胶原 I、胶原 II、胶原 III、胶

原 V、胶原 VII、胶原 IX、明胶，它们过度表达可导致无法治愈的慢性溃疡。

[0051] MMP-13 (也称胶原酶 3)，底物胶原 I、胶原 II、胶原 III、胶原 IV、胶原 IX、胶原 X、胶原 XIV、纤连蛋白、明胶，最近已鉴定为在乳腺癌中单独过度表达，与类风湿性关节炎有关。

[0052] 基质裂解第素：

[0053] MMP-3 (也称基质裂解素 1)，底物胶原 III、胶原 IV、胶原 V、胶原 IX、胶原 X、层粘连蛋白、巢蛋白，一般认为，它们过度表达与动脉硬化症、动脉瘤和心瓣再狭窄有关。

[0054] 明胶酶 - 一般认为，抑制凝胶原酶对癌症，特别是对侵入性和转移性癌症有正面作用。

[0055] MMP-2 (也称明胶酶 A, 72 kDa 明胶酶，基膜胶原酶或蛋白聚糖酶)，底物胶原 I、胶原 II、胶原 IV、胶原 V、胶原 VII、胶原 X、胶原 XI、胶原 XIV、弹性蛋白、纤连蛋白、明胶、巢蛋白，一般认为，它们通过对 IV 类胶原的特异性，与肿瘤进展有关 (在实体瘤中观察到高表达，认为与它们能够生长、侵入、发育新血管和转移有关)，也与急性肺炎和呼吸窘迫综合征有关 (Krishna 等, 2004, Expert Opin. Invest. Drugs, 13 (3) :255-267)。

[0056] MMP-9 (也称明胶酶 B 或 92 kDa 明胶酶)，底物胶原 I、胶原 III、胶原 IV、胶原 V、胶原 VII、胶原 X、胶原 XIV、弹性蛋白、纤连蛋白、明胶、巢蛋白。一般认为，上述酶与通过对 IV 类胶原有特异性而与肿瘤进展相关，应答外源因子如空气污染物、过敏原和病毒，通过嗜曙红细胞而被释放出来，它们与多发性硬化症 (Opdenakker 等, 2003, The Lancet Neurology, 2, 747-756) 和哮喘的炎性应答有关，也与急性肺炎、呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺部疾病 (COPD) 和 / 或哮喘 (Krishna., 2004, 同上) 有关。MMP-9 也被认为与中风有关 (Horstmann 等, 2003, Stroke, 34 (9) : 2165-70)。

[0057] 未分类的 MMPs：

[0058] MMP-12 (也称金属弹性蛋白酶、人巨噬细胞弹性蛋白酶或 HME)，底物纤连蛋白、层粘连蛋白，一般认为，它们在抑制肿瘤生长和调节诸如多发性硬化症等炎症具有一定作用 (Vos 等, 2003, Journal of Neuroimmunology, 138, 106-114)，在肺气肿、COPD (Belvisi 等, 2003, Inflamm. Res. 52 :95-100) 和动脉粥样硬化症、动脉瘤和心瓣再狭窄中也发挥病理作用。

[0059] 术语“与 MMP 相关的疾病”指的是根据本发明可以治疗的疾病，包括需要降低至少一种 MMP 的表达和 / 或活性的全部疾病，而不论发病原因如何。例如，这样的疾病包括由胞外基质 (ECM) 不适当降解而引起的那些疾病。

[0060] 以下是示例性与 MMP 相关的疾病的例子，但本发明不限于这些：

[0061] 癌症，例如乳癌和实体瘤；炎症疾病，例如炎症性肠病、神经炎症如多发性硬化症；肺病如慢性阻塞性肺部疾病 (COPD)、肺气肿、哮喘、急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征；牙病，例如牙周病和牙龈炎；关节和骨疾病，例如骨关节炎和类风湿性关节炎；肝病，例如肝纤维化、肝硬化和慢性肝病；纤维化疾病，例如肺纤维化、胰腺炎、狼疮、肾小球硬化症、全身性硬化皮肤纤维化、辐射后纤维化和囊肿性纤维化；脉管病理，例如主动脉瘤、动脉粥样硬化症、高血压、心肌症和心冗梗塞；心瓣再狭窄；眼睛疾病，例如糖尿病性视网膜病、干眼综合征、黄斑变性和角膜溃疡；以及中枢神经系统退化性疾病，例如肌萎缩侧索硬化症。

[0062] 本发明的 TACE 抑制剂可用于治疗多种疾病，例如炎症疾病和 / 或自身免疫疾病，包括但不限于：类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩氏病和其他炎性肠病和炎性肠胃疾病、

以及全身性狼疮红斑 ;再灌注损伤 ;全身性炎症反应综合征,包括但不限于 :脓毒症、烧伤、胰腺炎和成人呼吸窘迫综合征 ;过敏性和皮肤病,包括但不限于 :迟发型过敏反应、牛皮癣、哮喘、湿疹、过敏性鼻炎和变应性结膜炎 ;心血管疾病,包括但不限于 :血脂过多、心肌梗塞、动脉粥样硬化症、动脉硬化症和心瓣再狭窄 ;代谢疾病 ;神经疾病,包括但不限于 :阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、多发性硬化症、动脉瘤和中风 ;移植排斥 ;癌症和恶性疾病,包括但不限于 :结肠直肠癌和白血病 ;肾病,包括但不限于 :肾病综合征和肾小球性肾炎 ;感染性疾病,包括但不限于 :艾滋病感染和神经病。上述 Watson 等人的文章 (2002) 公开了一些可用 TACE 抑制剂进行治疗的疾病。

[0063] 本发明的上下文中使用的术语“物质”、“化合物”和“磺酰胺”基本上具有相同的意思。

[0064] “ C_1-C_6 -烷基”指含 1-6 个碳原子的单价烷基基团。可以举例为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正己基等等。类似地,“ C_1-C_{12} -烷基”指含 1-12 个碳原子的单价烷基基团,包含“ C_1-C_6 -烷基”的基团和庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基以及十二烷基,“ C_1-C_{10} -烷基”指含 1-10 个碳原子单价烷基基团,“ C_1-C_8 -烷基”指含 1-8 个碳原子单价烷基基团,“ C_1-C_5 -烷基”指含 1-5 个碳原子单价烷基基团。

[0065] “杂烷基”指 C_1-C_{12} -烷基,更好的是 C_1-C_6 -烷基,其中至少一个碳原子被杂原子(由 O, N, S 原子中选取)取代,包括 2-甲氧基乙基。

[0066] “芳基”指含 6-14 个碳原子的不饱和的芳香碳环,可以是一个环(例如苯环)或者多环(例如萘环)。芳基包含苯基、萘基、菲基等等。

[0067] “ C_1-C_6 -烷基芳基”指含有 C_1-C_6 -烷基取代基的芳基基团,包括甲基苯基、乙基苯基等等。

[0068] “芳基 C_1-C_6 -烷基”指含有芳基取代基的 C_1-C_6 -烷基基团,包括苄基等等。

[0069] “杂芳基”指单环杂环芳香基团,或者二环、三环稠环杂环芳香基团。具体的杂芳基的例子包括任意取代的吡啶基、吡咯基、嘧啶基、呋喃基、噁吩基、咪唑基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-氧杂二唑基、1,2,4-氧杂二唑基、1,2,5-氧杂二唑基、1,3,4-氧杂二唑基、1,3,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、苯并呋喃基、[2,3-二氢]苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、异苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并噻唑基、苯并恶唑基、喹啉基、喹唑啉基、菲啉基(phthalazinyl)、喹啉基、噌啉基(cinnolinyl)、1,5-二氮杂萘基(naphthyridinyl)、吡啶并[3,4-b]吡啶基、吡啶并[3,2-b]吡啶基、吡啶并[4,3-b]吡啶基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、嘌呤基、喋啶基(pteridinyl)、咪唑基、夹氧杂萘基或者苯并喹啉基。

[0070] “ C_1-C_6 -烷基杂芳基”指有 C_1-C_6 -烷基取代基的杂环芳基,包括甲基呋喃基等等。

[0071] “杂芳基 C_1-C_6 -烷基”指杂环芳基取代基的 C_1-C_6 -烷基,包括呋喃甲基等等。

[0072] “ C_2-C_6 -烯基”指烯基,优选具有 2-6 碳原子的至少有一个到两个烯基不饱和位点的烯基基团,更优选的烯基基团包括乙烯基($-CH=CH_2$)、正-2-丙烯基(烯丙基, $-CH_2CH=CH_2$)等等。

[0073] “ C_2-C_6 -烯基芳基”指含有 C_2-C_6 -烯基取代基的芳香基,包括乙烯基苯基等等。

[0074] “芳基 C_2-C_6 -烯基”指含有芳基取代基的 C_2-C_6 -烯基,包含苯基乙烯基等等。

- [0075] “C₂-C₆-烯基杂芳基”指含有 C₂-C₆-烯基取代基的杂芳香基,例如乙烯基吡啶基等等。
- [0076] “杂芳基 C₂-C₆-烯基”指含有杂芳基取代基的 C₂-C₆-烯基,包含吡啶基乙烯基等等。
- [0077] “C₂-C₆-炔基”指炔基,优选具有 2-6 碳原子的至少 1-2 个炔基不饱和位置,更适合的炔基基团包括乙炔基 (-C≡CH)、炔丙基 (-CH₂C≡CH) 等等。
- [0078] “C₃-C₈-环烷基”指含 3-8 个碳原子饱和碳环,可以是单环(例如环己基)或者是稠环(例如冰片基),C₃-C₈-环烷基包括环戊基、环己基、冰片基等等。
- [0079] “杂环烷基”依据上面的定义指 C₃-C₈-环烷基,其中最多 3 个碳原子被从 O、S、NR(R 可以是氢或者甲基)选取的杂原子取代,杂环烷基包括吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉基、四氢呋喃等等。
- [0080] “C₁-C₆-烷基环烷基”指含有 C₁-C₆烷基取代基的 C₃-C₈-环烷基,包括甲基环戊基等等。
- [0081] “环烷基 C₁-C₆-烷基”指含有 C₃-C₈-环烷基取代基的 C₁-C₆-烷基,包括 3-环戊基丙基等等。
- [0082] “C₁-C₆-烷基杂环烷基”指含有 C₁-C₆-烷基取代基的杂环烷基,包含 1-甲基哌啶基等等。
- [0083] “杂环烷基 C₁-C₆-烷基”指含有杂环烷基取代基的 C₁-C₆-烷基基团,包括 4-甲基哌嗪基等等。
- [0084] “羧基”指基团 -C(O)OH。
- [0085] “羧基 C₁-C₆-烷基”指有羧基取代基的 C₁-C₆烷基,包括 2-羧基乙基等等。
- [0086] “酰基”指 -C(O)R,其中 R 包括 H、“C₁-C₁₂-烷基”,优选“C₁-C₆-烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“C₃-C₈-环烷基”、“杂环烷基”、“芳基 C₁-C₆-烷基”、“杂芳基 C₁-C₆-烷基”、“C₃-C₈-环烷基 C₁-C₆-烷基”或者“杂环烷基 C₁-C₆-烷基”。
- [0087] “酰基 C₁-C₆-烷基”指含有酰基取代基的 C₁-C₆-烷基,包括乙酰基、2-乙酰基乙基等等。
- [0088] “酰基芳基”指含有酰基取代基的芳基,包括 2-乙酰基苯基等等。
- [0089] “酰氧基”指 -OC(O)R,其中 R 包括氢、“C₁-C₆-烷基”、“C₂-C₆-烯基”、“C₂-C₆-炔基”、“C₃-C₈-环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“芳基 C₁-C₆-烷基”或者“杂芳基 C₁-C₆-烷基”、“芳基 C₂-C₆-烯基”、“杂芳基 C₂-C₆-烯基”、“芳基 C₂-C₆-炔基”、“杂芳基 C₂-C₆-炔基”、“环烷基 C₁-C₆-烷基”、“杂环烷基 C₁-C₆-烷基”。
- [0090] “酰氧基 C₁-C₆-烷基”指含有酰氧基取代基的 C₁-C₆-烷基,包括丙酸乙酯等等。
- [0091] “烷氧基”指 -OR 基团,其中 R 包括“C₁-C₆-烷基”或者“芳基”或者“杂芳基”或者“芳基 C₁-C₆-烷基”或者“杂芳基 C₁-C₆-烷基”。优选的烷氧基保括例如甲氧基、乙氧基、苯氧基等等。
- [0092] “烷氧基 C₁-C₆-烷基”指含有 C₁-C₆-烷基取代基的烷氧基,包括甲氧基、甲氧乙基等等。
- [0093] “烷氧基羰基”指 -C(O)OR,其中 R 包含氢、“C₁-C₆-烷基”或者“芳基”或者“杂芳基”或者“芳基 C₁-C₆-烷基”或者“杂芳基 C₁-C₆-烷基”或者“杂烷基”。
- [0094] “烷氧基羰基 C₁-C₆-烷基”指含有烷氧基羰基取代基的 C₁-C₆-烷基,包括 2-(苄氧基

羰基)乙基等等。

[0095] “氨基羰基”指 $-C(O)NRR'$, 其中 R、R' 独立地包括氢, 或 C_1-C_6 -烷基或者芳基或者杂芳基或者“芳基 C_1-C_6 -烷基”或者“杂芳基 C_1-C_6 -烷基”, 包括 N-苯基甲酰胺。

[0096] “氨基羰基 C_1-C_6 -烷基”指含有氨基羰基取代基的 C_1-C_6 -烷基, 包括 2-二甲基氨基羰基乙基、N-乙基乙酰胺、N,N-二乙基-乙酰胺等等。

[0097] “酰基氨基”指 $-NRC(O)R'$, 其中 R、R' 独立地指氢, “ C_1-C_6 -烷基”、“ C_2-C_6 -烯基”、“ C_2-C_6 -炔基”、“ C_3-C_8 -环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“芳基 C_1-C_6 -烷基”或者“杂芳基 C_1-C_6 -烷基”、“芳基 C_2-C_6 -烯基”、“杂芳基 C_2-C_6 -烯基”、“芳基 C_2-C_6 -炔基”、“杂芳基 C_2-C_6 -炔基”、“环烷基 C_1-C_6 -烷基”、“杂环烷基 C_1-C_6 -烷基”。

[0098] “酰基氨基 C_1-C_6 -烷基”指含有酰基氨基取代基的 C_1-C_6 -烷基, 包括 2-丙酰氨基乙基等等。

[0099] “脲基”指 $-NRC(O)NR'R''$, 其中 R、R'、R'' 独立地为氢、“ C_1-C_6 -烷基”、“ C_2-C_6 -烯基”、“ C_2-C_6 -炔基”、“ C_3-C_8 -环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“芳基 C_1-C_6 -烷基”或者“杂芳基 C_1-C_6 -烷基”、“芳基 C_2-C_6 -烯基”、“杂芳基 C_2-C_6 -烯基”、“芳基 C_2-C_6 -炔基”、“杂环芳基 C_2-C_6 -炔基”、“环烷基 C_1-C_6 -烷基”、“杂环烷基 C_1-C_6 -烷基”, 其中 R' 和 R'' 以及和它们相连的氮原子可以任意形成 3-8 元的杂环烷环。

[0100] “脲基 C_1-C_6 -烷基”指含有酰脲取代基的 C_1-C_6 -烷基, 包括 2-(N'-甲基脲基)乙基等等。

[0101] “氨基甲酸酯”指 $-NRC(O)OR'$ 基团, 其中 R、R' 独立地是氢、“ C_1-C_6 -烷基”、“ C_2-C_6 -烯基”、“ C_2-C_6 -炔基”、“ C_3-C_8 -环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“芳基 C_1-C_6 -烷基”或者“杂芳基 C_1-C_6 -烷基”、“芳基 C_2-C_6 -烯基”、“杂芳基 C_2-C_6 -烯基”、“芳基 C_2-C_6 -炔基”、“杂环芳基 C_2-C_6 -炔基”、“环烷基 C_1-C_6 -烷基”、“杂环烷 C_1-C_6 -烷基”。

[0102] “氨基”指 $-NRR'$ 基团, 其中 R、R' 独立地是氢, “ C_1-C_6 -烷基”或者“芳基”或者“杂芳基”或者“ C_1-C_6 -烷基芳基”或者“ C_1-C_6 -烷基杂芳基”, 或者“环烷基”, 或者“杂环烷基”, 其中 R 与 R', 以及与它们相连的氮原子可以任意的形成 3-8 元杂环烷环。

[0103] “氨基 C_1-C_6 -烷基”指含有氨基取代基的 C_1-C_6 -烷基, 包括 2-(1-吡咯烷基)乙基等等。

[0104] “铵”指阳离子基团 $-N^+RR'R''$, 其中 R、R'、R'' 各自独立地是“ C_1-C_6 -烷基”或者“ C_1-C_6 -烷基芳基”或者“ C_1-C_6 -烷基杂芳基”、或者“环烷基”或“杂环烷基”, R 和 R' 以及与它们相连的氮原子可以任意形成 3-8 元的杂环烷环。

[0105] “ C_1-C_6 -烷基铵”指含有铵盐取代基的 C_1-C_6 -烷基, 包括 1-乙基吡咯铵盐等等。

[0106] “卤素”指氟、氯、溴、碘原子。

[0107] “磺酰氧基”指 $-OSO_2-R$ 基团, 其中 R 选自氢、“ C_1-C_6 -烷基”、卤素取代的“ C_1-C_6 -烷基”如 $-OSO_2-CF_3$ 基团、“ C_2-C_6 -烯基”、“ C_2-C_6 -炔基”、“ C_3-C_8 -环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“芳基 C_1-C_6 -烷基”或者“杂芳基 C_1-C_6 -烷基”、“芳基 C_2-C_6 -烯基”、“杂芳基 C_2-C_6 -烯基”、“芳基 C_2-C_6 -炔基”、“杂环芳基 C_2-C_6 -炔基”、“环烷基 C_1-C_6 -烷基”、“杂环烷 C_1-C_6 -烷基”。

[0108] “磺酰氧基 C_1-C_6 -烷基”指含有磺酰氧基取代基的 C_1-C_6 -烷基, 包括 2-甲基磺酰氧乙基等等。

[0109] “磺酰基”指“-SO₂-R”基团,其中R包括氢、芳基、杂芳基、“C₁-C₆-烷基”、卤素取代的“C₁-C₆-烷基”(例如-SO₂-CF₃基团)、“C₂-C₆-烯基”、“C₂-C₆-炔基”、“C₃-C₈-环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“芳基 C₁-C₆-烷基”或者“杂芳基 C₁-C₆-烷基”、“芳基 C₂-C₆-烯基”、“杂芳基 C₂-C₆-烯基”、“芳基 C₂-C₆-炔基”、“杂芳基 C₂-C₆-炔基”、“环烷基 C₁-C₆-烷基”、“杂环烷基 C₁-C₆-烷基”。

[0110] “磺酰基 C₁-C₆-烷基”指含有磺酰基取代基的 C₁-C₆-烷基,包括 2-(甲基磺酰基)乙基等等。

[0111] “亚磺酰基”指“-S(O)-R”基团,其中R选自氢、“C₁-C₆-烷基”、卤素取代的“C₁-C₆-烷基”(例如-SO-CF₃基团)、“C₂-C₆-烯基”、“C₂-C₆-炔基”、“C₃-C₈-环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“芳基 C₁-C₆-烷基”或者“杂芳基 C₁-C₆-烷基”、“芳基 C₂-C₆-烯基”、“杂芳基 C₂-C₆-烯基”、“芳基 C₂-C₆-炔基”、“杂芳基 C₂-C₆-炔基”、“环烷基 C₁-C₆-烷基”、“杂环烷基 C₁-C₆-烷基”。

[0112] “亚磺酰基 C₁-C₆-烷基”指含有亚磺酰基取代基的 C₁-C₆-烷基,包括 2-甲基亚磺酰基乙基等等。

[0113] “硫烷基”指-S-R,其中R包括氢、“C₁-C₆-烷基”、卤素取代的“C₁-C₆-烷基”(例如-SO-CF₃基团)、“C₂-C₆-烯基”、“C₂-C₆-炔基”、“C₃-C₈-环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“芳基 C₁-C₆-烷基”或者“杂芳基 C₁-C₆-烷基”、“芳基 C₂-C₆-烯基”、“杂芳基 C₂-C₆-烯基”、“芳基 C₂-C₆-炔基”、“杂芳基 C₂-C₆-炔基”、“环烷基 C₁-C₆-烷基”、“杂环烷基 C₁-C₆-烷基”。优选的硫烷基基团包括甲基硫烷基、乙基硫烷基等等。

[0114] “硫烷基 C₁-C₆-烷基”指含有硫烷基取代基的 C₁-C₆-烷基,包括 2-(乙基硫烷基)乙基等等。

[0115] “磺酰基氨基”指-NRSO₂-R'基团,其中R、R'独立地包括氢、“C₁-C₆-烷基”、“C₂-C₆-烯基”、“C₂-C₆-炔基”、“C₃-C₈-环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“芳基 C₁-C₆-烷基”或者“杂芳基 C₁-C₆-烷基”、“芳基 C₂-C₆-烯基”、“杂芳基 C₂-C₆-烯基”、“芳基 C₂-C₆-炔基”、“杂芳基 C₂-C₆-炔基”、“环烷基 C₁-C₆-烷基”、“杂环烷基 C₁-C₆-烷基”。

[0116] “磺酰基氨基 C₁-C₆-烷基”指含有磺酰基氨基取代基的 C₁-C₆-烷基,包括 2-乙基磺酰基氨基乙基等等。

[0117] “氨基磺酰基”指-SO₂-NRR',其中R、R'独立地包括氢、“C₁-C₆-烷基”、“C₂-C₆-烯基”、“C₂-C₆-炔基”、“C₃-C₈-环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“芳基 C₁-C₆-烷基”或者“杂芳基 C₁-C₆-烷基”、“芳基 C₂-C₆-烯基”、“杂芳基 C₂-C₆-烯基”、“芳基 C₂-C₆-炔基”、“杂芳基 C₂-C₆-炔基”、“环烷基 C₁-C₆-烷基”、“杂环烷基 C₁-C₆-烷基”。

[0118] “氨基磺酰基 C₁-C₆-烷基”指含有氨基磺酰基取代基的 C₁-C₆-烷基,包括 2-环己基氨基磺酰乙基等等。

[0119] “取代的或未取代的”:除非用个别取代基的定义另行限定,上面所列出来的基团,像“烯基”、“炔基”、“芳基”、“杂芳基”、“环烷基”、“杂环烷基”等基团可以任意被 1-5 个从“C₁-C₆-烷基”、“C₂-C₆-烯基”、“C₂-C₆-炔基”、“环烷基”、“杂环烷基”、“芳基 C₁-C₆-烷基”、“杂芳基 C₁-C₆-烷基”、“环烷基 C₁-C₆-烷基”、“杂环烷基 C₁-C₆-烷基”、“氨基”、“铵盐”、“酰基”、“酰氧基”、“酰基氨基”、“氨基羰基”、“烷氧基羰基”、“脲基”、“芳基”、“氨基甲酸盐”、“杂芳基”、“亚磺酰基”、“磺酰基”、“烷氧基”、“硫烷基”、“卤素”、“羧基”、三卤素甲基、氰基、羟基、

巯基、硝基等等中所选取的取代基所取代。

[0120] “药学上可接受的盐或复合物”指的是如下通式 (I) 所示的化合物的盐或者复合物。这样的盐例子包括但不限于通式 (I) 所示的化合物与无机碱或有机碱,例如金属阳离子(选自碱金属(例如钠、钾或锂)、碱土金属盐(例如钙或镁))的盐酸盐、碳酸盐或碳酸氢盐以及与以下有机伯胺、仲胺或叔胺反应而得碱加成盐。胺盐可来自例如甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、三乙胺、吗啉、N-Me-D-葡萄糖胺、N, N'-双(苯甲基)-1,2-乙二胺、氨基丁三醇、乙醇胺、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基吗啉、普鲁卡因、哌啶、哌嗪等,都包括在本发明的范围之内。

[0121] 本发明的盐也包括与无机酸(举例来说,盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等)一起形成的酸加成盐,和与有机酸(如醋酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、苹果酸、富马酸、马来酸、抗坏血酸盐、安息香酸、单宁酸、扑酸、褐藻酸、多谷胺酸、萘磺酸、甲烷磺酸、萘二磺酸和多-半乳糖醛酸)形成的盐,以及与碱性氨基酸如赖氨酸或精氨酸形成的盐。

[0122] “药物活性衍生物”指给接受者使用后,能直接或间接提供此处所揭示的活性的任何化合物。术语“间接”也包括通过内源性酶或代谢能被转化为药物活性形式的前体药物。所述前体药物包括活性药物本身和化学掩蔽基团。例如,醇衍生物的掩蔽基团可以选自羧酸酯(例如乙酸酯、赖氨酸酯)或磷酸酯(例如磷酸单酯)。

[0123] “对映体过量”(缩写为 ee)指的是通过一种必要的对映体合成法,即一种涉及非外消旋起始材料和/或试剂的合成法或一种包含对映体选择步骤的合成法获得的产物,借此获得一种过剩量至少约为 52% 的对映体。

[0124] 此处所用的“干扰素”或“IFN”包括文献中所定义的任何一种分子,例如包括上述“发明背景”中提到的任何一种 IFN。具体地,上述定义包括 IFN- α 、IFN- β 和 IFN- γ 。根据本发明,IFN 最好是 IFN- β 。适合用于本发明的 IFN- β 可通过商业途径获得,例如 Rebif[®] (Serono)、Avonex[®] (Biogen) 或 Betaferon[®] (Schering)。

[0125] 此处所用的术语“干扰素- β (或 IFN- β)”包括成纤维干扰素及其盐、功能性衍生物、变体、类似物和活性片段,特别是来自人源的那些,可由生物体液分离出来或通过 DNA 重组技术从原核或真核宿主细胞而得到。较佳地,IFN- β 是重组干扰素 β -1a。

[0126] 适合用于本发明的 IFN- β 可通过商业途径获得,例如 Rebif[®] (Serono)、Avonex[®] (Biogen) 或 Betaferon[®] (Schering)。本发明最好使用人源干扰素。此处所用的术语干扰素包括其盐、功能性衍生物、变体、类似物和活性片段。

[0127] Rebif[®] (重组干扰素- β) 是用干扰素治疗多发性硬化症 (MS) 的最新发展,代表了治疗上的一个重要进步。Rebif[®] 是从哺乳动物细胞系产生的干扰素 (IFN)- β 1a。已发现,每星期皮下给予干扰素 β -1a 有效治疗复发-缓解型多发性硬化症 (RRMS)。干扰素 β -1a 对 MS 的长期病程有正面作用,经 MRI 测量,可减低复发次数和严重程度,减轻疾病负担和疾病活跃性。

[0128] 根据本发明,治疗复发-缓解型多发性硬化症所采用的 IFN- β 剂量取决于使用何种 IFN- β 。

[0129] 根据本发明,当 IFN 是通过商业途径购得的商标名称是 Betaseron[®] 的由大肠杆菌产生重组 IFN- β 1b 时,最好每人每 2 天皮下给予剂量约 250 至 300 μ g 或者约 8MIU 至 9.6MIU。

[0130] 根据本发明,当 IFN 是通过商业途径购得的商标名称是 Avonex®的由中国仓鼠卵巢细胞(CHO 细胞)产生重组 IFN- β 1a 时,最好每人每周肌内给予 1 次剂量约 30 至 33 μ g 或者约 6 MIU 至 6.6 MIU。

[0131] 根据本发明,当 IFN 是通过商业途径购得的商标名称是 Rebif®的由中国仓鼠卵巢细胞(CHO 细胞)产生重组 IFN- β 1a 时,最好每人每周皮下给予 3 次剂量约 22 至 44 μ g 或者约 6 MIU 至 12 MIU。

[0132] 本发明的化合物也包括其药学上可接受的盐。优选的通式(I)的药学上可接受的盐是与药学上可接受的酸形成的酸加成盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐或硫酸氢盐、磷酸盐或磷酸氢盐、醋酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、葡萄糖酸盐、甲烷磺酸盐、苯磺酸盐和对甲苯磺酸盐。

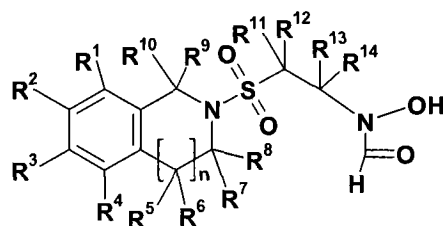
[0133] 已发现,本发明的化合物是包括 MMP-12 在内的基质金属蛋白酶的调节剂。当基质金属蛋白酶被本发明的化合物抑制时,被抑制的 MMP(s) 无法发挥其酶解、生物和 / 或药理学方面的作用。

[0134] 已发现,本发明的化合物是 TACE 活性或功能的调节剂。

[0135] 因此,本发明的化合物可用于治疗或预防自身免疫疾病和 / 或炎症疾病、心血管疾病、神经退化性疾病、中风、癌症和恶性疾病、呼吸系统疾病、代谢疾病、过敏性皮肤疾病、早产、子宫内膜异位和纤维化。

[0136] 在一个实施方式中,本发明提供了通式(I)的衍生物:

[0137]



(I)

[0138] 式中:

[0139] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自 H、卤素、可任选地取代的 C_1 - C_6 烷基、可任选地取代的 C_2 - C_6 烯基、可任选地取代的 C_2 - C_6 炔基、可任选地取代的烷氧基(包括甲氧基)、可任选地取代的芳基、可任选地取代的杂芳基、可任选地取代的 C_3 - C_8 环烷基、可任选地取代的杂环烷基、可任选地取代的磺酰基、可任选地取代的氨基磺酰基、可任选地取代的磺酰基氨基、可任选地取代的氨基羰基、可任选地取代的酰基氨基、可任选地取代的氨基和可任选地取代的羟基;

[0140] R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立地选自 H、可任选地取代的 C_1 - C_6 烷基、可任选地取代的 C_2 - C_6 烯基、可任选地取代的 C_2 - C_6 炔基、可任选地取代的 C_3 - C_8 环烷基、可任选地取代的杂环烷基、可任选地取代的芳基和可任选地取代的杂芳基;

[0141] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自 H、可任选地取代的 C_1 - C_6 烷基、可任选地取代的 C_2 - C_6 烯基、可任选地取代的 C_2 - C_6 炔基、可任选地取代的 C_3 - C_8 环烷基、可任选地取代的杂环烷基、可任选地取代的芳基和可任选地取代的杂芳基;或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成可任选地取代的 C_3 - C_8 环烷基或可任选地取代的杂环烷基;

[0142] R^{13} 选自 H、可任选地取代的 C_1-C_6 烷基、可任选地取代的 C_2-C_6 烯基、可任选地取代的 C_2-C_6 炔基、可任选地取代的 C_3-C_8 环烷基、可任选地取代的杂环烷基、可任选地取代的芳基和可任选地取代的杂芳基；或者 R^{11} （或 R^{12} ）与 R^{13} 一起形成可任选地取代的 C_3-C_8 环烷基或可任选地取代的杂环烷基；

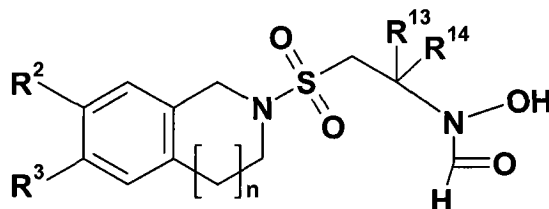
[0143] R^{14} 选自 H；可任选地取代的 C_1-C_6 烷基，包括戊基；可任选地取代的 C_2-C_6 烯基；可任选地取代的 C_2-C_6 炔基；可任选地取代的 C_3-C_6 环烷基，包括环丙基（例如 1-环丙基）；可任选地取代的杂环烷基，包括可任选地取代的二氧戊环（包括 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基）；可任选地取代的芳基；可任选地取代的杂芳基，包括可任选地取代的噻吩基（例如 2-噻吩基、3-噻吩基）、可任选地取代的嘧啶基（例如嘧啶-5-基）、可任选地取代的吡啶基（例如吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基）；可任选地取代的芳基 C_1-C_6 烷基，包括可任选地取代的苯基 C_1-C_6 烷基，如苯基乙基（例如 2-苯基乙基）；可任选地取代的杂芳基 C_1-C_6 烷基；可任选地取代的 C_3-C_6 环烷基 C_1-C_6 烷基和可任选地取代的杂环烷基 C_1-C_6 烷基，包括可任选地取代的吗啉 C_1-C_6 烷基，如吗啉丙基（例如 2-吗啉代-2-丙基）；或者 R^{13} 和 R^{14} 一起形成可任选地取代的 C_3-C_8 环烷基或可任选地取代的杂环烷基；

