

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

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

C07C317/44



# [12] 发明专利说明书

C07D233/72 A61K 31/16

A61K 31/4164 A61P 19/10

A61P 35/04 A61P 19/02

A61P 29/00

[21] ZL 专利号 97197922.7

[45] 授权公告日 2004 年 7 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1158254C

[22] 申请日 1997.9.19 [21] 申请号 97197922.7

[30] 优先权

[32] 1996.9.27 [33] US [31] 60/026,848

[86] 国际申请 PCT/US1997/016348 1997.9.19

[87] 国际公布 WO1998/013340 英 1998.4.2

[85] 进入国家阶段日期 1999.3.15

[71] 专利权人 法玛西雅厄普约翰美国公司

地址 美国密歇根州

[72] 发明人 M·A·瓦比霍斯基

D·E·哈朋尔

审查员 陈 矛

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

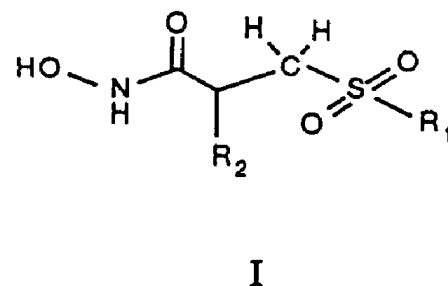
代理人 唐伟杰

权利要求书 7 页 说明书 44 页

[54] 发明名称 作为基质金属蛋白酶抑制剂的  $\beta$ -  
磺酰基异羟肟酸

[57] 摘要

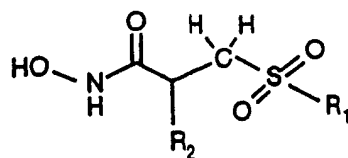
本发明提供了式 I 的化合物或其药用盐: 其中  $R_1$  是  $C_{4-12}$  烷基,  $C_{4-12}$  链烯基,  $C_{4-12}$  链炔基,  $-(CH_2)_h-C_{3-8}$  环烷基,  $-(CH_2)_h$ -芳基,  $-(CH_2)_h$ -het;  $R_2$  是  $C_{1-12}$  烷基,  $C_{2-12}$  链烯基,  $C_{2-12}$  链炔基,  $-(CH_2)_h-C_{3-8}$  环烷基,  $-(CH_2)_h-C_{3-8}$  环烯基,  $-(CH_2)_h$ -芳基,  $-(CH_2)_h$ -het,  $-(CH_2)_h-Q$ ,  $-(CH_2)_i-X-R_4$ ,  $-(CH_2)_i-CHR_5R_6$ 。此化合物是与组织退化有关的基质金属蛋白酶抑制剂。



I

ISSN 1008-4274

1. 式 I 的化合物 或其药用盐:



其中

I

$R_1$  是

$C_{4-12}$  烷基,

$C_{4-12}$  链烯基,

$C_{4-12}$  链炔基,

$-(CH_2)_h$ -苯基,

被  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、卤素、硝基、三氟甲基或氰基取代的  $-(CH_2)_h$ -苯基;

$R_2$  是

$C_{1-12}$  烷基,

$C_{2-12}$  链烯基,

$C_{2-12}$  链炔基,

$-(CH_2)_h$ -苯基,

$-(CH_2)_i$ -X- $R_4$ ,

X 是  $-SO_2-$

$R_4$  是

H,

$C_{1-4}$  烷基,

$-(CH_2)_h$ -苯基,

被一至三个  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、卤素、硝基或氰基取代的  $-(CH_2)_h$ -苯基, 或

或被 1-3 个  $C_{1-4}$  烷基取代的  $-(CH_2)_i$ -乙内酰胺基;

h 是 0、1、2、3、4、5 或 6; i 是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10.

2. 权利要求 1 所述的式 I 化合物, 其中

$R_2$  是

$-(CH_2)_i-X-R_4$ ,

其中 X、 $R_4$  及 i 的定义如权利要求 1.

3. 权利要求 1 所述的式 I 化合物, 其中

$R_1$  是

a)  $C_{4-8}$  烷基,

b)  $-(CH_2)_h$ -苯基, 或

c) 被  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、氟、氯或溴取代的  $-(CH_2)_h$ -苯基,

$R_2$  是

$-(CH_2)_i-X-R_4$ ;

X 是

$-S(=O)_2-$ ,

$R_4$  是

a)  $C_{1-8}$  烷基,

b) 苯基, 或

c) 被  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基或卤素取代的苯基;

h 是 0、1、2、3、4、5 或 6;

i 是 1、2、3、4、5 或 6;

4. 权利要求 1 所述的化合物, 其中  $R_1$  选自正丁基、异丁基、1-甲基丙基、叔丁基、正戊基、3-甲基丁基、正己基、正庚基、正辛基、苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-叔丁基苯基、4-异丙基苯基、4-氟苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、4-三氟甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基、4-正丁氧基苯基、苄基、4-苯基苄基、2-、3-或 4-氟苄基、2-、3-或 4-氯苄基、2-、3-、4-溴苄基及 4-乙氧基苄基。

5. 权利要求 1 所述的化合物, 其中  $R_1$  选自正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-异丙基苯基、4-

氯苄基、4-溴苄基、4-氟苄基、4-甲氧基苄基、4-丁氧基苄基、苄基、4-氟苄基、4-氯苄基、4-溴苄基和4-乙氧基苄基。

6. 权利要求 1 所述的化合物, 其中  $R_2$  选自甲基、1-氟基-1-苯基甲基、2-苄乙基、2-溴-2-苄乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、3-甲基丁基、1-甲基丙基、叔丁基、正戊基、3-甲基丁基、正己基、正庚基、正辛基、苄基、4-甲基苄基、4-氯苄基、4-溴苄基、4-氟苄基、4-三氟甲基苄基、2-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基、4-硝基苄基、4-乙氧基苄基、苄基、4-甲基苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、2-氯苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、2-甲基苄基、3-甲基苄基、4-甲基苄基、4-乙氧基苄基、4-硝基苄基、4-甲氧基苄基、3-(4-甲氧基苄基)氨基丙基、3-(4-甲氧基苄基)丙基、3-苄氧基丙基、2-苄基乙氧基、(4-丁氧基苄基)甲基、甲基-3-(1,5,5-三甲基乙内酰脲)、甲基-3-(丁基-5,5-二甲基乙内酰脲)、(4-甲氧基苄基)甲基、(4-氯苄基)甲基、(4-溴苄基)甲基、(正丁基)甲基、(正辛基)甲基、3-(4-甲氧基苄基)丙基、(4-甲基苄基)甲基、(苄基)甲基、甲基-3-(1-甲基乙内酰脲)、甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)和甲基-3-(5,5-二甲基乙内酰脲)。

7. 权利要求 1 所述的化合物, 其中  $R_2$  选自(4-甲氧基苄基)甲基、(4-氯苄基)甲基、(4-溴苄基)甲基、(正丁基)甲基、(正辛基)甲基、3-(4-甲氧基苄基)丙基、(4-甲基苄基)甲基、(苄基)甲基、甲基-3-(1-甲基乙内酰脲)、甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)和甲基-3-(5,5-二甲基乙内酰脲)。

8. 权利要求 1 所述的化合物是

- (1) N-羟基 2-[(4-甲氧基苄基)甲基]-3-苄基-丙酰胺,
- (2) N-羟基 2-[(苄基)甲基]-3-苄基-丙酰胺,
- (4) N-羟基-2-[(4-甲氧基苄基)甲基]-3-(4-甲氧基苄基)-丙酰胺,
- (5) N-羟基-2-[(4-氯苄基)甲基]-3-(4-氯苄基)-丙酰胺,

- (6) N-羟基-2-[(4-溴苯磺酰基)甲基]-3-(4-溴苯磺酰基)-丙酰胺,
- (7) N-羟基-2-[(正丁基磺酰基)甲基]-3-(正丁基磺酰基)-丙酰胺,
- (8) N-羟基-2-[(正辛基磺酰基)甲基]-3-(正辛基磺酰基)-丙酰胺,
- (9) N-羟基-2-[(4-甲基苯磺酰基)甲基]-3-(4-甲基苯磺酰基)-丙酰胺,
- (10) N-羟基-2-[(苯磺酰基)甲基]-3-(苯磺酰基)-丙酰胺,
- (11) N-羟基-2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-5-(4-甲氧基苯磺酰基)-戊酰胺,
- (12) N-羟基-2-[(正辛基磺酰基)甲基]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,
- (13) N-羟基-2-[甲基-3-(1-甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,
- (14) N-羟基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-丁氧基苯磺酰基)-丙酰胺,
- (15) N-羟基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,
- (16) N-羟基-2-[甲基-3-(5,5-二甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,
- (17) (+)-N-羟基-2-[(正辛基磺酰基)甲基]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,
- (18) (-)-N-羟基-2-[(正辛基磺酰基)甲基]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,
- (19) (+)-N-羟基-2-[甲基-3-(1-甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,
- (20) (-)-N-羟基-2-[甲基-3-(1-甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(21) (+)-N-羟基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-丁氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(22) (-)-N-羟基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-丁氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(23) (+)-N-羟基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(24) (-)-N-羟基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(25) N-羟基-2-[甲基-3-(5,5-二甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺。

9. 权利要求 1 所述的化合物是

(1) N-羟基-2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(2) N-羟基-2-[(4-氯苯磺酰基)甲基]-3-(4-氯苯磺酰基)-丙酰胺,

(3) N-羟基-2-[(4-溴苯磺酰基)甲基]-3-(4-溴苯磺酰基)-丙酰胺,

(4) N-羟基-2-[(正丁基磺酰基)甲基]-3-(正丁基磺酰基)-丙酰胺,

(5) N-羟基-2-[(正辛基磺酰基)甲基]-3-(正辛基磺酰基)-丙酰胺,

(6) N-羟基-2-[(4-甲基苯磺酰基)甲基]-3-(4-甲基苯磺酰基)-丙酰胺,

(7) N-羟基-2-[(苯磺酰基)甲基]-3-(苯磺酰基)-丙酰胺,

(8) N-羟基-2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-5-(4-甲氧基苯磺酰基)-戊酰胺,

(9) N-羟基-2-[(正辛基磺酰基)甲基]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(10) N-羟基-2-[甲基-3-(1-甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺

酰基)-丙酰胺,

(11) N-羟基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-丁氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(12) N-羟基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(13) N-羟基-2-[甲基-3-(5,5-二甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(14) (+)-N-羟基-2-[(正辛基磺酰基)甲基]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(15) (-)-N-羟基-2-[(正辛基磺酰基)甲基]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(16) (+)-N-羟基-2-[甲基-3-(1-甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(17) (-)-N-羟基-2-[甲基-3-(1-甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(18) (+)-N-羟基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-丁氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(19) (-)-N-羟基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-丁氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(20) (+)-N-羟基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(21) (-)-N-羟基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(22) N-羟基-2-[甲基-3-(5,5-二甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺.

