

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97197544.2

C07D239/06
C07D243/08 A61K 31/505
C07D403/12 C07D281/06
C07D409/12 C07D409/14
C07D413/14 C07D487/06
//(C07D487/06,24
3:00,209:00)

[43]公开日 1999年9月15日

[11]公开号 CN 1228772A

[22]申请日 97.8.22 [21]申请号 97197544.2

[30]优先权

[32]96.8.28 [33]US [31]60/024,846

[86]国际申请 PCT/US97/14553 97.8.22

[87]国际公布 WO98/08823 英 98.3.5

[85]进入国家阶段日期 99.3.1

[71]申请人 普罗克特和甘保尔公司

地址 美国俄亥俄州

[72]发明人 S·皮库尔 K·L·姆克道 - 邓纳姆

B·德 Y·O·泰沃

N·G·阿尔姆施塔德

R·S·布拉德利 M·G·纳切斯

T·L·卡皮斯

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

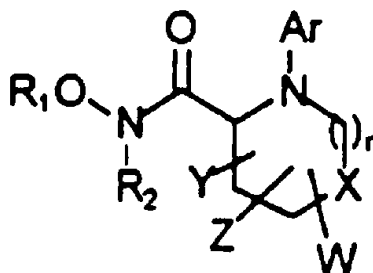
代理人 白益华

权利要求书 2 页 说明书 42 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 杂环金属蛋白酶抑制剂

[57]摘要

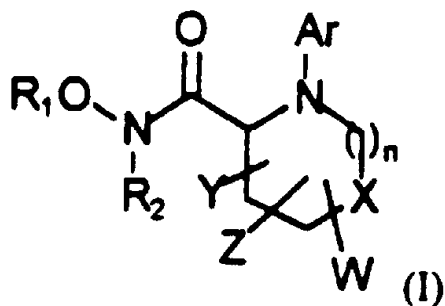
本发明提供了一种如通式(I)所示、如权利要求所述的混合物,或其异构体、非对映体对映体,或其医务室可接受的盐,或其可生物水解的酰胺、酯,或其酰亚胺,它们可以用作金属蛋白酶的抑制剂。此外,本发明还揭示了用上述化合物或含有上述化合物的药学上可接受的组合物来治疗表现为金属蛋白酶活性的疾病、失调或症状。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种有式(I)结构的化合物



5 其中

R_1 是 H;

R_2 是氢、烷基或酰基;

Ar 是 COR_3 或 SO_2R_4 ; 和

10 R_3 是烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷基、芳基、杂芳基、杂烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、芳氨基和烷芳氨基;

R_4 是取代或未取代的烷基、杂烷基、芳基或杂芳基;

X 是 O、S、SO、 SO_2 或 NR_5 , 其中 R_5 独立选自氢、烷基、杂烷基、杂芳基、芳基、 SO_2R_6 、 COR_7 、 CSR_8 、 $PO(R_9)_2$, 或任选地与 W 或 Y 形成环;

15 R_6 是烷基、芳基、杂芳基、杂烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、芳氨基、二芳氨基和烷芳氨基;

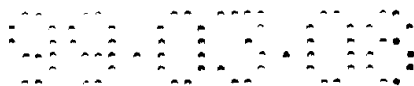
R_7 是氢、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷基、芳基、杂芳基、杂烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、芳氨基和烷芳氨基;

20 R_8 是烷基、芳基、杂芳基、杂烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、芳氨基、二芳氨基和烷芳氨基;

R_9 是烷基、芳基、杂芳基、杂烷基;

W 是氢, 或一个或多个低级烷基部分、或是两个相邻或不相邻碳原子间的亚烷基、亚芳基或杂亚芳基桥键, 从而形成稠环;

25 Y 独立为一个或多个氢、羟基、 SR_{10} 、 SOR_4 、 SO_2R_4 、烷氧基、氨基, 其中氨基是 NR_{11} , R_{12} , 其中 R_{11} 和 R_{12} 独立选自氢、烷基、杂烷基、杂芳基、芳基、 SO_2R_6 、 COR_7 、 CSR_8 、 $PO(R_9)_2$; 和



R_{10} 是氢、烷基、芳基、杂芳基;

Z 可以没有, 或是螺环部分或取代在杂环上的氧代基;

n 为 1-4;

该结构也包括式(I)的光学异构体、非对映体或对映体、或其药学上可接受的

5 盐、或其可生物水解的酰胺、酯或酰亚胺。

2. 如前面任何一项权利要求所述的化合物, 其特征在于 X 是 O、S、SO、
SO₂ 或 NR₅, 其中 R₅ 独立选自氢、烷基、杂烷基、杂芳基、芳基、SO₂R₇、COR₈、
CSR₉。

10 3. 如前面任何一项权利要求所述的化合物, 其特征在于 Ar 是 SO₂R₄, R₄
是取代或未取代的烷基、杂烷基、芳基或杂芳基。

4. 如前面任何一项权利要求所述的化合物, 其特征在于 Ar 是苯基或取代的
苯基。

5. 如前面任何一项权利要求所述的化合物, 其特征在于 Ar 是取代的苯基,
所述取代基是羟基、烷氧基、硝基或卤素。

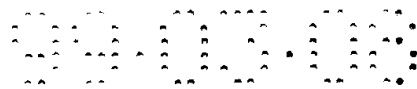
15 6. 如前面任何一项权利要求所述的化合物, 其特征在于 W 是一个或多个氢
或 C₁-C₄ 的烷基。

7. 如前面任何一项权利要求所述的化合物, 其特征在于 Z 是取代在杂环上
的氧代基。

8. 前面任何一项权利要求所述的化合物在制备药物组合物中的应用。

20 9. 一种防止或治疗哺乳动物体内与不需要的金属蛋白酶活性相关的疾病的方法,
该方法包括给所述患者服用安全有效量的权利要求 1 所述的化合物。

10. 一种治疗肌骨骼疾病或恶病质的方法, 它包括是给需要这种治疗的哺乳
动物服用安全有效量的前面任何一项权利要求所述的金属蛋白酶抑制剂。



说明书

杂环金属蛋白酶抑制剂

5

技术领域

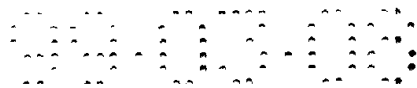
本发明涉及用于治疗与不需要的金属蛋白酶活性相关的疾病的化合物。

背景

有许多结构上相关的金属蛋白酶[MP]会破坏结构蛋白。这些金属蛋白酶通常
10 作用于胞间基质，因此它们涉及组织的破坏和重塑。这些蛋白称为金属蛋白酶或
MP。MP可根据序列同源性分为几个不同的家族。该领域中已公开了已知的几
个MP家族及其例子。

这些MP包括基质-金属蛋白酶[MMP]、含锌金属蛋白酶、多种膜结合金属
蛋白酶、TNF转化酶、血管紧张肽转化酶(ACE)、分解酶(disintegrin)(包括
15 ADAM(见Wolfsberg等, 131 *J. Cell.Bio.* 275-78, 1995年10月))和脑啡肽酶。MP
的例子包括人皮肤成纤维细胞胶原酶、人皮肤成纤维细胞明胶酶、人痰胶原酶、
聚集蛋白酯糖酶(aggrecanase)和明胶酶、人溶基质素。胶原酶、溶基质素、聚集蛋
白质酯糖酶和相关的酶在介导多种疾病症状中被认为是重要的。

在文献中已经讨论了MP抑制剂的潜在治疗适应征。例如参见美国专利
20 5,506,242(Ciba Geigy Corp.); 美国专利 5,403,952(Merck & Co.); PCT公开的申请
WO 96/06074(British Bio Tech Ltd); PCT出版物 WO 96/00214 (Ciba Geigy);
WO95/35275(British Bio Tech Ltd); WO95/35276(British Bio Tech Ltd);
WO95/33731(Hoffman-LaRoche); WO95/33709(Hoffman-LaRoche); WO9532944
(British Bio Tech Ltd); WO 95/26989(Merck); WO 9529892(DuPont Merck); WO
25 95/24921(Inst. Ophthalmology); WO 95/23790(Smith Kline Beecham); WO
95/22966(Sanofi Winthrop); WO 95/19965(Glycomed); WO 95 19956(British Bio
Tech Ltd); WO 95/19957(British Bio Tech Ltd); WO 95/19961(British Bio Tech Ltd);
WO 95/13289(Chiroscience Ltd.); WO 95/12603(Syntex); WO 95/09633(Florida State
Univ); WO 95/09620(Florida State Univ.); WO 95/04033(Celltech); WO
30 94/25434(Celltech); WO 94/25435(Celltech); WO 93/14112(Merck); WO
94/0019(Glaxo); WO 93/21942(British Bio Tech Ltd); WO 92/22523(Res. Corp. Tech.
Inc.); WO 94/10990(British Bio Tech Ltd); WO 93/09090(Yamanouchi)和英国专利



GB 2282598(Merck)和 GB 2268934(Britich Bio Tech Ltd);公开的欧洲专利申请 EP 95/684240(Hoffman LaRoche); EP 574758(Hoffman LaRoche); EP 575844(Hoffman LaRoche); 公开的日本专利申请 JP 08053403(Fujusowa Pharm. Co. Ltd.); JP 7304770 (Kanebo Ltd.);和 Bird 等, J. Med. Chem 37 卷, 158-69 页(1994)。 MP 抑制剂的潜在治疗用途的例子包括: 类风湿性关节炎(D.E.Mullins 等, Biochim Biophys Acta (1983) 695: 117-214); 骨关节炎(Henderson, B.等, Drugs of the Future (1990) 15: 495-508); 肿瘤细胞转移(同上, Broadhurst, M. J.等, 欧洲专利申请 276,436(1987 年公布), Reich,R.等, 48 Cancer Res 3307-3312 (1988))和各种组织溃烂或溃疡性疾病。例如, 由于碱烧伤或绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、棘阿米巴属寄生虫(*Acanthamoeba*)、单纯性疱疹(*Herpes simplex*)和牛痘病毒感染, 会导致角膜溃疡性疾病。