[0144] n 是选自 0 和 1 的整数；

[0145] 和其几何异构体，其作为对映异构体、非对映异构体、互变异构体、外消旋形式的光学活性形式，以及其药学上可接受的盐。

[0146] 在第一优选实施方式中，本发明提供通式 (I) 所示的衍生物，其中 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 是氢， R^{13} 和 R^{14} 如下所定义。在该优选实施方式中，化合物用以下通式 (Ia) 限定：

[0147]



(Ia)

[0148] 式中：

[0149] R^2 和 R^3 各自独立地选自：

[0150] - 氢，

[0151] - 卤素，

[0152] - 直链或支链 C_1-C_6 烷基，任选地用一或多个取代基取代，所述取代基选自由卤素、羟基、直链或支链 C_1-C_6 烷氧基、苯氧基组成的组，

[0153] - 直链或支链 C_1-C_6 烷氧基，

[0154] - 苯基，任选地用一或多个取代基取代，所述取代基选自由卤素、羟基、直链或支链 C_1-C_6 烷基组成的组，

[0155] - 苯基-直链或支链 C_1-C_6 烷基，所述苯基任选地用一或多个取代基取代，所述取代基选自由卤素、羟基、直链或支链 C_1-C_6 烷基组成的组，

- [0156] -3 至 6 元杂环基团,所述基团具有至少一个选自氧、氮和硫的杂原子;
- [0157] R^{13} 选自 H、直链或支链 C_1-C_6 烷基;
- [0158] R^{14} 选自:
- [0159] - 直链或支链 C_1-C_8 烷基,任选地用一或多个卤素原子和 / 或羟基取代,所述 C_1-C_8 烷基的烷基链任选地含有一或多个不饱和 C-C 键或含有一或多个氧或硫原子,
- [0160] - C_3-C_8 环烷基,任选地用羧基或直链或支链 C_1-C_4 烷氧基羰基取代,
- [0161] - 苯基,
- [0162] - 苯基 - 直链或支链 C_1-C_6 烷基,所述 C_1-C_6 烷基任选地含有一个氧原子,
- [0163] - 杂环基或杂环烷基,选自自由 1,3- 二氧戊环;2,2- 二甲基 -1,3- 二氧戊环;噻吩;1- 甲基 -1- 吗啉代 -4- 基乙基;嘧啶;吡啶,所述吡啶任选地用羟基或 C_1-C_6 烷氧基取代;吡啶基 - 直链或支链 C_1-C_4 烷基;哌啶,所述哌啶任选地用苯基 - C_1-C_4 烷基取代;呋喃;四氢呋喃;2- 四氢呋喃 -2- 基乙基;吡咯烷 N- 羧酸; C_1-C_4 直链或支链 N- 烷氧基羰基吡咯烷 -2- 基;四氢吡喃;或
- [0164] R^{13} 和 R^{14} 一起形成 C_3-C_8 环烷基;
- [0165] n 是选自 0 和 1 的整数;
- [0166] 和其几何异构体,其作为对映异构体、非对映异构体、互变异构体、外消旋形式的光学活性形式,以及其药学上可接受的盐。
- [0167] 在另一优选实施方式中,本发明提供通式 (I) 所示的衍生物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自 H 和可任选地取代的烷氧基,包括甲氧基。
- [0168] 在另一优选实施方式中,本发明提供通式 (I) 所示的衍生物,其中 R^1 和 R^4 是 H; R^2 和 R^3 各自独立地选自 H 和可任选地取代的烷氧基,包括甲氧基。
- [0169] 在另一优选实施方式中,本发明提供通式 (I) 所示的衍生物,其中 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 是 H。
- [0170] 在另一优选实施方式中,本发明提供通式 (I) 所示的衍生物,其中 R^{11} 和 R^{12} 是 H。
- [0171] 在另一优选实施方式中,本发明提供通式 (I) 所示的衍生物,其中 R^{13} 是 H。
- [0172] 在另一优选实施方式中,本发明提供通式 (I) 所示的衍生物,其中 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 是 H; R^2 和 R^3 各自独立地选自 H 和可任选地取代的烷氧基,包括甲氧基; R^{14} 和 n 如说明书中所定义。
- [0173] 在另一优选实施方式中,本发明提供通式 (I) 所示的衍生物,其中 R^{14} 选自可任选地取代的 C_1-C_6 烷基;可任选地取代的 C_2-C_6 烯基;可任选地取代的 C_2-C_6 炔基;可任选地取代的 C_3-C_6 环烷基;可任选地取代的杂环烷基;可任选地取代的芳基 C_1-C_6 烷基;可任选地取代的杂芳基 C_1-C_6 烷基;可任选地取代的 C_3-C_6 环烷基 C_1-C_6 烷基和可任选地取代的杂环烷基 C_1-C_6 烷基。
- [0174] 在另一优选实施方式中,本发明提供通式 (I) 所示的衍生物,其中 R^{14} 选自可任选地取代的芳基和可任选地取代的杂芳基。
- [0175] 在另一优选实施方式中,本发明提供通式 (I) 所示的衍生物,其中 n 是 0。
- [0176] 在另一优选实施方式中,本发明提供通式 (I) 所示的衍生物,其中 n 是 1。
- [0177] 在另一优选实施方式中,本发明提供通式 (Ia) 所示的衍生物,其中 R^2 和 R^3 各自独立地选自 H 和烷氧基。

[0178] 在另一优选实施方式中,本发明提供通式 (Ia) 所示的衍生物,其中 R^{13} 是 H。

[0179] 在另一优选实施方式中,本发明提供通式 (Ia) 所示的衍生物,其中 R^{13} 是 H; R^2 选 H 和烷氧基; R^{14} 和 n 如第一优选实施例中所定义。

[0180] 在另一优选实施方式中,本发明提供通式 (Ia) 所示的衍生物,其中 R^{14} 选自苯基和杂环基或杂环烷基,所述杂环基或杂环烷基选自由以下基团组成的组:1,3- 二氧戊环、2,2- 二甲基 -1,3- 二氧戊环、噻吩、1- 甲基 -1- 吗啉代 -4- 基乙基、嘧啶、吡啶 (所述吡啶可任选地用羟基或 C_1-C_6 烷氧基取代)、吡啶基 - 直链或支链 C_1-C_4 烷基、哌啶 (所述哌啶可任选地用苯基 - C_1-C_4 烷基取代)、呋喃、四氢呋喃、2- 四氢呋喃 -2- 基乙基、吡咯烷 N- 羧酸、 C_1-C_4 直链或支链 N- 烷氧基羰基吡咯烷 -2- 基、四氢吡喃。

[0181] 在另一优选实施方式中,本发明提供通式 (Ia) 所示的衍生物,其中 R^{13} 选自 H、直链或支链 C_1-C_6 烷基, R^{14} 是直链或支链 C_1-C_8 烷基,可任选地用一或多个卤素原子和 / 或羟基取代,所述 C_1-C_8 烷基任选地含有一或多个不饱和 C-C 键或者烷基链中含有一或多个氧或硫原子。

[0182] 在另一优选实施方式中,本发明提供通式 (Ia) 所示的衍生物,其中 R^{13} 选自 H、直链或支链 C_1-C_6 烷基, R^{14} 是 C_3-C_8 环烷基,可任选地用羧基或直链或支链 C_1-C_4 烷氧基羰基取代。

[0183] 在另一优选实施方式中,本发明提供通式 (Ia) 所示的衍生物,其中 R^{13} 选自 H、直链或支链 C_1-C_6 烷基, R^{14} 是苯基或苯基 - 直链或支链 C_1-C_6 烷基,所述 C_1-C_6 烷基任选地含有一个氧原子。

[0184] 在另一优选实施方式中,本发明提供通式 (Ia) 所示的衍生物,其中 R^{13} 选自 H、直链或支链 C_1-C_6 烷基, R^{14} 是杂环基或杂环烷基,所述杂环基或杂环烷基选自由以下基团组成的组:1,3- 二氧戊环、2,2- 二甲基 -1,3- 二氧戊环、噻吩、1- 甲基 -1- 吗啉代 -4- 基乙基、嘧啶、吡啶 (所述吡啶可任选地用羟基或 C_1-C_6 烷氧基取代)、吡啶基 - 直链或支链 C_1-C_4 烷基、哌啶 (所述哌啶可任选地用苯基 - C_1-C_4 烷基取代)、呋喃、四氢呋喃、2- 四氢呋喃 -2- 基乙基、吡咯烷 N- 羧酸、 C_1-C_4 直链或支链 N- 烷氧基羰基吡咯烷 -2- 基、四氢吡喃。

[0185] 在另一优选实施方式中,本发明提供通式 (Ia) 所示的衍生物,其中 R^{13} 和 R^{14} 一起形成环戊基。

[0186] 在上述优选实施方式中:

[0187] - 卤素最好是氟、氯或溴;

[0188] - 直链或支链 C_1-C_8 烷基,较佳是 C_7 烷基,更好是 C_8 烷基 (可任选地用一或多个卤素原子和 / 或羟基取代)、直链或支链 C_1-C_6 烷氧基、苯氧基,所述 C_1-C_8 烷基任选地含有一或多个不饱和 C-C 键或者烷基链中含有一或多个氧或硫原子,优选地是甲基、乙基、异丙基、仲丁基、叔丁基、仲戊基、三氟甲基、3,3,3- 三氟丙基、2- 甲基 - 庚 -4- 炔 -2- 基、1,1- 二甲基 - 己基、2- 羟基乙基;

[0189] - 直链或支链 C_1-C_6 烷氧基,较佳是甲氧基、丙氧基、异丙氧基;

[0190] - 苯基,可任选地用一或多个选自自由卤素、羟基、直链或支链 C_1-C_6 烷基组成的组内的基团取代,较佳是 4- 氟苯基、3- 羟基苯基;

[0191] - 苯基 - 直链或支链 C_1-C_6 烷基,所述苯基可任选地用一或多个选自自由卤素、羟基、直链或支链 C_1-C_6 烷基组成的组内的基团取代,所述 C_1-C_6 烷基任选地含有一个氧原子,较佳

地是 2- 苯基乙基、2- 苯基 -1,1- 二甲基 - 乙基、苄氧基甲基；

[0192] -3-6 元杂环基，具有至少一个选自氧、氮和硫的杂原子，较佳地是 1,3- 二氧戊环、2,2- 二甲基 -1,3- 二氧戊环、噻吩 -2- 基、噻吩 -3- 基、1- 甲基 -1- 吗啉代 -4- 基乙基、嘧啶 -5- 基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、2- 甲氧基 -5- 吡啶基、2- 吡啶 -3- 基 - 乙基、N- 苄基 - 哌啶 -4- 基、3- 咪唑基、四氢咪唑 -2- 基、2- 四氢咪唑 -2- 基乙基、1,3- 二氧戊环、N- 叔丁氧羰基吡咯烷 -2- 基、4- 四氢吡喃 - 基；

[0193] -C₃-C₈ 环烷基，可任选地用羧基或直链或支链 C₁-C₄ 烷氧基羰基取代，较佳地是环戊基、环丙基、甲氧基羰基环丙基。

[0194] 在最优选的实施方式中，本发明提供通式 (Ia) 所示的衍生物，其中 R¹⁴ 是 2,2- 二甲基 -1,3- 二氧戊环，更好是 R¹³ 是氢，最好是 R₂ 和 R₃ 是甲氧基。示范性化合物是 N- {2- [(6,7- 二 - 甲氧基 -3,4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基) 磺酰基] -1- [(4S)-2,2- 二甲基 -1,3- 二氧戊环 -4- 基] 乙基} -N- 羟基甲酰胺。

[0195] 本发明的化合物特别包括选自以下组内的那些：

[0196] N- {1- [(3,4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基磺酰基) 甲基] -3- 苯基丙基} -N- 羟基甲酰胺；

[0197] N- {2- (3,4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基磺酰基) -1- [(4S)-2,2- 二甲基 -1,3- 二氧戊环 -4- 基] 乙基} -N- 羟基甲酰胺；

[0198] N- {1- [(3,4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基磺酰基) 甲基] 己基} -N- 羟基甲酰胺；

[0199] N- [1- 环丙基 -2- (3,4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基磺酰基) 乙基] -N- 羟基甲酰胺；

[0200] N- [2- (3,4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基磺酰基) -1- (2- 噻吩基) 乙基] -N- 羟基甲酰胺；

[0201] N- {1- [(1,3- 二氢 -2H- 异吲哚 -2- 基磺酰基) 甲基] -3- 苯基丙基} -N- 羟基甲酰胺；

[0202] N- [2- (3,4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基磺酰基) -1- (3- 噻吩基) 乙基] -N- 羟基甲酰胺；

[0203] N- {1- [(3,4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基磺酰基) 甲基] -2- 甲基 -2- 吗啉 -4- 基丙基} -N- 羟基甲酰胺；

[0204] N- [2- (3,4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基磺酰基) -1- 嘧啶 -5- 基乙基] -N- 羟基甲酰胺；

[0205] N- [2- (3,4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基磺酰基) -1- 吡啶 -3- 基乙基] -N- 羟基甲酰胺；

[0206] N- [2- (3,4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基磺酰基) -1- 吡啶 -3- 基乙基] -N- 羟基甲酰胺盐酸盐；

[0207] N- (1- [(6,7- 二甲氧基 -3,4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基) 磺酰基] 甲基) -3- 苯基丙基) -N- 羟基甲酰胺；

[0208] N- [2- (3,4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基磺酰基) -1- (6- 甲氧基吡啶 -3- 基) 乙基] -N- 羟基甲酰胺；

[0209] N- {2- [(6,7- 二甲氧基 -3,4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基) 磺酰基] -1- [(4S)-2,2- 二甲基 -1,3- 二氧戊环 -4- 基] 乙基} -N- 羟基甲酰胺；

- [0210] N-{1-环戊基-2-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺;
- [0211] N-{2-(1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基磺酰基)-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]乙基}-N-羟基甲酰胺;
- [0212] N-(1-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基)-2-乙基丁基)-N-羟基甲酰胺;
- [0213] N-{1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-2-[(6-异丙基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺;
- [0214] N-{2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]乙基}-N-羟基甲酰胺;
- [0215] N-(1-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基)-2,2-二甲基丙基)-N-羟基甲酰胺;
- [0216] N-{2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-环戊基乙基}-N-羟基甲酰胺;
- [0217] N-[(1R)-2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙基]-N-羟基甲酰胺;
- [0218] N-[(1S)-2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙基]-N-羟基甲酰胺;
- [0219] N-[(1S,2S)-1-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基]-2,3-二羟基丙基)-N-羟基甲酰胺;
- [0220] N-(1-环戊基-2-[[6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)-N-羟基甲酰胺;
- [0221] N-(1-[(5-氟-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)磺酰基]甲基)-3,3-二甲基丁基)-N-羟基甲酰胺;
- [0222] N-羟基-N-[(1S)-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-2-[[7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)甲酰胺;
- [0223] N-(1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-2-[[7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)-N-羟基甲酰胺;
- [0224] N-[(1S)-2-[(5-氟-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙基]-N-羟基甲酰胺;
- [0225] N-[2,2-二甲基-1-([6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)甲基)庚-4-炔-1-基]-N-羟基甲酰胺;
- [0226] N-[2,2-二甲基-3-苯基-1-([6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)甲基]丙基)-N-羟基甲酰胺;
- [0227] N-羟基-N-[(1R)-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-2-[[7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)甲酰胺;
- [0228] N-羟基-N-[1-[(7-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基]-3-(四氢呋喃-2-基)丙基]甲酰胺;
- [0229] N-(1-[(6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基)-2-乙基丁

基)-N-羟基甲酰胺；

[0230] N-(2-乙基-1-[[6-异丙基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)丁基)-N-羟基甲酰胺；

[0231] N-(1-[[7-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)-2-乙基丁基)-N-羟基甲酰胺；

[0232] N-[2-乙基-1-([6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)甲基)丁基]-N-羟基甲酰胺；

[0233] N-(2-乙基-1-[[7-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)丁基)-N-羟基甲酰胺；

[0234] N-(1-[[6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)-2-甲基丙基)-N-羟基甲酰胺；

[0235] N-(3,3-二甲基-1-[[7-丙氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)丁基)-N-羟基甲酰胺；

[0236] N-(1-[[7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)-3,3-二甲基丁基)-N-羟基甲酰胺；

[0237] N-(1-[[6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)-3,3-二甲基丁基)-N-羟基甲酰胺；

[0238] N-[3,3-二甲基-1-([6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)甲基)丁基]-N-羟基甲酰胺；

[0239] (2RS)-2-((1SR)-2-[(6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)sulfonyl]-1-[甲酰基(羟基)氨基]乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[0240] N-羟基-N-((1S)-2-[(6-异丙基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙基)甲酰胺；

[0241] (2RS)-2-((1RS)-2-[(6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)-1-[甲酰基(羟基)氨基]乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[0242] N-羟基-N-(1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-2-([6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)乙基)甲酰胺；

[0243] N-(1-[[7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)-3-羟基丙基)-N-羟基甲酰胺；

[0244] N-[2-[(6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)-1-(羟基甲基)乙基]-N-羟基甲酰胺；

[0245] N-[1-([7-(4-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)甲基)-2-甲基丙基]-N-羟基甲酰胺；

[0246] N-羟基-N-(1-[[7-异丙氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)-3-甲基丁基)甲酰胺；

[0247] N-[2-[(7-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)-1-(3-呋喃基)乙基]-N-羟基甲酰胺；

[0248] N-{1-(1-苄基哌啶-4-基)-2-[(7-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基}乙基)-N-羟基甲酰胺；

- [0249] N-[1-[(7-叔丁基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基]-3-(甲硫基)丙基]-N-羟基甲酰胺;
- [0250] N-(1-[(7-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基)-3-甲基丁基)-N-羟基甲酰胺;
- [0251] N-{2-[(7-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1,1-二甲基乙基}-N-羟基甲酰胺;
- [0252] N-(2-(苄氧基)-1-[(7-叔丁基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基)乙基)-N-羟基甲酰胺;
- [0253] N-(2-(苄氧基)-1-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基)乙基)-N-羟基甲酰胺;
- [0254] N-[2-(苄氧基)-1-([7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)甲基)乙基]-N-羟基甲酰胺;
- [0255] N-{1-环戊基-2-[(7-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺;
- [0256] N-[2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-(苄氧基甲基)乙基]-N-羟基甲酰胺;
- [0257] N-(1-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基)环戊基)-N-羟基甲酰胺;
- [0258] N-[2,2-二甲基-1-([6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)甲基)庚基]-N-羟基甲酰胺;
- [0259] N-{2-[(7-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-环戊基乙基}-N-羟基甲酰胺;
- [0260] N-(1-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基)-2,2-二甲基丙基)-N-羟基甲酰胺;
- [0261] N-[2-[(7-叔丁基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基]-N-羟基甲酰胺;
- [0262] 2-{2-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[甲酰基(羟基)-氨基]乙基}环丙烷羧酸乙酯
- [0263] N-(1-环戊基-2-[[7-(3-噻吩基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)-N-羟基甲酰胺;
- [0264] N-{1-环戊基-2-[(7-苯基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺;
- [0265] N-(1-环戊基-2-[[7-(3-羟基苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)-N-羟基甲酰胺;
- [0266] 2-{2-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[甲酰基(羟基)氨基]乙基}环丙烷羧酸酯;
- [0267] N-[1-环丙基-2-(1,3-二氢-2H-异吡啶-2-基磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺;
- [0268] N-{2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-环戊基乙基}-N-羟基甲酰胺;

[0269] N-(1-环丙基-2-[[6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)-N-羟基甲酰胺;

[0270] N-(1-环丙基-2-[[7-(4-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)-N-羟基甲酰胺;

[0271] N-(1-[[7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)-4,4,4-三氟丁基)-N-羟基甲酰胺;

[0272] N-{1-环戊基-2-[(6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺;

[0273] N-{1-环戊基-2-[(7-异丙氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺;

[0274] N-{1-环戊基-2-[(7-吡啶-4-基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺;

[0275] N-{1-环戊基-2-[(5-氟-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺;

[0276] N-{1-环戊基-2-[(6-异丙基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺;

[0277] N-(1-环戊基-2-[[7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)-N-羟基甲酰胺;

[0278] N-(1-环丙基-2-[[7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)-N-羟基甲酰胺;

[0279] N-{1-环丙基-2-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺;

[0280] N-{1-环丙基-2-[(6-异丙基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺;

[0281] N-(1-[[7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)-3-吡啶-3-基丙基)-N-羟基甲酰胺。

[0282] 在另一实施方式中,本发明提供通式(I)所示的磺酰胺衍生物作为药物的用途。

[0283] 在另一实施方式中,本发明提供含有至少一种本发明化合物和其药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体的药物组合物。

[0284] 在另一实施方式中,本发明提供通式(I)所示的磺酰胺衍生物在制备用于预防和/或治疗以下疾病的药物中的用途:自身免疫疾病、炎症疾病、中风、心血管疾病、神经退行性疾病、癌症和恶性疾病、代谢疾病、过敏性皮肤疾病、呼吸系统疾病和纤维化,包括多发性硬化症、炎性肠病、关节炎、牛皮癣、哮喘、肺气肿、早产、子宫内膜异位、慢性阻塞性肺部疾病、肝、肺和胰腺纤维化、皮肤纤维化和肝脏纤维化。

[0285] 在又一实施方式中,本发明提供通式(I)所示的磺酰胺衍生物在制备用于预防和/或治疗炎性肠病、多发性硬化症、骨关节炎和类风湿性关节炎的药物中的用途。

[0286] 在再一实施方式中,本发明提供通式(I)所示的磺酰胺衍生物在制备用于预防和/或治疗哮喘、肺气肿和慢性阻塞性肺部疾病的药物中的用途。

[0287] 在再一实施方式中,本发明提供通式(I)所示的磺酰胺衍生物在制备用于预防和

/ 或治疗肺、胰腺、皮肤和肝的纤维化的药物中的用途。

[0288] 在再一实施方式中,本发明提供通式 (I) 所示的磺酰胺衍生物在制备用于预防和 / 或治疗癌症或恶性疾病的药物中的用途。

[0289] 在再一实施方式中,本发明提供通式 (I) 所示的磺酰胺衍生物在调节,特别是抑制基质金属蛋白酶的活性中的用途。尤其是,本发明的该用途用于所述基质金属蛋白酶是 MMP-12 的情形。

[0290] 在另一实施方式中,本发明的化合物是金属蛋白酶 MMP-2、MMP-9 和 / 或 MMP-12 相对于 MMP-1 的选择抑制剂。

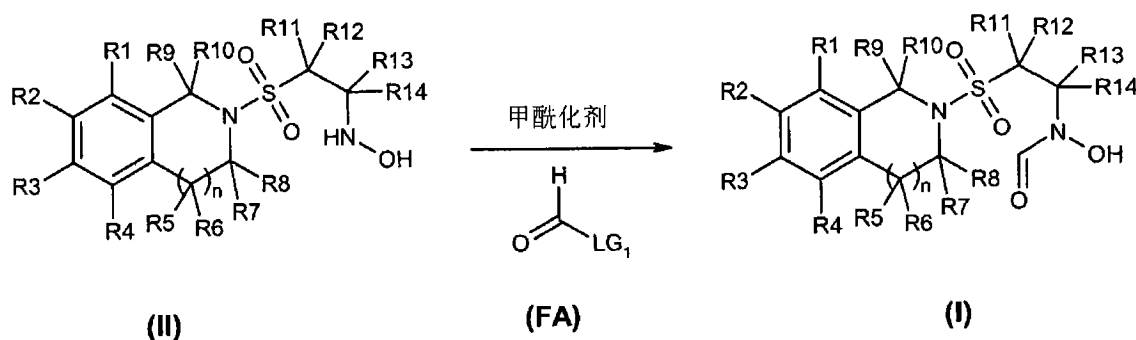
[0291] 在另一实施方式中,本发明提供通式 (I) 所示的磺酰胺衍生物在调节,特别是抑制 TACE 的活性中的用途。优选地,本发明的化合物是 TACE 相对于 MMP-1 的选择抑制剂。

[0292] 在另一实施方式中,本发明提供通式 (I) 所示的磺酰胺衍生物在体外调节基质金属蛋白酶或 TACE 中的用途。

[0293] 在另一实施方式中,本发明提供治疗和 / 或预防疾病的方法,所述方法包括把通式 (I) 所示的化合物给予有需要的病人,其中所述疾病选自:自身免疫疾病、炎症疾病、中风、心血管疾病、神经退化性疾病、癌症和恶性疾病、代谢疾病、过敏和皮肤疾病、呼吸系统疾病和纤维化,包括多发性硬化症、炎性肠病、关节炎、牛皮癣、哮喘、肺气肿、早产、子宫内膜异位、慢性阻塞性肺部疾病 (COPD)、肝、胰腺、皮肤和肺纤维化。

[0294] 本发明另外的一个具体实施方式在于提供一种制备通式 (I) 所示的磺酰胺衍生物的方法,包括通式 (II) 的化合物与通式 (FA) 的甲酰化剂的反应步骤:

[0295]

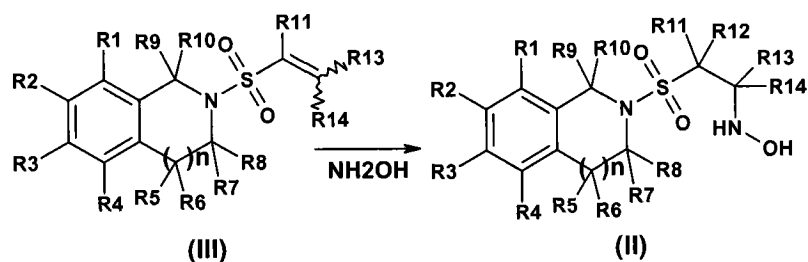


[0296] 式中, R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴ 和 n 如说明书中所定义, LG₁ 是离去基团,如 -OH、-OAc、-OPiv、-OCH₂CN、-OCH₂CF₃、-OPh 和 -OPfp。

[0297] 本发明另外的一个具体实施方式在于提供一种制备通式 (I) 所示的磺酰胺衍生物的方法,包括形成通式 (II) 的化合物的步骤。形成通式 (II) 的化合物的优选途径将在下文的具体实施例中描述。

[0298] 本发明的再一个具体实施方式在于提供一种制备通式 (I) 所示的磺酰胺衍生物的方法,包括形成通式 (II) 的化合物的步骤,其中通式 (II) 的化合物是由通式 (III) 的化合物与羟胺反应而得到的:

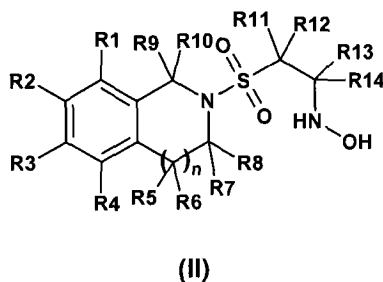
[0299]



[0300] 式中： R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 n 如说明书中所定义。

[0301] 在另一实施方式中，本发明提供通式 (II) 所示的化合物：

[0302]



[0303] 式中： R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 n 如说明书中所定义。

[0304] 在又一实施方式中，本发明的通式 (II) 所示的化合物选自以下组内：

[0305] 1-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-N-羟基-4-苯基丁烷-2-胺；

[0306] 2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-N-羟基乙胺；

[0307] 1-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-N-羟基庚烷-2-胺；

[0308] 1-环丙基-2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-N-羟基乙胺；

[0309] 2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-N-羟基-1-(2-噻吩基)乙胺；

[0310] 1-(1,3-二氢-2H-异吡啶-2-基磺酰基)-N-羟基-4-苯基丁烷-2-胺；

[0311] 2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-N-羟基-1-(3-噻吩基)乙胺；

[0312] 1-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-N-羟基-3-甲基-3-吗啉-4-基丁烷-2-胺；

[0313] 2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-N-羟基-1-嘧啶-2-基乙胺；

[0314] 2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-N-羟基-1-吡啶-3-基乙胺；

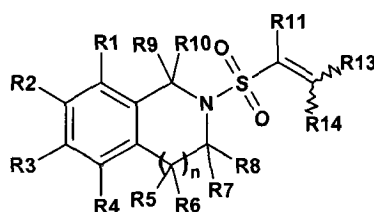
[0315] 1-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-N-羟基-4-苯基丁烷-2-胺；

[0316] 2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-N-羟基-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙胺；

[0317] 2-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-N-羟基乙胺。

[0318] 在另一实施方式中，本发明提供通式 (III) 所示的化合物：

[0319]



(III)

[0320] 式中： R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 n 如说明书中所定义，条件是通式 (III) 所示的化合物不是 1,2,3,4-四氢-2-[(2-苯基乙烯基)磺酰基]-异喹啉。

[0321] 在又一实施方式中，本发明的通式 (III) 所示的化合物选自以下组内：

[0322] 2-[[4-苯基丁-1-烯-1-基]磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉；

[0323] 2-({2-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]乙烯基}磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉；

[0324] 2-[庚-1-烯-1-基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉；

[0325] 2-[[2-环丙基乙烯基]磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉；

[0326] 2-[[2-(2-噻吩基)乙烯基]磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉；

[0327] 2-[[4-苯基丁-1-烯-1-基]磺酰基]异吲哚；

[0328] 2-[[2-(3-噻吩基)乙烯基]磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉；

[0329] 2-[[3-甲基-3-吗啉-4-基丁-1-烯-1-基]磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉；

[0330] 2-[[2-嘧啶-2-基乙烯基]磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉；

[0331] 2-[[2-吡啶-3-基乙烯基]磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉；

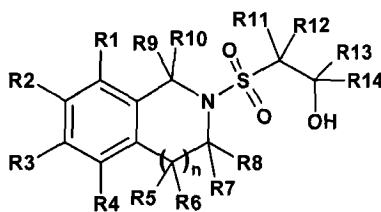
[0332] 6,7-二甲氧基-2-[[4-苯基丁-1-烯-1-基]磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉；

[0333] 2-[[2-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙烯基]磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉；

[0334] 2-({2-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]乙烯基}磺酰基)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉。

[0335] 在另一实施方式中，本发明提供通式 (VI) 所示的化合物：

[0336]



(VI)

[0337] 式中： R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 n 如说明书中所定义，条件是通式 (VI) 所示的化合物不是 2,3-二氢-2-[(2-羟基乙基)磺酰基]-1,1,3,3-四甲基-1H-异吲哚。

[0338] 在又一实施方式中，本发明的通式 (VI) 所示的化合物选自以下组内：

[0339] 1-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)庚-2-醇；

[0340] 1-环丙基-2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)乙醇；

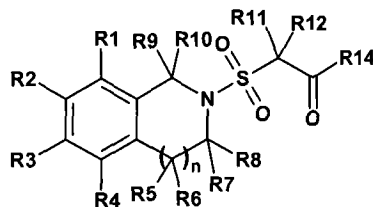
[0341] 1-(1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基磺酰基)-4-苯基丁-2-醇；

[0342] 2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙醇;

[0343] 2-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]乙醇。

[0344] 在另一实施方式中,本发明提供通式(VIII)所示的化合物:

[0345]



(VIII)

[0346] 式中: R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 和n如说明书中所定义,条件是通式(VIII)所示的化合物不是2-[[2-(4-氟苯基)-2-氧代乙基]磺酰基]-2,3-二氢-1H-异喹啉,也不是1,2,3,4-四氢-2-[(2-氧代-2-苯基乙基)磺酰基]-异喹啉。

[0347] 在又一实施方式中,本发明的通式(VIII)所示的化合物选自以下组内:

[0348] 1-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)庚-2-酮;

[0349] 1-环丙基-2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)乙酮;

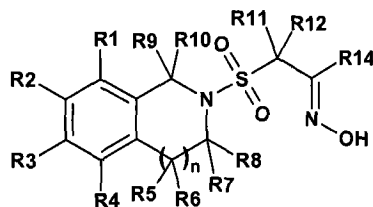
[0350] 1-(1,3-二氢-2H-异喹啉-2-基磺酰基)-4-苯基丁-2-酮;