10. 权利要求 1-9 任一要求的化合物在制备用于抑制基质金属蛋白酶过量的药物中用途。

11. 权利要求 10 所述的用途, 其中所述基质金属蛋白酶包括溶基质素、胶原酶和明胶酶。

12. 权利要求 1-9 任一要求的化合物在制备用于治疗患有或易于患有与结缔组织退化有关疾病的患者的药物中用途。

13. 权利要求 12 所述的用途, 其中疾病涉及的结缔组织退化是骨关节炎, 类风湿性关节炎, 脓毒性关节炎和骨减少, 肿瘤转移、侵入和生长, 牙周炎、齿龈炎、角膜溃疡、皮肤溃疡或胃溃疡。

14. 一种药物组合物, 其中含有抑制基质金属蛋白酶过量有效量的权利要求 1-9 任一要求的化合物, 及药用载体。



## 作为基质金属蛋白酶抑制剂的 $\beta$ -磺酰基异羟肟酸

本发明涉及新的 $\beta$ -磺酰基异羟肟酸，其药物组合物及其使用方法。本发明的化合物为参与组织退化的基质金属蛋白酶的抑制剂。

在很多疾病过程中发生结缔组织整个性的损伤，这些疾病包括骨关节炎、类风湿性关节炎、脓毒性关节炎、骨质减少如骨质疏松、肿瘤转移(侵入和生长)、牙周炎、齿龈炎、角膜溃疡、皮肤溃疡、胃溃疡、炎症、哮喘及其它与结缔组织退化有关的疾病。虽然在发达国家这些疾病的发病率很高，但是没有防止发生这些组织损伤的治疗方法。一系列科学证据表明失控的结缔组织基质金属蛋白酶(MMPs)活性是这些损伤的病因，于是这些酶的抑制变成了治疗的目标(见 Matrisian, L. M., *Bases*, Vol. 14, pp 445-463(1992); Emonard, H.等, *Annals of the Rheumatic*, Vol. 49, pp 469-479(1990))。

异羟肟酸衍生物是一类已知的具有治疗活性的 MMPs 抑制剂且本领域有很多文献公开了多种异羟肟酸衍生物。例如，欧洲专利申请 0606046 A1 公开了芳基亚磺酰氨基取代的异羟肟酸，它用作基质金属蛋白酶抑制剂。国际专利 W095/35275 和 W095/35276 公开了氨磺酰异羟肟酸和羧酸衍生物，它们用作基质金属蛋白酶抑制剂。所有这些文献涉及氨磺酰异羟肟酸。本发明化合物是新的并明显不同于所有其它氨磺酰异羟肟酸，即其中通常的氮原子被碳原子代替。本发明涉及磺酰基异羟肟酸衍生物。

本发明化合物抑制多种来自基质金属蛋白酶家族的酶，主要是溶基质素和明胶酶，故可用于治疗基质金属蛋白酶疾病如骨质疏松、肿瘤转移(侵入和生长)、牙周炎、齿龈炎、角膜溃疡、皮肤溃疡、胃溃疡、炎症、哮喘以及其它与结缔组织退化有关的疾病。

下列文献公开了磺酰基异羟肟酸衍生物。

国际专利申请 W095/09641 公开了异羟肟酸化合物，它用作 INF 和基质金属蛋白酶抑制剂。

国际专利申请 W093/20047 公开了异羟肟酸化合物，它们用作肿瘤坏死因子产生和基质金属蛋白酶的抑制剂。

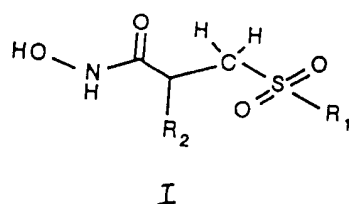
国际专利申请 W090/05719 公开了异羟肟酸化合物，它们用作治疗包括组织退化的疾病和/或促进伤口愈合。

在上述确定的参考文献中的异羟肟酸化合物具有专有的肽骨架。本发明化合物明显不同于上述文献中的化合物，即它们没有肽骨架。

欧洲专利申请 EP 0780386 A1 公开了基质金属蛋白酶抑制剂，它们用于治疗患病的哺乳动物，即通过抑制这些基质金属蛋白酶的抑制而缓解疾病。

国际专利申请 W097/24117 公开了取代的芳基、杂芳基、芳基甲基或杂芳基甲基异羟肟酸化合物，它们特别在治疗患有与肿瘤坏死因子 (TNF) 生理上不利过剩有关疾病的病人时，用于抑制 TNF 的产生或生理作用。

本发明提供了式 I 的新化合物或其药用盐：



其中

R<sub>1</sub> 是

- a) C<sub>4-12</sub> 烷基,
- b) C<sub>4-12</sub> 链烯基,
- c) C<sub>4-12</sub> 链炔基,
- d) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-8</sub> 环烷基,

- e)  $-(\text{CH}_2)_h$ -芳基,
- f) 被  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、卤素、硝基、三氟甲基、氰基或  $\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{烷基})_2$  取代的  $-(\text{CH}_2)_h$ -芳基,
- g)  $-(\text{CH}_2)_h$ -het,
- h) 被  $\text{C}_{1-4}$  烷基或卤素取代的  $-(\text{CH}_2)_h$ -het;
- $\text{R}_2$  是
- a)  $\text{C}_{1-12}$  烷基,
- b) 被一至三个卤素、氰基、硝基、三氟甲基、 $-\text{N}(\text{R}_3)_2$ 、 $-\text{SR}_3$  或羟基取代的  $\text{C}_{1-12}$  烷基,
- c)  $\text{C}_{2-12}$  链烯基,
- d) 被一至三个卤素、氰基、硝基或三氟甲基取代的  $\text{C}_{2-12}$  链烯基,
- e)  $\text{C}_{2-12}$  链炔基,
- f) 被一至三个卤素、氰基、硝基或三氟甲基取代的  $\text{C}_{2-12}$  链炔基,
- g)  $-(\text{CH}_2)_h$ - $\text{C}_{3-8}$  环烷基,
- h) 被一至三个  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基或卤素取代的  $-(\text{CH}_2)_h$ - $\text{C}_{3-8}$  环烷基,
- i)  $-(\text{CH}_2)_h$ - $\text{C}_{3-8}$  环烯基,
- j) 被一至三个  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基或卤素取代的  $-(\text{CH}_2)_h$ - $\text{C}_{3-8}$  环烯基,
- k)  $-(\text{CH}_2)_h$ -芳基,
- l) 被一至三个  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、三氟甲基、羟基、硝基、氰基、 $-\text{N}(\text{R}_3)_2$ 、 $-\text{SR}_3$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-4} \text{烷氧基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_3$  或  $-\text{NC}(=\text{O})\text{R}_3$  取代的  $-(\text{CH}_2)_h$ -芳基,
- m) 被一至五个卤素取代的  $-(\text{CH}_2)_i$ -芳基,
- n)  $-(\text{CH}_2)_i$ -het,
- o) 被一至二个  $\text{C}_{1-4}$  烷基或卤素取代的  $-(\text{CH}_2)_h$ -het;
- p)  $-(\text{CH}_2)_h$ -Q,
- q) 被一至三个  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、卤素或苯基取代的  $-(\text{CH}_2)_h$ -Q,

r)  $-(\text{CH}_2)_i-\text{X}-\text{R}_4$ ,  $-(\text{CH}_2)_i$ -链可选择性被  $\text{C}_{1-4}$  烷基或苯基取代, 后者可依次被一至三个卤素或  $\text{C}_{1-4}$  烷基取代, 或

s)  $-(\text{CH}_2)_i\text{CHR}_5\text{R}_6$ ;

$\text{R}_3$  是

a) H,

b)  $\text{C}_{1-4}$  烷基,

c)  $-(\text{CH}_2)_h$ -苯基, 或

d) 被一至三个  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基或卤素取代的  $-(\text{CH}_2)_h$ -苯基;

$\text{X}$  是

a)  $-\text{O}-$ ,

b)  $-\text{S}(=\text{O})_j-$ ,

c)  $-\text{NR}_7-$ ,

d)  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8$ , 或

e)  $-\text{C}(=\text{O})-$ ;

$\text{R}_4$  是

a) H,

b)  $\text{C}_{1-4}$  烷基,

c)  $-(\text{CH}_2)_h$ -苯基,

d) 被一至三个  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、卤素、硝基或氟基取代的  $-(\text{CH}_2)_h$ -苯基, 或

e)  $-(\text{CH}_2)_h$ -het;

$\text{R}_5$  是

a)  $\text{C}_{1-4}$  烷基, 或

b)  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_3$ ;

$\text{R}_6$  是

a)  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_3$ , 或

b)  $-(\text{CH}_2)_h\text{C}(=\text{O})\text{R}_3$ ;

$\text{R}_7$  是

- a) H,
- b)  $C_{1-4}$  烷基,
- c)  $-(CH_2)_h$ -苯基,
- d) 被一至三个  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基或卤素取代的  $-(CH_2)_h$ -苯基,
- e)  $-C(=O)-R_3$ ,
- f)  $-S(=O)_2R_3$ , 或
- g)  $-C(=O)OR_3$ ;

$R_3$  是

- a)  $C_{1-4}$  烷基,
- b)  $-(CH_2)_h$ -苯基, 或
- c) 被一至三个  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基或卤素取代的  $-(CH_2)_h$ -苯基;

芳基是单碳环, 或双碳环芳香基;

het 是 5 至 10 员不饱和杂环基, 其中含有一至三个选自氧原子、氮原子和硫原子的原子;

Q 是 5 至 10 元饱和杂环, 其含有一至两个选自氧原子、氮原子和硫原子的原子;

h 是 0、1、2、3、4、5 或 6; i 是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10; 而 j 是 0、1 或 2.

本发明化合物抑制来自基质金属蛋白酶家族的多种酶, 主要是溶基质素和明胶酶, 故可用于治疗基质金属蛋白酶疾病。

为了本发明的目的, 多种含烃部分的碳含量由前缀指出, 该前缀表示了该部分中碳原子数的最小和最大值, 即前缀  $C_{i-j}$  限定的碳原子数由整数“i”至整数“j”, 因此  $C_{1-4}$  烷基指含一至四个碳原子的烷基, 即甲基、乙基、丙基、丁基及其异构体。

术语“ $C_{1-4}$  烷基”、“ $C_{4-8}$  烷基”、“ $C_{1-12}$  烷基”及“ $C_{1-18}$  烷基”指分别含有 1 至 4、4 至 8、1 至 12 或 1 至 18 个碳原子的烷基, 例如,

甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基及其异构体，优选烷基  $R_1$  含 4 至 8 个碳原子，而烷基  $R_2$  含有 1 至 8 个碳原子。

术语“ $C_{2-12}$ 链烯基”和“ $C_{4-8}$ 链烯基”指分别含有 2 至 12 或 4 至 8 个碳原子并至少含有一个双键的链烯基，例如，乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、庚二烯基、辛烯基、辛二烯基、辛三烯基、壬烯基、十一烯基、十二烯基及其异构体，优选链烯基  $R_1$  含 4 至 8 个碳原子，而链烯基  $R_2$  含有 2 至 8 个碳原子。

术语“ $C_{2-12}$ 链炔基”指含有 2 至 12 个碳原子并至少含有一个三键的链炔基，例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、庚二炔基、辛炔基、辛二炔基、辛三炔基、壬炔基、壬二炔基及其异构体，优选链炔基  $R_1$  含 4 至 8 个碳原子，而链炔基  $R_2$  含有 2 至 8 个碳原子。

术语“ $C_{3-8}$ 环烷基”指含 3 至 8 个碳原子的环烷基，例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基及其异构体，优选含 3 至 6 个碳原子的环烷基。

术语“ $C_{3-8}$ 环烯基”指含 3 至 8 个碳原子的环烯基，例如，环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基及其异构体，优选含 5 至 6 个碳原子的环烯基。

术语“ $C_{1-4}$ 烷氧基”、“ $C_{1-6}$ 烷氧基”和“ $C_{1-8}$ 烷氧基”指分别含有 1 至 4、1 至 6 或 1 至 8 个碳原子的烷基连接在羟基的氧原子上，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基或辛氧基及其异构体。

术语“芳基”指单碳环或双碳环芳香基，例如，苯基、萘基、联苯基。这些部分的每个环可适当取代。芳基优选苯基或被  $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、氟、氯、溴、硝基、三氟甲基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-C(=O)R_3$  或  $-NC(=O)R_3$  取代的苯基。

术语“het”指 5 至 10 员不饱和杂环部分，其含有一个或多个选自氧原子、氮原子和硫原子的原子，例如，2-吡啶基、3-吡啶基、4-

吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、3-吡嗪基、2-喹啉基、3-喹啉基、1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、2-喹唑啉基、4-喹唑啉基、2-喹喔啉基、1-(2,3-二氮杂萘基)、2-咪唑基、4-咪唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、3-异噻唑基、4-异噻唑基、5-异噻唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、3-吡唑基、2-苯并噁唑基、2-苯并噻唑基、2-苯并咪唑基、2-苯并呋喃基、3-苯并呋喃基、苯并异噻唑基、苯并异噁唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-异吡咯基、4-异吡咯基、5-异吡咯基、1-吡啶基、1-吡唑基、2-异吡啶基、1-嘌呤基、3-异噻唑基、4-异噻唑基和5-异噻唑基，优选吡啶基、喹啉基、吡咯基、噻吩基、噻唑基或吡啶基。这些部分中每个都可被一至二个  $C_{1-4}$  烷基、硝基、氟、氯或溴适当取代。

术语“Q”指5至10员饱和杂环部分，其含有一至二个选自氧原子、氮原子和硫原子的原子，例如，哌啶基、2-、3-或4-哌啶基、[1,4]哌嗪基、吗啉基、2-或3-吗啉基、硫代吗啉基、二氧戊环基、咪唑烷基、[1,3]氧硫杂环戊基、[1,3]噁唑烷基、吡咯烷基、丁内酯基、丁内酰胺基、琥珀酰亚胺基、戊二酰亚胺基、戊内酰胺基、2,5-二氧-[1,4]-哌嗪基、吡唑烷基、3-氧吡唑烷基、2-氧-咪唑烷基、2,4-二氧-咪唑烷基、2-氧-[1,3]-噁唑烷基、2,5-二氧-[1,3]-噁唑烷基、异噁唑烷基、3-氧-异噁唑烷基、[1,3]-噻唑烷基、2-或4-氧-[1,3]-噻唑烷基，优选丁内酰胺基、琥珀酰亚胺基、戊二酰亚胺基、戊内酰胺基、2,5-二氧-[1,4]-哌嗪基、3-氧吡唑烷基、2-氧-咪唑烷基、2,4-二氧-咪唑烷基、2-氧-[1,3]-噁唑烷基、2,5-二氧-[1,3]-噁唑烷基、3-氧-异噁唑烷基、2-或4-氧-[1,3]-噻唑烷基。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘，优选氟、氯或溴。