以不需要多余的金属蛋白酶活性为特征的疾病的其它例子包括牙周病、大疱性表皮松懈、发热、炎症和巩膜炎(Cf. DeCicco 等, WO 95 29892, 1995 年 11 月 9 日公布)。

鉴于这种金属蛋白酶参与许多病症, 已经有制备这些酶的抑制剂的尝试。许多种此类抑制剂公开在文献中。例子包括美国专利 No. 5,183,900(1993 年 2 月 2 日授予 Galardy); 美国专利 No. 4,996,358(1991 年 2 月 26 日授予 Handa 等); 美国专利 No. 4,771,038(1988 年 9 月 13 日授予 Wolanin 等); 美国专利 No. 4,743,587(1988 年 5 月 10 日授予 Dickens 等); 1993 年 12 月 29 日公布的 Broadhurst 等的欧洲专利申请 No. 575,844; 1993 年 5 月 13 日公布的 Isomura 等的国际专利申请 WO93/09090; 1992 年 10 月 15 日公布的 Markwell 等的国际专利申请 WO 92/17460 和 1992 年 8 月 12 日公布的 Beckett 等的欧洲专利申请 No. 498,665。

金属蛋白酶抑制剂可用于治疗至少部分是由结构蛋白破坏而引起的疾病。虽然已制成各种抑制剂, 但仍需要用于治疗此类疾病的基质金属蛋白酶的强效抑制剂。申请人已经惊奇地发现, 本发明的化合物是有效的金属蛋白酶抑制剂。

发明目的

因此, 本发明的一个目的是提供用于治疗不需要的多余 MP 活性为特征的病症和疾病的化合物。

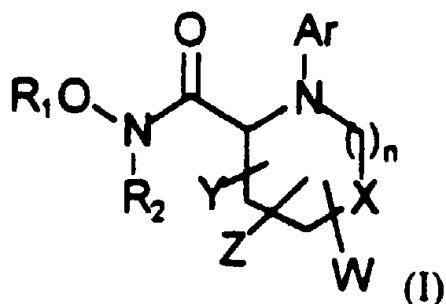
本发明另一个目的是提供有效的金属蛋白酶抑制剂。

本发明还有一个目的是提供含有这种抑制剂的药物组合物。

本发明另一个目的是提供一种治疗与金属蛋白酶相关的疾病的方法。

发明概述

本发明提供了用作金属蛋白酶抑制剂的化合物，该化合物可有效地治疗这些酶的过量活性为特征的疾病。本发明特别涉及一种有式(I)结构的化合物



5

其中

R₁是H；

R₂是氢、烷基或酰基；

Ar是COR₃或SO₂R₄；和

10

R₃是烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷基、芳基、杂芳基、杂烷基(heteroalkyl)、氨基、烷氨基、二烷氨基、芳氨基和烷芳氨基；

R₄是取代或未取代的烷基、杂烷基、芳基或杂芳基；

X是O、S、SO、SO₂或NR₅，其中R₅独立选自氢、烷基、杂烷基、杂芳基、芳基、SO₂R₆、COR₇、CSR₈、PO(R₉)₂，或任选地与W或Y形成环；

15

和

R₆是烷基、芳基、杂芳基、杂烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、芳氨基、二芳氨基和烷芳氨基；

R₇是氢、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷基、芳基、杂芳基、杂烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、芳氨基和烷芳氨基；

20

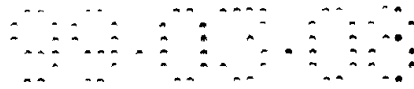
R₈是烷基、芳基、杂芳基、杂烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、芳氨基、二芳氨基和烷芳氨基；

R₉是烷基、芳基、杂芳基、杂烷基；

W是氢，或一种或多种低级烷基、或是两个相邻或不相邻碳原子间的亚烷基、亚芳基或杂亚芳基桥键(从而形成稠环)；

25

Y独立为氢、羟基、SR₁₀、SOR₄、SO₂R₄、烷氧基、氨基中的一种或多种，其中氨基是NR₁₁，R₁₂，其中R₁₁和R₁₂独立选自氢、烷基、杂烷基、杂芳基、芳基、SO₂R₆、COR₇、CSR₈、PO(R₉)₂；和



R_{10} 是氢、烷基、芳基、杂芳基;

Z 可以没有, 或是螺环部分或杂环上取代的氧代基.

n 为 1-4.

5 该结构也包括式(I)的光学异构体、非对映体或对映体、其药学上可接受的盐、或可生物水解的酰胺、酯或酰亚胺.

这些化合物能抑制至少一种哺乳动物金属蛋白酶. 因此, 本发明其它方面涉及含有式(I)化合物的药物组合物, 以及用这些化合物或含有该化合物的药物组合物来治疗以不需要的金属蛋白酶活性为特征的疾病的方法.

10 通过使本发明化合物与对特别不希望金属蛋白酶作用的部位(如器官或某类细胞)的标记物有特异性的靶向配体(如抗体或其片段或受体配体)结合, 就可使该部位处有活性的金属蛋白酶靶向化. 结合方法是本领域已知的.

本发明还涉及利用这些化合物的独特性质的其它各种方法. 因此, 本发明另一方面涉及与固体载体结合的式(I)化合物. 这些结合物可用作纯化所需金属蛋白酶的亲和试剂.

15 本发明另一方面涉及与标记物结合的式(I)化合物. 当本发明的化合物与至少一种金属蛋白酶结合时, 标记物可用来检测相当高水平的金属蛋白酶(最好是体内或体外细胞培养物中的基质金属蛋白酶)的存在与否.

20 另外, 式(I)化合物可以与载体结合, 从而使这些化合物能用于免疫接种来制备对本发明化合物有特异性免疫活性的抗体. 典型的结合方法是本领域已知的. 然后, 这些抗体可用于治疗及检测抑制剂的剂量.

发明详述

25 本发明的化合物是哺乳动物金属蛋白酶, 尤其是基质金属蛋白酶的抑制剂. 较佳的, 化合物是式(I)化合物或其药学上可接受的盐、可生物水解的酰胺、酯或酰亚胺.

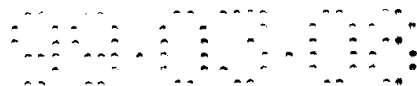
在全文中, 提及了出版物和专利以便充分描述本领域现有技术状况. 所有引用的参考文献均纳入本文作参考.

定义和术语的使用:

下面是本文所用术语的定义的清单.

30 “酰基”或“羰基”是指能通过除去羧酸中的羟基而形成的基团(即, $R-C(=O)-$). 例如, 较佳的酰基包括乙酰基、甲酰基和丙酰基.

“酰氧基”是有酰基取代基的氧基(即, $-O-$ 酰基); 例如, $-O-C(=O)-$ 烷基.



“烷氧基酰基”是有烷氧基取代基(即-O-R)的酰基(-C(=O)-), 例如-C(=O)-O-烷基。该基团可以指酯。

“酰氨基”是有酰基取代基的氨基(即, -N-酰基); 例如, -NH-C(=O)-烷基。

“链烯基”是未取代或取代的烃链基团, 基团有 2-15 个碳原子, 较佳地有 2-10 个碳原子, 更佳地有 2-8 个碳原子, 除非另有特指。链烯基取代基有至少一个烯属双键(例如包括乙烯基、烯丙基和丁烯基)。

“炔基”是未取代或取代的烃链基团, 基团有 2-15 个碳原子, 较佳地有 2-10 个碳原子, 更佳地有 2-8 个碳原子, 除非另有特指。链有至少一个碳-碳三键。

“烷氧基”是有烃链取代基、且其中烃链是烷基或链烯基的氧基(即, -O-烷基或-O-链烯基)。较佳的烷氧基包括(例如)甲氧基、乙氧基、丙氧基和烯丙氧基。

“烷氧基烷基”是被烷氧基取代的未取代或取代的烷基(即, -烷基-O-烷基)。较佳地, 烷基有 1-6 个碳原子(更佳的有 1-3 个碳原子), 烷氧基有 1-6 个碳原子(更佳的有 1-3 个碳原子)。

“烷基”是未取代或取代的饱和烃链基团, 基团有 1-15 个碳原子, 较佳地有 1-10 个碳原子, 更佳地有 1-4 个碳原子, 除非另有特指。较佳的烷基包括(例如)取代或未取代的甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基。

本文所指的“螺环”是指与另一环共享碳原子的环部分。这些环本身可以是碳环或杂环。杂螺环主链中的较佳的杂原子包括氧、氮和硫。螺环可以是未取代或取代的。较佳的取代基包括氧代、羟基、烷基、环烷基、芳烷基、烷氧基、氨基、杂烷基、芳氧基、稠环(如苯并二硫杂环戊烷(benzothiole)、环烷基、杂环烷基、苯并咪唑、吡啶二硫杂环戊烷(pyridylthiole)等, 它们也能被取代)等。另外, 如果价数允许, 杂环的杂原子也可被取代。较佳的螺环大小包括 3-7 元环。

亚烷基指是双基而不是单基的烷基、链烯基或炔基。“杂亚烷基”同样定义为链中有杂原子的(双基)亚烷基。

“烷氨基”是有一个(仲胺)或两个(叔胺)烷基取代基的氨基(即, -N-烷基)。例如, 甲氨基(-NHCH₃)、二甲氨基(-N(CH₃)₂)、甲基乙基氨基(-N(CH₃)CH₂CH₃)。

“氨酰基”是有氨基取代基的酰基(即, -C(=O)-N); 例如, -C(=O)-NH₂。氨酰基的氨基可以未取代(即, 伯胺)或被一个(仲胺)或两个(叔胺)烷基取代。