[0351] 2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙酮;

[0352] 2-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]乙酮。

[0353] 在另一实施方式中,本发明提供通式(IX)所示的化合物:

[0354]



(IX)

[0355] 式中: R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 和n如说明书中所定义。

[0356] 在又一实施方式中,本发明的通式(IX)所示的化合物选自以下组内:

[0357] 1-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)庚-2-酮肟;

[0358] 1-环丙基-2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)乙酮肟;

[0359] 1-(1,3-二氢-2H-异喹啉-2-基磺酰基)-4-苯基丁-2-酮肟;

[0360] 2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙酮肟;

[0361] 2-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]乙酮肟。

[0362] 本发明的化合物按照 Advanced Chemistry Development Inc., ACD/Labs(7.00版)的“ACD/命名”程序所使用的标准来进行命名的。

[0363] 通式(I)所示的化合物用于治疗 and / 或预防自身免疫疾病、炎症疾病、心血管疾

病、神经退化性疾病、中风、癌症和恶性疾病、过敏和皮肤疾病、代谢疾病、呼吸系统疾病、早产、子宫内膜异位和纤维化,包括多发性硬化症、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、肺气肿、慢性阻塞性肺部疾病、牛皮癣、肝纤维化和肺纤维化。

[0364] 在另一个实施方式中,本发明的化合物可单独用于治疗自身免疫疾病,尤其是脱髓鞘疾病,例如多发性硬化,或与联合药物(co-agent)联用治疗自身免疫性疾病,其中,所述的联合药物是选自如下的化合物:

[0365] (a) 干扰素:如聚乙二醇化或非聚乙二醇化干扰素,通过皮下、肌内或口服途径给药,优选的是干扰素- β ;

[0366] (b) 格拉替雷(Glatiramer):如醋酸盐形式;

[0367] (c) 免疫抑制剂:它们任选地具有抗增殖/抗肿瘤活性,如米托蒽醌(mitoxantrone)、甲氨蝶呤(methotrexate)、咪唑硫嘌呤、环磷酰胺、或类固醇如甲基强的松龙(methylprednisolone)、强的松(prednisone)或地塞米松,或类固醇分泌剂如ACTH;

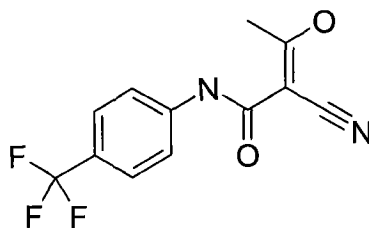
(d) 腺苷脱氨酶抑制剂:如克拉曲滨(Cladribine);

[0368] (e) VCAM-1 表达抑制剂或其配体的拮抗剂:如 $\alpha 4/\beta 1$ 整联蛋白 VLA-4 和 / 或 $\alpha 4-\beta 7$ 整联蛋白的拮抗剂,如 natalizumab (ANTEGREN0)。

[0369] 以下描述其他联合药物,如抗炎剂(特别是用于神经脱髓鞘病如多发性硬化):

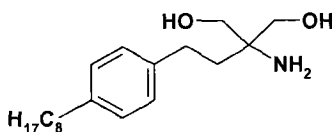
[0370] 另一抗炎剂是 WO-02080897 所描述的 Teriflunomide。

[0371]



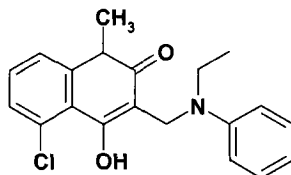
[0372] 另一抗炎剂是 EP-627406、WO 2004/028521 和 WO 2004/089341 所描述的 Fingolimod。

[0373]



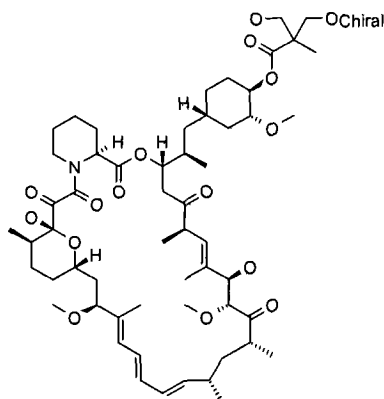
[0374] 另一抗炎剂是 WO 99/55678 所描述的 Laquinimod。

[0375]



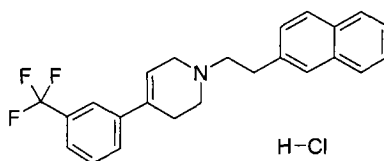
[0376] 另一抗炎剂是 WO 0228866 所描述的 Tensirolimus。

[0377]



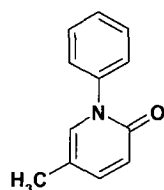
[0378] 另一抗炎剂是 WO 9848802 所描述的 Xaliprodone。

[0379]



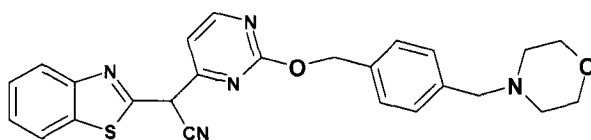
[0380] 另一抗炎剂是 WO 03/068230 所描述的 Deskar Pirfenidone。

[0381]



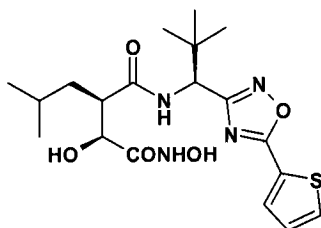
[0382] 另一抗炎剂是 WO 01/47920 所描述的如下的苯并噻唑衍生物。

[0383]



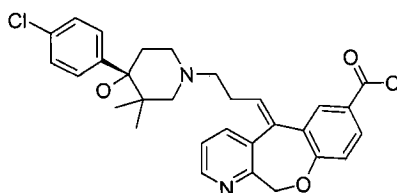
[0384] 另一抗炎剂是 WO 03070711 描述的如下的羟肟酸衍生物。

[0385]



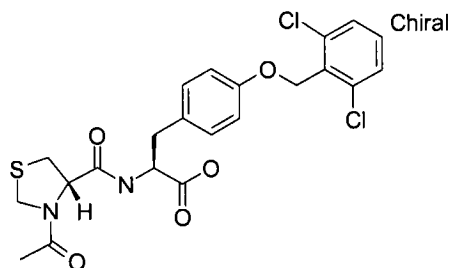
[0386] 另一抗炎剂是 WO-2004043965 描述的 MLN3897。

[0387]



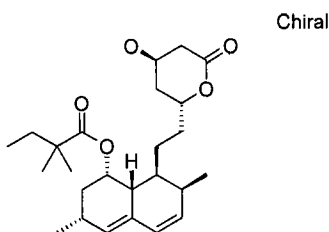
[0388] 另一抗炎剂是 WO 9967230 描述的 CDP323。

[0389]



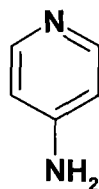
[0390] 另一抗炎剂是 WO 01/45698 描述的 Simvastatin。

[0391]



[0392] 另一抗炎剂是 US-5540938 描述的 Fampridine。

[0393]



[0394] 根据本发明的化合物还包括其互变异构体、其几何异构体,其作为对映异构体、非对映异构体、外消旋形式的光学活性形式,以及其药学上可接受的盐。

[0395] 本发明中作为实施例的衍生物,可以采用以下的通用方法和程序从易于得到的起始物制备。可以理解,虽然提供了典型的或优选的实验条件(即反应温度、时间、试剂的摩尔数、溶剂等),其它的实验条件除非另有说明也可以使用。最佳反应条件可以随不同的反应物或试剂而有所不同,但是这些条件可以由本领域的技术人员采用常规的优化方法确定。

[0396] 本发明的化合物,在作为药物使用时,通常是以药物组合物的形式给药。因此,含有本发明化合物和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物也包括在本发明的范围。本技术领域的技术人员知悉所有适合制成药物组合物的这种载体、稀释剂或赋形剂。

[0397] 本发明的化合物,和常用的佐剂、载体、稀释剂或赋形剂制成药物组合物的形式及其单位剂型,并且以这种形式可以用作固体如片剂或填充胶囊或液体如溶液、悬浊液、乳液、酏剂或用它来填充的胶囊,都用于口服使用;或以无菌注射溶液的形式供注射使用(包括皮下使用)。这些药物组合物及其单位剂型可以包含常用比例的成分,含有或不含有附加的活性化合物或组分,并且这种单位剂型可以含有任何适宜的与想要使用的单日剂量范围相当的有效剂量的活性成分。

[0398] 含有本发明化合物的药物组合物可以按照药学领域熟知的方式制备,并且含有至少一种活性化合物。通常,本发明的化合物采用药学有效的剂量使用。该化合物的实际给药量常常可以由医生根据有关情况确定,这些情况包括需要处理的病况、选择的给药途径、实际给予的化合物、年龄、体重以及病人的个体反应、病人症状的严重程度等。

[0399] 本发明的药物组合物可以通过多种途径给药,包括口服、直肠、透皮、皮下、静脉、肌肉和鼻腔。口服给药的组合物可以采用大包装液体溶液、悬浮液或大包装药粉的形式。然而,更普遍地,该组合物是以单位剂型存在以便精确给药。“单位剂型”指在物理上分开的单位,适于给人或其它哺乳动物单一剂量使用,每个单位含有计算好了能够产生预期治疗效果的预先确定量的活性物质和适合的药学上的赋形剂。典型的单位剂型包括液体组合物的预装的、预先测定的安瓿或注射剂,或固体组合物的丸剂、片剂、胶囊等。在这样的组合物中,本发明的衍生物通常为小量成分(约0.1-50重量%,优选大约1-40%),其余为不同的载药媒介或载体和有助于形成预期剂型的加工助剂。

[0400] 适合口服给药的液体剂型可以包括适合的水相或非水相载体,含缓冲液、悬浮剂和分散剂、色素和增味剂等。固体剂型可以包括,例如,任何下列成分,或具有类似性质的化合物,粘合剂诸如微晶纤维素、黄芪胶或明胶;赋形剂诸如淀粉或半乳糖,分散剂如褐藻酸,Primogel 或玉米淀粉;润滑剂如硬脂酸镁;助流剂如胶体二氧化硅;甜味剂如蔗糖或糖精;或增味剂如薄荷、甲基水杨酸或桔子香精。

[0401] 注射用组合物通常是基于注射用无菌盐水或磷酸缓冲液盐或其它现有技术已知的注射用载体。如上所述,通式(I)的磺酰胺衍生物在这样的组合物中,常常是小量成分,通常约为0.05-10重量%,其余为注射用载体等。

[0402] 上述用于口服或注射组合物的成分只是代表性的。进一步的材料和加工技术等见 Part 5 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania 所述,结合在此作为参考。

[0403] 本发明的化合物也可以持续释放的形式给药或从持续释放药物输送系统给药。代表性的持续释放材料的叙述也可见上述 Remington's Pharmaceutical Sciences。

[0404] 本发明化合物的合成:

[0405] 通式(I)的新颖的衍生物,可以几种合成方法从容易得到的原料开始制备得到,可采用液相和固相化学流程。以下,将描述一些合成途径的例子。

[0406] aq(水), hr(小时), g(克), L(升), mg(毫克), MHz(兆赫), min.(分), mm(毫米), mmol(毫摩尔), mM(毫摩尔), M(摩尔), m.p.(熔点), eq(当量), ml(毫升), μ l(微升), pet. ether(石油醚), Ac(乙酰基), ACN(乙腈), Bu(丁基), cHex(环己烷), DCM(二氯甲烷), DIEA(二异丙基乙胺), DMF(二甲基甲酰胺), DMSO(二甲亚砜), ESI(电喷离子化), Et(乙基), HPLC(高效液相色谱), iPr(异丙基), Kg(千克), LC(液相色谱), LDA(二异丙酰胺锂), LiHMDS(双(三甲硅基)酰胺锂), Me(甲基), MS(质谱), MTBE(甲基叔丁醚), NMR(核磁共振), Piv(三甲基乙酰), Pfp(五氟苯基), RT(室温), Rt(保留时间), TEA(三乙胺), THF(四氢呋喃), TLC(薄层色谱法), UV(紫外线)。

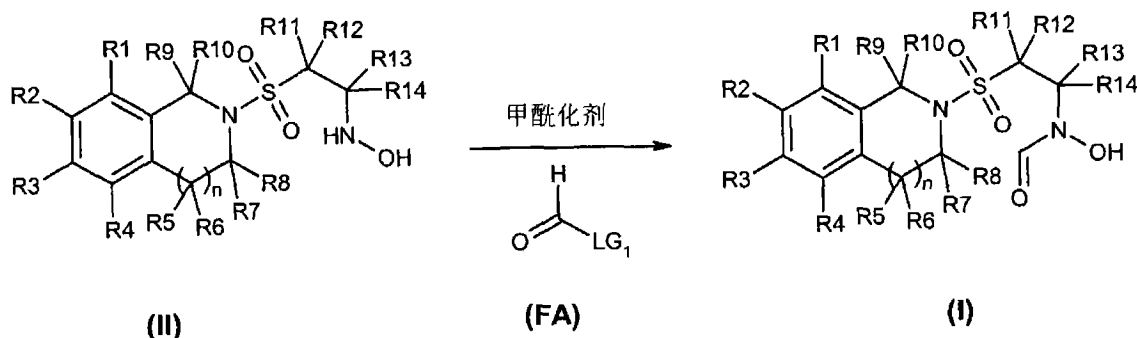
[0407] 合成方法:

[0408] 总的来说,通式(I)所示的化合物可通过通式(II)所示的化合物甲酰化得到,式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R_5 、 R^6 、 R_7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 n 如上所限定(见以下流程图1)。

[0409] 在以下实施例中给出了所述甲酰化的一般流程。甲酰化剂(FA)的使用是本领域的技术人员所熟知的,其中, LG1 是离去基团,如 -OH、-OAc、-OPiv、-OCH₂CN、-OCH₂CF₃、-OPh 和 -OPfp。例如,可以通过甲酸和乙酐的反应得到甲酰化剂。

[0410] 流程图 1

[0411]

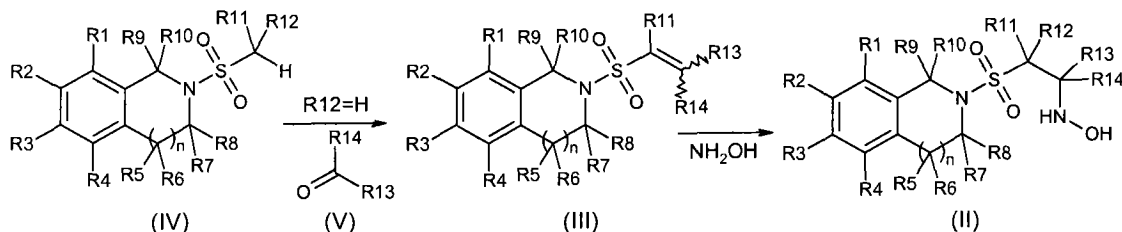


[0412] 制备通式 (II) 所示的化合物的较佳的合成途径是在 0°C - 100°C 之间, 在一合适的溶剂如 THF 中, 使羟胺与通式 (III) 所示的化合物反应, 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 n 如上所限定 (见以下流程图 2)。当 R^{12} 是氢原子时, 通式 (III) 所示的化合物可以经通式 (V) 所示的羰基衍生物和通式 (IV) 所示的磺酰胺反应得到, 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 n 如上所限定。

[0413] 较佳的条件是用碱如 LiHMDS、LDA 或 BuLi 使通式 (IV) 的磺酰胺脱保护, 然后在一合适的溶剂如 THF 中与氯磷酸酯如氯磷酸二乙酯和通式 (V) 所示的羰基衍生物如 3- 苯基丙醛进行反应。

[0414] 流程图 2

[0415]



[0416] 制备如通式 (II) 所示的化合物的其它途径将在以下流程图 3 中描述。

[0417] 第一种途径是: 在碱性条件如 LiHMDS 存在下和合适的溶剂如 THF 中, 使通式 (V) 所示的羰基衍生物与通式 (IV) 的磺酰胺反应而生成通式 (VI) 所示的乙醇, 式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 n 如上所限定。接着, 在添加剂如碱 (三乙胺, DIEA) 存在或不存在的条件下, 在有或没有活性物如 MsCl, TsCl 或 Tf_2O 存在下进行消除反应, 将通式 (VI) 所示的乙醇转化为通式 (III) 所示的化合物, 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 n 如上所限定, R^{12} 是氢原子。然后, 通式 (III) 所示的化合物可被转化成如上所述的通式 (II) 所示的化合物。

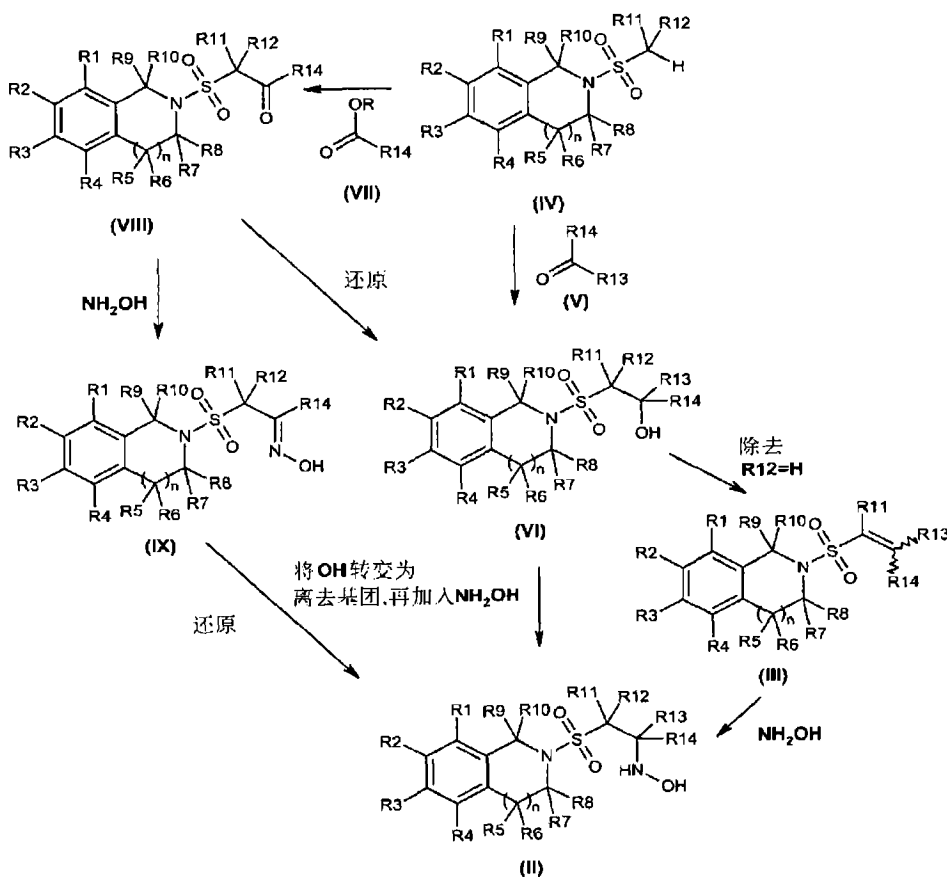
[0418] 另一种途径是通过把羟基部分转化成离去基团如甲磺酰基或甲苯磺酰基部分, 再在一合适的溶剂如 THF 中置换羟胺, 从而把通式 (VI) 所示的乙醇转化成通式 (II) 的化合物, 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 n 如上所限定。

[0419] 制备通式 (II) 所示的化合物的另一途径可采用上述提到的预先质子化了的通式 (IV) 的磺酰胺和通式 (VII) 所示的酯为起始材料进行反应, 得到通式 (VIII) 所示的酮, 其中在式 (VII) 中, R 是 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_8 环烷基或苯基, R^{14} 如上所限定, 在式 (VIII) 中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 和 n 如上所限定 (见以下流程图 3)。接着, 通式 (VIII) 所示的酮可与羟胺反应后转化成如通式 (IX) 所示的肟, 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 和 n 如上所限定。使用合适的还原剂,可将上述通式 (IX) 的脞还原成通式 (II) 所示的化合物。或者,使用合适的还原剂,将通式 (VIII) 所示的酮还原成通式 (VI) 所示的乙醇,后者再还原成如上所述的通式 (II) 所示的化合物,其中在通式 (VI) 中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 n 如上所限定。

[0420] 流程图 3

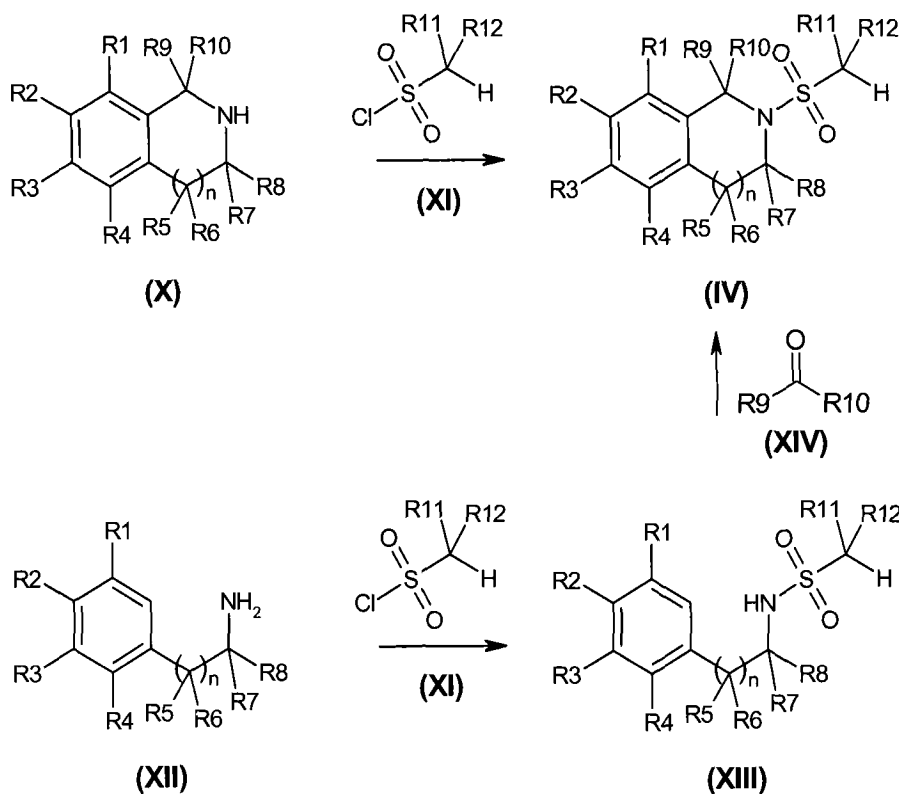
[0421]



[0422] 通式 (IV) 的中间体可在本领域技术人员熟知的条件 (见下面的流程图 4) 下由通式 (X) 所示的化合物与通式 (XI) 的磺酰氯反应得到,式 (X) 中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 n 如上所限定,式 (XI) 中 R^{11} 和 R^{12} 如上所限定。制备通式 (IV) 的化合物的另一途径可以由通式 (XII) 的胺和通式 (XI) 的磺酰氯衍生物反应开始,以得到通式 (XIII) 所示的磺酰胺衍生物,其中,式 (XII) 中的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 n 如上所限定;通式 (XI) 中的 R^{11} 和 R^{12} 如上所限定,在通式 (XIII) 中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 R^{12} 和 n 如上所限定。接下来,在酸性条件下如路易斯酸,通式 (XIII) 所示的磺酰胺衍生物在通式 (XIV) 所示的羰基衍生物 (或羰基衍生物的前体,如乙缩醛) 进行环化,得到如通式 (IV) 所示的化合物,式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 n 如上所限定 (Shin) 等, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 6251-6253)。

[0423] 流程图 4

[0424]



[0425] 通式 (V)、(VII)、(X)、(XI) 和 (XII) 的中间体可在市场上购买或由本领域的技术人员知悉的条件制备。例如,通式 (X) 的中间体可用在 Cho 等,2005, Bioorg. Med. Chem. Lett.,185-189 or in Bailey et al.,1973, J. Med. Chem.,151-156. 中描述的方法制备。

[0426] 根据另外的通用方法,使用本领域的技术人员熟知的合适的互换技术,通式 (I) 的化合物可转化成通式 (I) 的其他化合物。或者,使用本领域技术人员熟知的互换技术,通式 (II)、(III)、(IV)、(VI)、(VIII) 和 (IX) 的任意化合物都可以各自转换成通式 (II)、(III)、(IV)、(VI)、(VIII) 和 (IX) 的其他任意化合物。

[0427] 是否分离通式 II、III、IV、VI、VIII 和 IX 所示的中间体都可制备通式 (I) 的化合物。通式 (I) 的化合物的较佳合成方法是以通式 (IV) 的化合物为起始化合物,使用这样化合物的优点是合成通式 (I) 的化合物不需要分离以下实施例(流程图 2)所述的中间体。

[0428] 通式 (I) 的化合物以及通式 (II) 和 (VI) 的前体包含至少一个手性中心,本发明的各个具体实施例揭示了它们所有各个光学活性形式及其组合以及它们相应的消旋物。在上述流程图中,特别是流程 1 和 2 中描述的方法,在有附加手性中心的情况下,得到了通式 (I) 的化合物以及通式 (II) 和 (VI) 的前体,它们是外消旋形式或非对映异构体混合物。使用本领域技术人员熟知的方法可从立体异构体混合物中得到纯的立体异构体,例如,通过手性 HPLC 分离对映体或通过结晶和 / 或色谱法分离非对映异构体混合物。或者,对映体混合物的分离可以通过形成具有方便的光学活性辅助部分的非对映异构体衍生物,接着分离形成的非对映异构体,最后裂解手性辅助物而实现。

[0429] 如果上述一般合成方法对于通式 (I) 的化合物和 / 或合成通式 (I) 化合物所必需的中间体不适用,本领域的技术人员要采取其他已知的合适的制备方法。总之,对于任何一个个别通式 (I) 的化合物的合成路线都依赖于其自身的取代基和必需中间体的易得程度,本领域的普通技术人员可以理解这些因素。对于保护和去保护的方法,参见 Philip J.

Kocienski, in "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 and, Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3rd Edition 1999。本领域的技术人员应当认识到,某些反应最好在遮蔽或保护分子上潜在的反应官能度时才进行,从而避免副反应和 / 或提高反应得率。保护基团的例子可参见上述的 Philip J. Kocienski, 1994 above and in Greene 等, 1999。特定反应是否需要和如何选择保护基已为本领域的技术人员所熟悉,这取决于待保护的官能团(羟基、氨基、羧基等等)本身,该取代基上的分子结构和稳定性是反应条件的一部分。

[0430] 本发明的化合物可以由通过从适合溶剂中蒸发来结晶的方法而和溶剂分子分离。药学上可接受通式 (I) 的化合物的酸加成盐,其含有碱性中心,可以通过常规方法制备得到。例如,游离碱的溶液可以无溶剂或者在合适溶剂中用合适酸处理,所产生的盐可以过滤或者在真空下蒸去反应溶剂得到。药学上可接受碱加成盐可以由相似的方式通过用合适的碱处理通式 (I) 化合物的溶液得到。两种盐都可以使用离子交换树脂技术形成或者转化。

[0431] 下面是对本发明采用一些实施例进行阐述,但是这些阐述不能视为对本发明范围的限制。

[0432] 本发明使用的以下的市售试剂:

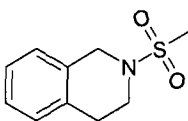
[0433] 1,2,3,4-四氢异喹啉(Fluka)、二异丙基乙胺或 DIEA(Fluka)、甲烷磺酰氯(Aldrich)、二(三甲基甲硅烷基)酰胺锂或 LiHMDS(Aldrich)、氯磷酸二乙酯(Aldrich)、3-苯基丙醛(Aldrich)、羟胺或 NH₂OH(Fluka)、乙酐(Fluka)、2,3-O-异亚丙基-D-甘油醛(Interchim)、己醛(Aldrich)、环丙烷甲醛(Aldrich)、2-噻吩甲醛(Fluka)、异二氢吡啶(Aldrich)、3-噻吩甲醛(Aldrich)、2-甲基-2-吗啉丙醛(Bionet)、5-嘧啶甲醛(Apollo)、3-嘧啶甲醛(Fluka)、6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(Aldrich)、6-甲氧基-3-嘧啶甲醛(Aldrich)、氨基乙醛缩二甲醇(Aldrich)、1-苄基-哌啶-4-甲醛(J & W Pharmed)、苄氧基乙醛(Aldrich)、三氟化硼二乙醚络合物(Aldrich)、7-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(Arch)、4-氯苄乙胺(Aldrich)、环戊烷甲醛(Aldrich)、环戊酮(Fluka)、3,3-二甲基丁醛(Fluka)、3,4-二氯乙烯乙胺(Acros)、2-乙基丁醛(Aldrich)、异丁酸乙酯(Aldrich)、2-甲酰基-1-环丙烷羧酸乙酯(Aldrich)、5-氟-2,3-二氢-1H-异吡啶盐酸盐(Astatech)、4-氟苄基硼酸(Aldrich)、7-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(Arch)、2-甲酰基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(Pharmacore)、3-(2-呋喃基)丙烯醛(Acros)、3-糠醛(Aldrich)、乙醇醛(ICN)、3-羟苄基硼酸(Aldrich)、4-异丙基苯甲醛(Aldrich)、异丁醛(Aldrich)、异丙基碘(Aldrich)、异戊醛(Aldrich)、氯化铝锂(Fluka)、7-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(Arch)、3-(甲硫基)丙醛(Aldrich)、苯氧基醋酸甲酯(Aldrich)、四氢-2H-吡喃-4-羧酸甲酯(Fluka)、3-(3-吡啶基)丙酸甲酯(Lancaster)、乙二酰氯(Aldrich)、2-戊炔基氯(TCI)、苄基硼酸(Aldrich)、碘丙烷(Aldrich)、吡啶-4-硼酸(Aldrich)、硼氢化钠(Fluka)、3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-1-丙醛(Toronto)、4-(叔丁基)苄乙胺(Emkachem)、3-噻吩基硼酸(Aldrich)、1,3,5-三恶烷(Fluka)、三甲基乙醛(Aldrich)、三乙胺(Fluka)、7-三氟甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(Arch)、4,4,4-三氟丁醛(ABCR)。

[0434] 实施例:

[0435] 实施例 1:N-[1-[(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)甲基]-3-苯基丙基]-N-羟基甲酰胺(1)的制备

[0436] 步骤 a) 2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉的制备

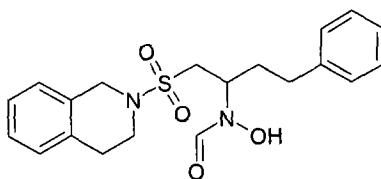
[0437]



[0438] 将 1,2,3,4-四氢异喹啉 (10.0g, 75mmol) 和 DIEA (15.3ml, 90mmol) 在无水的 DCM (200ml) 中的溶液冷却到 0°C, 逐滴加入甲烷磺酰氯 (7.0ml, 90mmol)。把得到的混合物在 0°C 搅拌 1 小时。接着用 1N HCl (150ml) 水溶液和饱和 NaHCO₃ (150ml) 溶液清洗反应混合物。用 DCM (2×100ml) 萃取水层。有机层合并, 用 MgSO₄ 干燥, 并将溶剂的体积减压蒸发到 40ml。固体物开始析出, 加入戊烷后完全析出固体。过滤固体物, 用戊烷 (2x) 清洗并减压干燥得到 15.7g (98%) 标题化合物, 为黄色粉末。HPLC, Rt : 2.6min (纯度 : 95.3%)。LC/MS, M⁺ (ESI) : 212.2。

[0439] 步骤 b) N-[1-[(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)甲基]-3-苯基丙基]-N-羟基甲酰胺的制备

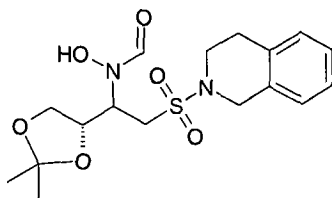
[0440]