适当的话，可按照常规方法将本发明化合物转化为其盐。

术语“药用盐”指用于本发明化合物给药的酸加成盐，包括盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、乳酸

盐、甲磺酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、枸橼酸盐、2-羟乙基磺酸盐、富马酸盐等。这些盐可以是水合物的形式。本发明的某些化合物可形成金属如钠、钾、钙和镁盐，而这些盐包括在术语“药用盐”范围内。

本发明式 I 化合物在异羟肟酸的 $\alpha$ 位含有手性中心，于是存在两个对映异构体或二者的外消旋混合物。本发明涉及这两种对映异构体，以及这两种异构体的混合物。此外，根据取代基的不同，在任何 $R_2$ 基团中可存在其它手性中心和其它异构体，本发明包括了在这些基团中所有可能的立体异构体和几何异构体形式。

$R_1$  优选为正丁基、异丁基、1-甲基丙基、叔丁基、正戊基、3-甲基丁基、正己基、正庚基、正辛基、苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-叔丁基苯基、4-异丙基苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-氟苯基、4-三氟甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基、4-正丁氧基苯基、苄基、4-苯基苄基、2-、3-或4-氟苄基、2-、3-或4-氯苄基、2-、3-、4-溴苄基及4-乙氧基苄基。更优选 $R_1$ 是正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-异丙基苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-氟苯基、4-甲氧基苯基、4-丁氧基苯基、苄基、4-氟苄基、4-氯苄基、4-溴苄基和4-乙氧基苄基。

$R_2$  优选为甲基、1-氟基-1-苯基甲基、2-氟基乙基、2-苯乙基、2-溴-2-苯乙基、2-溴乙基、丙基、异丙基、3-氯丙基、3-溴丙基、正丁基、异丁基、3-甲基丙基、1-甲基丙基、叔丁基、正戊基、3-甲基丁基、正己基、正庚基、正辛基、正十六烷基、正十八烷基、2-丙烯基、2-丙炔基、3-丁烯基、4-戊烯基、3-丁炔基、4-戊炔基、环戊基、环己基、环己基甲基、2-环己基乙基、4-环己基丁基、二甲基氨基乙基、二甲基氨基丙基、二乙基氨基丙基、苯基氨基乙基、苯基、4-甲基苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-氟苯基、4-三氟甲基苯基、2-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-硝基苯基、4-乙氧基苯基、苄基、4-甲基苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、2-氯苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、2-甲基苄基、3-甲基苄基、



4-甲基苄基、4-乙氧基苄基、4-硝基苄基、甲基羰基、1-甲基羰基甲基、2-苯基羰基乙基、异丙基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、1,1-乙氧基羰基甲基、2,2-乙氧基羰基乙基、1,2-乙氧基羰基乙基、2-甲氧基羰基丙基、3-甲氧基羰基丙基、1-乙氧基羰基甲基、1-乙氧基羰基乙基、苯基羰基、苯基羰基甲基、吡啶基羰基甲基、吡啶基甲基、吡啶基乙基、喹啉基甲基、吡咯基甲基、吡啶基甲基、噻吩基、噻唑基、噻吩基甲基、噻吩基乙基、哌啶基甲基、哌嗪基甲基、吗啉代甲基、吗啉代乙基、吗啉代丙基、硫代吗啉代甲基、硫代吗啉代丙基、4-甲氧基苯磺酰基甲基、3-(4-甲氧基苯磺酰基)氨基丙基、3-(4-甲氧基苯磺酰基)丙基、3-羟基、氨基、3-苯氧基丙基、2-苯基乙氧基、(4-丁氧基苯磺酰基)甲基、甲基-3-(1,5,5-三甲基乙内酰脲)、甲基-3-(丁基-5,5-二甲基乙内酰脲)、(4-甲氧基苯磺酰基)甲基、(4-氯苯磺酰基)甲基、(4-溴苯磺酰基)甲基、(正丁基磺酰基)甲基、(正辛基磺酰基)甲基、3-(4-甲氧基苯磺酰基)丙基、(4-甲基苯磺酰基)甲基、(苯磺酰基)甲基、甲基-3-(1-甲基乙内酰脲)、甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)和甲基-3-(5,5-二甲基乙内酰脲)。更优选  $R_2$  是(4-甲氧基苯磺酰基)甲基、(4-氯苯磺酰基)甲基、(4-溴苯磺酰基)甲基、(正丁基磺酰基)甲基、(正辛基磺酰基)甲基、3-(4-甲氧基苯磺酰基)丙基、(4-甲基苯磺酰基)甲基、(苯磺酰基)甲基、甲基-3-(1-甲基乙内酰脲)、甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)和甲基-3-(5,5-二甲基乙内酰脲)。

本发明特别优选的化合物如下：

- (1) N-羟基 2-[(苯磺酰基)甲基]-3-苯基-丙酰胺,
- (2) N-羟基 2-[(苯磺酰基)甲基]-3-苯基-丙酰胺,
- (3) N-羟基 2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]丙酰胺,
- (4) N-羟基-2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,
- (5) N-羟基-2-[(4-氯苯磺酰基)甲基]-3-(4-氯苯磺酰基)-丙酰胺,
- (6) N-羟基-2-[(4-溴苯磺酰基)甲基]-3-(4-溴苯磺酰基)-丙酰胺,

酰胺,

(7) N-羟基-2-[(正丁基磺酰基)甲基]-3-(正丁基磺酰基)-丙

酰胺,

(8) N-羟基-2-[(正辛基磺酰基)甲基]-3-(正辛基磺酰基)-丙

酰胺,

(9) N-羟基-2-[(4-甲基苯磺酰基)甲基]-3-(4-甲基苯磺酰基)-丙酰胺,

(10) N-羟基-2-[(苯磺酰基)甲基]-3-(苯磺酰基)-丙酰胺,

(11) N-羟基-2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-5-(4-甲氧基苯磺酰基)-戊酰胺,

(12) N-羟基-2-[(正辛基磺酰基)甲基]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(13) N-羟基-2-[甲基-3-(1-甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(14) N-羟基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-丁氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(15) N-羟基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(16) N-羟基-2-[甲基-3-(5,5-二甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(17) (+)-N-羟基-2-[(正辛基磺酰基)甲基]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(18) (-)-N-羟基-2-[(正辛基磺酰基)甲基]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(19) (+)-N-羟基-2-[甲基-3-(1-甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(20) (-)-N-羟基-2-[甲基-3-(1-甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(21) (+)-N-羟基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-丁氧

基苯磺酰基)-丙酰胺,

(22) (-)-N-羟基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-丁氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(23) (+)-N-羟基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(24) (-)-N-羟基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(25) (+)-N-羟基-2-[甲基-3-(5,5-二甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺,

(26) (+)-N-羟基-2-[甲基-3-(5,5-二甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺。

本发明化合物可按照下述方法制备。

在路线 I 中,  $R_1$  和  $R_2$  限定如上。取代的丙二酸酯 2 可商购或可通过本领域技术人员熟知的方法由结构 1 容易地制备。例如, 在适当溶剂中由适当的碱制得的烯醇式结构 1 与烷基化试剂  $R_2-I$  ( $I$  是溴、氯、甲苯磺酸根、甲磺酸根、环氧化物等) 反应得到所要取代的丙二酸酯 2。见有机合成, Vol. 1, p 250 (1954); 有机合成, Vol. 3, p 495 (1955)。用一当量的适当的碱如碱金属氢氧化物在适当溶剂中在温度 0 至 30°C 将化合物 2 水解为一元酸化合物 3。在适当溶剂如吡啶、乙醇、二噁烷中, 在回流温度下, 在甲醛和吡啶的存在下, 化合物 3 转变为丙烯酸酯 4。在多数情况下, 丙烯酸酯 4 可商购。室温将硫醇 ( $H-SR_1$ ) 加到丙烯酸酯 4 中得到硫醚酯 5, 该反应可在催化量的烷氧化物存在下在醇溶剂中或在叔胺碱的存在下在氯仿中进行。所得硫醚 5 易于被氧化剂如间氯过苯甲酸 (MCPBA) 在适当溶剂如二氯甲烷中, 或用过氧化氢在溶剂乙酸中氧化为砜 6。该酯可通过本领域熟知的方法如用 6N 盐酸并回流 10 至 20 小时或用碘代三甲基甲硅烷在氯仿中水解得到游离酸 7。可通过本领域技术人员熟知的几种途径将酸 7 与羟胺盐酸盐偶合形成异羟肟酸酯 9。例如, 酸 7 可在干燥的 THF 或类似相容溶剂中被甲酸氯乙酯活化, 或被碳二亚胺缩合剂如 EDC, 含或不含 HOBT, 在 DMF 或

二氯甲烷中被活化。这两种情况下都需要叔胺。活化的酸 7 与异羟肟酸接着反应得到需要的异羟肟酸衍生物。或者, 可用上述同样的试剂将酸 7 与苄基保护的羟胺盐酸盐缩合得到保护的异羟肟酸酯 8。化合物 8 通常易于纯化, 并容易在醇溶剂中被钨催化剂氢解为游离的异羟肟酸酯。也可使用其它保护的羟胺如叔丁基羟胺, 并可通过用三氟乙酸处理得到游离的异羟肟酸酯。

制备本发明化合物的第二种方法是利用商购的丙烯酸 10, 见路线 II。用硫醇处理丙烯酸得到化合物 11。此反应可在适当的溶剂如二噁烷中回流用吡啶作催化剂完成。见 *Annalen*, Vol. 564, pp 73-78 (1949)。此方法的变化形式见路线 III, 其中  $\alpha$ -溴代甲基丙烯酸 12 与两摩尔的硫醇反应得到二硫醚 13。用间氯过苯甲酸或过量的过氧化氢将所得硫醚氧化分别得到路线 II 中的化合物 7 和路线 III 中的化合物 14。剩下的合成步骤得到产物 9 和 15, 该步骤类似于路线 I 中的步骤。

路线 IV、V 和 VI 描述了特别适于制备  $R_2$  基团含杂原子的式 I 化合物的方法。在路线 IV 中, 取代基  $R_4$  定义如上。结构 16 中的基团 I 是溴、氯, 甲苯磺酸根、甲磺酸根或环氧化物, 按照本领域熟知的方法其可被试剂  $R_4-X-H$  置换 ( $X$  可以是 O、 $NR_7$ 、S 等)。剩下的步骤得到化合物 18, 该步骤与路线 I 中的步骤相似。

在路线 V 中, 适当保护的半胱氨酸(结构 19 中 P 是保护基)可转化为相应的硫醇 20。除去保护基后,  $R_7$  基团(定义如上)可引入氮原子如结构 23 所示。路线 V 中给出的方法在 *Synthesis Communication*, Vol. 16, p. 565 (1986) 中进行了更详细的讨论。此方法可制备外消旋混合物或单一对映异构体。按照上述总方法但以富含对映异构体的异构体起始, 可得到所需单一对映异构体的 R 或 S 异构体。

在路线 VI 中, 结构 12 先与一当量的硫醇或亚磺酸盐在适当溶剂如甲苯中, 在适当碱如碳酸氢钠或三乙胺的存在下或不存在下, 于室温或回流温度下反应分别得到化合物 25 或 26。用氧化剂如间氯过苯甲酸在适当溶剂如二氯甲烷中在 0°C 完成 25 向 26 的转化。中间体 26

与 W 的阴离子或共轭酸(其中 W 是通过杂原子如氧原子、氮原子或硫原子连接的基团)在溶剂如甲苯或二甲基甲酰胺中反应,该反应在碱催化剂如碳酸氢钠或三乙胺的存在下或不存在下,优选于回流温度下得到中间体 7,其中  $R_2$  可以是  $-\text{CH}_2-\text{XR}_4$ 、 $-\text{CH}_2\text{-het}$  或  $-\text{CH}_2\text{-Q}$ 。剩下的步骤得到最终异羟肟酸产物 9,该步骤类似于路线 I。

除路线 IV、V 和 VI 外,  $R_2$  基团含杂原子的式 I 化合物也可按照路线 II 通过使用结构 12 制备。在此方法中,  $\alpha$ -溴代甲基丙烯酸 12 与一当量的 W 的阴离子或共轭酸反应得到丙烯酸 10,其中  $R_2$  可以是  $-\text{CH}_2\text{-W}$ (其中 W 定义如上)。剩下的步骤得到最终异羟肟酸产物 9,该步骤类似于路线 II 中的步骤。当 W 是硫醇或硫醇盐时,在  $R_2$  中含有的硫原子可被氧化为亚砷或砷,例如,得到不对称的二磺酰基异羟肟酸。