“芳基”是芳族碳环基团。较佳的芳基包括(例如)苯基、甲苯基、二甲苯基、枯烯基、萘基、联苯基和茱基。这些基团可被取代或未取代。

“芳烷基”是被芳基取代的烷基。较佳的芳烷基包括苄基、苯乙基和苯丙基。这些基团可被取代或未取代。



“芳烷基”是被芳烷基取代的胺基(如-NH-苄基)。这些基团可被取代或未取代。

“芳氨基”是被芳基取代的胺基团(即-NH-芳基)。这些基团可被取代或未取代。

5 “芳氧基”是有芳基取代基的氧基(即-O-芳基)。这些基团可被取代或未取代。

“碳环”是未取代或取代的、饱和、不饱和或芳族烃环基团。碳环是单环或稠环、桥环或螺环的多环体系。单环碳环通常有 4-9 个原子, 较佳的有 4-7 个原子, 多环碳环含有 7-17 个原子, 较佳的有 7-12 个原子。较佳的多环体系包括与 5、
10 6 或 7 元环稠合的 4、5、6 或 7 元环。

“碳环-烷基”是被碳环取代的未取代或取代的烷基。除非另有特指, 碳环宜为芳基或环烷基; 更佳地为芳基。较佳的碳环-烷基包括苄基、苯乙基和苯丙基。

“碳环杂烷基”是被碳环取代的未取代或取代的杂烷基。除非另有特指, 碳环宜为芳基或环烷基; 更佳地是芳基。杂烷基宜为 2-氧杂-丙基、2-氧杂-乙基、
15 2-硫杂-丙基或 2-硫杂-乙基。

“羧基烷基”是被羧基(-C(=O)OH)取代的未取代或取代的烷基。例如-CH₂-C(=O)OH。

“环烷基”是饱和的碳环基团。较佳的环烷基包括(例如)环丙基、环丁基和环己基。

20 “环杂烷基”是饱和的杂环。较佳的环杂烷基包括(例如)吗啉基、哌啶基、哌嗪基、四氢呋喃基和乙内酰脲基。

“稠环”是叠在一起共享两个环原子的环。给定的环可以与其它一个以上的环稠合。稠环涉及杂芳基、芳基和杂环基团等。

“杂环-烷基”是被杂环取代的烷基。杂环宜为杂芳基或环杂烷基, 更佳地是杂芳基。较佳的杂环烷基包括其上附有较佳杂芳基的 C₁-C₄ 烷基。更佳的例如是吡啶基烷基等。

“杂环-杂烷基”是被杂环取代的未取代或取代的杂烷基。杂环宜为芳基或环杂烷基; 更佳的是芳基。

30 “杂原子”是氮、硫或氧原子。含有一个或多个杂原子的基团可以含有不同的杂原子。

“杂链烯基”是未取代或取代的不饱和链基团, 其有 3-8 个成员, 包括碳原子和一个或两个杂原子。链中至少有一个碳碳双键。



“杂烷基”是未取代或取代的饱和链基团，其有 2-8 个成员，包括碳原子和一个或两个杂原子。

“杂环”是未取代或取代的、饱和、不饱和或芳族环基团，环中包括碳原子和一个或多个杂原子。杂环是单环、或是稠环、桥环或螺环多环体系。单环杂环含有 3-9 个原子，较佳地有 4-7 个原子。多环含有 7-17 个原子，较佳地有 7-13 个原子。

“杂芳基”是芳族杂环，可以是单环或双环基团。较佳的杂芳基包括(例如)噻嗯基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、噻唑基、嘧啶基、喹啉基以及四唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、吲哚基等。这些基团可被取代或未取代。

“卤代”、“卤素”或“卤化物”指氯、溴、氟或碘原子基团。溴、氯和氟是较佳的卤化物。

同样，如本文所述的，“低级”烃(如“低级”烷基)是有 1-6 个碳原子(较佳的有 1-4 个碳原子)的烃链。

“药学上可接受”的盐是在任何酸性基团(如羧基)上形成的阳离子盐，或是在任何碱性基团(如氨基)上形成的阴离子盐。这些盐有许多是本领域已知的，如在国际专利出版物 87/05297(Johnston 等，1987 年 9 月 11 日公开)所述的那些，该文纳入本文作参考。较佳的阳离子盐包括碱金属(如钠和钾)和碱土金属(如镁和钙)的盐以及有机盐。较佳的阴离子包括卤化物(如氯化物)。

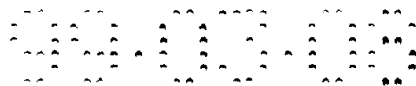
“可生物水解的酰胺”是本发明化合物的酰胺，它不会干扰化合物的抑制活性，或很容易由哺乳动物主体在体内转化产生活性抑制剂。

“可生物水解的羟基酰亚胺”是式(I)化合物的酰亚胺，它不会干扰这些化合物的金属蛋白酶抑制活性，或很容易由哺乳动物主体在体内转化产生活性的式(I)化合物。这些羟基酰亚胺包括不干扰式(I)化合物生物活性的那些酰亚胺。

“可生物水解的酯”指式(I)化合物的酯，它不会干扰这些化合物的金属蛋白酶抑制活性，或很容易由动物转化产生活性的式(I)化合物。

“溶剂化物”是溶质(如金属蛋白酶抑制剂)和溶剂(如水)组合形成的配合物。参见 J. Honig 等，The Van Nostrand Chemist's Dictionary, p.650(1953)。本发明采用的药学上可接受的溶剂包括不干扰金属蛋白酶抑制剂的生物活性的那些溶剂(例如，水、乙醇、乙酸、N,N-二甲基甲酰胺以及该领域技术人员所知的或容易确定的溶剂)。

本文所指的“光学异构体”、“立体异构体”、“非对映体”具有标准技术所认同的意义(Cf., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 第 11 版)。



对式(I)化合物的具体保护方式和其它衍生物的描述没有局限性。采用其它适用的保护基团、盐形式等是本领域技术人员力所能及的。

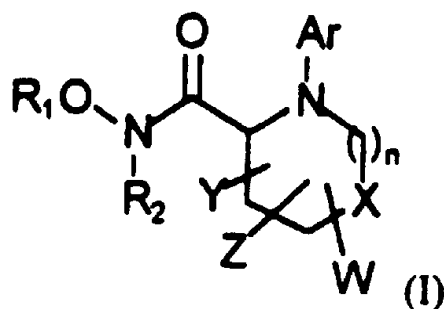
5 本文所用的上文定义的取代基自身也可被取代。这些取代可以采用一个或多个取代基。这些取代基包括 C. Hansch 和 A. Leo 在 Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology(1979)中列举的那些，这些内容纳入本文作参考。较佳的取代基包括(例如)烷基、链烯基、烷氧基、羟基、氧代、硝基、氨基、氨基烷基(如氨基甲基等)、氰基、卤素、羧基、烷氧基酰基(alkoxyacyl)(如乙氧羰基等)、硫羟基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基(如哌啶基、吗啉基、吡咯烷基等)、亚氨基、硫代、羟烷基、芳氧基、芳烷基及其组合。

10 本文所用的术语“哺乳动物金属蛋白酶”指在哺乳动物中发现的、能在合适的测定条件下催化胶原、明胶或蛋白多糖降解的任何含有金属的酶。合适的测定条件例如可在美国专利 No. 4,743,587 中找到，该文参考了 Cawston 等在 Anal. Biochem.(1979) 99:340-345 中的步骤，并采用了 Weingarten, H.等在 Biochem. Biophys. Res. Comm. (1984) 139:1184-1187 中描述的合成底物。当然，可以用分析
15 这些结构蛋白降解的任何标准方法。本文所指的金属蛋白酶是结构上相似的所有含锌蛋白酶，例如人溶基质素或皮肤成纤维细胞胶原酶。当然，候选化合物抑制金属蛋白酶活性的能力可在上述测定中进行测试。可采用分离的金属蛋白酶或是含有一定范围的能分解组织的酶的粗提物来确认本发明化合物具有抑制活性。

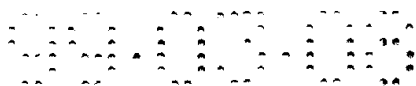
化合物:

20 本发明的化合物在发明概述部分中已有描述。在本发明较佳的化合物中，Z 是杂螺亚烷基，较佳地是杂原子在母环结构附近，更佳地是这些杂螺亚烷基有 4-5 个成员。较佳的杂原子是二价杂原子。

25 本发明提供了用作金属蛋白酶(尤其是基质金属蛋白酶)抑制剂的化合物，该化合物可有效地治疗这些酶的过量活性为特征的疾病。本发明特别涉及一种有式 (I)结构的化合物，



其中



R₁ 是 H;

R₂ 是氢、烷基或酰基;

Ar 是 COR₃ 或 SO₂R₄; 和

5 R₃ 是烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷基、芳基、杂芳基、杂烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、芳氨基和烷芳氨基;

R₄ 是取代或未取代的烷基、杂烷基、芳基或杂芳基;

X 是 O、S、SO、SO₂ 或 NR₅, 其中 R₅ 独立选自氢、烷基、杂烷基、杂芳基、芳基、SO₂R₆、COR₇、CSR₈、PO(R₉)₂, 或任选地与 W 或 Y 形成环;
和

10 R₆ 是烷基、芳基、杂芳基、杂烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、芳氨基、二芳氨基和烷芳氨基;

R₇ 是氢、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷基、芳基、杂芳基、杂烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、芳氨基和烷芳氨基;

15 R₈ 是烷基、芳基、杂芳基、杂烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、芳氨基、二芳氨基和烷芳氨基;

R₉ 是烷基、芳基、杂芳基、杂烷基;

W 是氢, 或一种或多种低级烷基、或是两个相邻或不相邻碳原子间的亚烷基、亚芳基或杂亚芳基桥键(从而形成稠环);

20 Y 独立为氢、羟基、SR₁₀、SOR₄、SO₂R₄、烷氧基、氨基中的一种或多种, 其中氨基的通式是 NR₁₁R₁₂, 其中 R₁₁ 和 R₁₂ 独立选自氢、烷基、杂烷基、杂芳基、芳基、SO₂R₆、COR₇、CSR₈、PO(R₉)₂; 和

R₁₀ 是氢、烷基、芳基、杂芳基;

Z 可以没有, 或是螺环部分或杂环上取代的氧代基.

n 为 1-4.