[0441] 制备 2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (500mg, 2.37mmol) 在无水的 THF (20ml) 中的溶液并在 0°C 下冷却。然后逐滴加入 LiHMDS 溶液 (1M 在 THF 中, 5.2ml, 5.2mmol)。5 分钟后, 加入氯磷酸二乙酯 (0.34ml, 2.37mmol)。再过 5 分钟后加入 3-苯基丙醛 (0.37ml, 2.84mmol), 室温下搅拌反应混合物 40 分钟。接着加入 50% 的 NH₂OH (2.1ml) 水溶液, 在 60°C 下加热得到的两相混合物 2.5 小时。加入盐水 (20ml) 后即分层。水层用乙酸乙酯 (2×20ml) 萃取。有机层合并后干燥 (MgSO₄) 并减压除去溶剂得到黄色油。将甲酸 (7ml) 和乙酐 (1.7ml) 的混合物在 0°C 搅拌 30 分钟, 接着加入前述的在无水的 THF (15ml) 中的油溶液, 且在 0°C 搅拌得到的混合物 30 分钟。减压蒸发混合物。残余物溶解于甲醇 (10ml), 在 60°C 下加热 30 分钟。减压蒸发混合液得到黄色油, 其溶于乙酸乙酯 (20ml) 中并用饱和 NaHCO₃ (20ml) 溶液清洗。用乙酸乙酯 (2×20ml) 萃取水层。有机层合并后干燥 (MgSO₄), 减压除去溶剂后得到黄色油。用硅胶快速色谱法 (梯度 cHex : 乙酸乙酯 4 : 1 以纯化乙酸乙酯) 提纯, 接着在乙酸乙酯 (6ml) 中沉淀后得到标题化合物 (1), 为白色粉末状 (364mg, 得率为 40%)。HPLC, Rt : 3.8min (纯度 : 100%)。LC/MS, M⁺ (ESI) : 389.3, M⁻ (ESI) : 387.2。

[0442] 实施例 2:N-[2-[(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]乙基]-N-羟基甲酰胺(2)的制备

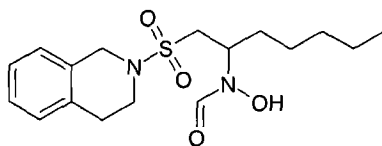
[0443]



[0444] 按照实施例 1 中步骤 b) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 2,3-O-异亚丙基-D-甘油醛为起始化合物。在乙酸乙酯中经沉淀提纯后, 得到白色粉末状的标题化合物 (2) (392mg, 得率为 43%)。HPLC, Rt :3.0min (纯度 :95.0%)。LC/MS, M⁺(ESI) :385.3, M⁻(ESI) :383.3。

[0445] 实施例 3 :N-[1-[(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)甲基]己基]-N-羟基甲酰胺 (3) 的制备

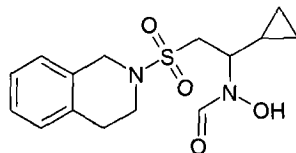
[0446]



[0447] 按照实施例 1 中步骤 b) 所述的方法制备标题化合物, 但是以己醛为起始化合物。在乙酸乙酯中经沉淀提纯后, 得到白色粉末状的标题化合物 (3) (546mg, 得率为 65%)。HPLC, Rt :3.8min (纯度 :98.5%)。LC/MS, M⁺(ESI) :355.3, M⁻(ESI) :353.3。

[0448] 实施例 4 :N-[1-环丙基-2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺 (4) 的制备

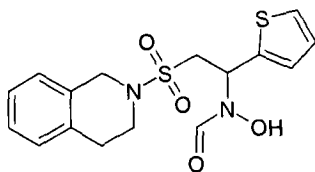
[0449]



[0450] 按照实施例 1 中步骤 b) 所述的方法制备标题化合物, 但是以环丙基甲醛为起始化合物。在乙酸乙酯 : 戊烷 1 : 1 中经沉淀提纯后, 得到白色粉末状的标题化合物 (4) (380mg, 得率为 50%)。HPLC, Rt :2.8min (纯度 :100%)。LC/MS, M⁺(ESI) :325.2, M⁻(ESI) :323.2。

[0451] 实施例 5 :N-[2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-1-(2-噻吩基)乙基]-N-羟基甲酰胺 (5) 的制备

[0452]

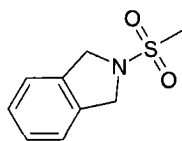


[0453] 按照实施例 1 中步骤 b) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 2-噻吩甲醛为起始化合物。在硅胶快速色谱法 (梯度 cHex : 乙酸乙酯 4 : 1 与乙酸乙酯) 提纯之后, 接着在乙酸乙酯 / cHex 中沉淀, 得到米白色粉末状的标题化合物 (5) (371mg, 得率为 43%)。HPLC, Rt :3.3min (纯度 :98.6%)。LC/MS, M⁺(ESI) :367.2, M⁻(ESI) :365.2。

[0454] 实施例 6 :N-[1-[(1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基磺酰基)甲基]-3-苯基丙基]-N-羟基甲酰胺 (6) 的制备

[0455] 步骤 a) 2-(甲基磺酰基) 异二氢吲哚的制备

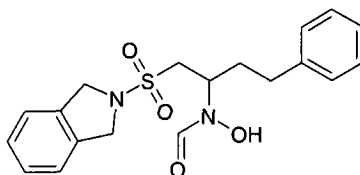
[0456]



[0457] 按照实施例 1 中步骤 a) 所述的方法制备标题化合物, 但是以异二氢吲哚为起始化合物。得到灰色粉末状的标题化合物 (2.53g, 得率为 76%)。HPLC, Rt :2.1min (纯度 :100%)。LC/MS, M⁺(ESI) :198.1。

[0458] 步骤 b) N-{1-[(1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基磺酰基)甲基]-3-苯基丙基}-N-羟基甲酰胺的制备

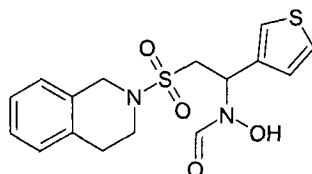
[0459]



[0460] 按照实施例 1 中步骤 b) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 2-(甲基磺酰基) 异二氢吲哚为起始化合物。在乙酸乙酯中经沉淀提纯后, 得到白色粉末状的标题化合物 (6) (448mg, 得率为 47%)。HPLC, Rt :3.7min (纯度 :100%)。LC/MS, M⁺(ESI) :375.3, M⁻(ESI) :373.3。

[0461] 实施例 7 :N-[2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-1-(3-噻吩基)乙基]-N-羟基甲酰胺 (7) 的制备

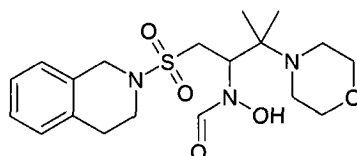
[0462]



[0463] 按照实施例 1 中步骤 b) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 3-噻吩甲醛为起始化合物。在硅胶快速色谱法 (梯度 cHex : 乙酸乙酯 4 : 1 与纯乙酸乙酯) 提纯之后, 得到米白色粉末状的标题化合物 (7) (334mg, 得率为 39%)。HPLC, Rt :3.2min (纯度 :95.4%)。LC/MS, M⁺(ESI) :367.2, M⁻(ESI) :365.2。

[0464] 实施例 8 :N-[1-[(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)甲基]-2-甲基-2-吗啉-4-基丙基]-N-羟基甲酰胺 (8) 的制备

[0465]

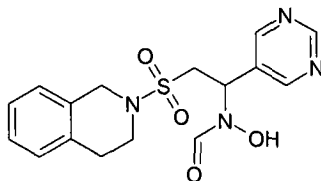


[0466] 按照实施例 1 中步骤 b) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 2-甲基-2-吗啉代丙醛为起始化合物。在乙酸乙酯中经沉淀提纯之后, 得到白色粉末状的标题化合物 (8) (294mg, 得率为 30%)。HPLC, Rt :2.1min (纯度 :99.9%)。LC/MS, M⁺(ESI) :412.4, M⁻(ESI) :

410. 3。

[0467] 实施例 9 :N-[2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-1-嘧啶-5-基乙基]-N-羟基甲酰胺 (9) 的制备

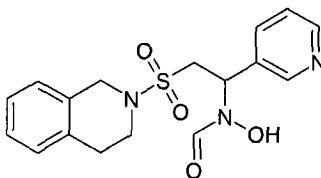
[0468]



[0469] 按照实施例 1 中步骤 b) 所述的方法制备标题化合物,但是以 5-嘧啶甲醛为起始化合物。在乙酸乙酯/cHex 中经沉淀提纯之后,接着在 iPrOH 中重结晶,得到黄色粉末状的标题化合物 (9) (68mg,得率为 8%)。HPLC, Rt :2.4min(纯度:90.5%)。LC/MS, M⁺(ESI) :363.2, M⁻(ESI) :361.1。

[0470] 实施例 10 :N-[2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-1-吡啶-3-基乙基]-N-羟基甲酰胺 (10) 的制备

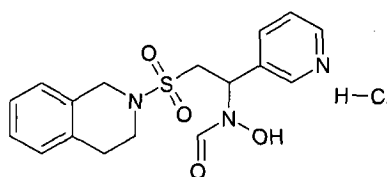
[0471]



[0472] 按照实施例 1 中步骤 b) 所述的方法制备标题化合物,但是以 3-吡啶甲醛为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中经沉淀提纯之后,得到米白色粉末状的标题化合物 (10) (153mg,得率为 18%)。HPLC, Rt :1.9min(纯度:91.6%)。LC/MS, M⁺(ESI) :362.3, M⁻(ESI) :360.3。

[0473] 实施例 11 :N-[2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-1-吡啶-3-基乙基]-N-羟基甲酰胺盐酸盐 (11) 的制备

[0474]

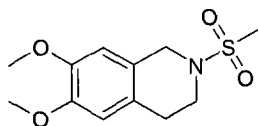


[0475] 将过量的盐酸溶液 (4N, 在 1,4-二恶烷中) 加入到在 1,4-二恶烷中的 N-[2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-1-吡啶-3-基乙基]-N-羟基甲酰胺 (55mg, 80%纯度) 溶液中。析出固体物。经倾析除去上清液,接着用乙醚 (2x) 经倾析清洗固体物并减压进行干燥,得到米白色粉末状的标题化合物 (11) (25mg,得率为 40%)。HPLC, Rt :1.9min(纯度:83.0%)。LC/MS, M⁺(ESI) :362.3, M⁻(ESI) :360.3。

[0476] 实施例 12 :N-(1-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基)-3-苯基丙基)-N-羟基甲酰胺 (12) 的制备

[0477] 步骤 a) 6,7-二甲氧基-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉的制备

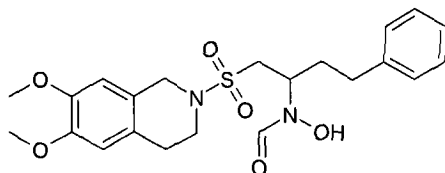
[0478]



[0479] 按照实施例 1 中步骤 a) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐和另外 1 当量 DIEA 为起始化合物。得到浅黄色粉末状的标题化合物 (930mg, 得率为 79%)。HPLC, Rt :2.3min(纯度 :99.2%)。LC/MS, M⁺(ESI) :272.2。

[0480] 步骤 b)N-(1-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基]甲基)-3-苯基丙基)-N-羟基甲酰胺的制备

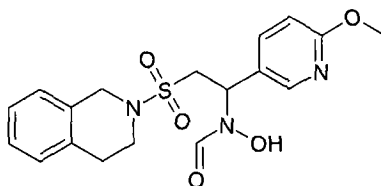
[0481]



[0482] 按照实施例 1 中步骤 b) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 6,7-二甲氧基-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中经沉淀提纯后, 得到白色粉末状的标题化合物 (12) (366mg, 得率为 44%)。HPLC, Rt :3.4min(纯度 :99.7%)。LC/MS, M⁺(ESI) :449.4, M⁻(ESI) :447.4。

[0483] 实施例 13 :N-[2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基磺酰基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基]-N-羟基甲酰胺 (13) 的制备

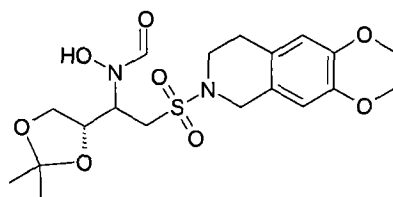
[0484]



[0485] 按照实施例 1 中步骤 b) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 6-甲氧基-3-吡啶甲醛为起始化合物。在硅胶快速色谱法 (梯度 cHex : 乙酸乙酯 4 : 1 与乙酸乙酯) 提纯之后, 接着在乙酸乙酯/戊烷中沉淀, 得到橙色粉末状的标题化合物 (13) (135mg, 得率为 15%)。HPLC, Rt :2.8min(纯度 :98.4%)。LC/MS, M⁺(ESI) :392.4, M⁻(ESI) :390.3。

[0486] 实施例 14 :N-[2-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]乙基]-N-羟基甲酰胺 (14) 的制备

[0487]

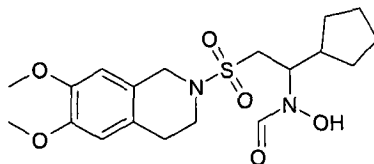


[0488] 按照实施例 1 中步骤 b) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 6,7-二甲氧基-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和 2,3-O-异亚丙基-D-甘油醛为起始化合物。-20℃下在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯后, 得到白色粉末状的标题化合物 (14) (117mg,

得率为 18 %)。HPLC, Rt :2.6min(纯度 :97.3 %)。LC/MS, M^+ (ESI) :445.4, M^- (ESI) :443.4. 1H 。

[0489] 实施例 15 :N-{1-环戊基-2-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺 (15) 的制备

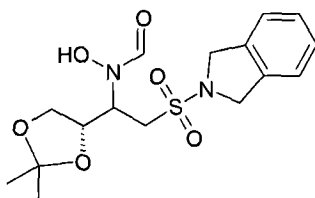
[0490]



[0491] 按照实施例 1 中步骤 b) 所述的方法制备标题化合物,但是以 6,7-二甲氧基-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和环戊烷甲醛为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯后,得到白色粉末状的标题化合物 (15) (400mg,53%)。HPLC,Rt :2.9min(纯度 :96.0%)。LC/MS, M^+ (ESI) :413.5, M^- (ESI) :411.4。

[0492] 实施例 16 :N-{2-(1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基磺酰基)-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]乙基}-N-羟基甲酰胺 (16) 的制备

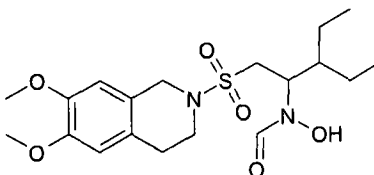
[0493]



[0494] 按照实施例 1 中步骤 b) 所述的方法制备标题化合物,但是以 2-(甲基磺酰基)异二氢吲哚和 2,3-O-异亚丙基-D-甘油醛为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中经结晶提纯之后,得到灰色粉末状的标题化合物 (16) (75mg,14%)。HPLC,Rt :2.4min(纯度 :98.0%)。LC/MS, M^+ (ESI) :371.1, M^- (ESI) :369.1。

[0495] 实施例 17 :N-(1-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基)-2-乙基丁基)-N-羟基甲酰胺 (17) 的制备

[0496]

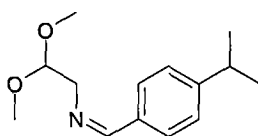


[0497] 按照实施例 1 中步骤 b) 所述的方法制备标题化合物,但是以 6,7-二甲氧基-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和 2-乙基丁醛为起始化合物。加入羟胺需要 48 小时并需要使用 30 当量。在乙酸乙酯/cHex 中经结晶提纯之后,得到白色粉末状的标题化合物 (17) (490mg,64%)。HPLC, Rt :3.2min(纯度 :95.7%)。LC/MS, M^+ (ESI) :415.4, M^- (ESI) :413.3。

[0498] 实施例 18 :N-{1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-2-[6-异丙基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺 (18) 的制备

[0499] 步骤 a) N-[(4-异丙基苯基)亚甲基]-2,2-二甲氧基乙胺的制备

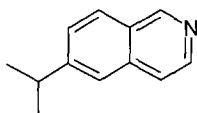
[0500]



[0501] 使 4-异丙基苯甲醛 (25g, 183mmol)、氨基乙醛缩二甲醇 (28.9g, 275mmol) 和甲苯 (250ml) 的混合物回流 13 小时, 共沸除去水。在真空下除去溶剂得到标题化合物, 为粘性油 (36g, 83%)。TLC-氯仿/甲醇:(95/5): $R_f = 0.75$ 。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$ 1.28(6H, d), 2.95(1H, m), 3.44(6H, s), 3.78(2H, d), 4.68(1H, t), 7.28(2H, d), 7.68(2H, d), 8.27(1H, s)。

[0502] 步骤 b) 6-异丙基异喹啉的制备

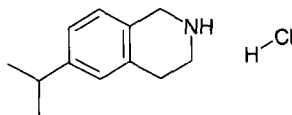
[0503]



[0504] 在 10 分钟时间内逐滴将 N-[(4-异丙基苯基)亚甲基]-2,2-二甲氧基乙胺 (5.0g) 加入到 140°C 的热浓硫酸 (50ml) 中。在此温度下另外搅拌混合物 10 分钟并冷却到室温。用 NaOH 水溶液对混合物进行碱化, 其产物再用 MTBE (6×75ml) 萃取。有机层合并后干燥 (MgSO_4) 再减压蒸发。在硅胶快速色谱法 (pet. ether/乙酸乙酯 9/1) 提纯残余物, 得到固体标题化合物 (200mg, 15%)。TLC-氯仿/甲醇:(9.5/0.5): $R_f = 0.55$ 。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$ 1.28(6H, d), 3.10(1H, m), 7.49(1H, d), 7.53(2H, m), 7.89(1H, d), 8.49(1H, d), 9.19(1H, s)。

[0505] 步骤 c) 6-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐的制备

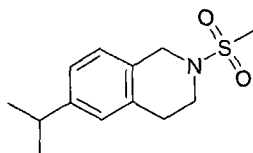
[0506]



[0507] 在 5Kg 氢气压力下对 6-异丙基异喹啉 (1.8g) 和氧化铂 (IV) (450mg) 在乙酸 (60ml) 中的混合物进行氢化反应 3 天。滤出催化剂并减压蒸发滤液。残余物悬于 HCl 溶液 (4M 在二恶烷中, 50ml) 中, 减压蒸发得到固体标题化合物 (2.0g, 95%)。重复该步骤两次, 以确保 HCL 完全置换了醋酸盐。TLC-氯仿/甲醇:(9/1): $R_f = 0.15$ 。MP: 193.4-196°C。 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz}) \delta$ 1.18(6H, d), 2.86(1H, m), 2.97(2H, m), 3.37(2H, m), 4.19(2H, s), 7.08(1H, s), 7.12(2H, m), 9.31(2H, br. s)。

[0508] 步骤 d) 6-异丙基 2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉的制备

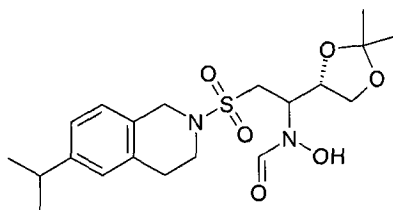
[0509]



[0510] 按照实施例 1 中步骤 a) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 6-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐和另外 1 当量 DIEA 为起始化合物。最后得到白色粉末状标题化合物 (1.75g, 73%)。HPLC, R_t : 4.3min (纯度: 84%)。LC/MS, M^+ (ESI): 254.1。

[0511] 步骤 e) N-{1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-2-[(6-异丙基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺的制备

[0512]

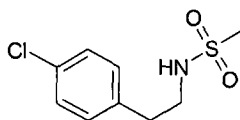


[0513] 按照实施例 1 中步骤 b) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 6-异丙基-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和 2,3-O-异亚丙基-D-甘油醛为起始化合物。在乙酸乙酯中结晶提纯后, 得到白色粉末标题化合物 (18) (260mg, 41%)。HPLC, R_t : 3.6min (纯度: 98.4%)。LC/MS, M^+ (ESI): 427.4, M^- (ESI): 425.4。

[0514] 实施例 19: N-[2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]乙基]-N-羟基甲酰胺 (19) 的制备

[0515] 步骤 a) N-[2-(4-氯苯基)乙基]甲烷磺酰胺的制备

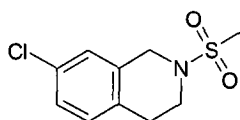
[0516]



[0517] 将 4-氯苯乙胺 (5.0g, 32mmol) 和 DIEA (6.0ml, 35mmol) 在无水 DCM (100ml) 中的溶液在 -5°C 下冷却, 逐滴加入甲烷磺酰氯 (2.75ml, 35mmol)。把得到的混合物在 -5°C 下搅拌 1 小时。接着用 1N HCL 水溶液 (2×100ml) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (100ml) 清洗反应混合物。用 DCM (100ml) 萃取水层, 有机层合并后干燥 (MgSO_4), 并减压下去除溶剂, 得到 7.4g 为浅黄色粉末的标题化合物 (98%)。HPLC, R_t : 2.6min (纯度: 95.1%)。LC/MS, M^+ (ESI): 234.1, M^- (ESI): 232.1。

[0518] 步骤 b) 7-氯-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉的制备

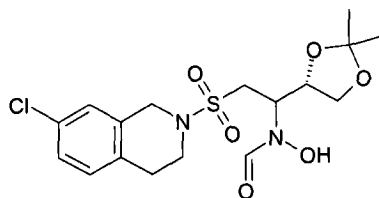
[0519]



[0520] 制备 N-[2-(4-氯苯基)乙基]甲烷磺酰胺 (6.9g, 29.5mmol) 和三恶烷 (2.65g, 29.5mmol) 在无水 DCM (150ml) 中的溶液, 接着逐滴加入三氟化硼二乙醚络合物 (12.7ml, 102.73mmol)。在室温下搅拌得到的混合物 20 分钟, 接着用水 (150ml) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (150ml) 清洗。用 DCM (100ml) 萃取水层。有机层合并后进行干燥 (MgSO_4), 再减压除去溶剂得到浅黄色固体。所述固体溶解于 DCM (10ml, 部分可溶) 中, 接着加入乙醚 (50ml) 和戊烷 (50ml)。滤出沉淀物, 用乙醚/戊烷 (1/1) 和戊烷清洗, 接着减压干燥得到 6.0g (83%) 为白色粉末的标题化合物。HPLC, R_t : 3.1min (纯度: 100%)。LC/MS, M^+ (ESI): 246.1。

[0521] 步骤 c) N-[2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]乙基]-N-羟基甲酰胺的制备

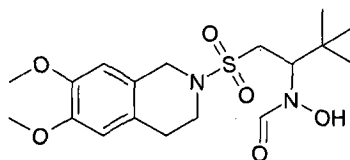
[0522]



[0523] 制备 7-氯-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (200mg, 0.81mmol) 在无水 THF (6ml) 中的溶液,并在 -78°C 下冷却。再逐滴加入氯磷酸二乙酯 (0.13ml, 0.90mmol), 接着加入 LiHMDS 溶液 (1M, 在 THF 中, 1.8ml, 1.8mmol)。10 分钟后,在 -78°C 下加入 2,3-O-异亚丙基-D-甘油醛 (130mg, 1.0mmol) 在 THF (1ml) 中的溶液。在 -78°C 下搅拌反应混合物 15 分钟,再在室温下搅拌 90 分钟。接着加入 50% 的 NH_2OH (2.1ml) 水溶液,在 60°C 下加热得到的两相混合物 15 小时。再用盐水 (5ml) 清洗反应混合物,接着使混合物分层。干燥 (MgSO_4) 有机层并减压除去溶剂,得到黄色油状的残余物。在 0°C 时搅拌甲酸 (2.4ml) 和乙酰 (0.6ml) 的混合物 30 分钟,接着加入上述油在无水 THF (5ml) 中的溶液,将得到的混合物在 0°C 搅拌 5 分钟,继续在室温搅拌 90 分钟。减压蒸发混合物。残余物溶解于甲醇 (10ml) 后,在 60°C 时加热 90 分钟。最后减压蒸发混合物,得到黄色油状的残余物,其溶于乙酸乙酯 (15ml) 中并用饱和 NaHCO_3 水溶液 (5ml) 清洗。干燥 (Na_2SO_4) 有机层,减压除去溶剂后得到粗化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯后,得到 56mg (16%) 白色粉末的标题化合物 (19)。HPLC, R_t : 3.1min (纯度: 99.7%)。LC/MS, M^+ (ESI): 419.3, M^- (ESI): 417.3。

[0524] 实施例 20: N-(1-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基)-2,2-二甲基丙基)-N-羟基甲酰胺 (20) 的制备

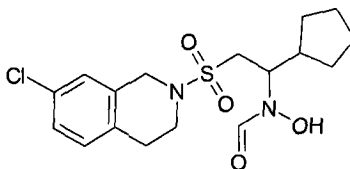
[0525]



[0526] 按照实施例 1 中步骤 b) 所述的方法制备标题化合物,但是以 6,7-二甲氧基-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和三甲基乙醛为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯后,得到为白色粉末的标题化合物 (20) (175mg, 24%)。HPLC, R_t : 2.7min (纯度: 99.0%)。LC/MS, M^+ (ESI): 401.4, M^- (ESI): 399.4。

[0527] 实施例 21: N-(2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-环戊基乙基)-N-羟基甲酰胺 (21) 的制备

[0528]



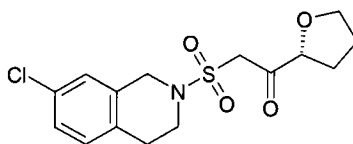
[0529] 按照实施例 1 中步骤 b) 所述的方法制备标题化合物,但是以 7-氯-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和环戊烷甲醛为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中经结晶提纯之后,得到为白色粉末的标题化合物 (21) (270mg, 34%)。HPLC, R_t : 3.6min (纯度: 93.6%)。LC/MS, M^+ (ESI): 387.3, M^- (ESI): 385.3。

[0530] 实施例 22: N-[(1R)-2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-环戊基乙基]-N-羟基甲酰胺 (22) 的制备

基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙基}-N-羟基甲酰胺(22)的制备

[0531] 步骤 a) 2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙酮的制备

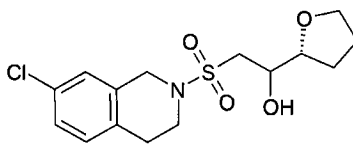
[0532]



[0533] 制备 7-氯-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (540mg, 2.2mmol) 在无水 THF (6ml) 中的溶液并在 -78°C 下冷却。接着逐滴加入 LiHMDS 溶液 (1M, 在 THF 中, 4.8ml, 4.8mmol)。25 分钟之后, 加入 1M (2R)-四氢呋喃-2-羧酸甲酯 (300mg, 2.3mmol) 在无水 THF 中的溶液。将得到的混合物在 -78°C 下搅拌 4 小时, 再在室温下搅拌 15 小时。把反应混合物倒入 1N HCl 水溶液 (5ml) 并用乙醚 ($3 \times 10\text{ml}$) 萃取。有机层合并后, 用水 (10ml) 和盐水 (10ml) 清洗, 再干燥 (MgSO_4), 减压除去溶剂后得到浅黄色的固体。用最少量的甲醇清洗所述的固体, 得到为白色粉末的标题化合物 (520mg, 69%)。HPLC, R_t : 3.4min (纯度: 97.0%)。LC/MS, M^+ (ESI): 344.2, M^- (ESI): 342.2。

[0534] 步骤 b) 2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙醇的制备

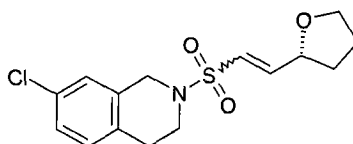
[0535]



[0536] 制备 2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙酮 (520mg, 1.51mmol) 在 THF/甲醇 (比例 1/5, 10ml) 混合物中的溶液, 接着分批加入 NaBH_4 (86mg, 2.27mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌 1 小时。减压浓缩反应混合物, 接着用乙酸乙酯 (50ml) 稀释, 并用 1N HCl 水溶液 (4ml) 清洗, 再用乙酸乙酯 (3x) 萃取水层, 有机层合并, 用水和盐水清洗后再干燥 (MgSO_4), 减压除去溶剂后得到为白色粉末的标题化合物 (420mg, 80%), 无需进一步提纯即可用于后续的步骤中。HPLC, R_t : 3.1min (纯度: 97.9%)。LC/MS, M^+ (ESI): 346.2。

[0537] 步骤 c) 7-氯-2-[(2-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙基)磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉的制备

[0538]



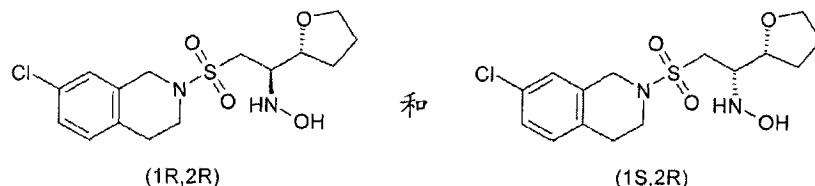
[0539] 使 2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙醇 (420mg, 1.21mmol) 和三乙胺 (370mg, 3.63mmol) 在无水 DCM (5ml) 中的溶液在 0°C 冷却, 接着逐滴加入甲烷磺酰氯 (0.14ml, 1.82mmol)。将得到的混合物在 0°C 搅拌 5 分钟, 再在室温下搅拌 15 小时。把反应混合物倒入 1N HCl 水溶液中, 再用乙酸乙酯 (2x) 萃取。有机层合并, 再干燥 (MgSO_4), 接着减压除去溶剂后得到橙色固体的标题化合物 (400mg, 定量)。

HPLC, Rt :3.7min(纯度 :94.2%). LC/MS, M⁺(ESI) :328.2。

[0540] 步骤 d) (1R)-2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-N-羟基-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]

[0541] 乙胺和 (1S)-2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-N-羟基-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙胺的制备

[0542]

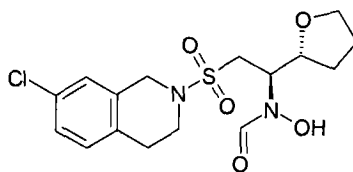


[0543] 制备 7-氯-2-({2-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙烯基}磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (400mg, 1.22mmol) 在 THF (6ml) 中的溶液并加入 50% NH₂OH 水溶液 (1.1ml, 18.3mmol)。将得到的两相混合物在 60°C 加热 6 小时。蒸发掉溶剂并用乙酸乙酯进行萃取。干燥 (MgSO₄) 有机层后减压除去溶剂得到黄色油。在硅胶快速色谱法 (cHex/ 乙酸乙酯 35/65) 提纯, 使两个非对映异构体 (1R,2R) 和 (1S,2R) 分离。得到的主要产物为预期的 (1S,2R) 异构体 (150mg, 34%)。HPLC, Rt :2.4min(纯度 :90.4%)。LC/MS, M⁺(ESI) :361.3。

[0544] 同时也得到次要产物, 为预期的 (1R,2R) 异构体 (80mg, 18%)。HPLC, Rt :2.6min(纯度 :72%)。LC/MS, M⁺(ESI) :361.2。

[0545] 步骤 e) N-((1R)-2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙基)-N-羟基甲酰胺的制备

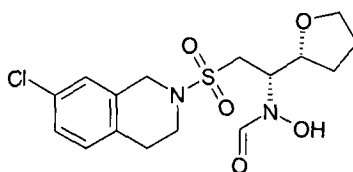
[0546]



[0547] 将甲酸 (0.5ml) 和乙酐 (0.125ml) 的混合物在 0°C 时搅拌 1 小时, 接着加入 (1R)-2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-N-羟基-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙胺 (80mg, 0.22mmol) 在无水 THF (5ml) 中的溶液, 并在室温下搅拌得到的混合物 1 小时。减压蒸发混合物。用甲醇 (5ml) 溶解残余物, 并在 55°C 下加热 1 小时。减压蒸发反应混合物。在乙酸乙酯 / 戊烷中结晶提纯后, 得到白色粉末的标题化合物 (22) (37mg, 43%)。HPLC, Rt :3.0min(纯度 :94.1%)。LC/MS, M⁺(ESI) :389.3, M⁻(ESI) :387.3。

[0548] 实施例 23: N-((1S)-2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙基)-N-羟基甲酰胺 (23) 的制备

[0549]