路线 I、II、IV 和 VI 中,通过非手性或外消旋中间体进行反应时,最终产物的纯对映异构体的获得可通过手性色谱或通过经典衍生方法如中间体 7 手性盐的形成拆分 5-9 或 11 中间体。

本发明的药物组合物可通过将本发明的式 I 化合物与固体或液体药用载体混和,并选择性地与标准和常规技术中使用的药用辅剂和赋形剂混和制备。固体形式的组合物包括散剂、片剂、分散性颗粒、胶囊和栓剂。固体载体可以是至少一种物质,它也可作为稀释剂、矫味剂、助溶剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂、片剂崩解剂和包囊剂。惰性固体载体包括碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、蔗糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、纤维素材料、低熔点蜡、可可油等。液体形式的组合物包括溶液剂、悬液剂和乳剂。例如,可将本发明化合物溶解于水、水-丙二醇和水-聚乙二醇系统中制备溶液剂,其中选择性含有常规着色剂、矫味剂、稳定剂和增稠剂。

该药物组合物通过常规技术制备。优选组合物为含有效量的活性组分,即本发明式 I 化合物的单剂量形式。

组合物或其单剂量形式中活性组分即本发明式 I 化合物的量,可根据特定的使用方法、特定化合物的活性及所需浓度大范围变化或调整。一般来说,活性组分占组合物重量的 0.5%至 90%。

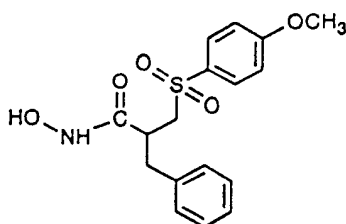
在患有或易于患有与结缔组织退化有关疾病的患者的治疗应用中，或抑制来自基质金属蛋白酶家族的多种酶，如胶原酶、溶基质素及明胶酶时，该化合物或其组合物可口服、非肠道和/或局部给药，其剂量得到并维持某一浓度，即进行治疗的患者中活性组分的量或血药浓度，该浓度可有效抑制这些酶。总之，活性化合物的有效量为约 0.1 至约 100mg/kg。应理解该剂量可根据患者的需要、所治疗的结缔组织退化的严重程度及所使用的特定化合物而变化。也应理解开始的给药剂量可增加到给药量上限以上，以便快速得到需要的血药浓度，或者开始剂量可比最佳剂量小而日剂量可根据特定情况在治疗期间内逐渐增加。如果需要，日剂量还可分成多剂量给药，例如每天 2 至 4 次。

本发明化合物抑制来自家族金属蛋白酶家族的多种酶，主要是溶基质素和明胶酶，因此可用于治疗基质金属内切蛋白酶疾病如骨关节炎、类风湿性关节炎、脓毒性关节炎、骨质减少如骨质疏松、肿瘤转移(侵入和生长)、牙周炎、齿龈炎、角膜溃疡、皮肤溃疡、胃溃疡，以及其它与结缔组织退化有关的疾病。这些疾病和病症是熟知的并可由普通医生容易地诊断。

非肠道给药药物组合物一般含式 I 化合物的药用剂量，该化合物以可溶性盐(酸加成盐或碱加成盐)溶解于药用液体载体如注射用水和适当的 pH 为 3.5-6 的缓冲等渗溶液中。适宜的缓冲剂包括，例如，原磷酸三钠、碳酸氢钠、枸橼酸钠、N-甲基葡糖胺、L(+)-赖氨酸和 L(+)-精氨酸等。式 I 的化合物一般溶解于载体中，其溶解量足以提供药用注射浓度，该浓度为约 1mg/ml 至约 400mg/ml。使用所得液体药物组合物以上述抑制的有效剂量给药。本发明的式 I 化合物以固体或液体剂型口服是有利的。

下列实施例将会更好地理解本发明化合物及其制剂，这些实施例只是说明而不是对本发明范围的限制。

实施例 1 N-羧基 2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-3-苯基-丙酰胺的制备



### 步骤1 苄基丙二酸单乙酯的制备

将在 25ml 乙醇中的苄基丙二酸二乙酯(10g, 40mmol)冷却至 0℃。在 50 分钟内滴加溶解于 25ml 乙醇中的氢氧化钾(2.5g, 40mmol)。移去冷水浴并将此混和物再搅拌 1 小时。真空蒸发减少溶剂的量, 并将此残余溶液倒入碳酸氢钠水溶液中并用乙酸乙酯萃取两次。用 10% HCl 水溶液酸化水相并用乙酸乙酯萃取两次。有机相干燥, 并用盐水萃取, 从无水硫酸钠中过滤, 并真空浓缩, 得到 8.08g 标题化合物, 为无色油状物。

### 步骤2 2-苄基-2-丙烯酸乙酯的制备

在氮气氛下, 将苄基丙二酸单乙酯(8.0g, 36mmol)、7ml 吡啶、0.36ml(3.6mmol)哌啶和 1.06g(35mmol)聚甲醛回流 1.5 小时, 在油浴中保持 130℃。冷却 0.5 小时后, 在 100ml 水和 100ml 己烷之间萃取。用 50ml 己烷再萃取水相。用 10% HCl 水溶液、水、1M 碳酸氢钠和盐水洗涤有机相。用无水硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到 5.8g 标题化合物, 为无色油状物。

### 步骤3 2-[(4-甲氧基苯磺基)甲基]-3-苄基-丙烯酸乙酯的制备

在冰浴中搅拌下冷却存在于 1ml 乙醇中的 4-甲氧基苯磺醇(0.6ml, 4.7mmol)。加入乙醇钠的乙醇溶液 0.13ml(0.34mmol)。15 分钟后, 在约 2 分钟内滴加存在于 1ml 乙醇中的 1.0g(5.3mmol) 2-苄基-2-丙烯酸乙酯。移去冰浴并将此反应混和物搅拌 17 小时。真空蒸发此混和物并在乙酸乙酯和 5% HCl 水溶液之间萃取。浓缩有机相并用硅胶进行色谱纯化, 用己烷:丙酮(98:2)洗脱得到 1.04g 标题化合物,

为无色油状物。

步骤 4 2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-3-苯基-丙酸乙酯的制备  
将 2-[(4-甲氧基苯磺基)甲基]-3-苯基-丙酸乙酯 (1.51g, 4.6mmol) 的 50ml 二氯甲烷溶液在冰浴中冷却, 5 分钟内分批向其中加入 2.17g (10mmol) 固体 MCPBA。移去冰浴, 将此混和物室温搅拌过夜。将此混悬液过滤并用二氯甲烷洗涤固体。用三批 1M 碳酸氢钠溶液萃取有机相, 通过用盐水萃取, 用无水硫酸钠过滤来干燥, 然后浓缩。在硅胶上进行色谱纯化, 用二氯甲烷:丙酮 (99:1) 洗脱, 得到 1.31g 标题化合物, 为无色油状物。

步骤 5 2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-3-苯基-丙酸的制备

将 0.56g (1.5mmol) 2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-3-苯基-丙酸乙酯和 8ml 6N 盐酸的混和物在 115℃ 加热 17 小时。将此混和物转移至冰水中并用乙酸乙酯萃取两次。用三批 50ml 15% 碳酸氢钠水溶液萃取有机相。将此碳酸氢钠溶液倒在冰上并用浓盐酸酸化。用三批 50ml 乙酸乙酯萃取此酸化的含水混和物并将合并的有机萃取物真空浓缩得到 0.45g 标题化合物, 为白色固体。

步骤 6 N-苄氧基-2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-3-苯基-丙酰胺的制备

在氮气氛下, 将在干燥的 THF 中的 2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-3-苯基-丙酸 (1.05g, 3.14mmol) 和 0.69ml (6.3mmol) NMM 溶液在冰浴中冷却。在 5 分钟内滴加存在于 7ml THF 中的氯甲酸乙酯 (0.33ml, 3.5mmol)。在 0℃ 将此混悬液搅拌 10 分钟, 之后分几批引入 O-苄基羟基胺盐酸盐 (0.64g, 4mmol) 和 NMM (0.44ml, 4mmol) 在 7ml THF 中形成的浆状物。将此混和物搅拌 10 分钟并在 10℃ 放置过夜。在 0.5 小时内将此混和物加温至室温, 然后在乙酸乙酯和 10% HCl 水溶液中分配。用水、三批 1M 碳酸氢钠和盐水洗涤有机相。用无水硫酸钠干燥、浓缩并在硅胶上用 40% -50% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱进行色谱纯化。得到 1.26g 标题化合物, 为无色油状物。

步骤 7 N-羟基-2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-3-苯基-丙酰胺

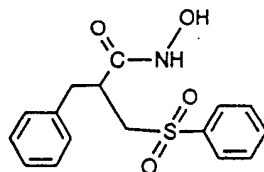


### 的制备

将 N-苄氧基-2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-3-苯基-丙酰胺 (1.25g, 2.85mmol) 溶解于 45ml 乙醇中。向其中加入 0.36g 在碳上的氢氧化钯 (Pearlman 氏催化剂), 并在 15psi 氢气下将此混悬液置于振荡器上 2.25 小时。滤出催化剂, 用乙醇洗涤, 并真空浓缩此乙醇溶液, 由二氯甲烷中蒸发后得到 0.875g 标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  10.6, 8.8, 7.67, 7.17-7.22, 7.03-7.1, 3.85, 3.55, 3.02, 2.76-2.79, 2.62;  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO)  $\delta$  168.7, 164.1, 138.5, 131.3, 130.7, 129.7, 129.1, 127.3, 115.4, 56.5, 56.5, 38.3, 37.3;  
MS (EI)  $m/z$  349, 317, 288, 214, 171, 155, 145, 117, 107, 91.

### 实施例 2 N-羟基 2-[(苯磺酰基)甲基]-3-苯基-丙酰胺的制备

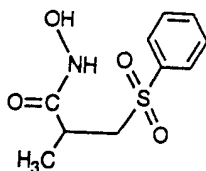


按照实施例 1 (步骤 3 至 7) 给出的总方法, 只是在步骤 3 中由噻吩开始, 并对反应作非实质性变化, 得到标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  10.6, 8.8, 7.73, 7.58, 7.17, 7.02, 3.60, 3.07, 2.81-2.7, 2.65-2.60;  
 $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO)  $\delta$  168.2, 139.4, 138.1, 134.3, 129.9, 129.3, 128.8, 128.0, 126.9, 60.2, 55.8, 38.4;  
IR (mull)  $\text{cm}^{-1}$  3346, 2925, 1633, 1525, 1450, 1284, 1139;  
MS (EI)  $m/z$  319, 287, 184, 164, 145, 125, 117, 91.

理论值:  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$ : C, 60.17; H, 5.36; N, 4.39; S, 10.04; 实测值: C, 60.04; H, 5.46; N, 4.28; S, 9.88.

### 实施例 3 N-羟基 2-[(苯磺酰基)甲基]丙酰胺的制备



### 步骤1 2-[(苯磺酰基)甲基]丙酸的制备

将存在于10ml二氯甲烷中的1mmol 2-[(苯磺酰基)甲基]丙酸用冰浴冷却,向其中分几批加入0.5g(2.3mmol)固体MCPBA。将此反应混合物在室温搅拌6小时,并冷藏过夜。将此混悬液过滤,并将滤液浓缩并在硅胶上进行色谱纯化,以25%乙酸乙酯和0.5%乙酸的己烷溶液、接着用50%乙酸乙酯的己烷溶液、2.5%乙酸的己烷溶液洗脱。将溶剂蒸发得到0.225g标题化合物,为白色固体。

### 步骤2 N-羟基 2-[(苯磺酰基)甲基]丙酰胺的制备

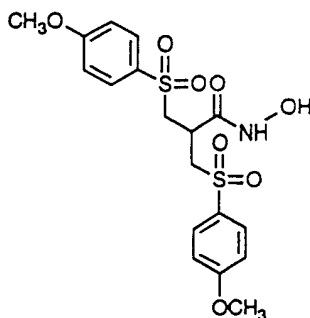
按照实施例1(步骤6-7)的方法,但是在步骤6中以2-[(苯磺酰基)甲基]丙酸开始,并对反应作非实质性变化,得到标题化合物,为白色固体。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  10.6, 8.8, 7.87, 7.74, 7.64, 3.53, 3.27, 2.58, 1.05;

$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO)  $\delta$  170.0, 139.8, 134.4, 129.9, 128.0, 57.6, 32.3, 19.0;

MS (EI)  $m/z$  243, 211, 141, 125, 77.