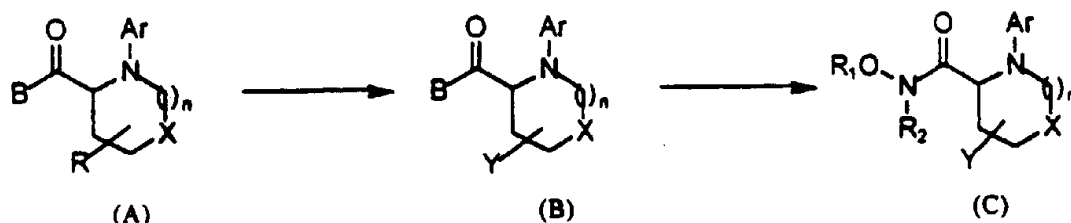
25 该结构也包括式(I)的光学异构体、非对映体或对映体, 其药学上可接受的盐、或是可生物水解的酯、酰胺或酰亚胺.

化合物的制备

30 通式 I 所示的异羟肟酸化合物可以利用多种方法来制备, 包括以下常用方法.

Y 基团的制备

有关 Y 的转换(manipulation), 本领域技术人员会选择在制备杂环之前、之后或同时制备 Y。为了清楚起见, 在后文中不再将 W 和 Z 表示出来。在通式(I)化合物中可以具有一个以上的 Y 和 Z。如果化合物中的 Y 不靠近环 N 原子, 该化合物较好的制备方法为:



5

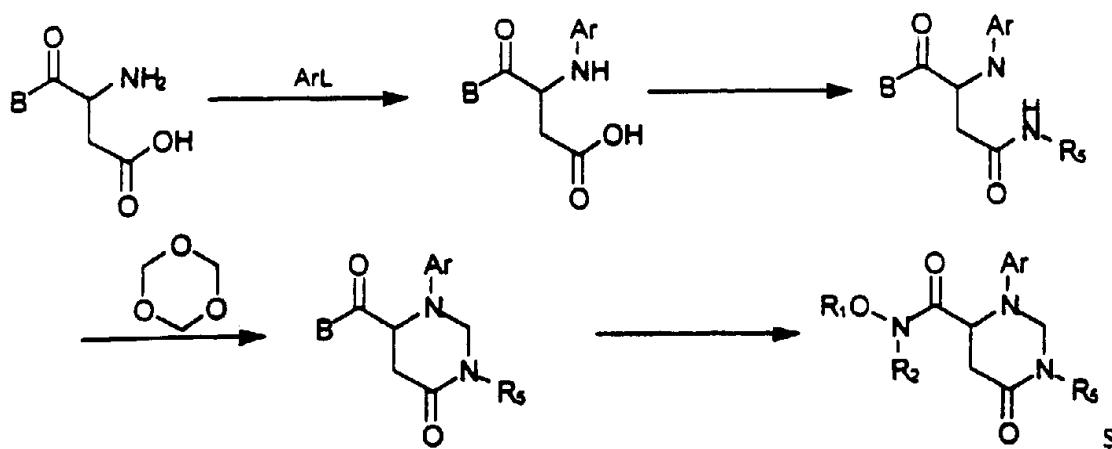
方案 1

其中的 R 是可衍生基团, 它可以被转换或取代, 这些化合物是已知的或可以利用已知方法制备得到。(A)被转化为类似的磺酰胺(sulfanamide), R 在这一步或以后的步骤中经转换成为(B)。可以加上或改变 Y 和 Z, 然后通过合适的反应形成 R₁。例如, 这样的步骤可能包括在碱性条件下经羟胺处理生成通式为 I 的化合物(C)。

10

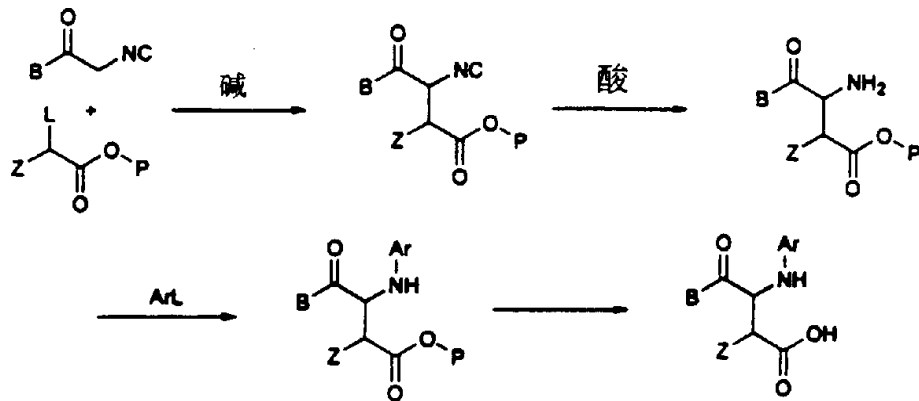
至于杂环的制备和精加工 (elaboration), 已知, 熟练技术人员将选择在合成杂环之前、之后或者同时制备 Y。为了清楚起见, 在后文中不再将 W, Y 和 Z 表示出来。化合物(I)可以具有一个以上 W、Y 和 Z。例如, 以下给出了当 X 氮时, 转换 R₅ 的较好方法。在以下实施方案中, L 是任意合适的离去基团, B 是前述的封闭基团。熟练技术人员将认识到, 封闭基团的选择是有机化学领域内技术人员的技能之一。

15



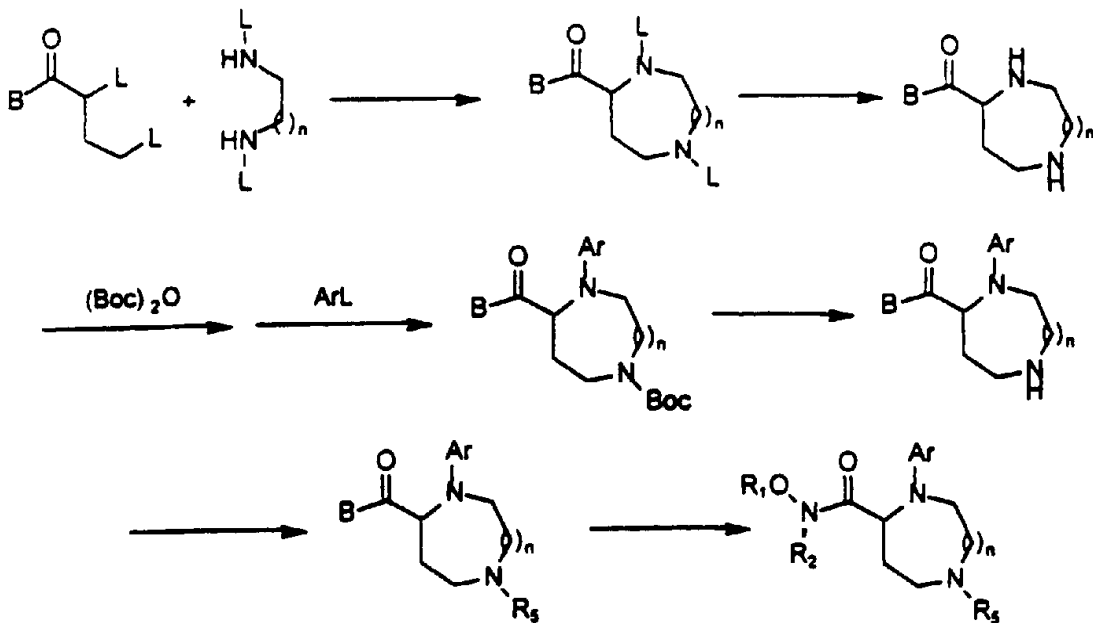
方案 II

20 以下是含酰胺氮原子上连有两个不同基团的化合物的较好成环方法。至于杂



方案 IV

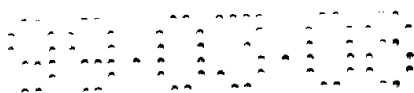
5 以下是与两个环氮原子成环的其它方法。至于杂环的制备和精加工，已知，
 熟练技术人员将选择在合成杂环之前、之后或者同时制备 Y。为了清楚起见，在
 后文中不再将 W， Y 和 Z 表示出来。通式(I)化合物可以具有一个以上 W、 Y 和
 Z。在以下方案中，如前所述， L 是任意合适的离去基团， B 是封闭基团。 Boc
 是一例优选的而且是本领域公知的封闭基团。熟练技术人员将认识到，封闭基团
 的选择是有机化学领域的技能。所以，选择 Boc 不是必需的而是优选的。如后文，
 可以令一双官能基团例如二胺与合适的二卤代化合物反应。卤素基团起离去基团
 10 的作用。成环以后，进行上述的本发明精加工过程。



方案 V

Z 基团的制备

当然，本领域技术人员知道可用来制备 Y 的方案也可以用来制备上述的 Z。
 15 在此为读者提供了其它更好的方法。



当 Z 是缩酮或酮缩硫醇时，本发明化合物可以由具有一环内羰基的化合物来制备。上述化合物是利用已知方法制备的，而且其中许多是已知或可以购得的，所以，本领域熟练技术人员将理解具有羟基、氨基、亚氨基、烷氧基、氧代或任意其它基团的化合物都能够被转化成羰基化合物。缩酮、R₁ 或亚磺酰胺的加工次序是可以改变的。

制备本发明螺环化合物的较好的方法是使用本领域已知的“保护基团”技术（如酮缩硫醇、缩酮等）通过羰基化合物实现的。缩酮类和缩醛类等化合物是用本领域已知的方法由羰基化合物制得的。这种羰基化合物可将羟基环烷胺氧化成酮而制得，或者由内酰胺（它提供 2-氨基螺环官能度）制得。

许多化合物可按照上面所述方案用相似的方法制得。

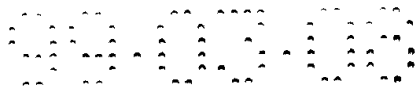
在上面的方案中，当 R' 是烷氧基或烷硫基时，相应的羟基或硫醇化合物是使用标准的去烷基化方法（Bhatt 等，“Cleavage of Ethers”, Synthesis, 1983, pp249-281）由生成的化合物制得。