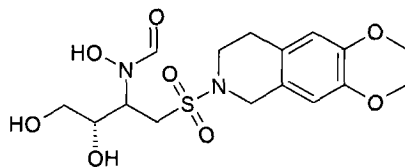


[0550] 按照实施例 22 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 (1S)-2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-N-羟基-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙胺

喃-2-基]乙胺为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯之后,得到为白色粉末的标题化合物(23)(99mg,61%)。HPLC, Rt :2.9min(纯度:96.0%)。LC/MS, M^+ (ESI):389.3, M^- (ESI):387.3。

[0551] 实施例 24 :N-((2S)-1-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基-2,3-二羟基丙基)-N-羟基甲酰胺(24)的制备

[0552]

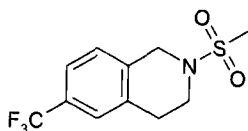


[0553] 制备 N-{2-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]乙基}-N-羟基甲酰胺(100mg,0.23mg)在甲醇(1ml)和水(2ml)中的溶液,接着加入 1N HCl 水溶液(0.5ml)。在室温下搅拌反应混合物 22 小时。用 NaHCO_3 (10ml) 饱和水溶液稀释反应混合物并用乙酸乙酯($3 \times 10\text{ml}$)萃取。有机层合并后再干燥(Na_2SO_4),接着减压除去溶剂。用戊烷溶解残余物,析出米白色的固体。滤出固体后再用戊烷清洗,减压干燥固体得到 15mg(17%)米白色粉末的标题化合物(24)。HPLC, Rt :1.9min(纯度:92.9%)。LC/MS, M^+ (ESI):405.4, M^- (ESI):403.3。

[0554] 实施例 25 :N-(1-环戊基-2-[[16-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)-N-羟基甲酰胺(25)的制备

[0555] 步骤 a) 2-(甲基磺酰基)-6-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉的制备

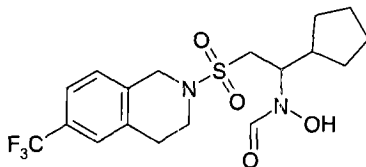
[0556]



[0557] 按照实施例 1 中步骤 a) 所述的方法制备标题化合物,但是以 6-三氟甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐和另外 1 当量 DIEA 为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯后,得到浅褐色粉末的标题化合物(4.0g,78%)。HPLC, Rt :2.15min(纯度:99.2%)。LC/MS, M^+ (ESI):280.2。

[0558] 步骤 b) N-(1-环戊基-2-[[6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)-N-羟基甲酰胺的制备

[0559]



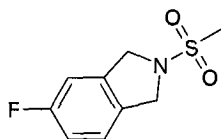
[0560] 按照实施例 1 中步骤 b) 所述的方法制备标题化合物,但是以 2-(甲基磺酰基)-6-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和环戊烷甲醛为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯后,得到为白色粉末的标题化合物(25)(335mg,45%)。HPLC, Rt :3.7min(纯度:99.4%)。LC/MS, M^+ (ESI):421.4, M^- (ESI):419.3。

[0561] 实施例 26 :N-(1-[(5-氟-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)磺酰基]甲基)-3,

3-(二甲基丁基)-N-羟基甲酰胺 (26) 的制备

[0562] 步骤 a) 5-氟-2-(甲基磺酰基)异二氢吲哚的制备

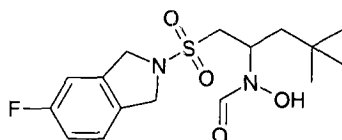
[0563]



[0564] 按照实施例 1 中步骤 a) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 5-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚盐酸盐和另外 1 当量 DIEA 为起始化合物。在 DCM/乙醚中结晶提纯后, 得到一灰色粉末状的标题化合物 (530mg, 43%)。HPLC, Rt : 2.2min (纯度 : 100%)。LC/MS, M⁺(ESI) : 216.1。

[0565] 步骤 b) N-(1-[[5-氟-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基]磺酰基]甲基)-3,3-二甲基丁基)-N-羟基甲酰胺的制备

[0566]

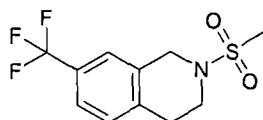


[0567] 按照实施例 19 步骤 c) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 5-氟-2-(甲基磺酰基)异二氢吲哚和 3,3-二甲基丁醛为起始化合物。在乙酸乙酯/cHex 中结晶提纯之后, 得到为白色粉末的标题化合物 (26) (210mg, 39%)。HPLC, Rt : 3.3min (纯度 : 99.1%)。LC/MS, M⁺(ESI) : 359.3, M⁻(ESI) : 357.3。

[0568] 实施例 27 : N-羟基-N-((1S)-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-2-[[7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)甲酰胺 (27) 的制备

[0569] 步骤 a) 2-(甲基磺酰基)-7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉的制备

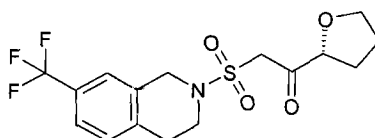
[0570]



[0571] 按照实施例 1 中步骤 a) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 7-三氟甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐和另外 1 当量 DIEA 为起始化合物。在乙醚/戊烷中结晶提纯后, 得到为白色粉末的标题化合物 (2.0g, 80%)。HPLC, Rt : 4.0min (纯度 : 100%)。

[0572] 步骤 b) 1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-2-[[7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙酮的制备

[0573]

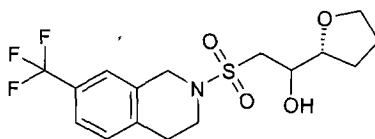


[0574] 按照实施例 22 中步骤 a) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 2-(甲基磺酰基)-7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉为起始化合物。在乙醚中结晶提纯后, 得到米白色粉末状的标题化合物 (290mg, 54%)。HPLC, Rt : 3.7min (纯度 : 88.5%)。LC/MS, M⁺(ESI) :

378. 3, M^- (ESI) : 376. 3。

[0575] 步骤 c) 1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-2-[[7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙醇的制备

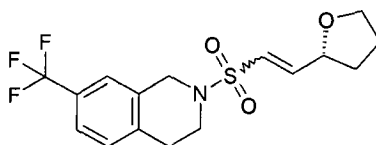
[0576]



[0577] 按照实施例 22 中步骤 b) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-2-[[7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙酮为起始化合物。得到的是呈浅黄色油的粗标题化合物 (288mg, 99%), 无需提纯即可用于后续步骤中。PLC, R_t : 3. 3min (纯度: 90. 4%)。LC/MS, M^+ (ESI) : 380. 7。

[0578] 步骤 d) 2-((2-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙烯基)磺酰基)-7-(三氟甲基)-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉混合物的制备

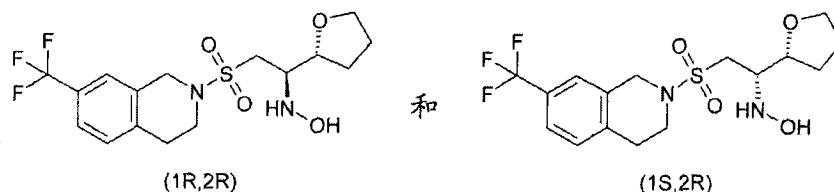
[0579]



[0580] 按照实施例 22 中步骤 c) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-2-[[7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙醇为起始化合物。得到的是褐色油的粗标题化合物 (190mg, 69%), 无需进一步的提纯即可用于后续步骤中。HPLC, R_t : 3. 9min (纯度: 84. 3%)。LC/MS, M^+ (ESI) : 362. 3。

[0581] 步骤 e) (1R)-N-羟基-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-2-[[7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙胺和 (1S)-N-羟基-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-2-[[7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙胺的制备

[0582]

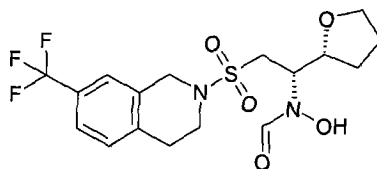


[0583] 按照实施例 22 中步骤 d) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 2-((2-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙烯基)磺酰基)-7-(三氟甲基)-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉。在硅胶快速色谱法 (cHex/ 乙酸乙酯 35/65) 提纯, 使两种非对映异构体 (1R, 2R) 和 (1S, 2R) 分离。得到的主要产物是预期的 (1S, 2R) 异构体 (150mg, 53%)。HPLC (254nm), R_t : 2. 7min (纯度: 83%)。LC/MS, M^+ (ESI) : 395. 4。

[0584] 同时也得到次要产物, 为预期的 (1R, 2R) 异构体 (55mg, 19%)。HPLC (254nm), R_t : 3. 3min (纯度: 51%)。LC/MS, M^+ (ESI) : 395. 4, M^- (ESI) : 393. 4。

[0585] 步骤 f) N-羟基-N-((1S)-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-2-[[7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)甲酰胺的制备

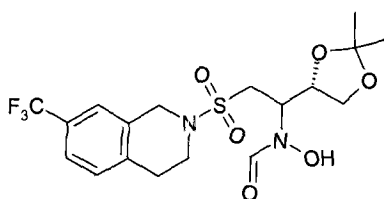
[0586]



[0587] 按照实施例 22 中步骤 e) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 (1S)-N-羟基-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-2-[[7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙胺为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯之后, 得到为白色粉末的标题化合物 (27) (73mg, 45%)。HPLC, Rt : 3.1min (纯度 : 99.3%)。LC/MS, M^+ (ESI) : 423.3, M^- (ESI) : 421.3。

[0588] 实施例 28 : N-(1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-2-[[7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)-N-羟基甲酰胺 (28) 的制备

[0589]

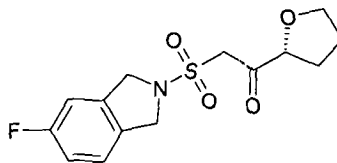


[0590] 按照实施例 19 中步骤 c) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 2-(甲基磺酰基)-7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和 2,3-O-异亚丙基-D-甘油醛为起始化合物。在乙酸乙酯/cHex 中结晶提纯之后, 得到为白色粉末的标题化合物 (28) (72mg, 11%)。HPLC, Rt : 3.9min (纯度 : 90.3%)。LC/MS, M^+ (ESI) : 453.3, M^- (ESI) : 451.3。

[0591] 实施例 29 : N-[(1S)-2-[(5-氟-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)-磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙基]-N-羟基甲酰胺 (29) 的制备

[0592] 步骤 a) 2-[(5-氟-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙酮的制备

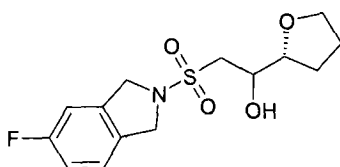
[0593]



[0594] 按照实施例 22 中步骤 a) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 5-氟-2-(甲基磺酰基)异二氢吲哚为起始化合物。在乙醚中经结晶提纯之后, 得到灰色粉末的标题化合物 (89mg, 38%)。HPLC, Rt : 2.8min (纯度 : 97.4%)。LC/MS, M^+ (ESI) : 314.2, M^- (ESI) : 312.2。

[0595] 步骤 b) 2-[(5-氟-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙醇的制备

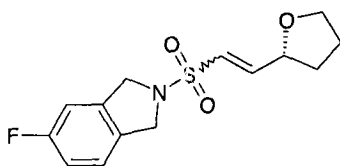
[0596]



[0597] 按照实施例 22 中步骤 b) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 2-[(5-氟-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙醇为起始化合物。得到的是灰色固体的粗标题化合物 (78mg, 86%), 无需进一步提纯即可用在随后的步骤中。HPLC, Rt :2.5min(纯度:92.3%)。LC/MS, M⁺(ESI) :316.2。

[0598] 步骤 c) 5-氟-2-({2-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙烯基}磺酰基)-异二氢吲哚的混合物的制备

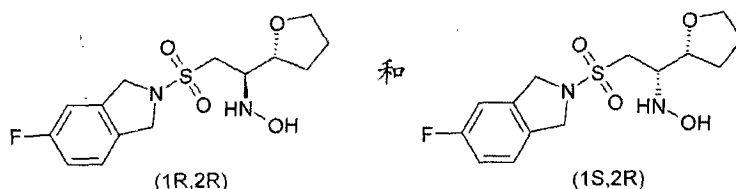
[0599]



[0600] 按照实施例 22 中步骤 c) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 2-[(5-氟-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙醇为起始化合物。得到的产物是褐色油的粗标题化合物 (69mg, 94%), 无需进一步提纯即可用于随后的步骤中。HPLC, Rt :3.2min(纯度:76.8%)。LC/MS, M⁺(ESI) :298.2。

[0601] 步骤 d) (1R)-2-[(5-氟-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)磺酰基]-N-羟基-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙胺和 (1S)-2-[(5-氟-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)磺酰基]-N-羟基-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙胺的制备

[0602]

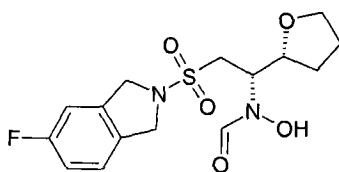


[0603] 按照实施例 22 中步骤 d) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 5-氟-2-({2-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙烯基}磺酰基)异二氢吲哚为起始化合物。在硅胶快速色谱法 (cHex/乙酸乙酯 35/65) 提纯后, 使两种非对映异构体 (1R,2R) 和 (1S,2R) 分离。得到的主要产物是预期的 (1S,2R) 异构体 (28mg, 39%)。HPLC, Rt :1.9min(纯度:74%)。LC/MS, M⁺(ESI) :331.2。

[0604] 同时也得到次要产物, 为预期的 (1R,2R) 异构体 (21mg, 29%)。HPLC, Rt :2.0min(纯度:69%)。

[0605] 步骤 e) N-{(1S)-2-[(5-氟-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙基}-N-羟基甲酰胺的制备

[0606]

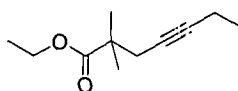


[0607] 按照实施例 22 中步骤 e) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 (1S)-2-[(5-氟-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)磺酰基]-N-羟基-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙胺为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯后, 得到浅褐色粉末的标题化合物 (29) (12mg, 40%)。HPLC, Rt :2.3min (纯度 :90.6%)。LC/MS, M⁺(ESI) :359.2, M⁻(ESI) :357.2。

[0608] 实施例 30 :N-[2,2-二甲基-1-({[6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基}甲基)庚-4-炔-1-基]-N-羟基甲酰胺 (30) 的制备

[0609] 步骤 a) 2,2-二甲基庚-4-炔酸乙酯的制备

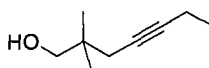
[0610]



[0611] 在 -78°C 和液氮气氛下向 LDA (146ml, 291mmol, 2M, 在 THF 中) 加入异丁酸乙酯 (33.9g, 291mmol) 在干 THF (100ml) 中的溶液, 并在 -78°C 时将混合物搅拌 2 小时。在 20 分钟内将 2-戊炔基氯 (25g, 243mmol) 缓慢加入上述混合物中。再在 12 小时内将反应混合物缓慢加热到室温。加水 (200ml) 后用乙醚 (2×200ml) 萃取产物。用水、盐水清洗合并的有机层并干燥 (MgSO₄)。真空除去溶剂后, 在硅胶快速色谱法 (pet. ether/ 乙酸乙酯 9/1) 提纯残余物, 得到为无色液体的标题化合物 (29g, 66%)。TLC :石油醚 / 乙酸乙酯 (8/2) : R_f = 0.75。¹H-NMR (CDCl₃; 300MHz) δ 1.11 (3H, t), 1.24 (6H, s), 2.15 (2H, m), 2.38 (2H, s), 4.14 (2H, m)。

[0612] 步骤 b) 2,2-二甲基庚-4-炔-1-醇的制备

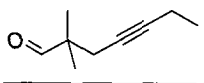
[0613]



[0614] 在 0°C 下 30 分钟内将 2,2-二甲基庚-4-炔酸乙酯 (29g, 159mmol) 在无水乙醚 (100ml) 中的溶液加入到 LiAlH₄ 的在无水乙醚 (200ml) 中的浊液中。在 0°C 时搅拌反应混合物 3 小时。缓慢加入 10% 的 NaOH 溶液 (35ml)。过滤掉固体, 用盐水清洗滤液, 干燥 (MgSO₄), 减压除去溶剂, 得到为无色液体的标题化合物 (20g, 89%)。TLC :Pet. ether/ 乙酸乙酯 (8/2) :R_f = 0.3。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.95 (6H, s), 1.03 (3H, t), 1.81 (1H, br. s), 2.10 (2H, s), 2.17 (2H, m), 3.14 (2H, s)。

[0615] 步骤 c) 2,2-二甲基庚-4-炔醛的制备

[0616]



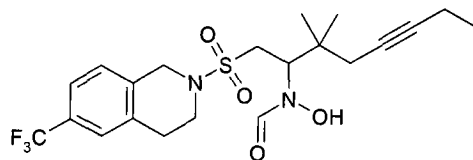
[0617] 在 -78°C 和液氮气氛下, 将草酰氯 (27g, 214mmol) 在无水 DCM (300ml) 中的溶液加入到无水 DMSO (33.4g, 428mmol) 中, 并在 -78°C 时搅拌混合物 20 分钟。再在 25 分钟内缓慢加入 2,2-二甲基庚-4-炔-1-醇 (20g, 142mmol) 在无水 DCM (50ml) 中的溶液。-78°C 搅拌反应混合物 2 小时, 加入 TEA (165ml, 1.14mol) 淬灭, 再用水 (700ml) 稀释。有机层分层后,

用 1.5M HCL 水溶液、水和盐水清洗。干燥 (MgSO₄) 有机层, 减压除去溶剂, 得到为淡褐色液体的标题化合物 (16.5g, 87%)。TLC :Pet. ether/ 乙酸乙酯 (8/2) :R_f = 0.75。

[0618] ¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.11(9H, m), 2.15(2H, m), 2.31(2H, s), 9.54(1H, s)。

[0619] 步骤 d) N-[2,2-二甲基-1-({[6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基}甲基庚-4-炔-1-基)]-N-羟基甲酰胺的制备

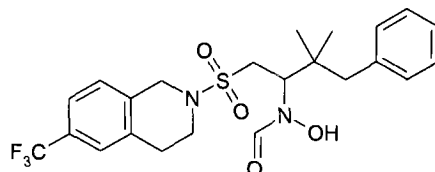
[0620]



[0621] 按照实施例 19 中的步骤 c) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 2-(甲基磺酰基)-6-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和 2,2-二甲基-庚-4-炔醛为起始化合物。在乙酸乙酯中结晶提纯之后, 得到浅褐色粉末的标题化合物 (30) (700mg, 38%)。HPLC, Rt : 4.8min(纯度 :99.5%)。LC/MS, M⁺(ESI) :461.4, M⁻(ESI) :459.8。

[0622] 实施例 31 :N-[2,2-二甲基-3-苯基-1-({[6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基}甲基)丙基]-N-羟基甲酰胺 (31) 的制备

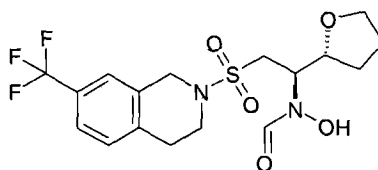
[0623]



[0624] 按照实施例 19 中的步骤 c) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 2-(甲基磺酰基)-6-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和 2,2-二甲基-3-苯基丙醛为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯之后, 得到为白色粉末的标题化合物 (31) (400mg, 39%)。HPLC, Rt :5.0min(纯度 :100%)。LC/MS, M⁺(ESI) :485.3, M⁻(ESI) :483.4。

[0625] 实施例 32 :N-羟基-N-((1R)-1-[(2R)-四氢咪喃-2-基]-2-{{[7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基}乙基})甲酰胺 (32) 的制备

[0626]

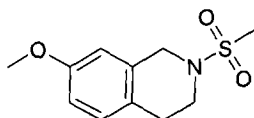


[0627] 按照实施例 22 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 (1R)-N-羟基-1-[(2R)-四氢咪喃-2-基]-2-{{[7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基}乙基}胺为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯之后, 得到为白色粉末的标题化合物 (32) (45mg, 76%)。HPLC, Rt :3.2min(纯度 :77%)。LC/MS, M⁺(ESI) :423.4, M⁻(ESI) :421.3。

[0628] 实施例 33 :N-羟基-N-[1-{{[7-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基}甲基}-3-(四氢咪喃-2-基)丙基]甲酰胺 (33) 的制备

[0629] 步骤 a) 7-甲氧基-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉的制备

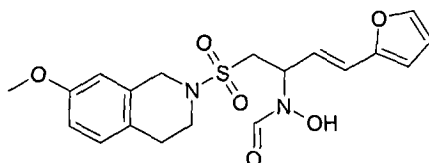
[0630]



[0631] 按照实施例 1 中的步骤 a) 所述的方法制备标题化合物,但是以 7-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐和另外 1 当量 DIEA 为起始化合物。在乙醚/戊烷中结晶提纯之后,得到浅橙色粉末的标题化合物 (0.9g,72%)。HPLC, Rt :2.5min(纯度:100%)。LC/MS, M^+ (ESI) :242.2。

[0632] 步骤 b) N-((2E)-3-(2-呋喃基)-1-[[7-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)丙-2-烯-1-基)-N-羟基甲酰胺的制备

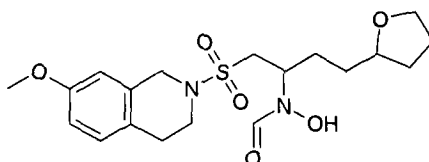
[0633]



[0634] 按照实施例 19 中的步骤 c) 所述的方法制备标题化合物,但是以 7-甲氧基-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和 3-(2-呋喃基)丙烯醛为起始化合物。通过制备性 HPLC(Waters Xterra 柱,梯度水/ACN 95/5 到 0/100) 提纯之后,得到为白色粉末的标题化合物 (33mg,6%)。HPLC, Rt :3.3min(纯度:87.7%)。LC/MS, M^+ (ESI) :407.2, M^- (ESI) :405.3。

[0635] 步骤 c) N-羟基-N-[1-[[7-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-磺酰基]甲基]-3-(四氢呋喃-2-基)丙基]甲酰胺的制备

[0636]

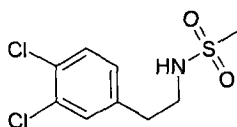


[0637] 在 5bars 氢气下,将 N-((2E)-3-(2-呋喃基)-1-[[7-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)丙-2-烯-1-基)-N-羟基甲酰胺 (30mg,0.073mmol) 在甲醇 (3ml) 中的溶液与 10% Pd/C 进行氢化反应 2 小时。滤出反应混合物,减压蒸发掉溶剂得到无色油的标题化合物 (33) (10mg,33%)。HPLC, Rt :3.2min(纯度:84.3%)。LC/MS, M^+ (ESI) :413.3, M^- (ESI) :411.2。

[0638] 实施例 34 :N-(1-[[6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-磺酰基]甲基)-2-乙基丁基)-N-羟基甲酰胺 (34) 的制备

[0639] 步骤 a) N-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]甲烷磺酰胺的制备

[0640]

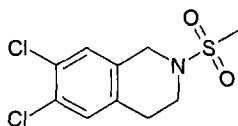


[0641] 按照实施例 19 中的步骤 a) 所述的方法制备标题化合物,但是以 3,4-二氯苯乙胺为起始化合物。在乙醚/戊烷中结晶提纯后,得到浅黄色固体的标题化合物 (1.41g,99%)。

HPLC, Rt :3.7min(纯度 :97.5%)。LC/MS, M^+ (ESI) :268.0, M^- (ESI) :266.1。

[0642] 步骤 b) 6,7-二氯-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉的制备

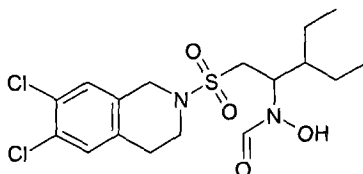
[0643]



[0644] 按照实施例 19 中的步骤 b) 所述的方法制备标题化合物,但是以 N-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]甲烷磺酰胺为起始化合物。得到 6,7-二氯-和 7,8-二氯-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉的粗的混合物,比例为 2.3 : 1。在 iPrOH(40ml/g 粗)中结晶提纯后,得到的是为白色粉末的纯标题化合物 (1.93g, 37%)。HPLC, Rt :3.4min(纯度 :100%)。LC/MS, M^+ (ESI) :280.1。

[0645] 步骤 c) N-(1-[(6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-甲基)-2-乙基丁基)-N-羟基甲酰胺的制备

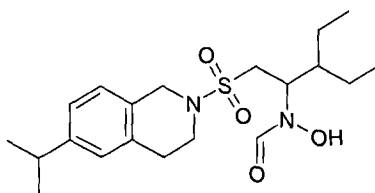
[0646]



[0647] 按照实施例 19 中的步骤 c) 所述的方法制备标题化合物,但是以 6,7-二氯-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和 2-乙基丁醛为起始化合物。羟胺的加入需要 48 小时且需要使用 22 当量。在乙酸乙酯中结晶提纯之后,得到为白色粉末的标题化合物 (34) (270mg, 53%)。HPLC, Rt :3.9min(纯度 :100%)。LC/MS, M^+ (ESI) :423.3, M^- (ESI) :421.2。

[0648] 实施例 35 :N-(2-乙基-1-[(6-异丙基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基)丁基)-N-羟基甲酰胺 (35) 的制备

[0649]

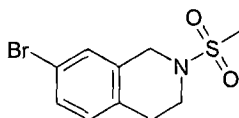


[0650] 按照实施例 19 中的步骤 c) 所述的方法制备标题化合物,但是以 6-异丙基-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和 2-乙基丁醛为起始化合物。加入羟胺需要 48 小时且需要使用 22 当量。在乙酸乙酯 / 戊烷中结晶提纯后,得到为白色粉末的标题化合物 (35) (79mg, 17%)。HPLC, Rt :4.7min(纯度 :95.4%)。LC/MS, M^+ (ESI) :397.4, M^- (ESI) :395.3。

[0651] 实施例 36 :N-(1-[(7-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-甲基)-2-乙基丁基)-N-羟基甲酰胺 (36) 的制备

[0652] 步骤 a) 7-溴-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉的制备

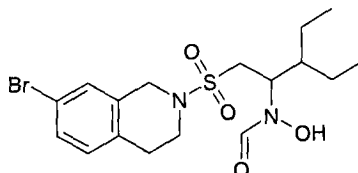
[0653]



[0654] 按照实施例 1 中的步骤 a) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 7- 溴 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉盐酸盐和 DIEA 的另外 1 当量为起始化合物。得到浅黄色粉末的标题化合物 (1.75g, 75%)。HPLC, Rt :3.1min(纯度 :100%)。LC/MS, M⁺(ESI) :292.1。

[0655] 步骤 b) N-(1-[[(7- 溴 -3, 4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基) 磺酰基] 甲基]-2- 乙基丁基)-N- 羟基甲酰胺的制备

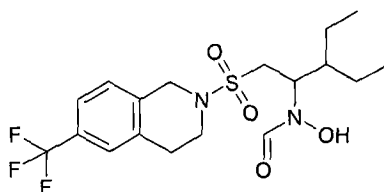
[0656]



[0657] 按照实施例 19 中的步骤 c) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 7- 溴 -2-(甲基磺酰基)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉和 2- 乙基丁醛为起始化合物。羟胺的加入需要 48 小时且需要使用 22 当量。在乙酸乙酯 / 戊烷中结晶提纯后, 得到为白色粉末的标题化合物 (36) (256mg, 49%)。HPLC, Rt :4.4min(纯度 :100%)。LC/MS, M⁺(ESI) :435.2, M⁻(ESI) :433.1。

[0658] 实施例 37 :N-[2- 乙基 -1-({[6-(三氟甲基)-3, 4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基] 磺酰基 } 甲基) 丁基]-N- 羟基甲酰胺 (37) 的制备

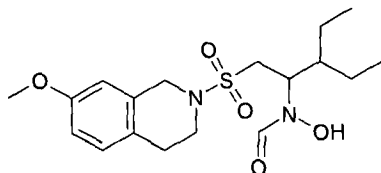
[0659]



[0660] 按照实施例 19 中的步骤 c) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 2-(甲基磺酰基)-6-(三氟甲基)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉和 2- 乙基丁醛为起始化合物。羟胺的加入需要 48 小时且需要使用 22 当量。在乙酸乙酯 / 戊烷中结晶提纯后, 得到为白色粉末的标题化合物 (37) (233mg, 46%)。HPLC, Rt :4.5min(纯度 :100%)。LC/MS, M⁺(ESI) :423.4, M⁻(ESI) :421.3。

[0661] 实施例 38 :N-(2- 乙基 -1-[[(7- 甲氧基 -3, 4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基) 磺酰基] 甲基] 丁基)-N- 羟基甲酰胺 (38) 的制备

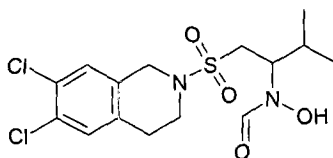
[0662]



[0663] 按照实施例 19 中的步骤 c) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 7- 甲氧基 -2-(甲基磺酰基)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉和 2- 乙基丁醛为起始化合物。羟胺的加入需要 48 小时且需要使用 22 当量。在乙酸乙酯 / 戊烷中经结晶提纯之后, 得到为白色粉末的标题化合物 (38) (84mg, 18%)。HPLC, Rt :3.9min(纯度 :99.8%)。LC/MS, M⁺(ESI) :385.3, M⁻(ESI) :383.3。

[0664] 实施例 39 :N-(1-[[(6, 7- 二氯 -3, 4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基)- 磺酰基] 甲基]-2- 甲基丙基)-N- 羟基甲酰胺 (39) 的制备

[0665]

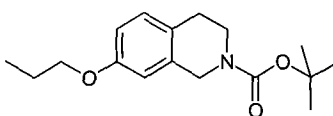


[0666] 按照实施例 19 中的步骤 c) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 6,7-二氯-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和异丁醛为起始化合物。在乙酸乙酯中经结晶提纯之后, 得到为白色粉末的标题化合物 (39) (204mg, 43%)。HPLC, Rt :4.1min (纯度 :99.2%)。LC/MS, M⁺(ESI) :395.2, M⁻(ESI) :393.2。

[0667] 实施例 40 :N-(3,3-二甲基-1-[(7-丙氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基)丁基)-N-羟基甲酰胺 (40) 的制备

[0668] 步骤 a) 7-丙氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯的制备

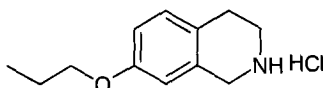
[0669]



[0670] 向 7-羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯 (2.2g, 8mmol) 在无水 DMF (20ml) 中的混合物加入碳酸钾 (2.43g, 17mmol), 接着加入碘丙烷 (4.42g, 26mmol)。在 75°C 下, 搅拌混合物 16 小时, 再减压蒸发。用乙酸乙酯 (50ml) 溶解残余物后, 再用水和盐水清洗。干燥 (MgSO₄) 有机层, 减压除去溶剂, 得到固体标题化合物 (2.2g, 88%), 其无需进一步提纯即可用于以后的步骤中。TLC-氯仿/甲醇 (9/1) :R_f = 0.75。¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.04(3H, t), 1.50(9H, s), 1.81(2H, m), 2.76(2H, m), 3.62(2H, m), 3.91(2H, m), 4.54(2H, s), 6.65(1H, s), 6.74(1H, d), 7.04(1H, d)。

[0671] 步骤 b) 7-丙氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐的制备

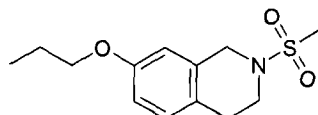
[0672]



[0673] 向 HCl 溶液 (2M, 在二恶烷中, 40ml) 加入 7-丙氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯 (2.2g), 继续在室温搅拌 4 小时。减压除去溶剂后得到固体标题化合物 (1.7g, 97%)。TLC-氯仿/甲醇 (9/1) :R_f = 0.15。¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 0.96(3H, t), 1.71(2H, m), 2.90(2H, m), 3.32(2H, m), 3.89(2H, m), 4.17(2H, s), 6.81(2H, m), 7.10(1H, d), 9.63(2H, br. s)。

[0674] 步骤 c) 2-(甲基磺酰基)-7-丙氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉的制备

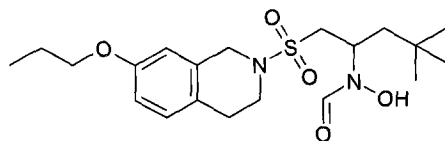
[0675]