实施例4 N-羟基-2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺的制备



### 步骤 1 2-(4-甲氧基苯磺基甲基)-3-(4-甲氧基苯磺基)-丙酸的制备

室温向搅拌的 2-溴甲基丙烯酸 (10g, 60mmol) 的 125ml 甲苯混和物中加入碳酸氢钠 (15g, 180mmol) 和 4-甲氧基苯磺醇 (16.5ml, 140mmol) 并将此混和物回流过夜。将此混和物在碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间分配, 用浓盐酸将水相酸化至 pH 为 2, 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相真空浓缩得到标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  12.1, 7.25, 6.85, 3.74, 3.05, 2.50;

$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO)  $\delta$  174.60, 159.59, 134.05, 125.57, 115.66, 55.93, 55.63, 45.38, 36.93.

### 步骤 2 2-(4-甲氧基苯磺酰基甲基)-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酸的制备

将搅拌的 2-(4-甲氧基苯磺基甲基)-3-(4-甲氧基苯磺基)-丙酸 (18.5g, 5mmol) 在二氯甲烷 (250ml) 中的混和物在干冰/丙酮浴中冷却并在约 30 分钟内以小批量加入间氯过苯甲酸 (MCPBA) (54.5g, 213mmol)。室温搅拌 2 天并放置 1 天后, 此混和物在硅胶 60 (230-400 目) 上抽真空过滤并用氯仿, 然后用氯仿/甲醇/乙酸 (89:10:1) 洗脱。浓缩滤液并用己烷研磨得到标题化合物, 为白色固体。

m.p. 174-5°C;

MS (FAB)  $m/z$  430, 429, 239, 171, 109, 107, 103, 89, 61;

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  7.66, 7.12, 3.86, 3.57, 2.69;

$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO)  $\delta$  171.57, 163.97, 130.61, 130.12, 115.13, 56.28, 55.84, 30.04.

### 步骤 3 N-苄氧基-2-(4-甲氧基苯磺酰基甲基)-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺的制备

将 2-(4-甲氧基苯磺酰基甲基)-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酸 (5.0g, 12mmol) 的四氢呋喃 (30ml)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (4.3g, 23mmol)、苄基羟胺盐酸盐 (2.3g, 14mmol) 和蒸馏水 (30ml) 溶液的混和物搅拌过夜。将此混和物过滤得到白色沉淀, 将此沉淀溶解于氯仿 (200ml) 中并过滤。用盐水 (100ml) 萃取滤液

并真空浓缩有机相，得到 N-苄氧基-2-(4-甲氧基苯磺酰基甲基)-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺 (2.24g, 36%)。将过夜反应的起初滤液转移至乙酸乙酯中并用 10% 盐酸、水、碳酸氢钠水溶液和盐水萃取，并真空浓缩也得到标题化合物，为白色固体。

m.p. 151° C (分解).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  11.5, 7.70, 7.37, 7.13, 4.69, 3.86, 3.50, 2.80;

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO)  $\delta$  166.68, 164.31, 136.72, 130.96, 130.93, 129.65, 129.09, 115.51, 77.56, 56.65, 56.34, 55.72, 34.00.

步骤 4 N-羟基-2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺的制备

将 N-苄氧基-2-(4-甲氧基苯磺酰基甲基)-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺 (5.0g, 9.4mmol)、Pearlman 氏催化剂 (0.9g) 和乙醇 (50ml) 的混和物在氢气 (20psig) 中室温搅拌过夜。通过硅藻土板将此反应混和物过滤并用甲醇然后用氯仿/甲醇 (9:1) 将此可溶性固体溶解。真空浓缩合并的滤液得到 N-羟基-2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺，为白色固体。

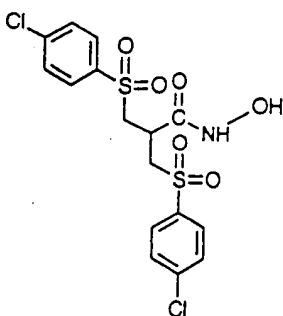
m.p. 173.5-4.5° C;

IR (mull) 3292, 1640, 1597, 1579, 1500, 1320, 1313, 1304, 1294, 1282, 1266, 1145, 1089, 1023, 838  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  10.9, 8.9, 7.69, 7.12, 3.87, 3.48, 2.82;

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO)  $\delta$  166.13, 163.93, 130.55, 130.20, 115.15, 55.24, 55.97, 33.47.

实施例 5 N-羟基-2-[(4-氯苯磺酰基)甲基]-3-(4-氯苯磺酰基)-丙酰胺的制备



步骤 1 2-(4-氯苯磺酰基甲基)-3-(4-氯苯磺酰基)-丙酸的制备  
按照实施例 4(步骤 1 和 2)给出的总方法,只是在步骤 1 中由 4-氯噻吩开始,并对反应作非实质性变化,得到标题化合物,为白色固体。

m.p. 197° C (分解);

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  7.77, 7.67, 3.74, 3.54, 2.58;

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO)  $\delta$  171.24, 139.38, 138.34, 130.26, 129.91, 56.66, 37.59.

步骤 2 N-羟基-2-[(4-氯苯磺酰基)甲基]-3-(4-氯苯磺酰基)-丙酰胺的制备

2-(4-氯苯磺酰基甲基)-3-(4-氯苯磺酰基)-丙酸 (0.52g, 1.1mmol)、1-羟基苯并三唑水合物 (0.16g, 1.2mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (0.25g, 1.3mmol) 和羟基胺盐酸盐 (0.083g, 1.2mmol) 的混和物在冰浴中搅拌 20 分钟,并加入在二甲基甲酰胺 (10ml) 中的 4-甲基吗啉 (0.28ml, 2.5mmol)。室温搅拌过夜后,在乙酸乙酯和 10% HCl 水溶液之间分配此混和物。再用含水酸、碳酸氢钠水溶液、盐水进一步萃取有机相,用无水硫酸钠干燥,真空浓缩。将此浓缩物在硅胶 (230-400 目) 上用氯仿/丙酮/乙酸 (79/20/1) 洗脱进行色谱纯化,真空浓缩此洗脱液,得到标题化合物,为白色固体。

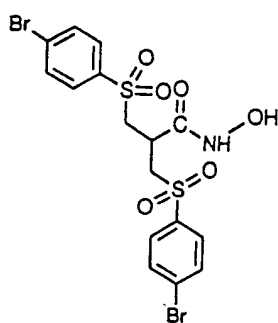
m.p. 196-7.5° C;

MS (FAB)  $m/z$  452, 439, 437, 278, 243, 161, 159, 111;

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  10.8, 8.93, 7.78, 7.70, 3.59, 2.77;

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO)  $\delta$  165.72, 140.09, 138.08, 130.66, 130.48, 56.01, 33.67.

实施例 6 N-羟基-2-[(4-溴苯磺酰基)甲基]-3-(4-溴苯磺酰基)-丙酰胺的制备



按照实施例 5(步骤 1 和 2)给出的总方法,只是在步骤 1 中由 4-溴噻吩开始,并对反应作非实质性变化,得到标题化合物,为白色固体。

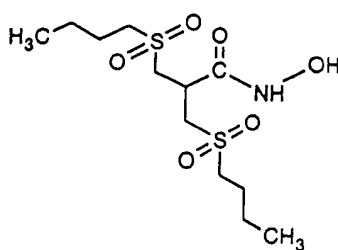
m.p. 187° C 分解 ;

MS (FAB) m/z 469, 421, 291, 245, 71, 69, 57, 55, 43, 41;

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  10.9, 8.96, 7.85, 7.70, 3.61, 2.79;

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO)  $\delta$  165.75, 138.55, 133.42, 130.67, 129.25, 56.01, 33.65.

实施例 7 N-羟基-2-[(正丁基磺酰基)甲基]-3-(正丁基磺酰基)-丙酰胺的制备



步骤 1 2-[(正丁基磺基)甲基]-3-(正丁基磺基)-丙酸乙酯的制备

室温将 4-溴甲基丙烯酸乙酯(1.0g, 6.0mmol)、正丁基硫醇(1.4ml, 13mmol)、碳酸钾(1.7g, 13mmol)在无水乙醇(25ml)中的混和物搅拌过夜。将此混和物转移至乙酸乙酯中,并用 10% 盐酸萃取,真空浓缩得到标题化合物,为清澈、无色油状物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  4.07, 2.72, 2.47, 1.47, 1.36, 1.18, 0.86;

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO)  $\delta$  173.08, 60.65, 46.36, 32.89, 31.61, 21.72, 14.52, 13.90.

步骤 2 2-[(正丁基磺酰基)甲基]-3-(正丁基磺酰基)-丙酸乙酯的制备

将 2-[(正丁基磺酰基)甲基]-3-(正丁基磺酰基)-丙酸乙酯 (1.0g, 3.4mmol) 在二氯甲烷 (30ml) 中的搅拌的混和物冷却后, 加入间氯过苯甲酸 (3.0g, 14mmol) 并将此混和物室温搅拌过夜。过滤此混和物并真空浓缩滤液得到 2-[(正丁基磺酰基)甲基]-3-(正丁基磺酰基)-丙酸乙酯, 为清澈的、无色油状物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  4.10, 3.51, 3.38, 3.14, 1.63, 1.39, 1.18, 0.85;

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO)  $\delta$  170.99, 61.79, 52.82, 52.53, 34.20, 23.72, 21.40, 14.22, 13.89.

步骤 3 2-[(正丁基磺酰基)甲基]-3-(正丁基磺酰基)-丙酸的制备

将 2-[(正丁基磺酰基)甲基]-3-(正丁基磺酰基)-丙酸乙酯 (1.0g, 3.0mmol) 在 6N 盐酸 (20ml) 中的混和物回流过夜。将此混和物转移至蒸馏水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物真空浓缩得到标题化合物, 为清澈的、无色油状物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  3.50, 3.30, 3.14, 1.62, 1.37, 0.87;

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO)  $\delta$  172.33, 52.88, 52.48, 34.49, 23.75, 21.41, 13.88.

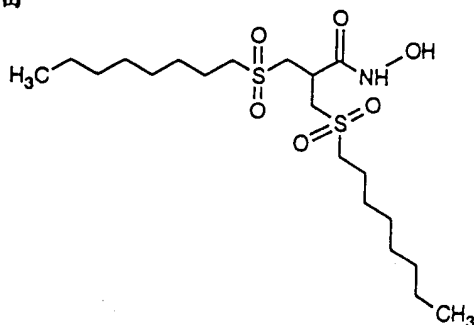
步骤 4 N-羧基-2-[(正丁基磺酰基)甲基]-3-(正丁基磺酰基)-丙酰胺的制备

按照实施例 4 (步骤 3 和 4) 给出的总方法, 只是在步骤 3 中由 2-[(正丁基磺酰基)甲基]-3-(正丁基磺酰基)-丙酸开始, 并对反应作非实质性变化, 得到标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  10.9, 9.0, 3.37, 3.15, 3.09, 1.63, 1.38, 0.88;

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO)  $\delta$  166.52, 52.93, 52.55, 32.58, 23.73, 21.43, 13.90.

实施例 8 N-羟基-2-[(正辛基磺酰基)甲基]-3-(正辛基磺酰基)-丙酰胺的制备



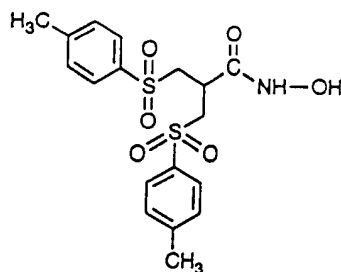
按照实施例 7(步骤 1 至 4)给出的总方法,只是在步骤 1 中由正辛基硫醇开始,并对反应作非实质性变化,得到标题化合物,为白色固体。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  10.9, 9.05, 3.40, 3.08, 1.61, 1.32, 1.23, 0.84;

MS (FAB)  $m/z$  456, 440, 245, 133, 71, 69, 57, 55, 43, 41;

$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO)  $\delta$  166.53, 52.92, 52.77, 32.60, 31.64, 28.90, 28.87, 28.14, 22.51, 21.71, 14.40.

实施例 9 N-羟基-2-[(4-甲基苯磺酰基)甲基]-3-(4-甲基苯磺酰基)-丙酰胺的制备



步骤 1 2-[(4-甲基苯磺酰基)甲基]-3-(4-甲基苯磺酰基)-丙酰胺的制备

将 2-溴甲基丙烯酸(2.0g, 12mmol)、对甲苯亚磺酸钠一水合物(6.4g, 27mmol)和碳酸氢钠(1.0g, 12mmol)在甲苯(50ml)中的混和物



回流过夜。将此混和物转移至乙酸乙酯中并用 10% 盐酸萃取。将有机相真空浓缩并用己烷研磨得到标题化合物，为白色固体。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  7.66, 7.41, 3.47, 2.82, 2.69;

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO)  $\delta$  171.46, 145.33, 135.72, 130.44, 128.29, 55.47, 36.15, 21.60.