可改变这些步骤以提高所需产物的产率。本领域的普通技术人员还可理解适当地选择反应试剂、溶剂和温度对于成功地进行合成是重要的。尽管需按常规方法确定最佳的条件等，但是应理解按照上面所述方案可用相似的方法制得许多化合物。

用于制造本发明化合物的原料是已知的、可用已知方法制得的或者可从市场上购得的原料。

可以理解有机化学领域中的普通技术人员无需进一步指导就可容易地进行有机化合物的标准转换。也就是说，进行这些转换是在本领域的普通技术人员的范围和实践中的。这些处理包括，但不限于将羰基化合物还原成其相应的醇、氧化羟基等、酰化、芳基取代（亲电子和亲核的）、醚化、酯化和皂化等。这种转换的例子描述在标准的课本中，如 March, Advanced Organic Chemistry (Wiley), Carey 和 Sundberg, Advanced Organic Chemistry (Vol. 2) 以及 Keeting, Heterocyclic Chemistry (17 卷全部) 。

本领域的普通技术人员可容易地理解最好先将分子中的其它官能度掩蔽或保护后再进行某些反应，从而避免不需要的副反应和/或提高所述反应的产率。本领域的普通技术人员通常采用保护基团来提高产率或避免不需要的反应。这些反应可参见文献，也在本领域普通技术人员的范围之内。这些转换的许多例子可参见，例如 T. Green, Protecting Groups in Organic Synthesis。当然，最好对作为原料具有活性侧链的氨基酸进行保护以免不合需求的副反应。



本发明化合物可具有一个或多个手性中心。结果，用手性原料、催化剂或溶剂，可选择性地制备一种相对于另一种的光学异构体（包括非对映体和对映体），或同时制得两种立体异构体或两种光学异构体，包括非对映体和对映体（外消旋混合物）。由于本发明化合物可以以外消旋混合物存在，因此可使用已知的方法（如手性盐、手性色谱法等）分离光学异构体混合物（包括非对映体和对映体）。

另外，已知一种光学异构体（包括非对映体和对映体）或立体异构体具有比另一种异构体更好的性质。因此在公开和要求保护本发明时，当公开一种外消旋混合物时，显然也公开和要求保护两种光学异构体（包括非对映体和对映体）或基本不含其它异构体的立体异构体。

使用方法

机体中发现的金属蛋白酶(MP)部分通过裂解细胞外基质(包括细胞外蛋白质和糖蛋白)而起作用。这些蛋白质和糖蛋白在维持体表组织的体积、形状、结构和稳定性上起着重要作用。金属蛋白酶抑制剂在治疗至少部分由此类蛋白质的裂解所引起的疾病上是有用的。众所周知，MP与组织重建密切相关。作为这种活性的结果，它们被认为在很多疾病中有活性，这些疾病涉及：

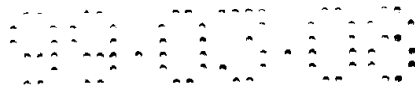
- 组织的损坏，包括退行性疾病，如关节炎、多发性硬化症等；体内组织的转移或迁移；
- 组织的重建，包括纤维化疾病、瘢痕、良性增生等。

本发明的化合物治疗以这类蛋白酶有害活性或活性过高为特征的失调、疾病和/或有害的情况。例如，化合物可用来抑制蛋白酶，该蛋白酶

- 损坏结构蛋白(即维持组织稳定性和结构的蛋白)；
- 干扰细胞间/细胞内信息传递，包括涉及细胞因子上调的信息传递，和/或细胞因子加工和、或炎症、组织退化和其它疾病 [Mohler KM, et al., Nature 370 (1994) 218-220, Gearing AJH, et al., Nature 370 (1994) 555-557, McGeehan GM, et al., Nature 370 (1994) 558-361]，和/或

• 促进受治疗者不希望有的变化过程，例如精子成熟、卵细胞受精等过程。
本文所用的“MP相关的失调”或“MP相关的疾病”是涉及疾病或失调的生物学现象中、导致疾病的生物学级联反应中、或作为一种疾病症状的MP有害活性或活性过高的疾病。MP的“涉及”包括：

- MP有害活性或活性过高，作为疾病或生物学现象的“原因”，无论活性的升高是由于遗传、感染、自身免疫、外伤、生物力学的原因生活方式(如肥胖)



或一些其它的原因；

• MP 作为疾病或失调现象的一部分，即依据 MP 活性的升高或从临床的角度来看，疾病或失调是可测量的，过度或升高的 MP 水平表明有病。MP 无须疾病或失调的“标志”；

5 MP 活性过度或升高是导致疾病或与疾病或失调有关的生化或细胞级联反应的一部分。在这方面，MP 活性的抑制阻断了级联反应，从而控制了疾病。

有利的是，很多 MP 不是平均分布于全身的。因此，各种组织中表现出来的 MP 的分布对这些组织常常是特异性的。例如，关节组织损伤中涉及的金属蛋白酶的分布与见于其它组织中的金属蛋白酶的分布不同。因此，采用作用于机体受累组织或区域中的特异性 MP 的化合物来治疗某些疾病较为适宜，尽管对于活性或效能来说不是必须的。例如，对关节(例如软骨细胞)中的 MP 显示高度亲和力或抑制作用的化合物对于该处所见疾病的治疗比特异性较低的其它化合物为佳。

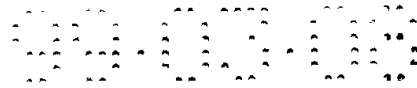
15 另外，某些抑制剂对某些组织比对其它组织生物利用度高，具有上面所述选择性的抑制剂的这种审慎选择提供了对失调、疾病或不良情况的特殊治疗。例如，本发明的化合物渗透到中枢神经系统的能力不同。因此化合物可选择用以产生通过 MP 介导而得到中枢神经系统外的特殊效应。

测定特定 MP 的 MP 抑制剂的特异性属于本领域技术人员的技术。在文献中可发现合适的检测条件。尤其是溶基质素和胶原酶的测定方法是已知的。例如美国专利 No. 4,743,587 介绍了 Cawston, et al., Anal Biochem (1979) 99:340-345 的方法。Weingarten, H., et al., Biochem Biophys Res Comm (1984) 139:1184-1187 描述了检测中合成底物的使用。当然，分析 MP 裂解结构蛋白的任何标准方法均可使用。本发明化合物抑制金属蛋白酶活性的能力当然可以文献中所见的方法或经改变的方法加以测试。可用分离的金属蛋白酶确定本发明化合物的抑制活性，或可使用含有能裂解组织的一定量酶的粗提物。

25 作为本发明化合物抑制 MP 效应的结果，本发明化合物还可用于治疗因金属蛋白酶活性引起的疾病。

本发明化合物还可用于预防和紧急治疗。它们可以医学或药理学领域熟练技术人员满意的任何方法给药。熟练技术人员即刻明了的是，极好的给药途径取决于受治疗的疾病状态和所选的剂型。较佳的全身给药途径包括口服给药或非经口给药。

但是，熟练技术人员会容易地理解 MP 抑制剂直接给药于受累区域对很多疾



病都是有利的。例如，将 MP 抑制剂直接给药于疾病区域或如下情况涉及的区域，如外科创伤(如血管成形术)受累区、瘢痕或烧伤(如局部到皮肤)受累区，可能是有益的。

5 骨骼的重建涉及 MP，因此本发明化合物在预防假体松脱上有用。本领域众所周知，经历一段时间后，假体松脱，产生疼痛，可导致进一步骨损伤，因此需要更换。对组织假体更换的需求包括例如关节更换(如髋、膝和肩更换)、假牙，包括托牙、齿桥和依托于上颌骨和/或下颌骨的假牙。

MP 在重建心血管系统(如充血性心力衰竭)上也有作用。有人提出，血管成形术的长期失败率(重新闭合/时间)高于预期值的原因之一是对可被机体识别为血管基底膜“损伤”产生应答反应，引起 MP 活性不合要求或升高。因此，在以下适应症中，MP 活性的调节可提高任何其它治疗的长期成功率，或其本身可作为一种治疗，这些适应症是例如扩张性心肌病、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、斑块破裂、再灌注损伤、局部缺血、慢性阻塞性肺部疾病、血管成形术再狭窄和主动脉瘤。

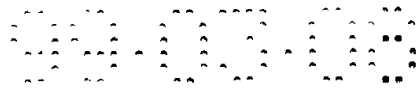
15 在皮肤保健上，皮肤的重建或“更新”涉及到 MP。结果，MP 的调节改善了皮肤状况的处理，包括(但不限于)皱纹修复、紫外线引起的皮肤损伤的调节、预防和修复。这样的处理包括在生理学表现明显前的预防性处理。例如，可将 MP 用作暴露前处理来预防紫外线损伤和/或暴露中或暴露后处理来预防或减小暴露后损伤。另外，与异常更新(包括金属蛋白酶活性)所致异常组织有关的皮肤失调和疾病(如大泡型表皮松懈症、牛皮癣、硬皮病和特应性皮炎)涉及到 MP。本发明化合物对于治疗皮肤“正常”损伤的结果(包括组织瘢痕或“收缩”，例如烧伤后所见)也是有用的。MP 抑制剂在涉及皮肤预防瘢痕的外科手术和在促进正常组织生长(包括诸如肢体复置术和难治性手术，无论用激光或切开)中也是有用的。

25 而且，MP 与涉及诸如骨等其它组织不规则重建的疾病，例如耳硬化症和/或骨质疏松症，或与特殊器官，如肝硬变和肺纤维化疾病有关。同样，在诸如多发性硬化症的疾病中，MP 可能与血脑屏障和/或神经组织的髓鞘的不规则建造有关。因此，调节 MP 活性可用作治疗、预防和控制这些疾病的策略。