[0676] 按照实施例 1 中的步骤 a) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 7-丙氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐和另外 1 当量 DIEA 为起始化合物。在硅胶快速色谱法 (cHex/乙酸乙酯) 提纯后, 得到为白色粉末的标题化合物 (2.0g, 95%)。HPLC, Rt :4.0min (纯度 :99.6%) LC/MS, M⁺(ESI) :270.1。

[0677] 步骤 e) N-(3,3-二甲基-1-[[7-丙氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基丁基)-N-羟基甲酰胺的制备

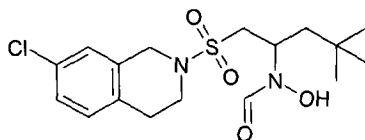
[0678]



[0679] 制备 2-(甲基磺酰基)-7-丙氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (270mg, 1.0mmol) 在无水 THF (15ml) 中的溶液,并在 0°C 下冷却。逐滴加入氯磷酸二乙酯 (0.14ml, 1.0mmol),接着加入 LiHMDS 溶液 (1M 在 THF 中, 2.2ml, 2.2mmol)。5 分钟后,在 0°C 下加入 3,3-二甲基丁醛 (140 μ l, 1.2mmol)。在 0°C 时搅拌反应混合物 1 小时。接着加入 50% 的 NH_2OH 水溶液 (0.88ml, 15mmol),并在 60°C 时加热得到的两相混合物 15 小时。用盐水 (5ml) 清洗反应混合物,接着分层。干燥 (MgSO_4) 有机层并减压除去溶剂,得到油状物。在 0°C,将甲酸 (2.8ml) 和乙醚 (0.7ml) 的混合物搅拌 30 分钟,接着加入上述油在无水 THF (10ml) 中的溶液,再将得到的混合物在 0°C 搅拌 5 分钟,继续在室温下搅拌 5 小时。减压蒸发混合物。用甲醇 (10ml) 溶解残余物,在 60°C 加热 2 小时。减压蒸发混合物,得到固体残余物。在乙酸乙酯/cHex 中结晶提纯后,得到 186mg (45%) 白色粉末的标题化合物 (40)。HPLC, R_t : 3.9min (纯度: 98.2%)。LC/MS, M^+ (ESI): 413.4, M^- (ESI): 411.3。

[0680] 实施例 41: N-(1-[[7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]-甲基)-3,3-二甲基丁基)-N-羟基甲酰胺 (41) 的制备

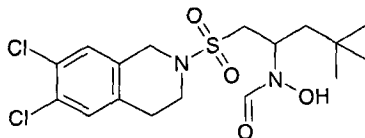
[0681]



[0682] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物,但是以 7-氯-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉为起始化合物。在乙酸乙酯/cHex 中结晶提纯之后,得到黄色粉末的标题化合物 (41) (181mg, 46%)。HPLC, R_t : 3.7min (纯度: 99.6%)。LC/MS, M^+ (ESI): 389.3, M^- (ESI): 387.3。

[0683] 实施例 42: N-(1-[[6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-磺酰基]甲基)-3,3-二甲基丁基)-N-羟基甲酰胺 (42) 的制备

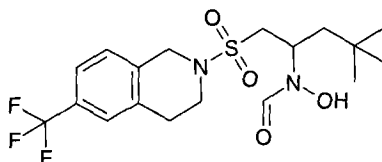
[0684]



[0685] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物,但是以 6,7-二氯-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉为起始化合物。在乙酸乙酯/cHex 中结晶提纯后,得到为白色粉末的标题化合物 (42) (198mg, 47%)。HPLC, R_t : 3.9min (纯度: 98.8%)。LC/MS, M^+ (ESI): 423.3, M^- (ESI): 421.2。

[0686] 实施例 43: N-[3,3-二甲基-1-((6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)甲基)丁基]-N-羟基甲酰胺 (43) 的制备

[0687]

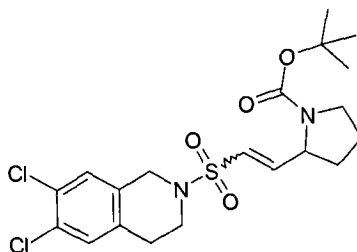


[0688] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 2-(甲基磺酰基)-6-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉为起始化合物。在乙酸乙酯/cHex 中结晶提纯之后, 得到黄色粉末的标题化合物 (43) (47mg, 36%)。HPLC, Rt :3.9min (纯度 :100%)。LC/MS, M⁺(ESI) :423.3, M⁻(ESI) :421.3。

[0689] 实施例 44 : (2RS)-2-[(1SR)-2-[(6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[甲酰基(羟基)氨基]乙基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (44) 的制备

[0690] 步骤 a) 2-[(E)-2-[(6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯和 2-[(Z)-2-[(6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯混合物的制备

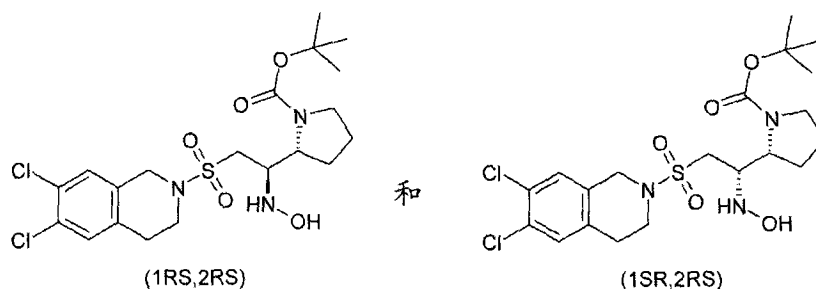
[0691]



[0692] 制备 6,7-二氯-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (600mg, 2.14mmol) 在无水 THF (5ml) 中的溶液并在 -78°C 下冷却。然后在溶液中逐滴加入 LiHMDS 溶液 (1M 在 THF 中, 4.7ml, 4.7mmol), 接着加入氯磷酸二乙酯 (0.31ml, 2.14mmol)。30 分钟后, 在 -78°C 下加入 2-甲酰基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (512mg, 2.57mmol) 在无水 THF (1ml) 中的溶液。在 -78°C 下将得到的混合物搅拌 1 小时, 接着室温下搅拌 4 小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物, 并用水和盐水清洗。干燥 (MgSO₄) 有机层并减压去除溶剂, 得到无色油。在硅胶快速色谱法 (cHex/乙酸乙酯, 梯度从 85/15 到 70/30) 提纯之后, 得到的是无色油的标题化合物, 由 E/Z 异构体混合物 (616mg, 62%, 比例 3/2) 组成。HPLC, Rt :4.7min and 4.8min (总纯度 :94%)。LC/MS, M⁺(ESI) :461.3, M⁻(ESI) :459.8。

[0693] 步骤 b) (2RS)-2-[(1RS)-2-[(6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-(羟基氨基)乙基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯和 (2RS)-2-[(1SR)-2-[(6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-(羟基氨基)乙基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的制备

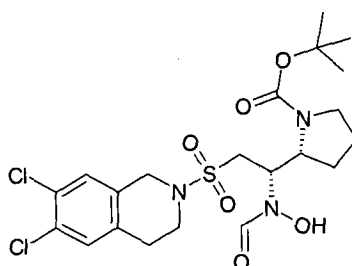
[0694]



[0695] 按照实施例 22 中的步骤 d) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 2-[2-[(6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙烯基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(E和Z的异构体混合物)为起始化合物。在硅胶快速色谱法(cHex/乙酸乙酯,梯度从4/1到1/1)提纯后,分离两对非对映异构体(1RS,2RS)和(1SR,2RS)。得到无色油,为预期的顺式化合物(1SR,2RS)(200mg,31%)。HPLC, Rt :3.7min(纯度:93.1%)。LC/MS, M⁺(ESI):494.4, M⁻(ESI):492.2。也得到无色油,为预期的反式化合物(1RS,2RS)(260mg,40%)。HPLC, Rt :3.7min(纯度:73%)。LC/MS, M⁺(ESI):494.4。

[0696] 步骤 c) (2RS)-2-[(1SR)-2-[(6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[甲酰基(羟基)氨基]乙基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的制备

[0697]

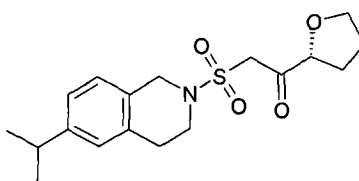


[0698] 按照实施例 22 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 (2RS)-2-[(1SR)-2-[(6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-(羟基氨基)乙基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯之后,得到为白色粉末的标题化合物(44)(120mg,60%)。HPLC, Rt :4.0min(纯度:94.1%)。LC/MS, M⁺(ESI):522.3, M⁻(ESI):520.3。

[0699] 实施例 45 :N-羟基-N-[(1S)-2-[(6-异丙基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙基]甲酰胺(45)的制备

[0700] 步骤 a) 2-[(6-异丙基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙酮的制备

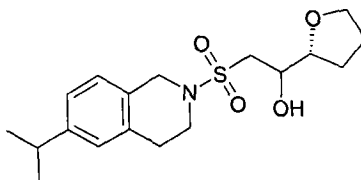
[0701]



[0702] 按照实施例 22 中的步骤 a) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 6-异丙基-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中经结晶提纯之后,得到褐色粉末的标题化合物(227mg,40%)。HPLC, Rt :4.0min(纯度:76.5%)。LC/MS, M⁺(ESI):352.3, M⁻(ESI):350.3。

[0703] 步骤 b) 2-[(6-异丙基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙醇的制备

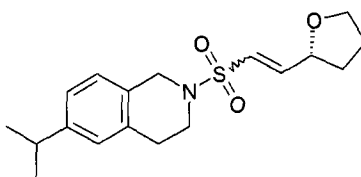
[0704]



[0705] 按照实施例 22 中的步骤 b) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 2-[(6-异丙基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙醇为起始化合物。得到黄色固体的粗标题化合物 (200mg, 88%), 无需进一步提纯即可用于接下来的步骤中。HPLC, Rt :4.3min (纯度 :85.6%)。LC/MS, M⁺(ESI) :354.3。

[0706] 步骤 c) 6-异丙基-2-[(2-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙烯基)-磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉混合物的制备

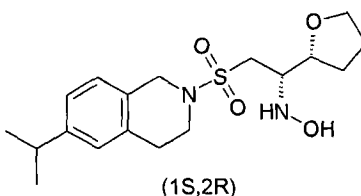
[0707]



[0708] 按照实施例 22 中的步骤 c) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 2-[(6-异丙基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙醇为起始化合物。得到褐色油的粗标题化合物 (162mg, 85%), 无需进一步提纯即用于接下来的步骤中。HPLC, Rt :4.1min (纯度 :89.2%)。LC/MS, M⁺(ESI) :336.3。

[0709] 步骤 d) (1S)-N-羟基-2-[(6-异丙基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙胺的制备

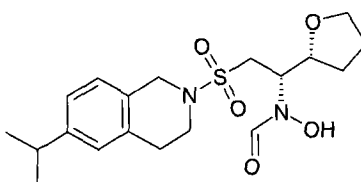
[0710]



[0711] 按照实施例 22 中的步骤 d) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 6-异丙基-2-[(2-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙烯基)磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉为起始化合物。在硅胶快速色谱法 (cHex/乙酸乙酯, 梯度从 3/1 到 1/3) 提纯之后, 得到的只有预期的 (1S,2R)-非对映异构体 (34mg, 19%)。HPLC, Rt :3.0min (纯度 :86.3%)。LC/MS, M⁺(ESI) :369.3。

[0712] 步骤 e) N-羟基-N-[(1S)-2-[(6-异丙基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙基]甲酰胺的制备

[0713]

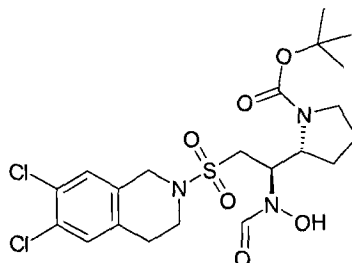


[0714] 按照实施例 22 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 (1S)-N-羟

基-2-[6-异丙基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]乙胺为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯后,得到为白色粉末的标题化合物(45)(18mg,49%)。HPLC, Rt :4.0min(纯度:100%)。LC/MS, M⁺(ESI) :397.3, M⁻(ESI) :395.3。

[0715] 实施例 46 : (2RS)-2-[(1RS)-2-[(6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[甲酰基(羟基)氨基]乙基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(46)的制备

[0716]

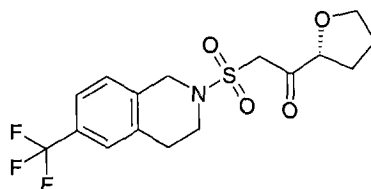


[0717] 按照实施例 22 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物,但是以(2RS)-2-[(1RS)-2-[(6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-(羟基氨基)乙基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯后,得到为白色粉末的标题化合物(46)(210mg,79%)。HPLC, Rt :4.4min(纯度:91.9%)。LC/MS, M⁺(ESI) :522.3, M⁻(ESI) :520.3。

[0718] 实施例 47 : N-羟基-N-(1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-2-[[6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)甲酰胺(47)的制备

[0719] 步骤 a) 1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-2-[[6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙酮的制备

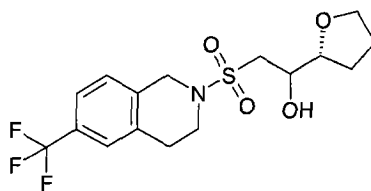
[0720]



[0721] 按照实施例 22 中的步骤 a) 所述的方法制备标题化合物,但是以 2-(甲基磺酰基)-6-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯后,得到黄色粉末的标题化合物(220mg,36%)。HPLC, Rt :3.7min(纯度:76.8%)。LC/MS, M⁺(ESI) :378.2, M⁻(ESI) :376.2。

[0722] 步骤 b) 1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-2-[[6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙醇的制备

[0723]

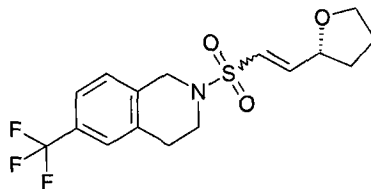


[0724] 按照实施例 22 中的步骤 b) 所述的方法制备标题化合物,但是以 1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-2-[[6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙酮为起始化合

物。得到的是白色固体的粗标题化合物 (170mg, 77%), 无需进一步提纯即可用于随后的步骤中。HPLC, Rt :4.0min (纯度 :86.0%)。LC/MS, M⁺(ESI) :380.2。

[0725] 步骤 c) 2-({2-[(2R)-四氢呋喃-2-基] 乙烯基} 磺酰基)-6-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉混合物的制备

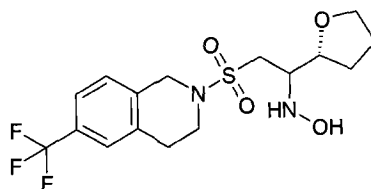
[0726]



[0727] 按照实施例 22 中的步骤 c) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-2-{{6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基} 磺酰基} 乙醇为起始化合物。得到的是褐色固体的粗标题化合物 (163mg, 100%), 无需进一步提纯即可用于随后的步骤中。HPLC, Rt :4.6min (纯度 :90.1%)。LC/MS, M⁺(ESI) :362.2。

[0728] 步骤 d) N-羟基-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-2-{{6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基} 磺酰基} 乙胺的制备

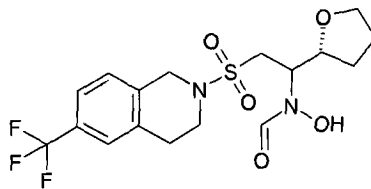
[0729]



[0730] 按照实施例 22 中的步骤 d) 所述的方法制备标题化合物, 但是从 2-({2-[(2R)-四氢呋喃-2-基] 乙烯基} 磺酰基)-6-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (E 和 Z 异构体混合物) 为起始化合物。在硅胶快速色谱法 (cHex/ 乙酸乙酯, 梯度从 3/1 到 1/3) 提纯之后, 得到白色粉末的标题化合物, 由两种非对映异构体 (1R, 2R) 和 (1S, 2R) 组成 (40mg, 22%)。LC/MS, M⁺(ESI) :395.4。

[0731] 步骤 e) N-羟基-N-(1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-2-{{6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基} 磺酰基} 乙基) 甲酰胺的制备

[0732]



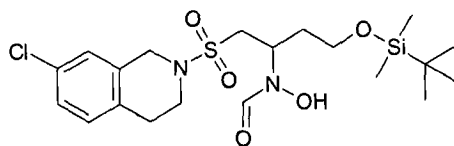
[0733] 按照实施例 22 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 N-羟基-N-(1-[(2R)-四氢呋喃-2-基]-2-{{6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基} 磺酰基} 乙基) 甲酰胺为起始化合物。在乙酸乙酯/ 戊烷中结晶提纯后, 得到白色粉末的标题化合物 (47), 由两种非对映异构体 (1R, 2R)- 和 (1S, 2R)- (比例 1/1) 组成 (33mg, 77%)。HPLC (梯度 20min, ELSD 检测器), Rt :13.2 and 13.4min (全部纯度 :94.0%)。LC/MS, M⁺(ESI) : 423.3, M⁻(ESI) :421.1。

[0734] 实施例 48 :N-(1-{{(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基} 磺酰基)-甲基}-3-羟

基丙基)-N-羟基甲酰胺 (48) 的制备

[0735] 步骤 a) N-(3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-1-[[7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)丙基)-N-羟基甲酰胺的制备

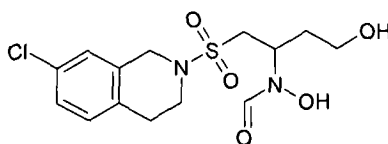
[0736]



[0737] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物,但是以 7-氯-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和 3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-1-丙醛为起始化合物。得到的是黄色油的粗标题化合物 (238mg, 定量), 无需进一步提纯即可用于随后步骤中。LC/MS, M^+ (ESI) :477.0, M^- (ESI) :475.3。

[0738] 步骤 b) N-(1-[[7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)-3-羟基丙基)-N-羟基甲酰胺的制备

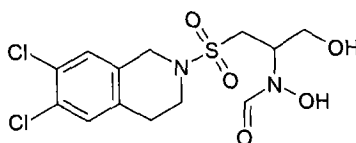
[0739]



[0740] 制备 N-(3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-1-[[7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]甲基)丙基)-N-羟基甲酰胺 (238mg) 在 THF (5ml) 中的溶液,再加入四丁基氟化铵 (1M 在 THF 中, 0.5ml, 0.5mmol)。室温下搅拌反应混合物 15 小时。减压除去溶剂,用乙酸乙酯溶解残余物,并用水清洗。干燥 (MgSO₄) 有机层并减压去除溶剂得到油状物。在乙酸乙酯/cHex 中结晶提纯之后,得到黄色粉末的标题化合物 (48) (17mg, 总得率为 10%)。HPLC, Rt :2.9min (纯度 :74%)。LC/MS, M^+ (ESI) :363.1, M^- (ESI) :361.1。

[0741] 实施例 49 :N-[2-[(6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-磺酰基]-1-(羟基甲基)乙基]-N-羟基甲酰胺 (49) 的制备

[0742]

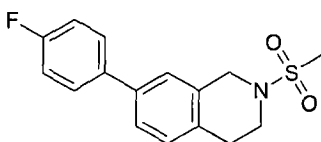


[0743] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物,但是以 6,7-二氯-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和乙醇醛为起始化合物。在 DCM/乙醚中结晶提纯后,得到为白色粉末的标题化合物 (49) (123mg, 27%)。HPLC, Rt :3.3min (纯度 :94.1%)。LC/MS, M^+ (ESI) :383.1, M^- (ESI) :381.0。

[0744] 实施例 50 :N-[1-([7-(4-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)甲基]-2-甲基丙基]-N-羟基甲酰胺 (50) 的制备

[0745] 步骤 a) 7-(4-氟苯基)-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉的制备

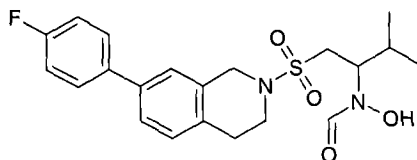
[0746]



[0747] 制备 7-溴-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (2.90g, 10.0mmol)、4-氟苯基硼酸 (2.10g, 15.0mmol)、无水碳酸钾 (4.15g, 30.0mmol) 和三苯基膦 (525mg, 2.0mmol) 在甲醇 (20ml) 和 1,4-二恶烷 (10ml) 中的混合物。在混合物中鼓入氩气 10 分钟,接着加入 Pd(OAc)₂ (112mg, 0.50mmol)。将得到的混合物回流 5 小时。用乙醚 (50ml) 稀释反应混合物,经 Celite 垫过滤,得到悬液。减压蒸发滤液。用乙醚溶解残余物并用水 (3x) 和盐水清洗。干燥 (MgSO₄) 有机层并减压除去溶剂得到黑色油。用硅胶快速色谱法 (cHex/ 乙酸乙酯, 梯度从 3/1 到 3/2) 提纯之后,得到浅褐色固体的标题化合物 (2.50g, 82%)。HPLC, Rt : 4.4min (纯度 :98.8%)。LC/MS, M⁺ (ESI) :306.2。

[0748] 步骤 b) N-[1-({[7-(4-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-磺酰基}甲基)-2-甲基丙基]-N-羟基甲酰胺的制备

[0749]

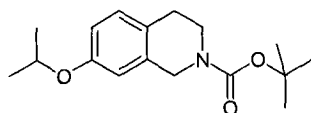


[0750] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物,但是以 7-(4-氟苯基)-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和异丁醛为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯后,得到为白色粉末的标题化合物 (50) (319mg, 63%)。HPLC, Rt :4.6min (纯度 :99.2%)。LC/MS, M⁺ (ESI) :421.3, M⁻ (ESI) :419.1。

[0751] 实施例 51 :N-羟基-N-(1-({[7-异丙氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基}甲基)-3-甲基丁基)甲酰胺 (51) 的制备

[0752] 步骤 a) 7-异丙氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯的制备

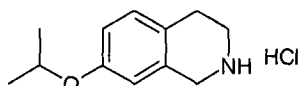
[0753]



[0754] 按照实施例 40 中的步骤 a) 所述的方法制备标题化合物,但是以异丙基碘为起始化合物。得到固体标题化合物 (1.2g, 48%)。TLC-氯仿/甲醇 (9/1) :R_f = 0.75。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.33 (6H, d), 1.50 (9H, s), 2.76 (2H, m), 3.64 (2H, m), 4.52 (3H, m), 6.64 (1H, s), 6.74 (1H, d), 7.04 (1H, d)。

[0755] 步骤 b) 7-异丙氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐的制备

[0756]

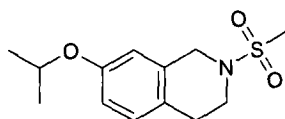


[0757] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物,但是以 7-异丙氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯为起始化合物。得到固体标题化合物 (750mg, 96%)。TLC-氯仿/甲醇 (9/1) :R_f = 0.15。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.24 (6H, d), 2.90 (2H, m),

3.32(2H, m), 4.17(2H, m), 4.56(1H, m), 6.77(1H, s), 6.80(1H, d), 7.09(1H, d), 9.54(2H, br. s)。

[0758] 步骤 c) 7-异丙氧基-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉的制备

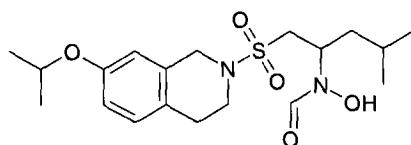
[0759]



[0760] 按照实施例 1 步骤 a) 所述的方法制备标题化合物,但是以 7-异丙氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐和另外 1 当量 DIEA 为起始化合物。在乙醚/戊烷经结晶提纯之后,得到米白色粉末的标题化合物 (1.22g, 79%)。HPLC, Rt : 3.9min (纯度 : 99.9%)。LC/MS, M⁺(ESI) : 270.1。

[0761] 步骤 d) N-羟基-N-(1-[(7-异丙氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基)-3-甲基丁基)甲酰胺的制备

[0762]

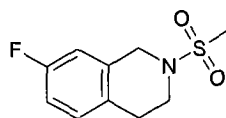


[0763] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物,但是以 7-异丙氧基-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和异戊醛为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯之后,得到为白色粉末的标题化合物 (51) (276mg, 58%)。HPLC, Rt : 4.5min (纯度 : 98.8%)。LC/MS, M⁺(ESI) : 399.3, M⁻(ESI) : 397.2。

[0764] 实施例 52 : N-[2-[(7-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-(3-呋喃基)乙基]-N-羟基甲酰胺 (52) 的制备

[0765] 步骤 a) 7-氟-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉的制备

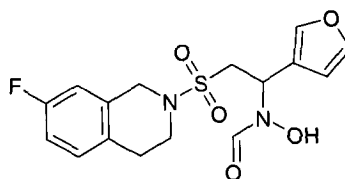
[0766]



[0767] 按照实施例 1 中的步骤 a) 所述的方法制备标题化合物,但是从 7-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐和另外 1 当量 DIEA 为起始化合物。在乙醚/戊烷中结晶提纯后,得到米白色粉末的标题化合物 (2.1g, 80%)。HPLC, Rt : 2.5min (纯度 : 100%)。LC/MS, M⁺(ESI) : 230.1。

[0768] 步骤 b) N-[2-[(7-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-(3-呋喃基)乙基]-N-羟基甲酰胺的制备

[0769]

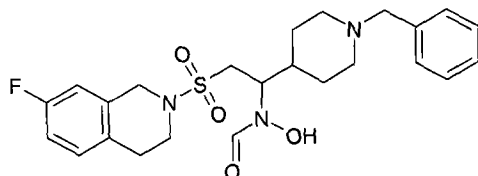


[0770] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物,但是以 7-氟-2-(甲基

磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和 3-糠醛为起始化合物。在乙酸乙酯/乙醚中结晶提纯之后,得到为白色粉末的标题化合物(52)(248mg,56%)。HPLC,Rt:3.3min(纯度:98.7%)。LC/MS, M^+ (ESI):369.1, M^- (ESI):367.1。

[0771] 实施例 53:N-[1-(1-苄基哌啶-4-基)-2-[(7-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基]-N-羟基甲酰胺(53)的制备

[0772]

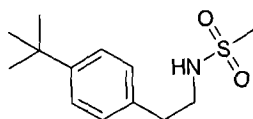


[0773] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物,但是以 7-氟-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和 1-苄基哌啶-4-甲醛为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯后,得到米白色粉末的标题化合物(53)(293mg,51%)。HPLC,Rt:2.9min(纯度:97.4%)。LC/MS, M^+ (ESI):476.4, M^- (ESI):474.0。

[0774] 实施例 54:N-[1-[(7-叔丁基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-磺酰基]甲基]-3-(甲硫基)丙基]-N-羟基甲酰胺(54)的制备

[0775] 步骤 a)N-[2-(4-叔丁基苯基)乙基]甲烷磺酰胺的制备

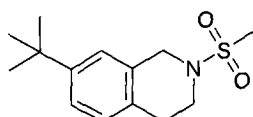
[0776]



[0777] 按照实施例 19 中的步骤 a) 所述的方法制备标题化合物,但是以 4-(叔丁基)苯乙胺为起始化合物。在 DCM/乙醚/戊烷中结晶提纯后,得到为白色粉末的标题化合物(5.9g,82%)。HPLC,Rt:4.3min(纯度:100%)。LC/MS, M^+ (ESI):256.2, M^- (ESI):254.2。

[0778] 步骤 b)7-叔丁基-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉的制备

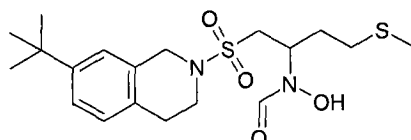
[0779]



[0780] 按照实施例 19 中的步骤 b) 所述的方法制备标题化合物,但是以 N-[2-(4-叔丁基苯基)乙基]甲烷磺酰胺为起始化合物。在 DCM/乙醚/戊烷中结晶提纯后,得到白色粉末状的标题化合物(910mg,87%)。HPLC,Rt:4.6min(纯度:98.4%)。LC/MS, M^+ (ESI):268.2。

[0781] 步骤 c)N-[1-[(7-叔丁基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-甲基]-3-(甲硫基)丙基]-N-羟基甲酰胺的制备

[0782]

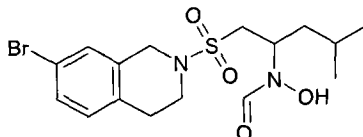


[0783] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物,但是以 7-叔丁基-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和 3-(甲硫基)丙醛为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中

结晶提纯后,得到为白色粉末的标题化合物 (54) (224mg, 45%)。HPLC, Rt :4.5min(纯度:99.5%)。LC/MS, M^+ (ESI) :415.2, M^- (ESI) :413.1。

[0784] 实施例 55 :N-(1-[(7-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-磺酰基]甲基)-3-甲基丁基)-N-羟基甲酰胺 (55) 的制备

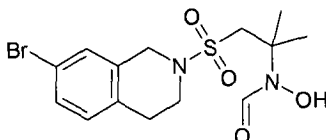
[0785]



[0786] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物,但是以 7-溴-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和异戊醛为起始化合物。在乙酸乙酯中经结晶提纯之后,得到为白色粉末的标题化合物 (55) (202mg, 40%)。HPLC, Rt :4.2min(纯度:99.2%)。LC/MS, M^+ (ESI) :419.1, M^- (ESI) :417.0。

[0787] 实施例 56 :N-{2-[(7-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1,1-二甲基乙基}-N-羟基甲酰胺 (56) 的制备

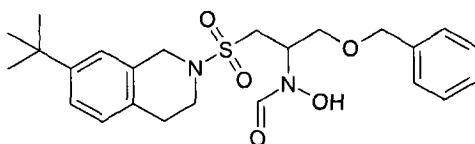
[0788]



[0789] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物,但是以 7-溴-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和丙酮为起始化合物。在甲醇中经结晶提纯之后,得到为白色粉末的标题化合物 (56) (253mg, 54%)。HPLC, Rt :3.4min(纯度:96.9%)。LC/MS, M^+ (ESI) :391.1, M^- (ESI) :388.9。

[0790] 实施例 57 :N-(2-(苄氧基)-1-[(7-叔丁基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基)乙基)-N-羟基甲酰胺 (57) 的制备

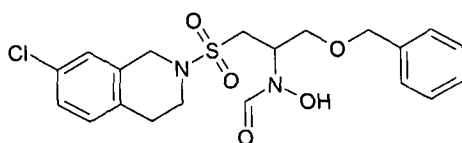
[0791]



[0792] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物,但是以 7-叔丁基-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和苄氧基乙醛为起始化合物。在乙醚中结晶提纯后,得到为白色粉末的标题化合物 (57) (270mg, 59%)。HPLC, Rt :4.9min(纯度:100%)。LC/MS, M^+ (ESI) :461.3, M^- (ESI) :459.1。

[0793] 实施例 58 :N-(2-(苄氧基)-1-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基)乙基)-N-羟基甲酰胺 (58) 的制备

[0794]

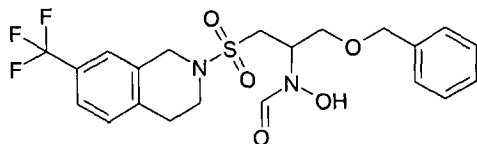


[0795] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物,但是以 7-氯-2-(甲基

磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和苄氧基乙醛为起始化合物。在乙醚/戊烷中结晶提纯后,得到为白色粉末的标题化合物(58)(126mg,29%)。HPLC,Rt:4.3min(纯度:97.9%)。LC/MS, M^+ (ESI):439.3, M^- (ESI):436.9。

[0796] 实施例 59:N-[2-(苄氧基)-1-([7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)甲基)乙基]-N-羟基甲酰胺(59)的制备

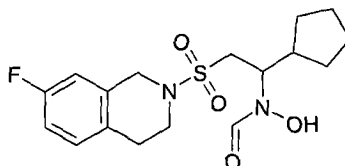
[0797]



[0798] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物,但是以 2-(甲基磺酰基)-7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和苄氧基乙醛为起始化合物。在乙醚中结晶提纯后,得到为白色粉末的标题化合物(59)(204mg,43%)。HPLC,Rt:4.5min(纯度:100%)。LC/MS, M^+ (ESI):473.3, M^- (ESI):470.9。