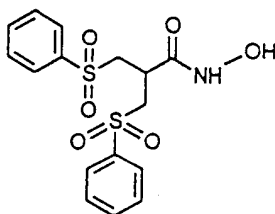
步骤 2 N-羟基-2-[(4-甲基苯磺酰基)甲基]-3-(4-甲基苯磺酰基)-丙酰胺的制备

向在冰浴中冷却的 N-甲基-2-吡咯烷酮 (20ml) 中，加入 2-[(4-甲基苯磺酰基)甲基]-3-(4-甲基苯磺酰基)-丙酸 (4.4g, 11mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (4.2g, 22mmol) 和羟基胺盐酸盐 (1.5g, 22mmol)。室温搅拌过夜后，将此混和物转移至乙酸乙酯中并用 10% 盐酸、蒸馏水、碳酸氢钠水溶液、盐水萃取，用无水硫酸钠干燥。真空浓缩有机相并用己烷研磨得到标题化合物，为白色固体。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  10.9, 8.9, 7.62, 7.41, 3.47, 2.82, 2.42;

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO)  $\delta$  165.94, 145.12, 136.19, 130.42, 128.37, 55.87, 33.34, 21.61.

实施例 10 N-羟基-2-[(苯磺酰基)甲基]-3-(苯磺酰基)-丙酰胺的制备



按照实施例 9 给出的总方法，只是在步骤 1 中由苯亚磺酸钠 (2.5g, 15mmol) 开始，并对反应作非实质性变化，得到标题化合物，为白色固体。

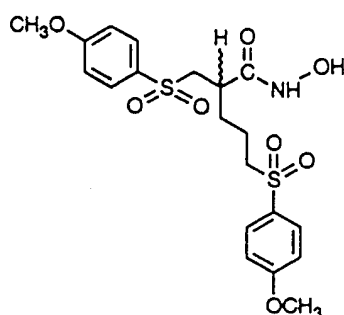
实测值: C, 50.06; H, 4.56; N, 3.7; S, 16.44;

MS (FAB)  $m/z$  386, 385, 384, 383, 351, 279, 242, 209, 149, 125;

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  10.9, 8.9, 7.75, 7.66, 3.53, 2.86;

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO)  $\delta$  165.83, 139.03, 134.62, 130.02, 128.21, 55.77, 33.19.

### 实施例 11 N-羟基-2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-5-(4-甲氧基苯磺酰基)-戊酰胺的制备



#### 步骤 1 3-(4-甲氧基苯磺基)-丙基丙二酸二乙酯的制备

向搅拌的 3-氯丙基丙二酸二乙酯 (2.1g, 8.6mmol) 的二甲基甲酰胺 (20ml) 混和物中加入存在于二甲基甲酰胺 (20ml) 中的 4-甲氧基苯磺醇 (1.2ml, 9.5mmol) 和碳酸氢钠 (0.72g, 8.6mmol)。室温搅拌过夜后, 将此混和物转移至乙酸乙酯中, 并用 10% 盐酸、蒸馏水、碳酸氢钠水溶液、盐萃取, 并真空浓缩。用己烷研磨此浓缩物, 用蒸馏水萃取, 真空浓缩, 并在硅胶上用二氯甲烷/己烷 (9/1) 洗脱进行色谱纯化得到标题化合物, 为清澈、无色油状物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  7.29, 6.89, 4.08, 3.73, 3.45, 2.83, 1.85, 1.49, 1.14;

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO)  $\delta$  169.66, 159.19, 133.05, 126.51, 115.52, 61.66, 55.99, 51.48, 34.65, 28.00, 27.01, 14.70.

#### 步骤 2 3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙基丙二酸二乙酯的制备

将搅拌的 3-(4-甲氧基苯磺基)-丙基丙二酸二乙酯 (2.4g, 7.0mmol) 在氯仿 (150ml) 中的混和物冷却并以小批量加入间氯过苯甲酸 (3.3g, 15mmol)。室温搅拌过夜后, 将此混和物转移至氯仿/甲醇 (9/1) 并用碳酸氢钠水溶液、盐水萃取, 并真空浓缩。将此浓缩物在硅

胶上用氯仿/甲醇(99.5/0.5)洗脱进行色谱纯化,并将此洗脱液真空浓缩得到标题化合物,为清澈、无色油状物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  7.77, 7.14, 4.06, 3.84, 3.49, 3.26, 1.79, 1.51, 1.11;

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO)  $\delta$  169.16, 163.67, 130.92, 115.04, 61.36, 56.23, 54.84, 50.90, 27.03, 20.69, 14.32.

### 步骤3 3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙基丙二酸单乙酯的制备

向搅拌的 3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙基丙二酸二乙酯(2.0g, 5.4mmol)在无水乙醇(50ml)的混和物中加入于无水乙醇中的氢氧化钾(0.41g, 5.9mmol)。室温搅拌过夜后,将此混和物在氯仿/甲醇(9/1)和氢氧化钠水溶液之间分配。用浓盐酸将水相酸化,用氯仿/甲醇(9/1)萃取,并真空将有机萃取物浓缩得到标题化合物,为清澈的、无色油状物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  7.18, 7.15, 4.06, 3.85, 3.36, 3.27, 1.80, 1.54, 1.13;

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO)  $\delta$  170.97, 169.99, 164.03, 131.32, 130.73, 61.54, 56.60, 55.33, 51.57, 27.53, 21.17, 14.73.

### 步骤4 2-[(4-甲氧基苯磺酰基)丙基]-2-丙酸乙酯的制备

将 3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙基丙二酸单乙酯(1.1g, 3.2mmol)、聚甲醛(0.11g, 3.5mmol)、吡啶(0.03ml, 0.32mmol)和吡啶(20ml)的混和物回流3小时。将此混和物转移至乙酸乙酯中并用10%盐酸水溶液、蒸馏水、碳酸氢钠水溶液、盐水萃取,并真空浓缩有机相得到标题化合物,为清澈、无色油状物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  7.79, 7.15, 6.05, 5.59, 4.09, 3.84, 3.21, 2.29, 1.67, 1.16;

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO)  $\delta$  166.80, 164.05, 139.74, 131.30, 130.78, 126.72, 115.44, 61.17, 56.61, 55.23, 30.45, 22.33, 14.80.

### 步骤5 2-[(4-甲氧基苯磺基)甲基]-5-(4-甲氧基苯磺酰基)-戊酸乙酯的制备

将搅拌的 4-甲氧基苯磺醇(0.30ml, 2.2mmol)在无水乙醇(1ml)中的混和物在冰浴中冷却,向其中加入乙醇钠溶液(0.2ml,

0.22mmol), 15 分钟后, 加入于无水乙醇 (2ml) 中的 2-[(4-甲氧基苯磺酰基)丙基]-2-丙酸乙酯 (0.70g, 2.2mmol)。室温搅拌过夜后, 将此混合物转移至乙酸乙酯中并用 10% 盐酸水溶液、蒸馏水、碳酸氢钠水溶液、盐水萃取, 并用无水硫酸钠干燥, 并真空浓缩。用己烷研磨此浓缩物并用氯仿萃取过滤的固体并真空浓缩得到标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  7.76, 7.31, 7.14, 6.86, 3.96, 3.83, 3.72, 3.16, 2.90, 2.40, 1.58, 1.44, 1.08;

$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO)  $\delta$  173.70, 163.70, 159.18, 133.49, 130.87, 125.42, 115.23, 115.04, 60.56, 56.23, 55.66, 55.00, 45.05, 37.08, 29.88, 20.81, 14.48.

步骤 6 2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-5-(4-甲氧基苯磺酰基)-戊酸乙酯的制备

将搅拌的 2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-5-(4-甲氧基苯磺酰基)-戊酸乙酯 (0.8g, 1.8mmol) 在氯仿 (50ml) 中的混合物在冰浴中冷却, 向其中加入间氯过苯甲酸 (0.81g, 3.7mmol)。室温搅拌过夜后, 将此混合物转移至乙酸乙酯中, 用碳酸氢钠水溶液和盐水萃取。将此有机相真空浓缩, 用己烷研磨, 并将滤出的固体溶解于氯仿中。然后用碳酸氢钠水溶液和盐水萃取此氯仿混合物并将此有机相真空浓缩得到标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  7.75, 7.15, 3.89, 3.85, 3.50, 3.39, 3.16, 2.59, 1.57, 1.42, 1.57, 1.41, 1.08;

$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO)  $\delta$  172.94, 164.27, 164.06, 131.21, 130.95, 130.73, 115.46, 61.37, 57.29, 56.66, 56.62, 55.17, 30.78, 20.81, 14.65.

步骤 7 2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-5-(4-甲氧基苯磺酰基)-戊酸的制备

将 2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-5-(4-甲氧基苯磺酰基)-戊酸乙酯 (0.70g, 1.4mmol) 的 6N 盐酸 (20ml) 混合物回流过夜。将此混合物转移至乙酸乙酯中, 用碳酸氢钠水溶液萃取。用浓盐酸将合并的水相酸化并用乙酸乙酯萃取。将此有机萃取物真空浓缩得到标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  12.5, 7.77, 7.14, 3.85, 3.50, 3.32, 3.16, 2.49, 1.57, 1.45;

$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO)  $\delta$  174.41, 164.20, 164.03, 131.29, 131.17, 130.90, 130.67, 115.45, 80.03, 57.24, 56.62, 55.28, 30.68, 20.73.

步骤 8 N-苄氧基-2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-5-(4-甲氧基苯磺酰基)-戊酰胺的制备

将 2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-5-(4-甲氧基苯磺酰基)-戊酸 (0.5g, 1.1mmol)、苄基羟胺盐酸盐 (0.21g, 1.3mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (0.42g, 2.2mmol) 和四氢呋喃/水 (1/1, 10ml) 的混和物室温搅拌过夜。将此混和物转移至乙酸乙酯中, 用 10% 盐酸水溶液、蒸馏水、碳酸氢钠水溶液和盐水萃取。真空浓缩此有机相得到标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  11.2, 7.76, 7.37, 7.12, 4.60, 3.84, 3.78, 3.50, 3.22, 3.10, 2.39, 1.48, 1.35.

步骤 9 N-羟基-2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-5-(4-甲氧基苯磺酰基)-戊酰胺的制备

将 N-苄氧基-2-[(4-甲氧基苯磺酰基)甲基]-5-(4-甲氧基苯磺酰基)-戊酰胺 (0.3g, 0.5mmol)、Pearlman 氏催化剂和无水乙醇在氢气 (15psig) 中室温搅拌过夜。将此混和物过滤并真空浓缩滤液。将此浓缩物在硅胶上用氯仿/乙酸乙酯/甲醇/乙酸 (50/40/10/1) 洗脱进行色谱纯化, 并真空浓缩此洗脱液得到标题化合物, 为白色固体。

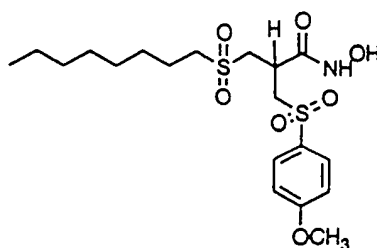
IR (mull) 1667, 1596, 1578, 1499, 1317, 1294, 1263, 1141, 1089, 1024, 837,  $\text{cm}^{-1}$ ;

MS (FAB)  $m/z$  473, 472, 391, 371, 149, 129, 71, 57, 55, 43;

比旋度  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 0$ ;

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  10.5, 8.8, 7.76, 7.14, 3.86, 3.42, 3.18, 2.3, 1.46.

实施例 12 N-羟基-2-[(正辛基磺酰基)甲基]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺的制备



### 步骤 1 2-[(正辛基硫基)甲基]-2-丙烯酸制备

将 2-溴甲基丙烯酸 (1.0g, 6.0mmol)、正辛基硫醇 (1.2ml, 6.6mmol) 和二甲基甲酰胺 (10ml) 的混和物回流过夜。将此混和物转移至乙酸乙酯中并用 10% 盐酸水溶液和蒸馏水萃取。真空浓缩此有机相得到标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  6.00, 5.60, 3.27, 2.37, 1.46, 1.28, 1.22, 0.84;

$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO)  $\delta$  167.62, 138.23, 125.42, 32.28, 31.69, 31.07, 29.15, 29.06, 29.02, 28.70, 22.53, 14.37.