MP 还被认为与很多感染有关，包括巨细胞病毒、[CMV] 视网膜炎、HIV 引起的综合征 AIDS。

30 MP 还可能与过量血管形成有关，其中周围组织必须破坏使新血管生成，例如血管纤维瘤和血管瘤。

由于 MP 破坏细胞外基质，因此考虑到这些酶的抑制剂可用作计划生育剂，



例如阻止排卵、阻止精子渗入或通过卵子的细胞外环境、阻止受精卵的植入和阻止精子成熟。

而且，它们还被考虑用于预防或终止早产和分娩。

5 由于 MP 与炎症反应和细胞因子的产生有关，因此化合物还用作抗炎剂，用于炎症流行的疾病，包括炎症性肠道疾病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、胰腺炎、憩室炎、哮喘或有关的肺部疾病、类风湿性关节炎、痛风和 Reiter's 综合征。

10 当自身免疫引起疾病时，免疫反应常触发 MP 和细胞因子活性。在治疗这些自身免疫性疾病中，MP 的调节是有用的治疗方针。因此，MP 抑制剂可用于治疗包括红斑狼疮、关节强硬性脊椎炎和自身免疫性角膜炎等疾病。有时，自身免疫治疗的副作用导致 MP 介导的其它病症的恶化，此时 MP 抑制剂治疗也是有效的，例如，自身免疫治疗引起的纤维变性。

另外，其它纤维化疾病也有可能使用这类治疗，这些疾病包括肺部疾病，支气管炎、肺气肿、胆囊纤维化和急性呼吸窘迫综合征(特别是急性期反应)。

15 当外源性药剂引起不希望有的组织裂解中涉及 MP 时，可用 MP 抑制剂治疗。例如，它们作为响尾蛇咬伤解毒药、作为抗血管形成剂(anti-vascular)，在治疗变态反应性炎症、败血症和休克上是有效的。而且，它们作为抗寄生虫药(如疟疾)和抗炎剂也是有效的。例如，人们认为它们可用于治疗或预防病毒感染，包括会引起疱疹的感染、“感冒”(如鼻病毒感染)、脑膜炎、肝炎 HIV 感染和 AIDS。

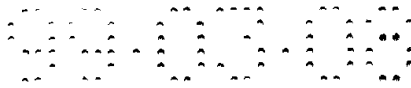
20 同样认为 MP 抑制剂可用于治疗阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、肌营养不良、糖尿病引起的并发症(特别是涉及丧失组织活力的并发症)、凝血、移植物/宿主疾病、白血病、恶病质、厌食、蛋白尿，或许还调节头发生长。

25 对于某些疾病、病症或失调而言，MP 抑制被认为是极好的治疗方法。这些疾病、病症或失调包括关节炎(包括骨关节炎和类风湿性关节炎)、癌症(特别是预防或阻止肿瘤生长和转移)、眼科疾病(特别是角膜溃疡、角膜愈合不良、黄斑变性和翼状胬肉)和牙龈疾病(特别是牙周疾病和牙龈炎)。

对于(但不限于)关节炎(包括骨关节炎和类风湿性关节炎)的治疗较佳的化合物是对金属蛋白酶和裂解素(disintegrin)金属蛋白酶有选择性的化合物。

对于(但不限于)癌症(特别是预防或阻止肿瘤生长和转移)的治疗较佳的化合物是优先抑制明胶酶或 IV 型胶原酶的化合物。

30 对于(但不限于)眼科疾病(特别是角膜溃疡、角膜愈合不良、黄斑变性和翼状胬肉)治疗较佳的化合物是广泛抑制金属蛋白酶的化合物。这些化合物以局部给药为佳，更佳是以滴剂或凝胶的形式给药。



对于(但不限于)齿龈疾病(特别是牙周疾病和齿龈炎)的治疗较佳的化合物是优先抑制胶原酶的化合物。

组合物

本发明的组合物包含:

- 5 (a)安全有效量的式(I)化合物; 和
(b)药学上可接受的载体。

10 如上面所讨论的, 已知许多疾病是由过量或不希望有的金属蛋白酶活性所介导的。它们包括肿瘤转移、骨关节炎、类风湿性关节炎、皮炎和溃疡, 尤其是角膜炎、对感染的反应和牙周炎等。因此, 本发明化合物可用于治疗与该有害活性有关的疾病。

本发明化合物可因此制成用于治疗或预防这些疾病的药物组合物。使用标准的药物制剂技术, 如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 最新版中公开的那些。

15 式(I)化合物的“安全有效量”是指可有效地抑制哺乳类受治疗者的金属蛋白酶的活性部位而无过分的不良副作用(如毒性、刺激或变态反应等)的量, 且用本发明的方式使用时, 具有合理的利益/风险比。显而易见, 具体的“安全有效量”将根据需治疗的具体疾病、患者的身体状况、疗程以及并行治疗(若有的话)的性质、使用的特定剂型、使用的载体、所含的式(I)化合物的溶解性和组合物所需的剂量方案等因素而变化。

20 除了主题化合物, 本发明的组合物还包含药学上可接受的载体。此处使用的术语“药学上可接受的载体”是指适合施用于哺乳动物的一种或几种相容的固体或液体填充剂、稀释剂或包囊物质。此处所用的术语“相容的”是指组合物的组分能与主题化合物掺合、且彼此之间能掺和, 其掺和方式在通常使用的情况下基本上没有降低组合物药效的相互作用。药学上可接受的载体当然必须有足够高的
25 纯度和足够低的毒性, 使其适合施用于受治疗的动物, 特别是哺乳动物。

可作为药学上可接受的载体或其组分的物质有例如糖类, 如乳糖、葡萄糖和蔗糖; 淀粉类, 如玉米淀粉和马铃薯淀粉; 纤维素及其衍生物, 如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和甲基纤维素; 粉状黄蓍胶; 麦芽; 明胶; 滑石粉; 固体润滑剂, 如硬脂酸和硬脂酸镁; 硫酸钙; 植物油, 如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、
30 玉米油和可可豆油; 多醇类、如丙二醇、甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇; 海藻酸; 乳化剂, 如吐温; 湿润剂, 如十二烷基硫酸钠; 着色剂; 调味剂; 压片剂 (tableting agents); 稳定剂; 抗氧化剂; 防腐剂; 无热原水; 等渗盐水; 和磷酸盐缓冲液。



与主题化合物合用的药学上可接受的载体基本上根据化合物的给药方式加以选择。

如果主题化合物是注射使用的，较佳的药学上可接受的载体是无菌生理盐水、与血相容的悬浮剂，其 pH 调节为约 7.4。

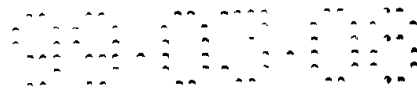
5 尤其是用于全身给药的药学上可接受的载体包括糖、淀粉、纤维素及其衍生物、麦芽、明胶、滑石粉、硫酸钙、植物油、合成油、多醇、海藻酸、磷酸盐缓冲溶液、乳化剂、等渗盐水和无热原水。优选的用于胃肠外给药的载体包括丙二醇、油酸乙酯、吡咯烷酮、乙醇和芝麻油。在用于胃肠外给药的组合物中，药学上可接受的载体最好占组合物总重量的至少约 90 %。

10 本发明组合物最好以单位剂量形式提供。此处使用的“单位剂量形式”一词是指含式(I)化合物的适合于根据良好的医疗实践而以单次剂量施用于接受治疗的动物(较佳为哺乳类受治疗者)的本发明组合物。这些组合物宜含约 5-1000mg、更好的约为 10-500mg、还要好的约为 10-300mg 的式(I)化合物。

15 本发明组合物可以是适合于(例如)口服、直肠给药、局部给药、经鼻、经眼或胃肠外给药的任何形式。根据所需的具体给药途径，可使用本领域公知的各种药学上可接受的载体。它们包括固体或液体填充剂、稀释剂、表面活性剂、助水溶物和包囊物质。视需要，可包括基本不影响式(I)化合物的抑制活性的药学活性物质。与式(I)化合物一起使用的载体的量是足以提供施用每单位剂量的式(I)化合物所需的实际量。制备可用于本发明方法的剂型的技术和组合物在下述文献中加以描述，它们均在此处引作参考：*Modern Pharmaceutics*, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 1979); Lieberman 等, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (1981); 和 Ansel, *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2d Edition* (1976)。

25 除了主题化合物，本发明的组合物还包含药学上可接受的载体。此处使用的术语“药学上可接受的载体”是指适合施用于哺乳动物的一种或几种相容的固体或液体填充剂、稀释剂或包囊物质。此处所用的术语“相容的”是指组合物的组分能与主题化合物掺和、且彼此之间能掺和，其掺和方式在通常使用的情况下基本上没有降低组合物药效的相互作用。药学上可接受的载体当然必须有足够高的纯度和足够低的毒性，使其适合施用于受治疗的动物，特别是哺乳动物。

30 可作为药学上可接受的载体或其组分的物质有例如糖类，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉类，如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和甲基纤维素；粉状黄耆胶；麦芽；明胶；滑石粉；固体润滑剂，



如硬脂酸和硬脂酸镁；硫酸钙；植物油，如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和可可豆油；多醇类、如丙二醇、甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；海藻酸；乳化剂，如吐温；湿润剂，如十二烷基硫酸钠；着色剂；调味剂；压片剂；稳定剂；抗氧化剂；防腐剂；无热原水；等渗盐水；和磷酸盐缓冲液。

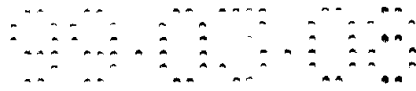
5 与主题化合物合用的药学上可接受的载体基本上根据化合物的给药方式加以选择。

如果主题化合物是注射使用的，最佳的药学上可接受的载体是无菌生理盐水、与血相容的悬浮剂，其 pH 调节为约 7.4。

可使用各种口服剂型，包括片剂、胶囊、颗粒剂和散剂等固体型。这些口服
10 型包含安全有效量的，通常至少约 5 %、最好约为 25-50 % 的式(I)化合物。片剂可以是压制片、研制片、肠溶包衣片、糖衣片、薄膜包衣片或多层压制片。片剂可含合适的粘合剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、着色剂、调味剂、导流剂(flow-inducing agent)和熔化剂(melting agent)。液体口服剂型包括水溶液、乳液、悬浮液、从非
15 泡腾的颗粒剂临用时配制成的溶液和/或悬浮液以及从泡腾颗粒剂临用时配制成的泡腾制剂。液体口服制剂可含合适的溶剂、防腐剂、乳化剂、助悬剂、稀释剂、甜味剂、熔化剂、着色剂和调味剂。