[0799] 实施例 60:N-[1-环戊基-2-([7-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)乙基]-N-羟基甲酰胺(60)的制备

[0800]



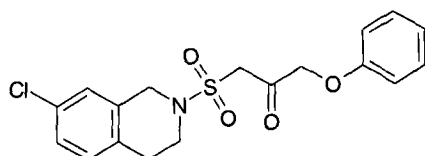
[0801] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物,但是以 7-氟-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和环戊烷甲醛为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯后,得到为白色粉末的标题化合物(60)(190mg,47%)。HPLC,Rt:3.7min(纯度:100%)。LC/MS, M^+ (ESI):371.2, M^- (ESI):369.1。

[0802] 实施例 61:N-[2-([7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)-1-(苄氧基甲基)乙基]-N-羟基甲酰胺(61)的制备

[0803]

步骤 a) 1-([7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)-3-苯氧丙酮的制备

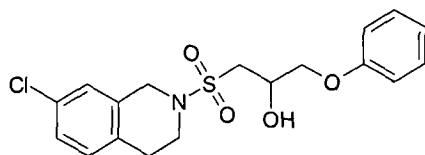
[0804]



[0805] 制备 7-氯-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(400mg,1.63mmol) 在无水 THF(8ml) 中的溶液并在 -78°C 时冷却。接着逐滴加入 LiHMDS 溶液(1M in THF,3.6ml,3.6mmol)。5 分钟后加入苄氧基乙酸甲酯(0.26ml,1.79mmol)。将得到的混合物在 -78°C 下搅拌 1 小时,接着在室温下搅拌 15 小时。用乙酸乙酯(20ml) 稀释反应混合物,再用 1N HCl 水溶液(2×20ml) 和饱和 NaHCO_3 溶液(20ml) 清洗。用乙酸乙酯(20ml) 萃取水层。有机层合并后进行干燥(MgSO_4),再减压除去溶剂。在乙酸乙酯/乙醚/戊烷中结晶提纯后,得到米白色粉末的标题化合物(494mg,80%)。HPLC,Rt:4.9min(纯度:95.6%)。LC/MS, M^+ (ESI):380.2, M^- (ESI):378.2。

[0806] 步骤 b) 1-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-3-苯氧基-丙-2-醇的制备

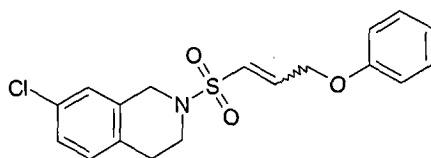
[0807]



[0808] 制备 1-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-3-苯氧丙酮 (468mg, 1.23mmol) 在甲醇 (15ml) 中的悬液,接着分批加入 NaBH₄ (77mg, 1.85mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌 1 小时。减压浓缩反应混合物,接着用乙酸乙酯 (30ml) 稀释,用 1N HCl 水溶液 (15ml) 和饱和 NaHCO₃ 水溶液 (15ml) 清洗。水层用乙酸乙酯 (30ml) 萃取,有机层合并后进行干燥 (MgSO₄),再减压除去溶剂。在乙酸乙酯/戊烷中经结晶提纯之后,得到为白色粉末的标题化合物 (415mg, 88%)。HPLC, Rt :4.5min (纯度 :99.2%)。LC/MS, M⁺ (ESI) : 382.2。

[0809] 步骤 c) 7-氯-2-{[(1E)-3-苯氧基丙-1-烯-1-基]磺酰基}-1,2,3,4-四氢异喹啉和 7-氯-2-{[(1Z)-3-苯氧基丙-1-烯-1-基]磺酰基}-1,2,3,4-四氢异喹啉混合物的制备

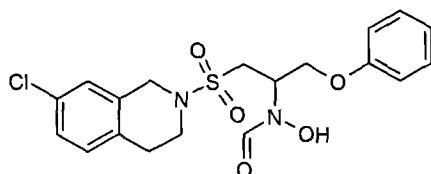
[0810]



[0811] 将 1-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-3-苯氧基丙-2-醇 (370mg, 0.97mmol) 和三乙胺 (0.32ml, 2.33mmol) 在无水的 DCM (5ml) 中的溶液在 0°C 冷却,接着逐滴加入甲烷磺酰氯 (0.09ml, 1.16mmol)。在 0°C 下搅拌得到的混合物 1 小时,再在室温下搅拌 20 小时。用 DCM (10ml) 稀释反应混合物,接着用 1N HCl 水溶液 (2×10ml) 和饱和 NaHCO₃ 水溶液 (10ml) 清洗。水层用 DCM (2×10ml) 萃取。有机层合并后进行干燥 (MgSO₄),再减压除去溶剂得到浅黄色粉末的标题化合物 (294mg, 83%),即 E/Z 异构体混合物 (经 HPLC 测得比例为 85/15)。HPLC, Rt :5.3min 和 5.4min (总纯度 :98%)。LC/MS, M⁺ (ESI) :364.1, M⁻ (ESI) :362.0。

[0812] 步骤 d) N-[2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-(苯氧基甲基)乙基]-N-羟基甲酰胺的制备

[0813]

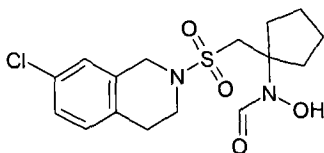


[0814] 制备 7-氯-2-{(3-苯氧基丙-1-烯-1-基)磺酰基}-1,2,3,4-四氢异喹啉 (E 和 Z 的混合物, 279mg, 0.77mmol) 在 THF (7ml) 中的溶液并加入 50% 的 NH₂OH 水溶液 (0.7ml, 11.5mmol)。在 60°C 下,加热得到的两相混合物 3 小时。用盐水 (5ml) 清洗反应混合物,分层。干燥 (MgSO₄) 有机层并减压除去溶剂后得到油状物。将甲酸 (2.0ml) 和乙酐 (0.5ml)

的混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟,再加入上述油在无水 THF (5ml) 中的溶液并将得到的混合物在 0℃ 搅拌 10 分钟,接着室温下搅拌 90 分钟。减压蒸发混合物。用甲醇 (15ml) 溶解残余物后并在 60℃ 下加热 2 小时。室温下冷却混合物以析出固体。过滤固体,用甲醇 (3x) 清洗,减压干燥后得到为白色粉末的标题化合物 (61) (255mg, 78%)。HPLC, Rt :4.4min (纯度 :98.1%)。LC/MS, M⁺(ESI) :425.2, M⁻(ESI) :423.1。

[0815] 实施例 62 :N-(1-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-磺酰基]甲基)环戊基)-N-羟基甲酰胺 (62) 的制备

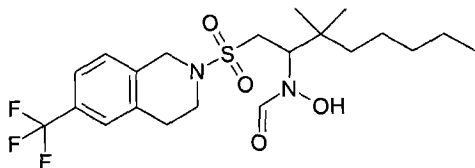
[0816]



[0817] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物,但是以 7-氯-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和环戊酮为起始化合物。在乙醚/戊烷中经结晶提纯之后,得到为白色粉末的标题化合物 (62) (272mg, 37%)。HPLC, Rt :3.6min (纯度 :96.2%)。LC/MS, M⁺(ESI) :373.1, M⁻(ESI) :371.0。

[0818] 实施例 63 :N-[2,2-二甲基-1-([6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)甲基)庚基]-N-羟基甲酰胺 (63) 的制备

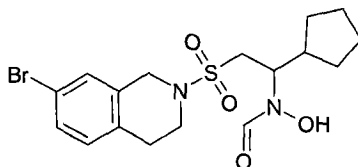
[0819]



[0820] 制备 N-[2,2-二甲基-1-([6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基)甲基)庚-4-炔-1-基]-N-羟基甲酰胺 (370.00mg, 0.80mmol) 在 EtOH(15ml) 中的溶液,在 25 bars 压力和 10% Pd/C 条件下氢化反应 3 小时。用 Celite 垫过滤反应混合物并减压蒸发溶剂,残余物经 DCM 溶解后蒸发,得到为浅褐色泡沫的标题化合物 (63) (364mg, 98%)。HPLC, Rt :5.3min (纯度 :90.5%)。LC/MS, M⁺(ESI) :465.4, M⁻(ESI) :463.0。

[0821] 实施例 64 :N-{2-[7-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基}-1-环戊基乙基}-N-羟基甲酰胺 (64) 的制备

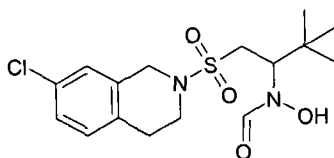
[0822]



[0823] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物,但是以 7-溴-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和环丙烷甲醛为起始化合物。在乙酸乙酯/cHex 中结晶提纯后,得到为白色粉末的标题化合物 (64) (3.1g, 77%)。HPLC, Rt :4.1min (纯度 :95.1%)。LC/MS, M⁺(ESI) :433.1, M⁻(ESI) :430.9。

[0824] 实施例 65 :N-(1-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基)-2,2-二甲基丙基)-N-羟基甲酰胺 (65) 的制备

[0825]

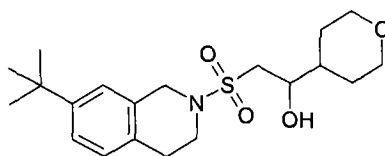


[0826] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 7-氯-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和三甲基乙醛为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯后, 得到为白色粉末的标题化合物 (65)。HPLC, Rt :3.9min(纯度 :88.6%)。LC/MS, M⁺(ESI) : 375.2, M(ESI) :373.1。

[0827] 实施例 66 :N-[2-[(7-叔丁基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基]-N-羟基甲酰胺 (66) 的制备

[0828] 步骤 a) 2-[(7-叔丁基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙醇的制备

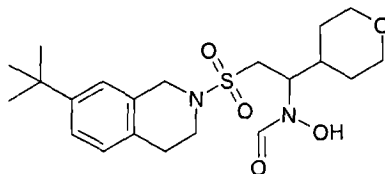
[0829]



[0830] 制备 7-叔丁基-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (400mg, 1.5mmol) 在 THF (8ml) 中的溶液并在 -78°C 下冷却。逐滴加入 LiHMDS 溶液 (1M 在 THF 中, 3.3ml, 3.3mmol)。5 分钟后再加入四氢-2H-吡喃-4-羧酸甲酯 (0.22ml, 1.65mmol)。在 -78°C 下搅拌得到的混合物 5 分钟, 接着在室温继续搅拌 1.5 小时。在 0°C 冷却反应混合物, 接着加入 HCl (1M 在甲醇中, 5.3ml) 溶液和甲醇 (5ml)。加入 NaBH₄ (85mg, 2.24mmol) 后, 在 0°C 时搅拌得到的悬液 25 分钟。减压蒸发反应混合物。残余物经乙酸乙酯 (20ml) 溶解后用 1N HCl 水溶液 (2×20ml) 清洗。水层用乙酸乙酯 (20ml) 萃取。有机层合并后进行干燥 (MgSO₄), 再减压去除溶剂后得到无色油。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯之后, 得到为白色粉末的标题化合物 (455mg, 80%)。HPLC, Rt :4.4min(纯度 :96.8%)。LC/MS, M⁺(ESI) :382.3。

[0831] 步骤 b) N[2-[(7-叔丁基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基]-N-羟基甲酰胺的制备

[0832]

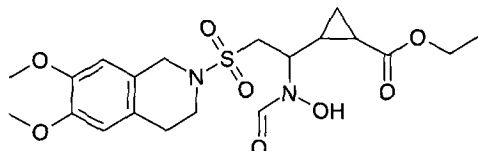


[0833] 将 2-[(7-叔丁基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙醇 (431mg, 1.13mmol) 和三乙胺 (0.38ml, 2.71mmol) 在无水 THF (10ml) 中的溶液在 0°C 冷却, 逐滴加入甲烷磺酰氯 (0.105ml, 1.36mmol)。在 0°C 搅拌得到的混合物 15 分钟后, 继续在 60°C 搅拌 20 小时。加入 50% 的 NH₂OH 水溶液 (1.0ml, 16.9mmol) 并将得到的混合物在 60°C 搅拌 2.5 小时。接着用盐水清洗反应混合物 (5ml), 干燥 (MgSO₄) 后减压除去溶剂, 得到黄色油。将甲酸 (3.2ml) 和乙酐的混合物 (0.8ml) 在 0°C 搅拌 30 分钟, 接着加入上述油在无水 THF (5ml) 中的溶液, 在 0°C 时搅拌得到的混合物 10 分钟后, 继续在

室温下搅拌 30 分钟。减压蒸发混合物。残余物经甲醇 (10ml) 溶解后,再在 60℃加热 30 分钟。减压蒸发反应混合物,接着用乙酸乙酯 (20ml) 溶解残余物,并用水 (2×10ml)、饱和 NaHCO₃ 溶液 (10ml) 和盐水 (10ml) 清洗。水层用乙酸乙酯 (20ml) 萃取。有机层合并后进行干燥 (MgSO₄),再减压除去溶剂后得到黄色油。在乙酸乙酯 / 乙醚 / 戊烷中结晶提纯后,得到为白色粉末的标题化合物 (66) (175mg, 36%)。HPLC, Rt :4.0min (纯度 :100%)。LC/MS, M⁺(ESI) :425.3, M⁻(ESI) :422.9。

[0834] 实施例 67 :2-{2-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[甲酰基(羟基)氨基]乙基}环丙烷羧酸乙酯 (67) 的制备

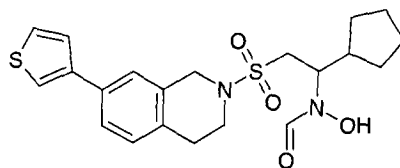
[0835]



[0836] 按照实施例 19 中的步骤 c) 所述的方法制备标题化合物,但是以 6,7-二甲氧基-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和 2-甲酰基-1-环丙烷羧酸乙酯为起始化合物。在乙醚中经结晶提纯之后得到为白色粉末的标题化合物 (67)。HPLC, Rt :3.0min (纯度 :98.9%)。LC/MS, M⁺(ESI) :457.4, M⁻(ESI) :455.1。

[0837] 实施例 68 :N-(1-环戊基-2-[[7-(3-噻吩基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)-N-羟基甲酰胺 (68) 的制备

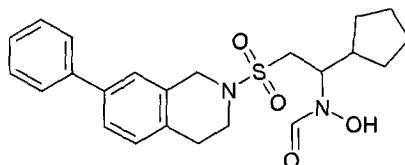
[0838]



[0839] 制备 N-{2-[(7-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-环戊基乙基}N-羟基甲酰胺 (200mg, 0.46mmol)、3-噻吩基硼酸 (90mg, 0.70mmol) 和无水碳酸钾 (190mg, 1.39mmol) 在甲醇 (2ml) 和 1,4-二氧杂环乙烷 (2ml) 中的混合物。向混合物中鼓入氩气 5 分钟,接着加入 Pd(OAc)₂ (5.2mg, 0.02mmol) 和三苯基膦 (6.1mg, 0.02mmol) 在甲醇 (2ml) 中的悬液。在 80℃时用微波加热混合物 15 分钟。将反应混合物用乙酸乙酯稀释后再用水 (2x) 清洗。干燥 (MgSO₄) 有机层,减压除去溶剂。在乙酸乙酯 / 戊烷中经结晶提纯之后,得到为白色粉末的标题化合物 (68) (130mg, 65%)。HPLC, Rt :4.4min (纯度 :99.3%)。LC/MS, M⁺(ESI) :435.3, M⁻(ESI) :432.9。

[0840] 实施例 69 :N-{1-环戊基-2-[(7-苯基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺 (69) 的制备

[0841]

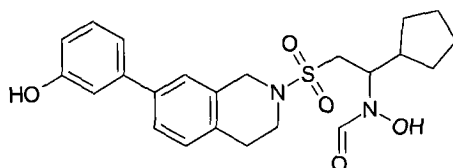


[0842] 按照实施例 68 所述的方法制备标题化合物,但是以苯基硼酸为起始化合物。在乙酸乙酯 / 戊烷中结晶提纯后,得到白色粉末状的标题化合物 (69) (56mg, 56%)。HPLC, Rt :

4.5min(纯度:98.0%)。LC/MS, M^+ (ESI):429.3, M^- (ESI):426.9。

[0843] 实施例 70:N-(1-环戊基-2-[[7-(3-羟基苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)-N-羟基甲酰胺(70)的制备

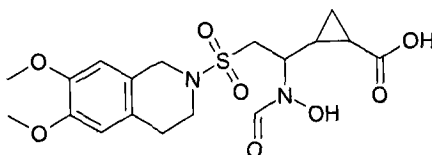
[0844]



[0845] 按照实施例 68 所述的方法制备标题化合物,但是以 3-羟基苯基硼酸为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯后,得到为白色粉末的标题化合物(70)(135mg,65%)。HPLC, R_t :3.8min(纯度:95.8%)。LC/MS, M^+ (ESI):445.4, M^- (ESI):443.2。

[0846] 实施例 71:2-{2-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-磺酰基]-1-[甲酰基(羟基)氨基]乙基}环丙烷羧酸(71)的制备

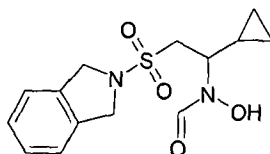
[0847]



[0848] 制备 2-{2-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-[甲酰基(羟基)氨基]乙基}环丙烷羧酸乙酯(192mg,0.42mmol)在 THF(5ml)和水(2ml)中的溶液,再加入 LiOH(176mg,4.2mmol)。室温下搅拌得到的混合物 3 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释后再用 1N HCl 水溶液和盐水清洗。干燥(MgSO₄)有机层并减压蒸发溶剂。在 DCM/乙醚中结晶提纯后,得到为白色粉末的标题化合物(71)(100mg,55%)。HPLC, R_t :2.1min(纯度:86.7%)。LC/MS, M^- (ESI):427.1。

[0849] 实施例 72:N-[1-环丙基-2-(1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基磺酰基)-乙基]-N-羟基甲酰胺(72)的制备

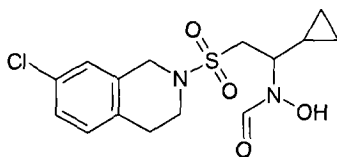
[0850]



[0851] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物,但是以 2-(甲基磺酰基)异二氢吲哚和环丙烷甲醛为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯后,得到米白色粉末的标题化合物(72)(181mg,53%)。HPLC, R_t :2.7min(纯度:100%)。LC/MS, M^+ (ESI):311.1, M^- (ESI):309.1。

[0852] 实施例 73:N-{2-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-1-环丙基乙基}-N-羟基甲酰胺(73)的制备

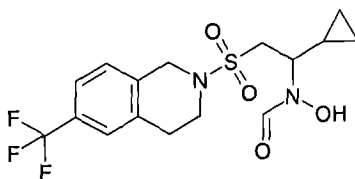
[0853]



[0854] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 7-氯-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和环丙烷甲醛为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯后, 得到为白色粉末的标题化合物 (73) (246mg, 62%)。HPLC, Rt :3.5min (纯度 :100%)。LC/MS, M⁺(ESI) :359.2, M⁻(ESI) :357.0。

[0855] 实施例 74 :N-(1-环丙基-2-[[6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)-N-羟基甲酰胺 (74) 的制备

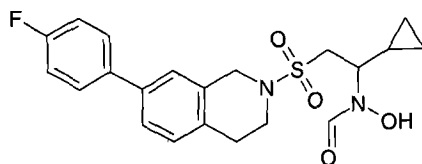
[0856]



[0857] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 2-(甲基磺酰基)-6-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和环丙烷甲醛为起始化合物。在乙醚/戊烷中结晶提纯后, 得到米白色粉末的标题化合物 (74) (231mg, 54%)。HPLC, Rt :3.8min (纯度 :96.4%)。LC/MS, M⁺(ESI) :393.2, M⁻(ESI) :391.1。

[0858] 实施例 75 :N-(1-环丙基-2-[[7-(4-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)-N-羟基甲酰胺 (75) 的制备

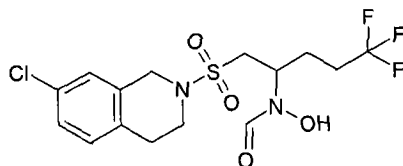
[0859]



[0860] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 7-(4-氟苯基)-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和环丙烷甲醛为起始化合物。在乙酸乙酯中结晶提纯后, 得到为白色粉末的标题化合物 (75) (278mg, 60%)。HPLC, Rt :4.1min (纯度 :99.1%)。LC/MS, M⁺(ESI) :419.3, M⁻(ESI) :416.9。

[0861] 实施例 76 :N-(1-[[7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-磺酰基]甲基)-4,4,4-三氟丁基)-N-羟基甲酰胺 (76) 的制备

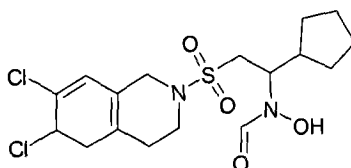
[0862]



[0863] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 7-氯-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和 4,4,4-三氟丁醛为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯后, 得到为白色粉末的标题化合物 (76) (420mg, 45%)。HPLC, Rt :4.1min (纯度 :99.2%)。LC/MS, M⁺(ESI) :415.1。

[0864] 实施例 77 :N-{1-环戊基-2-[(6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺 (77) 的制备

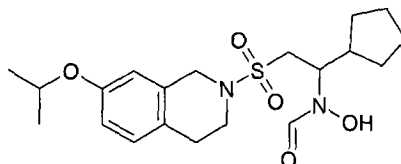
[0865]



[0866] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物,但是以 6,7-二氯-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和环丙烷甲醛为起始化合物。在甲醇中结晶提纯后,得到为白色粉末的标题化合物 (77) (245mg, 42%)。HPLC, Rt :4.4min (纯度 :99.3%)。LC/MS, M⁺(ESI) :421.2, M⁻(ESI) :418.9。

[0867] 实施例 78 :N-{1-环戊基-2-[(7-异丙氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺 (78) 的制备

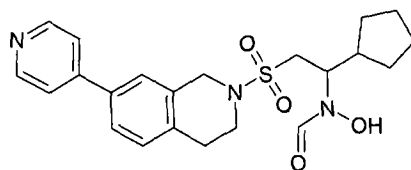
[0868]



[0869] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物,但是以 7-异丙氧基-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和环丙烷甲醛为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯后,得到为白色粉末的标题化合物 (78) (390mg, 68%)。HPLC, Rt :4.2min (纯度 :99.6%)。LC/MS, M⁺(ESI) :411.3, M⁻(ESI) :408.9。

[0870] 实施例 79 :N-{1-环戊基-2-[(7-吡啶-4-基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺 (79) 的制备

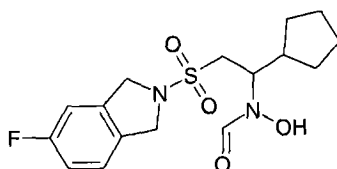
[0871]



[0872] 按照实施例 68 所述的方法制备标题化合物,但是以吡啶-4-硼酸为起始化合物。将反应混合物在 100°C 加热 10 小时。在乙酸乙酯中结晶提纯后,得到为白色粉末的标题化合物 (79) (95mg, 48%)。HPLC, Rt :2.5min (纯度 :88.6%)。LC/MS, M⁺(ESI) :430.3, M⁻(ESI) :428.0。

[0873] 实施例 80 :N-{1-环戊基-2-[(5-氟-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺 (80) 的制备

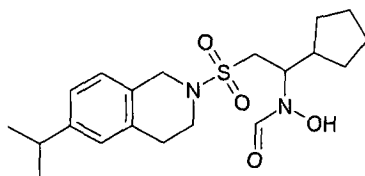
[0874]



[0875] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 5-氟-2-(甲基磺酰基) 异二氢吡啶和环丙烷甲醛为起始化合物。在乙酸乙酯 / 戊烷中结晶提纯后, 得到为白色粉末的标题化合物 (80)。HPLC, Rt : 3.6min (纯度 : 89.9%)。LC/MS, M^+ (ESI) : 357.1, M^- (ESI) : 355.1。

[0876] 实施例 81 : N-{1-环戊基-2-[(6-异丙基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺 (81) 的制备

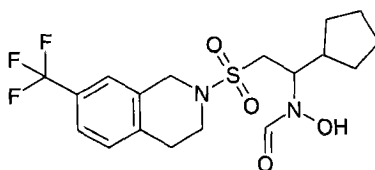
[0877]



[0878] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 6-异丙基-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和环丙烷甲醛为起始化合物。在乙酸乙酯 / 戊烷中结晶提纯后, 得到为白色粉末的标题化合物 (81) (121mg, 37%)。HPLC, Rt : 4.6min (纯度 : 99.5%)。LC/MS, M^+ (ESI) : 395.2, M^- (ESI) : 393.3。

[0879] 实施例 82 : N-(1-环戊基-2-[[7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)-N-羟基甲酰胺 (82) 的制备

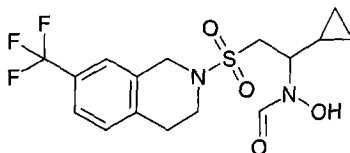
[0880]



[0881] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 2-(甲基磺酰基)-7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和环丙烷甲醛为起始化合物。在乙酸乙酯 / 戊烷中结晶提纯后, 得到为白色粉末的标题化合物 (82) (180mg, 52%)。HPLC, Rt : 4.4min (纯度 : 100%)。LC/MS, M^+ (ESI) : 421.3, M^- (ESI) : 419.2。

[0882] 实施例 83 : N-(1-环丙基-2-[[7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]磺酰基]乙基)-N-羟基甲酰胺 (83) 的制备

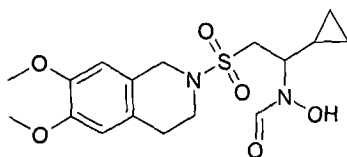
[0883]



[0884] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 2-(甲基磺酰基)-7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和环丙烷甲醛为起始化合物。在乙酸乙酯 / 戊烷中经结晶提纯之后得到白色粉末状的标题化合物 (83) (190mg, 59%)。HPLC, Rt : 3.8min (纯度 : 97.8%)。LC/MS, M^+ (ESI) : 393.2, M^- (ESI) : 391.2。

[0885] 实施例 84 : N-{1-环丙基-2-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基}-N-羟基甲酰胺 (84) 的制备

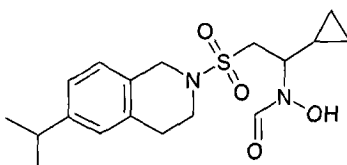
[0886]



[0887] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物,但是以 6,7-二甲氧基-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和环丙烷甲醛为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中经提纯后得到为白色粉末的标题化合物 (84) (235mg, 75%)。HPLC, Rt :2.6min (纯度 :99.3%)。LC/MS, M⁺(ESI) :385.0, M⁻(ESI) :383.0。

[0888] 实施例 85 :N-(1-环丙基-2-[(6-异丙基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]乙基)-N-羟基甲酰胺 (85) 的制备

[0889]

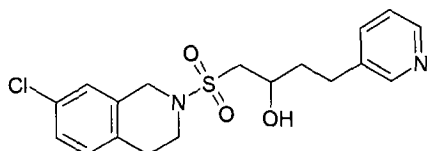


[0890] 按照实施例 40 中的步骤 e) 所述的方法制备标题化合物,但是以 6-异丙基-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和环丙烷甲醛为起始化合物。在乙酸乙酯/戊烷中结晶提纯后,得到为白色粉末的标题化合物 (85) (160mg, 53%)。HPLC, Rt :4.0min (纯度 :100%)。LC/MS, M⁺(ESI) :367.3, M⁻(ESI) :365.2。

[0891] 实施例 86 :N-(1-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-磺酰基]甲基)-3-吡啶-3-基丙基)-N-羟基甲酰胺 (61) 的制备

[0892] 步骤 a) 1-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-4-吡啶-3-基丁-2-醇的制备

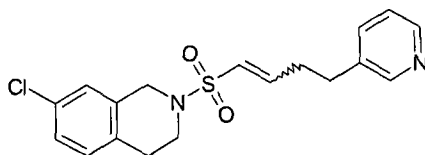
[0893]



[0894] 制备 7-氯-2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (400mg, 1.63mmol) 在无水 THF (8ml) 中的溶液,并在 -78℃ 下冷却。逐滴加入 LiHMDS 溶液 (1M, 在 THF 中, 3.6ml, 3.6mmol)。5 分钟后加入 3-(3-吡啶基)丙酸甲酯 (295mg, 1.79mmol)。将得到的混合物在 -78℃ 时搅拌 5 分钟,接着继续在室温搅拌 1 小时。减压蒸发反应混合物。用 THF (8ml) 溶解残余物后,加入 HCl 溶液 (1.25M, 在甲醇中, 5.8ml, 7.2mmol),接着加入硼氢化钠 (92mg, 2.44mmol)。将得到的混合物在室温搅拌 1 小时。再用乙酸乙酯稀释反应混合物,用水 (2x) 和盐水清洗。干燥 (MgSO₄) 有机层并减压除去溶剂,得到粗标题化合物,为一种油 (557mg, 90%),其无需进一步提纯即用于随后的步骤中。HPLC, Rt :2.7min (纯度 :69%)。LC/MS, M⁺(ESI) :381.2。

[0895] 步骤 b) 7-氯-2-[(4-吡啶-3-基丁-1-烯-1-基)磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉混合物的制备

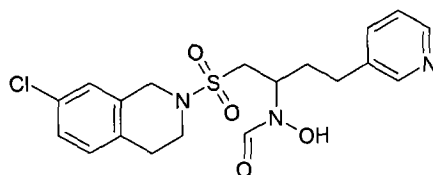
[0896]



[0897] 将 1-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]-4-吡啶-3-基丁-2-醇 (270mg 粗化合物) 和三乙胺 (0.23ml, 1.69mmol) 在无水 THF (3ml) 中的溶液在 0°C 下冷却, 接着逐滴加入甲烷磺酰氯 (0.066ml, 0.85mmol)。将得到的混合物在 0°C 搅拌 1 小时, 接着继续在室温下搅拌 15 小时。用 DCM 稀释反应混合物, 再用饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水清洗。干燥 (MgSO₄) 有机层并减压除去溶剂后, 得到标题化合物 (300mg), 为一种油, 无需进一步提纯即可用于随后的步骤中。HPLC, Rt : 3.1min (纯度 : 63%)。LC/MS, M⁺ (ESI) : 363.2, M⁻ (ESI) : 361.1。

[0898] 步骤 c) N-(1-[(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)磺酰基]甲基)-3-吡啶-3-基丙基)-N-羟基甲酰胺的制备

[0899]



[0900] 按照实施例 61 中的步骤 d) 所述的方法制备标题化合物, 但是以 7-氯-2-[(4-吡啶-3-基丁-1-烯-1-基)磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉 (300mg 粗混合物) 为起始化合物。在制备性 HPLC (Waters Xterra 柱, 梯度水/ACN) 提纯后, 得到为白色粉末的标题化合物 (86) (156mg, 总得率为 45%)。HPLC, Rt : 2.6min (纯度 : 97.4%)。LC/MS, M⁺ (ESI) : 424.2。

[0901] 生物学检测 :

[0902] 对本发明的化合物进行以下检测 :

[0903] 实施例 87: 酶抑制作用测定

[0904] 测试本发明的化合物以评定它们作为 MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-14, MMP-12 和 TACE 抑制剂的活性。

[0905] MMP-9 的试验方案

[0906] 本试验测定本发明的化合物对 92kDa 明胶酶 (MMP-9) 的抑制活性, 采用带香豆素标记的肽底物 (7-甲氧基香豆素-4-基) 乙酰基-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-二硝基苯基]-L-2,3-二氨基丙酰基)-Ala-Arg-NH₂ (McaPLGLDpaAR) (Knight 等, FEBS Lett. 1992 ; 263-266)。

[0907] 母液的组成如下 :

[0908] 测试缓冲液 : 100mM Tris-HCl pH 7.6, 含有 100mM NaCl, 10mM CaCl₂ 和 0.05% Brij 35。

[0909] 底物 : 在 100% DMSO (储存在 -20°C) 中的 0.4mM McaPLGLDpaAR (来自 Bachem) (0.437mg/ml) 母液。用测试缓冲液稀释到 8 μM。