### 步骤 2 2-[(正辛硫基)甲基]-3-(4-甲氧基苯硫基)-丙烯酸制备

将 2-[(正辛硫基)甲基]-2-丙烯酸 (1.0g, 4.3mmol)、4-甲氧基苯硫醇 (1.1ml, 8.6mmol) 和二甲基甲酰胺 (25ml) 回流过夜。将此混和物在乙酸乙酯和 10% 盐酸水溶液之间萃取并真空浓缩此有机相。将此浓缩物在硅胶上用氯仿/甲醇/乙酸 (98/1/1) 洗脱进行色谱纯化, 并将此洗脱液浓缩得到标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  12.5, 7.36, 6.90, 3.73, 3.04, 2.72, 2.55, 2.38, 1.42, 1.21, 0.84;

$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO)  $\delta$  174.76, 159.53, 133.66, 152.92, 152.65, 115.58, 55.98, 46.02, 36.80, 33.12, 32.28, 32.07, 29.87, 29.55, 29.47, 29.39, 22.93, 14.75.

### 步骤 3 2-[(正辛基磺酰基)甲基]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酸的制备

将搅拌的 2-[(正辛硫基)甲基]-3-(4-甲氧基苯硫基)-丙烯酸 (0.6g, 1.6mmol) 在氯仿 (15ml) 中的混和物在冰浴中冷却, 向其中加入间氯过苯甲酸 (1.4g, 6.6mmol)。室温搅拌过夜后, 将此混和物在己烷和 10% 盐酸水溶液之间分配, 并用己烷和乙酸乙酯对水相进一步萃取。将乙酸乙酯萃取物真空浓缩并在硅胶上用氯仿/甲醇/乙酸 (98/1/1) 洗脱进行色谱纯化得到标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  7.80, 7.17, 3.68, 3.61, 3.49, 3.38, 3.02, 1.59, 1.32, 1.23, 0.85.

#### 步骤 4 N-羟基-2-[(正辛基磺酰基)甲基]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺的制备

按照实施例 4(步骤 3 和 4)给出的总方法,只是在步骤 3 中由 2-[(正辛基磺基)甲基]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酸(0.5g, 1.2mmol)开始,并对反应作非实质性变化,得到标题化合物,为白色固体。

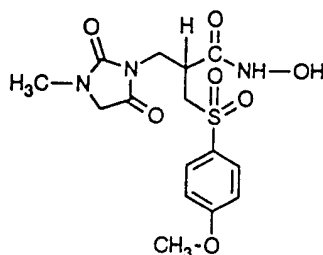
m.p. 134.5 °C;

MS (FAB)  $m/z$  451, 450, 434, 239, 133, 57, 43, 41, 39;

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  10.9, 8.9, 7.80, 7.15, 3.86, 3.73, 3.50, 3.01, 2.70, 2.36, 1.55, 1.08, 0.82;

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO)  $\delta$  166.20, 163.90, 130.82, 130.58, 115.13, 60.87, 56.27, 52.90, 52.68, 44.69, 32.98, 31.63, 28.87, 28.13, 22.51, 21.63, 14.40.

#### 实施例 13 N-羟基-2-[甲基-3-(1-甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺的制备



#### 步骤 1 2-[甲基-3-(1-甲基乙内酰脲)]-2-丙烯酸的制备

将 2-溴甲基丙烯酸(1.0g, 6.0mmol)、1-甲基乙内酰脲(0.85g, 7.2mmol)、碳酸氢钠(1.1g, 13mmol)和甲苯(50ml)的混和物回流过夜。将此混和物转移至乙酸乙酯中并用碳酸氢钠水溶液萃取。用浓盐酸将此水相酸化并用乙酸乙酯和氯仿/甲醇(9/1)萃取。将有机萃取物浓缩得标题化合物,为固体。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  6.08, 5.47, 4.08, 4.00, 2.85.

步骤 2 2-[甲基-3-(1-甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺基)-丙酸的制备

将 2-甲基-2-[甲基-3-(1-甲基乙内酰脲)]-2-丙酸 (1.1g, 5.5mmol)、4-甲氧基苯磺醇 (0.75ml, 6.0mmol)、碳酸氢钠 (0.92g, 11mmol) 和甲苯 (50ml) 的混和物回流过夜。将此混和物真空浓缩并在硅胶上用氯仿/甲醇/乙酸 (97/2/1) 洗脱进行色谱纯化。将此洗脱液真空浓缩并用己烷研磨得到标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  12.3, 7.33, 6.90, 3.92, 3.74, 3.60, 2.95, 2.83, 2.74;

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO)  $\delta$  173.90, 171.02, 159.58, 156.98, 133.87, 152.92, 115.61, 56.02, 62.01, 44.45, 40.13, 35.63, 30.01.

步骤 3 2-[甲基-3-(1-甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酸的制备

将 2-[甲基-3-(1-甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺基)-丙酸 (1.0g, 3.0mmol) 在二氯甲烷 (50ml) 中的混和物冷却并加入间氯过苯甲酸 (1.4g, 6.3mmol)。室温搅拌过夜后, 将此混和物真空浓缩并在硅胶 60 (230-400 目) 上用氯仿/甲醇/乙酸 (94/5/1) 洗脱进行色谱纯化。真空浓缩洗脱液得到标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  7.75, 7.14, 3.87, 3.84, 3.54, 3.35, 2.92, 2.80.

步骤 4 N-羟基-2-[甲基-3-(1-甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺的制备

按照实施例 4 (步骤 3 和 4) 给出的总方法, 只是在步骤 3 中由 2-[甲基-3-(1-甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酸 (0.6g, 1.6mmol) 开始, 并对反应作非实质性变化, 得到标题化合物。



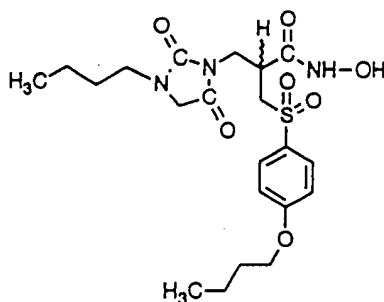
MS (EI)  $m/z$  385 (M<sup>+</sup>), 214, 181, 172, 171, 155, 123, 107, 99, 77, 56;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta$  10.8, 8.2, 7.76, 7.13, 3.84, 3.44, 3.24, 2.81;

<sup>13</sup>C NMR (DMSO)  $\delta$  170.68, 166.39, 163.77, 156.41, 130.72, 130.51, 115.06, 56.26,

54.99, 51.68, 39.68, 37.24, 29.66.

#### 实施例 14 N-羟基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-丁氧基苯磺酰基)-丙酰胺的制备



##### 步骤 1 4-丁氧基苯亚磺酸钠的制备

向搅拌的碘化钠 (8.8g, 59mmol) 在丙酮 (250ml) 中的混和物中加入 4-丁氧基苯磺酰氯 (5.0g, 20mmol)。室温搅拌过夜后, 将此混和物过滤并用丙酮洗涤滤出的固体得到 4-丁氧基苯亚磺酸钠, 为白色固体。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta$  7.49, 6.81, 3.93, 1.67, 1.40, 0.90.

##### 步骤 2 2-[4-(丁氧基苯磺酰基)甲基]-2-丙烯酸的制备

将 2-溴甲基丙烯酸 (1.0g, 6.0mmol)、4-丁氧基苯亚磺酸钠 (3.1g, 13mmol)、碳酸钠 (1.9g, 18mmol) 和二甲基甲酰胺 (20ml) 的混和物回流过夜。然后在乙酸乙酯和 10% 盐酸水溶液之间分配并真空浓缩有机相。将浓缩物在硅胶 60 (230-400 目) 上用氯仿/甲醇/乙酸 (94/5/1) 洗脱进行色谱纯化, 并真空浓缩此洗脱液得到标题化合物, 为白色固体。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta$  12.9, 7.67, 7.10, 6.28, 5.70, 4.22, 4.03, 1.68, 1.41, 0.90;

<sup>13</sup>C NMR (DMSO)  $\delta$  167.04, 163.63, 133.06, 131.33, 130.91, 130.47, 114.08, 68.69, 57.60, 31.33, 19.48, 14.47.

### 步骤3 2-[4-(丁氧基苯磺酰基)甲基]-3-(4-丁氧基苯磺酰基)-丙酸的制备

将 2-[4-(丁氧基苯磺酰基)甲基]-2-丙烯酸 (1.0g, 3.4mmol)、1-丁基乙内酰脲 (0.78g, 5.0mmol)、碳酸氢钠 (0.63g, 7.4mmol) 和甲苯 (50ml) 的混和物回流过夜。将此反应混和物转移至乙酸乙酯中, 用 10% 盐酸水溶液萃取, 并真空浓缩。用己烷和乙醚研磨此浓缩物得到标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  7.73, 7.14, 5.74, 4.07, 3.90, 3.59, 3.54, 3.23, 2.95, 1.72, 1.42, 1.24, 0.93, 0.87;

$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO)  $\delta$  172.46, 171.21, 163.73, 156.53, 130.89, 130.63, 115.88, 68.73, 55.72, 55.52, 49.94, 42.42, 31.32, 29.83, 20.02, 19.47, 14.47, 14.34.

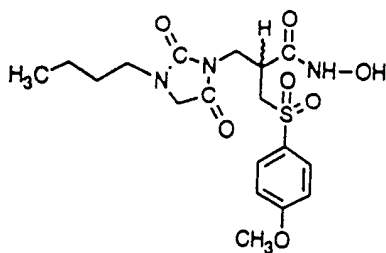
### 步骤4 N-羟基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-丁氧基苯磺酰基)-丙酰胺的制备

按照实施例 4 (步骤 3 和 4) 给出的总方法, 只是在步骤 3 中由 2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-丁氧基苯磺酰基)-丙酸 (0.59g, 1.3mmol) 开始, 并对反应作非实质性变化, 得到标题化合物, 为白色固体。

MS (FAB)  $m/z$  471, 470, 469, 223, 197, 149, 57, 41, 23;

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  10.8, 8.8, 7.74, 7.10, 5.73, 4.06, 3.88, 3.47, 3.21, 2.82, 1.71, 1.42, 1.25, 0.92, 0.87.

### 实施例 15 N-羟基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺的制备



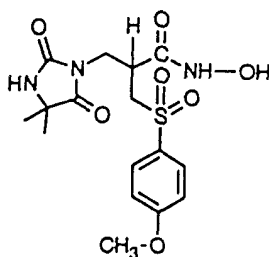
按照实施例 14(步骤 1 至 4)给出的总方法,只是在步骤 1 中由 4-甲氧基苯磺酰氯开始,并对反应作非实质性变化,得到标题化合物,为白色固体。

MS (FAB)  $m/z$  428 (MH<sup>+</sup>), 429, 428, 223, 149, 129, 71, 57, 55, 43, 41;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta$  10.80, 8.81, 7.77, 7.12, 3.85, 3.49, 3.23, 2.83, 1.43, 1.24, 0.88;

<sup>13</sup>C NMR (DMSO)  $\delta$  170.79, 166.40, 163.77, 156.17, 130.78, 130.47, 115.08, 55.26, 55.08, 46.63, 42.10, 41.2, 37.25, 29.49, 19.68, 13.99.

实施例 16 N-羧基-2-[甲基-3-(5,5-二甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺的制备



按照实施例 14(步骤 1 至 4)给出的总方法,只是在步骤 3 中由 5,5-二甲基乙内酰脲(1.5g, 11mmol)开始,并对反应作非实质性变化,得到标题化合物,为白色固体。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta$  10.8, 8.2, 7.77, 7.12, 3.84, 3.41, 3.17, 2.85, 1.21;

<sup>13</sup>C NMR (DMSO)  $\delta$  177.62, 166.35, 163.82, 155.28, 130.85, 130.49, 115.14, 58.16, 56.26, 55.37, 37.20, 24.95, 24.87.