适合于制备口服给药的单位剂量形式的药学上可接受的载体是本领域熟知的。片剂典型地包含常规的药学上相容的佐剂作为惰性稀释剂，如碳酸钙、碳酸
20 钠、甘露醇、乳糖和纤维素；粘合剂，如淀粉、明胶和蔗糖；崩解剂，如淀粉、海藻酸和交联羧甲基纤维素；润滑剂，如硬脂酸镁、硬脂酸和滑石粉。助流剂(如二氧化硅)可用来改善粉状混合物的流动性能。为了外观好，可加入着色剂，如 FD&C 染料。甜味剂和调味剂(如天冬酰苯丙氨酸甲酯、糖精、薄荷醇、薄荷和果味剂)对于咀嚼片剂是有用的助剂。胶囊典型地包含一种或几种上述固体稀释剂。载体组分的选择根据第二位的考虑，如口味、费用和货架稳定性，它们对于本发
25 明的目的不是关键的，并且可被本领域技术人员容易地进行制备。

口服组合物还包括液体溶液、乳剂、悬浮液等。适合于制备这些组合物的药
30 学上可接受的载体是本领域熟知的。糖浆剂、酏剂、乳剂和悬浮液的典型载体组分包括乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、液状蔗糖、山梨醇和水。对于悬浮液来说，典型的助悬剂包括甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、AVICEL RC-591、黄耆胶和藻酸钠；典型的湿润剂包括卵磷脂和吐温 80；典型的防腐剂包括羟苯甲酸甲酯和苯甲酸钠。口服液体组合物还可包含一种或几种上述甜味剂、调味剂和着色剂。



还可采用常规的方法，以 pH 或时间依赖性包衣剂对这些组合物进行包衣，从而使主题化合物在胃肠道内邻近所需局部给药的部位释放，或在不同的时间释放以延长所需的作用。这样的剂型典型地包含(但不限于)一种或多种乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙酸邻苯二甲酸乙烯酯、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、Eudragit 包衣剂、蜡和虫胶。

本发明的组合物可任意地包含其它活性药物。

对于主题化合物全身给药有用的其它组合物包括舌下、颊和鼻用剂型。这些组合物典型地包含一种或几种水可溶填充物质，如蔗糖、山梨醇和甘露醇；粘合剂，如阿拉伯胶、微晶纤维素、羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。上述助流剂、润滑剂、甜味剂、着色剂、抗氧化剂和调味剂也可包含于其中。

本发明组合物还可给治疗对象外用，即，将组合物直接放在或涂在治疗对象的表皮或上皮组织上，或通过贴剂经皮给药。此类组合物包括例如洗剂、霜剂、溶液、凝胶和固体。这些外用组合物宜包含安全有效量(通常至少约为 0.1%，最好约为 1-5%)的式(I)化合物，适合于外用的载体最好作为连续膜留在皮肤上并不会因出汗或在水中浸渍而除去。载体一般是有机质的并可将式(I)化合物分散或溶解在其中。载体可包括药学上可接受的润滑剂、乳化剂、增稠剂和溶剂等。

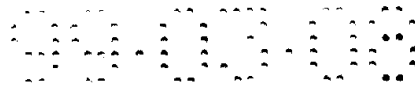
给药方法：

本发明还提供了治疗或防止与动物(尤其是哺乳动物)体内过量或不需要的金属蛋白酶活性相关的疾病，方法是给予所述患者安全有效量的式(I)化合物。本文所用的术语“与过量或不需要的金属蛋白酶活性相关的疾病”是任何以蛋白质降解为特征的疾病。本发明的方法适于治疗诸如骨关节炎、牙周炎、角膜溃疡、肿瘤发作、和类风湿性关节炎等疾病。

本发明的式(I)化合物和组合物能局部给药或全身给药。全身给药包括将式(I)化合物引入体内组织的任何方法，例如关节间(尤其在治疗类风湿性关节炎中)、鞘内、硬膜外、肌内、表皮内、静脉内、腹腔内、皮下、舌下、直肠和口服给药。本发明的式(I)化合物最好进行口服给药。

抑制剂给药的具体剂量、治疗时间与是局部治疗还是全身治疗之间是相互依赖的。剂量和治疗方案还取决于以下这些因素，例如采用的具体的式(I)化合物、治疗的适应征、式(I)化合物在抑制金属蛋白酶部位达到最低抑制浓度的能力、对象的个人属性(如体重)、对治疗方案的顺应性、治疗存在的任何副作用及其严重程度。

通常，对于成年人(体重约为 70 公斤)，对于全身给药，每天应给予约 5-3000



毫克的式(I)化合物, 较佳的为 5-1000 毫克, 更佳的为 10-100 毫克。应当理解, 这些剂量只是作为例子, 而每天给药可以根据上述因素的不同来调节。

5 用来治疗类风湿性关节炎的较佳的给药方法是口服或经关节间注射的肠胃外给药。从现有技术中已知的和实践来看, 用于肠胃外给药的所有制剂必须无菌。对于哺乳动物, 尤其是人类(假定体重约为 70 公斤), 个体剂量宜在约 10-1000 毫克之间。

全身给药的较佳方法是口服。个体剂量宜在约 10-1000 毫克之间, 最好在 10-300 毫克之间。

10 可用局部给药来全身输递式(I)化合物, 或用来局部治疗对象。打算局部给药的式(I)化合物的量取决于以下这些因素, 例如皮肤敏感程度、待治疗组织的类型和部位、待给药的组合物和载体(如果有的话)、待给药的特定式(I)化合物、待治疗的特定疾病以及所需全身(与局部不同)效应的程度。

15 通过采用靶向配体, 本发明的抑制剂可以靶向金属蛋白酶积累的特定部位。例如, 使抑制剂与抗体或其片段(抗体或其片段对肿瘤标记物有免疫反应性, 这是制备免疫毒素中通常知道的)结合, 从而可将抑制剂集中到肿瘤中所含的金属蛋白酶处。靶向的配体也可以是存在于肿瘤中适于作为受体的配体。可以采用能与目标组织的标记物发生特异性反应的任何靶向配体。将本发明的化合物结合到靶向配体上的方法是众所周知的, 其与下述的与载体的结合类似。组合物可以如上所述那样进行配制和给药。

20 对于局部性疾病, 宜采用局部给药。例如, 为了治疗溃疡的角膜, 可以用诸如滴眼剂或气雾剂之类的制剂来直接用于受侵袭的眼睛。对于角膜的治疗, 本发明的化合物也可配制成凝胶剂、滴剂或软膏剂, 或可掺入胶原或亲水的聚合物眼罩中。该材料也可作为接触透镜或储液器或结膜下制剂掺入。对于治疗皮炎, 化合物可以凝胶剂、糊剂、油膏剂或软膏剂形式局部和表面给药。治疗模式反映了
25 疾病的病征, 对于任何选定的途径, 本领域中均有合适的制剂形式。

当然, 在前述所有内容中, 本发明的化合物均可单独给药, 或以混合物形式给药, 组合物还包括适用于适应征的其它药物或赋形剂。

30 本发明中的一些化合物还能抑制细菌的金属蛋白酶, 尽管通常其水平要低于对哺乳动物金属蛋白酶表现出的水平。一些细菌的金属蛋白酶看似与抑制剂的立体化学特征没有很大关系, 但是却发现非对映体在灭活哺乳动物蛋白酶能力上有显著区别。因此, 这种作用模式可用于对哺乳动物酶和细菌性酶进行区分。

抗体的制备和应用:



本发明的化合物也可用于免疫接种，以获得对本发明化合物有免疫专一性的抗血清。由于本发明的化合物相当小，因此它们能有利地结合到抗原中性载体(如常用的匙孔蠍血蓝蛋白(KLH)或血清白蛋白载体)上。对于具有羧基官能团的那些本发明化合物，可用本领域中已知的方法来与载体结合。例如，可将羧基残基还原成醛，通过与蛋白质为基的载体中的侧链氨基反应来结合到载体上，然后任选地还原形成的亚氨键，也可用缩合剂(如二环己基碳化二亚胺或其它碳化二亚胺脱水剂)使羧基残基与侧链氨基反应。

也可用接头化合物来实现结合：共双官能(homobifunctional)和杂双官能接头均购自 Pierce chemical Company, Rochford, III。然后将所得免疫原性配合物注入合适的哺乳动物对象(如小鼠、兔等)中。合适的方法包括，根据促进血清中抗体产生的方案，在佐剂存在下重复注入免疫原，用本发明的化合物作为抗原，很容易用该领域中标准的免疫测定方法来测定免疫血清的滴度。

所得抗血清可以直接使用，或者通过收获外周血淋巴细胞、免疫接种动物的脾，使生产抗体的细胞无限化增殖，然后用标准的免疫测定方法来鉴定合适的抗体生产者，就可以获得单克隆抗体。

然后，多克隆或单克隆的制备可用于涉及本发明化合物的监测性治疗或预防方案。可用本发明抗体制剂以标准免疫测定方法来测试合适样品(如从血液、血清、尿或唾液中获得的样品)，以确定在治疗期不同时间时是否存在给予的抑制剂。

本发明化合物也可用标准的结合方法与标记物(如闪烁扫描标记物，如镓 99 或 I-131)结合。给予患者标记过的化合物，以确定过量的一种或多种金属蛋白酶在体内的部位。这样，就能利用抑制剂选择性地结合金属蛋白酶的能力对这些酶分布进行原位作图。该方法还可用于组织学过程中，标记过的本发明化合物可用于竞争性免疫测定。