[0910] 酶 : 重组人体 92 kDa 明胶酶 (MMP-9 ; APMA (4-氨基苯基醋酸汞) -必要时活化), 用测试缓冲液适当地稀释。

[0911] 制备测试化合物, 制成在 100% DMSO 中 10mM 测试化合物的溶液, 用 100% DMSO 稀

释到 1mM, 相对于柱 1-10 的 96 孔微滴定板分析浓度范围 100 μ M (柱 1) 到 5.1nM (柱 10), 再用 100% DMSO 依次稀释 3 倍。

[0912] 试验是在 96 孔微滴定板每孔总体积为 100 μ L 内完成的。在孔内加入激活的酶 (20 μ L), 接着加入 20 μ L 测试缓冲液。加入用 10 μ L DMSO 稀释到合适浓度的测试化合物, 接着加入 50 μ L McaPLGLDpaAR (8 μ M, 用测试缓冲液稀释 DMSO 母液而制备)。每个试验均重复检查测试化合物的 10 种浓度。对照孔没有加入酶或测试化合物。反应在 37°C 下培育 2 小时。无需停止反应, 立即用在 320nm 激发的 SLT Fluostar 荧光计 (SL T Labinstruments GmbH, Grödig, Austria) 测量 405nm 处的荧光。

[0913] 利用通过 10 种抑制剂浓度得到的剂量反应曲线来确定测试化合物的效果。将数据代入以下方程: $Y = a + ((b-a) / (1 + (c/X)^d))$, 计算 IC_{50} (酶活性降低到 50% 所要求的化合物浓度), (其中, Y = 获得特定剂量的抑制数值; X = 以 nM 计的剂量; a = 最小值 y 或 0% 抑制数值; b = 最大值 y 或 100% 抑制; c = IC_{50} ; d = 斜率)。把结果四舍五入到一个有意义的数字。

[0914] MMP-12 的试验方案

[0915] 本试验测定本发明的化合物对金属弹性蛋白酶 (MMP-12) 的抑制活性, 采用带香豆素标记的肽底物 (7-甲氧基香豆素-4-基) 乙酰基-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-二硝基苯基]-L-2,3-二氨基丙酰基)-Ala-Arg-NH₂ (McaPLGLDpaAR) (Knight 等, 1992, 同上)。本试验方案与上述关于 MMP-9 的试验方案相同。

[0916] MMP-1 的试验方案

[0917] 本试验测定本发明的化合物对胶原酶 (MMP-1) 的抑制活性, 采用带香豆素标记的肽底物 (7-甲氧基香豆素-4-基) 乙酰基-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-二硝基苯基]-L-2,3-二氨基丙酰基)-Ala-Arg-NH₂ (Mca PLGLDpaAR) (Knight 等, 1992, 同上)。本试验方案与上述关于 MMP-9 的试验方案相同。

[0918] MMP-14 的试验方案

[0919] 本试验测定本发明的化合物对 MMP-14 的抑制活性, 采用带香豆素标记的肽底物 (7-甲氧基香豆素-4-基) 乙酰基-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-二硝基苯基]-L-2,3-二氨基丙酰基)-Ala-Arg-NH₂ (Mca PLGLDpaAR) (Knight 等, 1992, 同上)。本试验方案与上述关于 MMP-9 的试验方案相同。

[0920] MMP-2 的试验方案

[0921] 本试验测定本发明的化合物对明胶酶 A (MMP-2) 的抑制活性, 采用带香豆素标记的肽底物 (7-甲氧基香豆素-4-基) 乙酰基-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-二硝基苯基]-L-2,3-二氨基丙酰基)-Ala-Arg-NH₂ (Mca PLGLDpaAR) (Knight 等, 1992, 同上)。本试验方案与上述关于 MMP-9 的试验方案相同。

[0922] TACE 的试验方案

[0923] 本试验测定本发明的化合物对人 ADAM17 的抑制活性, 采用人 Mca-(endo-1 α -Dap (Dnp)-TNF- α (-5 到 +6) 酰胺为底物 (FEBS Letters, 2000, 275-279)。

[0924] 母液的制备如下:

[0925] 测试缓冲液: 含有 0.05% Brij35 (Fluka) 的 20mM Hepes pH 7.5 (Fluka)。

[0926] 底物: 在 100% DMSO 中的 6.1mM 人 Mca-(endo-1 α -Dap (Dnp)-TNF- α (-5 到 +6) 酰

胺 (Bachem) 母液 (-20°C 下储存); 用测试缓冲液稀释到 5 μ M。

[0927] 酶: 重组人 ADAM17, 用测试缓冲液适当地稀释 (1.5 μ g/ml)。

[0928] 制备测试化合物, 制成在 100% DMSO 中 10mM 测试化合物的溶液, 用 100% DMSO 稀释到 1mM, 相对于 96 孔微滴定板再用 100% DMSO 依次稀释 3 倍。96 孔微滴定板的分析浓度范围通常是 100 μ M 到 0.01nM。

[0929] 试验是在 96 孔微滴定板每孔总体积为 100 μ L 内完成的。在孔内加入用 10 μ L DMSO 稀释到合适浓度的测试化合物, 接着加入底物溶液 (50 μ L, 5 μ M, 通过用测试缓冲液稀释 DMSO 母液而得到) 和酶溶液 (40 μ L)。每个试验均重复检查测试化合物的 10 种浓度。对照孔没有加入酶或测试化合物。反应在室温下培育 1.5 小时。无需停止反应, 立即用在 355nm 激发的荧光计测量 405nm 处的荧光。

[0930] 利用通过 10 种抑制剂浓度得到的剂量反应曲线来确定测试化合物的效果。将数据代入以下方程: $Y = a + ((b-a) / (1 + (c/X)^d))$, 计算 IC₅₀ (酶活性降低到 50% 所要求的化合物浓度), (其中, Y = 获得特定剂量的抑制数值; X = 以 nM 计的剂量; a = 最小值 y 或 0% 抑制数值; b = 最大值 y 或 100% 抑制; c = IC₅₀; d = 斜率)。把结果四舍五入到一个有意义的数字。

[0931] 试验结果以 IC₅₀ 表示 (IC₅₀ 代表酶活性降低到 50% 所要求的化合物浓度), 列于下表。

[0932] 表 1

[0933] 对不同 MMPs 获得的 IC₅₀

[0934]

实施例	IC50 (nM)或抑制百分比						
	MMP1	MMP2	MMP9	MMP12	MMP13	MMP14	Tace
1	>5000	95	>5000	27	97% @ 5 μ M, 15% @ 0.1 μ M	>5000	67
2	>5000	530	>5000	14	98% @ 5 μ M, 17% @ 0.1 μ M	>5000	33
3	31% @ 5 μ M	676	>5000	14	98% @ 5 μ M, 6% @ 0.1 μ M	67% @ 5 μ M	28
4	19% @ 5 μ M	653	>5000	65	80% @ 5 μ M, 0% @ 0.1 μ M	29% @ 5 μ M	114
5	32% @ 5 μ M	759	>5000	16	97% @ 5 μ M, 16% @ 0.1 μ M	70% @ 5 μ M	
6	>5000	323	877	9	94% @ 5 μ M, 11% @ 0.1 μ M	865	280

[0935]

	IC50 (nM)或抑制百分比						
7	31% @ 5 μ M	784	>5000	18		71% @ 5 μ M	
8	5% @ 5 μ M	>5000	>5000	627	41% @ 5 μ M	8% @ 5 μ M	
9	29% @ 5 μ M	>5000	>5000	49		61% @ 5 μ M	128
10	8% @ 5 μ M	>5000	>5000	13	93% @ 5 μ M, 15% @ 0.1 μ M	36% @ 5 μ M	67
11			>5000	26			
12	0% @ 5 μ M	>5000	>5000	92	48% @ 5 μ M	0% @ 5 μ M	1220
13	16% @ 5 μ M	>5000	>5000	10	96% @ 5 μ M, 28% @ 0.1 μ M	64% @ 5 μ M	40
14	0% @ 5 μ M	>5000	>5000	41	68% @ 5 μ M, 5% @ 0.1 μ M	0% @ 5 μ M	620
15	0% @ 5 μ M	>5000	>5000	185		0% @ 5 μ M	
16	74% @ 5 μ M, 5% @ 0.1 μ M	78	>5000	12		80% @ 5 μ M, 0% @ 0.1 μ M	311
17	0% @ 5 μ M	>5000	>5000	103		0% @ 5 μ M	
18	9% @ 5 μ M	5	>5000	1,4		95% @ 5 μ M, 13% @ 0.1 μ M	640
19	45% @ 5 μ M	10	>5000	6		81% @ 5 μ M, 10% @ 0.1 μ M	23
20	0% @ 5 μ M	>5000	>5000	280		0% @ 5 μ M	
21	20% @ 5 μ M	103	>5000	19		45% @ 5 μ M	56
22	0% @ 5 μ M	470	>5000	210		0% @ 5 μ M	389
23	52% @ 5 μ M	27	>5000	28		72% @ 5 μ M, 7% @ 0.1 μ M	13
24	0% @ 5 μ M	>5000	>5000	300		0% @ 5 μ M	>5000
25	37% @ 5 μ M	78	>5000	6,0		73% @ 5 μ M, 0% @ 0.1 μ M	1195

[0936]

	IC50 (nM)或抑制百分比						
26	92% @ 5μM, 17% @ 0.1 μM	60	62% @ 5μM	10		82% @ 5μM	1098
27	30% @ 5μM	58	13% @ 5μM	6,9		41% @ 5μM	506
28	18% @ 5μM	45	21% @ 5μM	3,9		62% @ 5 μM	1284
29	94% @ 5μM, 22% @ 0.1μM	150	40% @ 5μM	14		78% @ 5 μM	277
30	8% @ 5 μM	880	3% @ 5μM	32		38% @ 5 μM	>5000
31	10% @ 5μM	939	3% @ 5μM	40		19% @ 5 μM	>5000
32	4% @ 5μM	>5000	4% @ 5μM	168		14% @ 5 μM	>5000
33	4% @ 5μM	151	15% @ 5μM	27		30% @ 5 μM	427
34	12% @ 5μM	35	42% @ 5μM	6,0		82% @ 5 μM, 3% @ 0.1 μM	353
35	6% @ 5 μM	62	43% @ 5μM	4,2		85% @ 5 μM, 7% @ 0.1μM	>5000
36	41% @ 5μM	41	37% @ 5μM	5,7		75% @ 5 μM, 3% @ 0.1μM	228
37	36% @ 5μM	35	58% @ 5μM	4,2		83% @ 5 μM, 8% @ 0.1 μM	1090
38	17% @ 5μM	71	50% @ 5μM	7,2		49% @ 5	276
39	25% @ 5μM	16	47% @ 5μM	4,1		87% @ 5 μM, 10% @ 0.1 μM	171
40	2% @ 5 μM	77	11% @ 5μM	15		54% @ 5	1122
41	54% @ 5μM	87	14% @ 5μM	11		74% @ 5 μM, 5% @ 0.1 μM	189
42	29% @ 5μM	31	35% @ 5μM	4,4		88% @ 5 μM, 15% @ 0.1 μM	611
43	53% @ 5μM	21	68% @ 5μM, 1% @ 0.1 μM	3,2		89% @ 5 μM, 14% @ 0.1 μM	>5000

[0937]

	IC50 (nM)或抑制百分比						
44	9% @ 5 μ M	91	21% @ 5 μ M	7,0		83% @ 5 μ M, 5% @ 0.1 μ M	371
45	2% @ 5 μ M	25	47% @ 5 μ M	1,5		92% @ 5 μ M, 19% @ 0.1 μ M	813
46		5000		460			
47	40% @ 5 μ M	33	40% @ 5 μ M	2,5		79% @ 5 μ M, 7% @ 0.1 μ M	933
48	26% @ 5 μ M	77	8% @ 5 μ M	46		41% @ 5 μ M	269
49	29% @ 5 μ M	11	43% @ 5 μ M	5,5		86% @ 5 μ M, 14% @ 0.1 μ M	239
50	0% @ 5 μ M	90	72% @ 5 μ M, 4% @ 0.1 μ M	3,5		83% @ 5 μ M, 13% @ 0.1 μ M	397
51		1330		109			
52	14% @ 5 μ M	298	10% @ 5 μ M	46		49% @ 5 μ M	92
53	16% @ 5 μ M	298	5% @ 5 μ M	106		34% @ 5 μ M	245
54		>5000		234			
55	69% @ 5 μ M, 7% @ 0.1 μ M	24	39% @ 5 μ M	6		86% @ 5 μ M, 19% @ 0.1 μ M	157
56	34% @ 5 μ M	190	2% @ 5 μ M	51		48% @ 5 μ M	>5000
57	0% @ 5 μ M	>5000	0% @ 5 μ M	117		0% @ 5 μ M	>5000
58	68% @ 5 μ M, 4% @ 0.1 μ M	20	41% @ 5 μ M	4,5		79% @ 5 μ M, 11% @ 0.1 μ M	56
59	35% @ 5 μ M	83	32% @ 5 μ M	7,5		43% @ 5 μ M	>5000
60	6% @ 5 μ M	411	0% @ 5 μ M	69		16% @ 5 μ M	79
61	22% @ 5 μ M	38	12% @ 5 μ M	15		43% @ 5 μ M	89
62	52% @ 5 μ M	293	1% @ 5 μ M	36		75% @ 5 μ M	882
63	34% @ 5 μ M	>5000	7% @ 5 μ M	88		9% @ 5 μ M	>5000
64	36% @ 5 μ M	42	32% @ 5 μ M	7,9		71% @ 5 μ M	91

[0938]

	IC50 (nM)或抑制百分比						
65	30% @ 5 μ M	277	13% @ 5 μ M	27		50% @ 5 μ M	490
66		>5000		209			
67		>5000		111			
68	0% @ 5 μ M	221	31% @ 5 μ M	9		99% @ 5 μ M, -30% @ 0.1 μ M	268
69	4% @ 5 μ M	527	26% @ 5 μ M	18		63% @ 5 μ M	606
70	0% @ 5 μ M	1562	3% @ 5 μ M	41		27% @ 5 μ M	>5000
71		>5000		585			
72	75% @ 5 μ M	510	28% @ 5 μ M	20		63% @ 5 μ M	683
73	19% @ 5 μ M	187	5% @ 5 μ M	45		40% @ 5 μ M	88
74	44% @ 5 μ M	97	32% @ 5 μ M	5,2		76% @ 5 μ M	>5000
75	0% @ 5 μ M	219	71% @ 5 μ M	6		92% @ 5 μ M, 11% @ 0.1 μ M	394
76	43% @ 5 μ M	82	14% @ 5 μ M	22		59% @ 5 μ M	115
77	17% @ 5 μ M	31	35% @ 5 μ M	5,1		78% @ 5 μ M	229
78		>5000		322			
79	0% @ 5 μ M	67	57% @ 5 μ M	2		72% @ 5 μ M, 19% @ 0.1 μ M	587
80	25% @ 5 μ M	474	0% @ 5 μ M	45		15% @ 5 μ M	>5000
81	3% @ 5 μ M	63	44% @ 5 μ M	3,1		87% @ 5 μ M, 0% @ 0.1 μ M	>5000
82	10% @ 5 μ M	348	0% @ 5 μ M	26		20% @ 5 μ M	>5000
83	4% @ 5 μ M	686	4% @ 5 μ M	52		6% @ 5 μ M	>5000
84		>5000		366			
85	5% @ 5 μ M	78	28% @ 5 μ M	4,9		95% @ 5 μ M, 14% @ 0.1 μ M	>5000

[0939]

	IC50 (nM)或抑制百分比						
86	49% @ 5 μ M	21	52% @ 5 μ M	9,8		100% @ 5 μ M, 12% @ 0.1 μ M	59

- [0940] 实施例 88 :IL-2- 诱导的淋巴细胞腹腔募集
- [0941] 腹腔给予 IL-2, 使淋巴细胞转移进入腹腔。这就是在发炎时产生的细胞迁移模型。
- [0942] 方案
- [0943] 给 C3H/HEN 小鼠 (Elevage Janvier, France) 腹腔注射 IL-2 (Serono 药物研究院, 20 μ g/kg, 在盐水中)。
- [0944] 将本发明的化合物悬于 0.5% 的羧甲基纤维素 (CMC)/0.25% tween-20 中, 在给予 IL-2 之前 15 分钟经皮下或腹腔途径 (10ml/kg) 给予。
- [0945] 在给予 IL-2 之后 24 小时, 用 5ml 磷酸缓冲液 (PBS)-1mM EDTA (+4 $^{\circ}$ C) 进行 3 次连续的腹腔灌洗, 收集腹腔白血球细胞。离心 (1700g \times 10min at+4 $^{\circ}$ C) 分离悬液。得到的沉淀物悬于 1ml PBS-1mM EDTA 中。
- [0946] 鉴定淋巴细胞并使用 Beckman/Coulter 计数器计数。
- [0947] 实验设计
- [0948] 把动物分成 6 组 (每组 6 只小鼠):
- [0949] 第 1 组:(基准) 接受 0.5% CMC/0.25% tween-20 (本发明化合物的载体) 和盐水 (IL-2 载体);
- [0950] 第 2 组:(对照 IL-2) 接受 0.5% CMC/0.25% tween-20 并注射 IL-2;
- [0951] 第 3 组:实验组 (本发明的化合物, 剂量 1), 接受本发明的化合物并注射 IL-2;
- [0952] 第 4 组:实验组 (本发明的化合物, 剂量 2), 接受本发明的化合物并注射 IL-2;
- [0953] 第 5 组:实验组 (本发明的化合物, 剂量 3), 接受本发明的化合物并注射 IL-2;
- [0954] 第 6 组:参考组, 接受参考化合物地塞米松, 再注射 IL-2。
- [0955] 计算
- [0956] 按下式计算抑制淋巴细胞募集的数值:
- [0957] $\%抑制数值 = \frac{Ly1 - LyX}{Ly1} \times 100\%$
- [0958] 其中, Ly1 = 第 1 组中的淋巴细胞数目 ($E3/\mu l$)、Ly2 = 第 2 组中的淋巴细胞数目 ($E3/\mu l$)、LyX = 第 X (3-5) 组中的淋巴细胞数目 ($E3/\mu l$)。
- [0959] 通式 (I) 化合物的结果如表 2 所示:
- [0960] 表 2
- [0961] 本发明化合物对 IL-2- 诱导的淋巴细胞腹膜募集的抑制百分比
- [0962]

实施例	剂量 (mg/kg)	给药途径	抑制百分比
2	3	口服	16 \pm 13
6	3	口服	40 \pm 6
14	3	口服	50 \pm 10
16	3	口服	44 \pm 7
18	3	口服	39 \pm 7

19	3	口服	62±9
21	3	口服	43±9
25	3	口服	37±7
27	3	口服	46±9
28	3	口服	62±5
29	3	口服	29±11
31	3	口服	31±10
35	3	口服	50±8
42	3	口服	40±10
49	3	口服	16±12
50	3	口服	32±4
56	3	口服	37±8
59	3	口服	55±9

[0963]

61	3	口服	45±9
62	3	口服	20±9
68	3	口服	33±7
72	3	口服	41±7
75	3	口服	26±11
76	3	口服	45±11
79	3	口服	43±10

[0964] 实施例 89 :CCl₄- 诱导的肝纤维化模型

[0965] 腹腔给予四氯化碳 (CCl₄) 会诱导肝纤维化 (Bulbena O, Culat J, Bravo ML. , Inflammation 1997 Oct ;21(5) :475-88)。评价本发明的化合物在预防 CCl₄ 诱导形成纤维化组织的能力。

[0966] 动物

[0967] 本实施例采用来自法国 Charles River/Iffa-Crédo, St-Germain/l' Arbresle 的约 300g 重的 7 周龄雄性 Sprague-Dawley 大鼠。

[0968] 开始实验之前让大鼠先适应环境 5 天,安置在空调房内,每个笼子装 2 只动物:温度:22℃ ±2;相对湿度:55% ±10;光:12 小时循环(上午 7 点至晚上 7 点);笼子:Makrolon®笼,42.5×26.6×15,每个笼子上装有不锈钢饲槽。

[0969] 研究包括以下的组,每组有 8 只动物,分别是:

[0970] 第 1 组:“假手术”动物:接受 CCl₄ 载体(腹腔)和每天 1 次接受试验物质的载体(皮下)。

[0971] 第 2 组:阳性对照组:接受 CCl₄(腹腔)和每天 1 次接受试验物质的载体(皮下)。

[0972] 第 3 组:实验组:接受 CCl₄(腹腔)和每天 1 次皮下接受 2mg/kg 本发明的化合物。

[0973] 第 4 组:实验组:接受 CCl₄(腹腔)和每天 1 次皮下接受 10mg/kg 本发明的化合物。

[0974] 第 5 组:实验组:接受 CCl₄(腹腔)和每天 1 次皮下接受 20mg/kg 本发明的化合物。

[0975] 在大鼠的尾巴上标上标签。如有必要,在每次注射 CCl₄ 之后检查和更新标签。

[0976] 方法

[0977] 每隔 3 天腹腔内注射给予在橄榄油中的 CCl₄(Prolabo)(0.25ml CCl₄/kg 体重,用油稀释成体积比 1:1,总体积为 0.5ml/kg),连续进行 3 周。动物每天称重。如果重量比起始重量减少超过 10%,将该动物排除在本研究之外。

[0978] 载体和化合物的使用情况如下:

[0979] • CCl₄ 与橄榄油(Prolabo)稀释成 1:1 后给予;

[0980] • 本发明的化合物悬于 0.25% Tween-80 和 0.25% 在 0.9% 无菌氯化钠中的羧甲基纤维素中。溶液的温度在整个实验中保持在 4℃,每天都用溶液来制备悬浮液。

[0981] 本发明的化合物每天经皮下(s.c.)注射来给予,给予量为 5ml/kg。第 1 和 2 组的皮下剂量为 5ml/kg 载体。在实验过程中每天制备新鲜的溶液。同时每天都给动物给药。

[0982] 第一次把 CCl₄ 给予每只动物的时间,是本研究开始治疗的时间,连续进行 21 天。最后一次给予测试物质或载体后 1 天,处死动物。

[0983] 结果

[0984] 记录死亡,并记录死亡时间和可能的死因。

[0985] 血清酶水平

[0986] 在第一次给予 CCl₄ 后 21 天,让动物吸入异氟醚死亡。在处死动物时分别抽取血液,即在最后一次给予测试物质或载体后 1 天抽取血液。在 4℃ 离心分离血液。小心地收集血浆并等分成 3 份。为评价肝坏死的情况,测量血浆门冬氨酸氨基转移酶(ASAT)和丙氨酸氨基转移酶(ALAT)的水平。血清中 ASAT 和 ALAT 的水平上升,表明肝有损伤。记录对照动物以及用三种不同剂量的本发明化合物治疗的动物的平均 ASAT 和 ALAT 水平。

[0987] 肝纤维化的组织学评价

[0988] 使用 microchotomy 测量肝纤维化面积来评价肝纤维化的情况。评价结果以纤维化面积百分比表示。

[0989] 移除肝脏,切开叶片,取走样本并固定在 10% 甲醛中或在 -80℃ 下冷贮。

[0990] 将肝切片植入石蜡块中。再切片并用天狼星红染色。至少对来自肝不同位置的 3 块切片进行肝纤维化定量分析。定量分析采用影像分析仪(Imstar)和软件 Morphostar 进

行。

[0991] 计算得出不同动物组的肝纤维化面积的平均百分比。

[0992] 实施例 90 :慢性阻塞性肺部疾病 (COPD) 模型

[0993] 评价本发明的化合物预防香烟的烟气诱导 COPD 的能力。

[0994] 将 5 组雌性 AJ 小鼠 (Harlan, 17-25g) 关在单独的干净室内,每天都使动物接触香烟的烟气 (CS),连续 11 天。接触香烟的烟气之前、在接触香烟的烟气第 6 天和第 12 天称动物的体重。烟气是用从美国肯塔基州大学烟草研究机构 (Institute of Tobacco Research) 购买的 1R1 香烟产生的,烟气进入室内的流速为 100ml/min。

[0995] 为了使因每天重复接触到高浓度香烟烟气所引起的潜在问题尽可能减至最小,小鼠接触到的烟气浓度是缓慢增加的,直到从第 5 天到第 11 天达到最多 6 支香烟 (接触时间大约 48 分钟)。

[0996] 假手术组的小鼠每日处于空气中,作为对照,时间与其他组动物接触香烟烟气时间相等 (不接触香烟烟气)。

[0997] 治疗

[0998] 制备在 0.5% 羧甲基纤维素钠盐 (CMC, Sigma reference C-4888) 中的本发明化合物,作为载体。

[0999] 在接触空气或香烟烟气之前的 1 小时和停止接触后 6 小时,每日 2 次给动物口服喂饲剂量为 5ml/kg 的化合物。

[1000] 假手术组动物 (n = 10) 接受载体并每天与空气接触最多 50 分钟。对照组 (n = 10) 接受载体并与香烟烟气接触 (每天最多 6 支烟)。其它的组与香烟烟气接触 (每天最多 6 支烟) 并用一种测试化合物或参考化合物治疗。

[1001] 支气管肺泡灌洗和 Cytospin 分析

[1002] 最后一次与香烟烟气接触后 24 小时,按照如下方法进行支气管肺泡灌洗:

[1003] 在深度麻醉 (戊比巴妥钠) 的情况下切开气管并用截短至大约 8mm 长的 Portex 尼龙静脉插管插入气管内。将含有 10 单位 /ml 肝素 (0.4ml) 的磷酸盐缓冲液 (PBS, Gibco) 逐渐地灌入和排出 3 次。灌洗流体放在 Eppendorf 管内并在随后测量之前置于冰上。接着,通过离心将灌洗流体与细胞分离。移去上清液并将其冷冻以用于随后的分析。细胞沉淀物重悬于 PBS 中,使用血球计在显微镜下计算染色的等分试样,从而计算细胞总数。

[1004] 接着,按如下方法进行细胞分类计数:将残余细胞沉淀物稀释至每 ml 大约 105 个细胞。在 cytopsin 载玻片的漏斗中放入 500 μ l 体积并以 800rpm 的速率离心分离 8 分钟。风干载玻片并用 'Kwik-Diff' 溶液 (Shandon) 按购买方的说明染色。干燥载玻片并盖上盖玻片,用光学显微镜方法完成细胞分类计数。计算到每张载玻片上最多有 400 个细胞。使用标准形态计量技术对细胞分类。

[1005] 统计分析

[1006] 每个实验组都计算平均数 \pm 标准偏差 (S. D.)。

[1007] 使用单因素方差分析法 (ANOVA) 分析结果,接着进行 Bonferroni 校正以作多重比较。 $p < 0.05$ 认为有统计学意义。

[1008] 实施例 91 :实验性变态反应性脑脊髓炎 (EAE) 模型

[1009] 评价本发明的化合物在小鼠多发性硬化症模型中的活性。

[1010] 动物

[1011] 采用 C57BL/6N_{Cr}1BR 雌性小鼠。小鼠关在金属笼子 (cm 32×14×13h) 内, 笼子配有不锈钢制喂饲架, 供给小鼠随意地进食标准食物 (4RF21, Charles River, Italy) 和饮用水。从第 7 天起, 每天在笼底放置湿食物丸。除自动供水系统之外, 还饮用塑料瓶装水。

[1012] 实验程序

[1013] 在左侧皮下注射 0.2mL 乳液, 所述乳液由 200 μg MOG₃₅₋₅₅ 肽 (Neosystem, Strasbourg, France) 和含有 0.5mg 结核分支杆菌的全弗氏佐剂 (Difco, Detroit, U. S. A.) 组成, 使小鼠免疫。然后, 立即给它们腹腔内注射溶解在 400 μL 缓冲液 (0.5 M NaCl、0.017% Triton X-100、0.015 M Tris, pH = 7.5) 的 500ng 百日咳毒素 (List Biological Lab., Campbell, CA, U. S. A.)。第 2 天, 动物接受第二次腹腔内注射 500ng 百日咳毒素。

[1014] 第 7 天, 在动物右侧皮下注射第二剂在全弗氏佐剂中的 200 μg MOG₃₅₋₅₅ 肽 (Neosystem, Strasbourg, France)。大约从第 8 至 10 天起, 该程序会导致动物逐渐麻痹, 从尾部开始一直至上肢。

[1015] 逐只动物称重并检查各只动物是否出现麻痹, 采用以下评分系统 (1) 来评分:

[1016] 0 = 没有疾病症状

[1017] 0.5 = 尾部局部麻痹

[1018] 1 = 尾部麻痹

[1019] 1.5 = 尾部麻痹 + 单侧后肢局部麻痹

[1020] 2 = 尾部麻痹 + 后肢无力或后肢局部麻痹

[1021] 2.5 = 尾部麻痹 + 后肢局部麻痹 (低至骨盆)

[1022] 3 = 尾部麻痹 + 后肢完全麻痹

[1023] 3.5 = 尾部麻痹 + 后肢完全麻痹 + 失禁

[1024] 4 = 尾部麻痹 + 后肢麻痹 + 前肢无力或局部麻痹

[1025] 5 = 濒临死亡或死亡

[1026] 由对治疗毫不知情的技术人员每天监测每个治疗组的死亡率和临床症状。

[1027] 从第 7 天起, 每天对各组动物使用本发明的化合物、其载体或参考化合物进行治疗, 并持续 15 天或 21 天。

[1028] 组织病理学检查

[1029] 治疗结束时, 动物用戊巴比妥麻醉, 再用 4% 多聚甲醛通过左室灌注固定。然后, 小心将固定的脊髓切片。

[1030] 把脊髓切片植入石蜡块。进行如下操作: 切片, 以苏木精和曙红和 CD45 为炎症部位染色, 以 Kluver-PAS (Luxol fast blue 加上过碘酸-Schiff 染色) 和 Bielchowski's 为检测脱髓鞘和轴突损失染色。

[1031] 测量每只动物脊髓全部切片的总面积, 作为 10×10 栅格 (每栅格为 0.4×0.4mm) 的各个交叉点。计算每片切片的血管周炎性浸润, 以便获得每只动物的总面积并以每 mm² 浸润数目来评价。测量每只动物的脱髓鞘和轴突损失面积, 作为 10×10 栅格 (每栅格为 0.1×0.1mm) 的各个交叉点, 表示为脱髓鞘面积与切片总面积之百分比。

[1032] 数据评价和统计分析

[1033] 各组的临床和组织学观察结果以平均值 (±SEM) 评分表示。把用测试物质治疗的

各组获得的数值与阳性对照组作比较。各组间临床评分之差异显著性采用单因素 ANOVA 检验法分析,若存在差异显著 ($p < 0.05$),再以 Fisher 检验法分析。

[1034] 各组间是否存在血管周浸润和脊髓中之脱髓鞘和轴突损失程度以及体重数据之差异采用单因素 ANOVA 检验法分析,若存在差异显著 ($p < 0.05$),再以 Fisher 检验法分析。

[1035] 实施例 92 :药物制剂的制备

[1036] 以下药物制剂为本发明代表性的药物组合物,但又限于此。

[1037] 制剂 1-片剂:

[1038] 本发明的化合物以干粉末状态和干明胶以大约 1 : 2 重量比混合。加入少量的硬脂酸镁作为润滑剂。混合物压片形成 240-270mg 片剂 (每片含 80-90mg 活性磺酰胺衍生物)。

[1039] 制剂 2-胶囊:

[1040] 本发明的化合物以干粉末形式和稀释剂淀粉以大约 1 : 1 重量比混合。混合物被填充到 250mg 的胶囊中 (每胶囊含 125mg 活性磺酰胺衍生物)。

[1041] 制剂 3-液体:

[1042] 本发明的化合物 (1250mg)、蔗糖 (1.75g) 和黄原胶 (4mg) 混合,通过一个 10 目筛 (U. S. sieve),然后在水中和先前准备的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠 (11 : 89,50mg) 混合。苯甲酸钠 (10mg)、调味剂和调色剂用水稀释,搅拌加入。加入足够的水使总体积为 5 毫升。

[1043] 制剂 4-片剂

[1044] 本发明的化合物以干粉末和干明胶以大约 1 : 2 的重量比混合。加入少量的硬脂酸镁作为润滑剂。混合物压片制成 450-900mg 片剂 (每片含 150-300mg 活性磺酰胺衍生物)。

[1045] 制剂 5-注射剂

[1046] 本发明的化合物溶解于无菌平衡盐注射用水介质中,浓度大约为 5mg/ml。