实施例 17 (+)-N-羧基-2-[(正辛基磺酰基)甲基]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺和(-)-N-羧基-2-[(正辛基磺酰基)甲基]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺的制备

将 N-羧基-2-[(正辛基磺酰基)甲基]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺(实施例 12)的外消旋混和物用 Chiralpak AD 柱以无水乙醇洗脱并在  $R_f=13.5$  分钟和  $R_f=23.5$  分钟收集洗脱液,将此洗脱液真空浓缩分

别得到对映异构体 (17A) ( $[\alpha]_D^{25}=+4^\circ$ ) 和对映异构体 (17B) ( $[\alpha]_D^{25}=-4^\circ$ )。

实施例 18 (+)-N-羧基-2-[甲基-3-(1-甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺和 (-)-N-羧基-2-[甲基-3-(1-甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺的制备

将 N-羧基-2-[甲基-3-(1-甲基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺 (实施例 13) 的外消旋混和物用 Chiralpak AD 柱以无水乙醇洗脱并在  $R_f=8.6$  分钟和  $R_f=10.5$  分钟收集洗脱液, 将此洗脱液真空浓缩分别得到对映异构体 18A 和对映异构体 18B。

实施例 19 (+)-N-羧基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-丁氧基苯磺酰基)-丙酰胺和 (-)-N-羧基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-丁氧基苯磺酰基)-丙酰胺的制备

将 N-羧基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-丁氧基苯磺酰基)-丙酰胺 (实施例 14) 的外消旋混和物用 Chiralpak AD 柱以无水乙醇洗脱并在  $R_f=16.5$  分钟和  $R_f=17.8$  分钟收集洗脱液, 将此洗脱液真空浓缩分别得到对映异构体 (19A) ( $[\alpha]_D^{25}=-3^\circ$ ) 和对映异构体 (19B) ( $[\alpha]_D^{25}=+3^\circ$ )。

实施例 20 (+)-N-羧基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺和 (-)-N-羧基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺的制备

将 N-羧基-2-[甲基-3-(1-丁基乙内酰脲)]-3-(4-甲氧基苯磺酰基)-丙酰胺 (实施例 15) 的外消旋混和物用 Chiralpak AD 柱以无水乙醇洗脱并在  $R_f=13.4$  分钟和  $R_f=15.8$  分钟收集洗脱液, 将此洗脱液真空浓缩分别得到对映异构体 (20A) ( $[\alpha]_D^{25}=-4^\circ$ ) 和对映异构体 (20B) ( $[\alpha]_D^{25}=+4^\circ$ )。

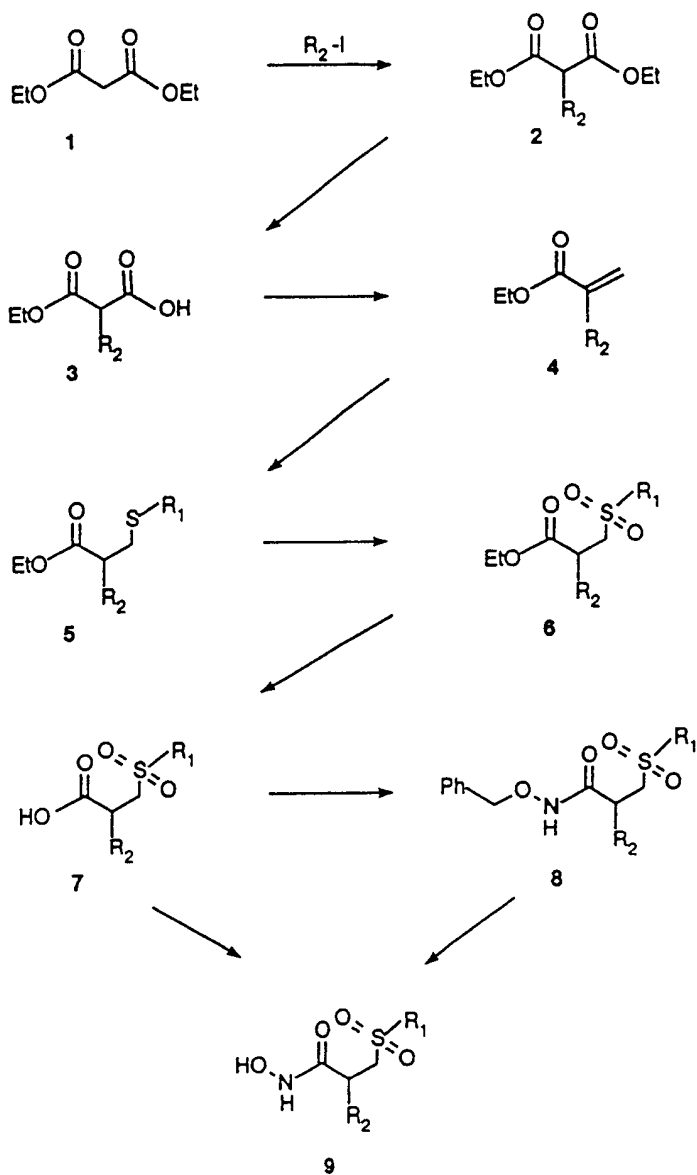
### 实施例 21 生物活性实验

用颗粒浓度荧光实验评价对一种或多种 MMP 酶(溶基质素、明胶酶和胶原酶)的体外抑制活性。抑制剂结合至 MMP 酶上,防止溶基质素、明胶酶或胶原酶对底物的降解。底物已连接了荧光素和生物素部分。然后,完整的底物通过生物素部分连接至亲核素包被的颗粒上。该颗粒一经洗涤并干燥,就会产生荧光信号,因为荧光基团连接在颗粒上。不存在抑制剂时,该底物被 MMP 酶降解而荧光素基团被除去,因此,无可检测到的荧光信号。将被测化合物溶解于 DMSO 中至需要的浓度,然后用 MMP 缓冲液(50mM Tris-HCl, pH7.5;150mM NaCl; 0.02%  $\text{NaN}_3$ )将此溶液稀释。制备每种化合物的系列倍比稀释液。将浓缩的、活化的酶溶液转移至被测化合物的每个板中,并将此混和物室温孵育 15 分钟。然后向所有板中加入解冻的 MMP 底物,并将所有板室温在黑暗中孵育 1-3 小时。此时,将此底物混和物与 0.1%亲核素包被的聚苯乙烯颗粒混和。15 分钟后,过滤并将颗粒洗涤后检测荧光值。然后计算  $K_i$  值。本发明混和物的抑制数据见表 1。具有较低  $K_i$  值的化合物为更有效的 MMP 抑制剂。对溶基质素的  $K_i$  值小于  $15\mu\text{M}$  的化合物将对结缔组织紊乱具有治疗作用。

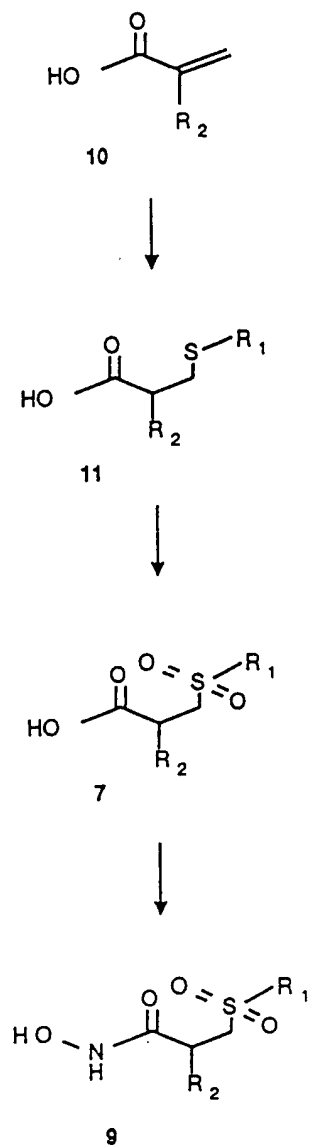
表 1  
本发明化合物的 MMP 抑制常数 ( $K_i$ ,  $\mu\text{M}$ )

实施例号	溶基质素 $K_i$ ( $\mu\text{M}$ )	明胶酶 $K_i$ ( $\mu\text{M}$ )
1	0.049	0.0092
2	1.1	0.087
3	3.6	0.081
4	0.0039	0.00019
5	0.072	0.0019
6	0.092	0.0025
7	1	0.35
8	0.44	0.19
9	0.13	0.0038
10	0.16	0.008
11	0.001	0.001
12	0.0054	0.00082
13	0.017	0.0013
14	0.0018	0.000092
15	0.009	0.00034

## 路线 I

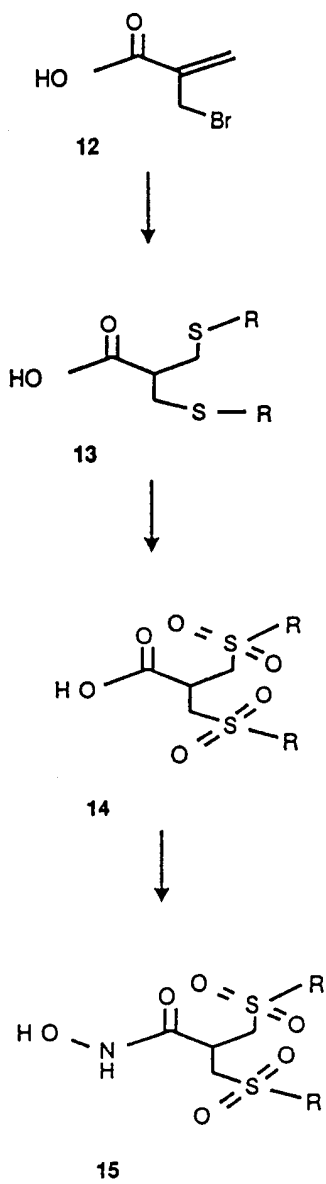


## 路线 II

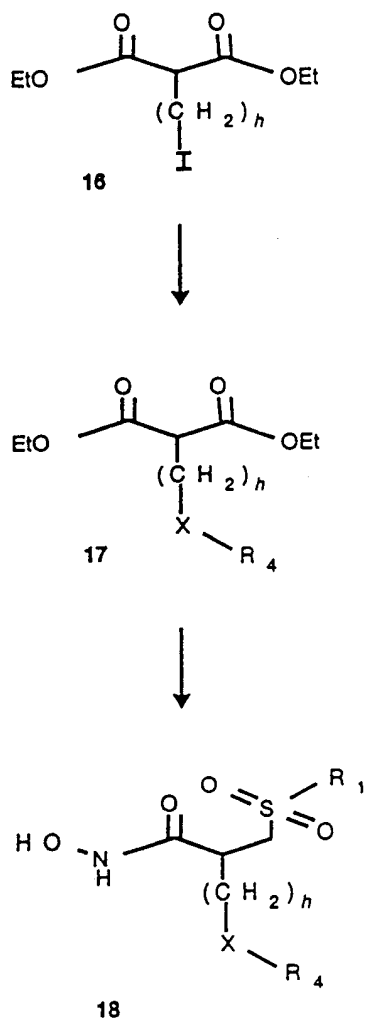




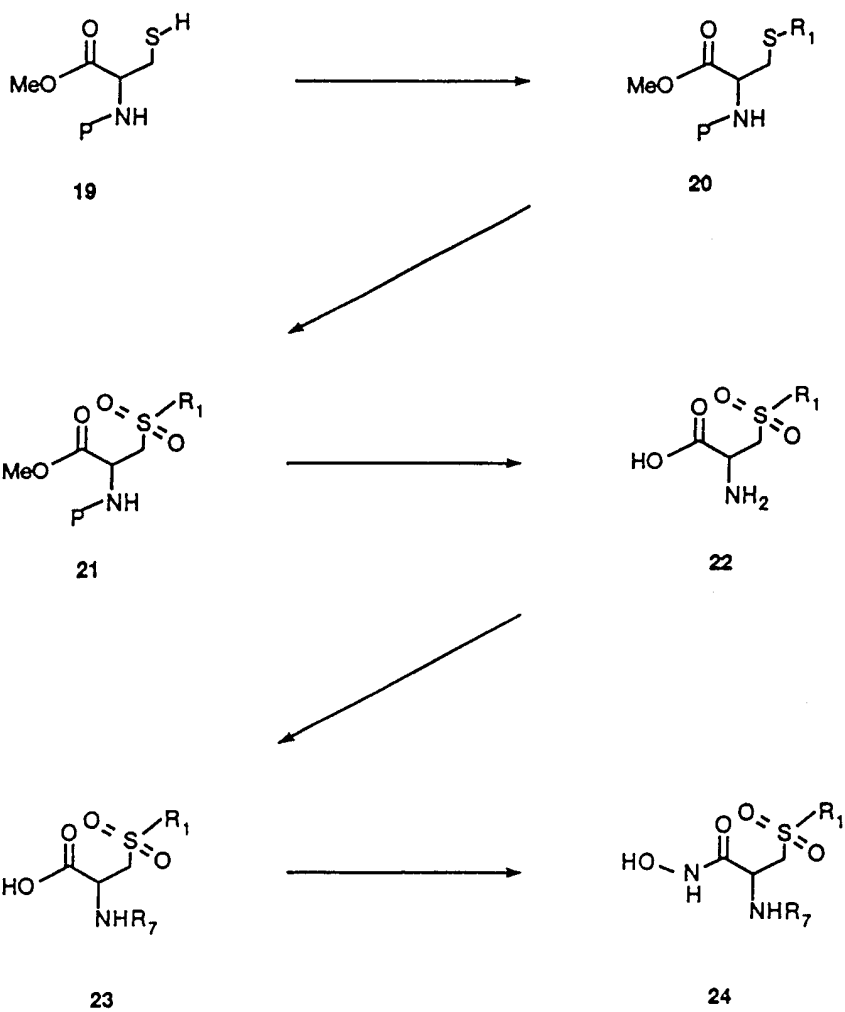
## 路线 III



## 路线 IV



## 路线 V



## 路线 VI