下列非限制性实施例描述了本发明的化合物、组合物及其应用。

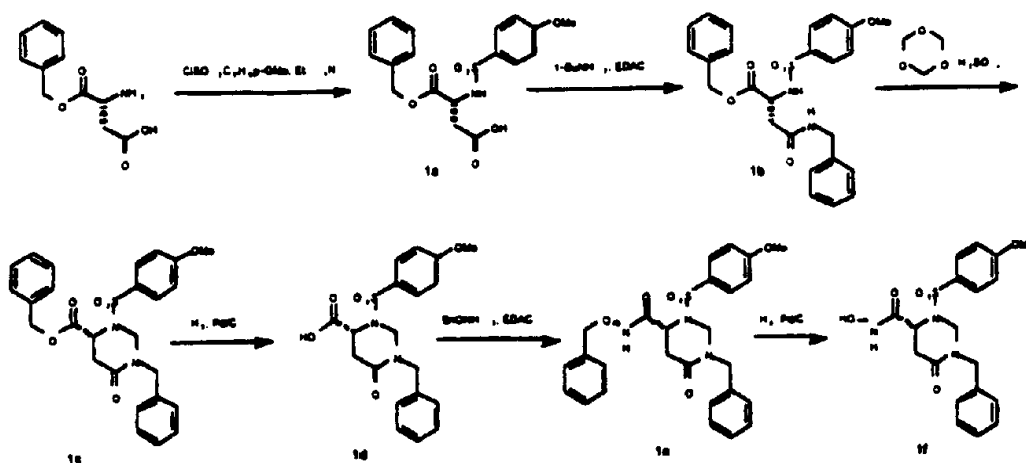
实施例

化合物用合适的 ^1H 和 ^{13}C NMR、元素分析、质谱和/或红外光谱进行分析。一般采用惰性溶剂，最好是干燥的溶剂。例如，从钠和二苯甲酮中蒸馏出四氢呋喃(THF)，从氢化钙中蒸馏出二异丙胺，其它所有溶剂按照合适级别购得。色谱法在合适的硅胶(70-230 目； Aldrich)或(230-400 目； Merck)上进行。薄层层

析分析(TLC)在玻璃硅胶板(200-300 目; Baker)上进行, 用 UV 或 5 % 磷钼酸乙醇溶液显色。

实施例 1

5 合成 N-羟基-1-苄基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-6-氧代-六氢嘧啶-4(R)-碳酰胺(1f)



N-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-D-天冬氨酸α-苄酯(1a): 将 D-天冬氨酸α-苄酯(10.48g, 47.0mmol)悬浮在 1:1 对二噁烷:水(600ml)中, 并用冰浴将其冷却至 0 ℃。向其中加入 4-甲基吗啉(12.9ml, 117.4mmol)和 4-甲氧基苄甲磺酰氯(10.67g, 51.7mmol), 并将反应混合物在室温搅拌 1 小时。用 1M 盐酸水溶液将混合物的 pH 调节至 6, 随后加入水(300ml)。用乙酸乙酯萃取产物(3 次)。合并的有机相用水洗涤两次, 用硫酸钠干燥并在减压下浓缩, 得到油状的 N-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-D-天冬氨酸α-苄酯。

15 N-苄基-2(R)-[(4-甲氧基苯基)磺酰氨基]-琥珀酰胺酸苄酯(1b): 将 N-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-D-天冬氨酸α-苄酯(1.92g, 4.9mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(250ml)中, 并冷却至 0 ℃。向其中加入 1-羟基苯并三唑(1.98g, 14.6mmol)、4-甲基吗啉(1.6ml, 14.6mmol)和 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺(1.12g, 5.86mmol), 并在 20 分钟后加入苯甲胺(0.59ml, 5.4mmol)。在室温将反应混合物搅拌 16 小时, 加入水(400ml)并用乙酸乙酯对产物萃取三次。合并的有机相用水洗涤三次, 用硫酸钠干燥并在减压下浓缩, 得到油状的 N-苄基-2(R)-[(4-甲氧基苯基)磺酰氨基]-琥珀酰胺酸苄酯。

1-苄基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-6-氧代-六氢嘧啶-4(R)-羧酸苄酯(1c): 边搅拌边向油状的 N-苄基-2(R)-[(4-甲氧基苯基)磺酰氨基]-琥珀酰胺酸苄酯(2.10g,



4.4mmol)在 200ml 二氯甲烷中的溶液中加入 1,3,5-三咪唑(1.57g, 17.4mmol), 随后加入两滴硫酸。将反应混合物加热回流 3 小时, 此时质谱法(ES)显示反应已完成。将反应混合物冷却至室温, 用二氯甲烷(250ml)稀释, 并用水洗涤两次。产物用快速硅胶色谱法(1:1 己烷-乙酸乙酯)纯化, 得到 1-苄基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-6-氧代-六氢嘧啶-4(R)-羧酸苄酯。

1-苄基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-6-氧代-六氢嘧啶-4(R)-羧酸(1d): 将 1-苄基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-6-氧代-六氢嘧啶-4(R)-羧酸苄酯(518mg, 1.0mmol)和 10 % Pd/C(50mg)在甲醇(25ml)中的混合物在氢气氛中搅拌 45 分钟。混合物用硅藻土过滤, 收集滤液并在减压下浓缩之。得到玻璃状固态的 1-苄基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-6-氧代-六氢嘧啶-4(R)-羧酸。

N-苄氧基 1-苄基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-6-氧代-六氢嘧啶-4(R)-碳酰胺(1e): 将 1-苄基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-6-氧代-六氢嘧啶-4(R)-羧酸(206mg, 0.5mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(20ml)中, 并冷却至 0 °C。向其中加入 1-羟基苯并三唑(203mg, 1.5mmol)、4-甲基吗啉(0.16ml, 1.5mmol)和 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺(117mg, 0.61mmol), 并在 20 分钟后加入盐酸 O-苄基羟胺(89mg, 0.56mmol)。在室温将反应混合物搅拌 4 小时, 加入水(50ml)并用乙酸乙酯对产物萃取三次。合并的有机相用水洗涤两次, 用硫酸钠干燥并在减压下浓缩, 得到 N-苄氧基 1-苄基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-6-氧代-六氢嘧啶-4(R)-碳酰胺。

N-羟基 1-苄基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-6-氧代-六氢嘧啶-4(R)-碳酰胺(1f): 将 N-苄氧基 1-苄基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-6-氧代-六氢嘧啶-4(R)-碳酰胺(213mg, 0.4mmol)和 10 % Pd/C(50mg)在甲醇(25ml)中的混合物在氢气氛中搅拌 3 小时。混合物用硅藻土过滤, 收集滤液并在减压下浓缩之。得到油状粗产物。该粗产物用快速硅胶柱色谱法(200:1 乙酸乙酯-甲酸)纯化, 得到白色固态的 N-羟基 1-苄基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-6-氧代-六氢嘧啶-4(R)-碳酰胺。MS(ESI): 420(M+H⁺), 437(M+NH₄⁺)。

实施例 2

用与实施例 1 相似的方法制得下列化合物:

N-羟基 1-甲基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-6-氧代-六氢嘧啶-2(R)-碳酰胺。MS(ESI): 344(M+H⁺), 361(M+NH₄⁺);

N-羟基 1-(1-甲基乙基)-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-6-氧代-六氢嘧啶-2(R)-碳

酰胺。MS(ESI): 372(M+H⁺), 389(M+NH₄⁺);

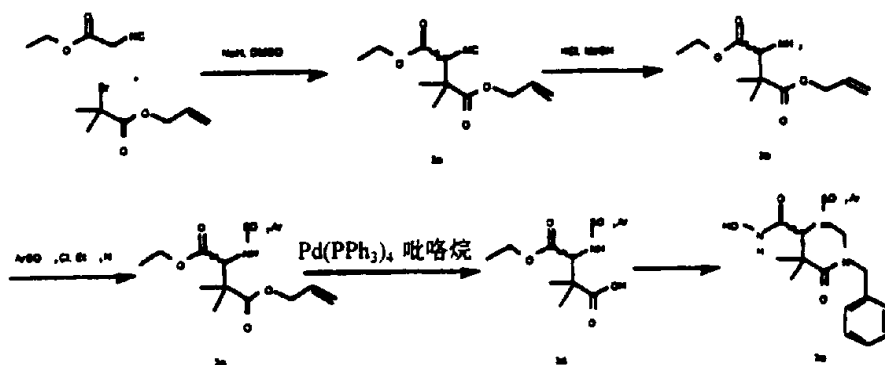
N-羟基 1-(1,1-二甲基乙基)-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-6-氧代-六氢嘧啶-2(R)-碳酰胺。MS(ESI): 386(M+H⁺), 403(M+NH₄⁺);

5 N-羟基 1-(2-甲氧基乙基)-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-6-氧代-六氢嘧啶-2(R)-碳酰胺。MS(ESI): 388(M+H⁺), 405(M+NH₄⁺);

N-羟基 1-环己基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-6-氧代-六氢嘧啶-2(R)-碳酰胺。MS(ESI): 412(M+H⁺), 429(M+NH₄⁺);

实施例 3

10 合成 N-羟基 1-苄基-5,5-二甲基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-6-氧代-六氢嘧啶-4(R,S)-碳酰胺(3e).



3-异氰基-2,2-二甲基琥珀酸 1-烯丙基酯 4-乙酯(3a): 边搅拌边将异氰基乙酸乙酯 (2.19g, 19.4mmol)和 2-溴-2-甲基丙酸烯丙酯(4.40g, 21.3mmol)溶解在二乙醚(50ml)和二甲亚砜(methyl sulfoxide)(50ml)中。在另一个烧瓶中, 用己烷清洗氢氧化钠 (775mg 60%矿物油中的分散液), 并将其悬浮在乙醚(10ml)中。将该悬浮液滴加入搅拌的溶液中并再向该混合物中加入二甲亚砜(50ml)。在室温将反应混合物搅拌 2 小时, 用乙醚(250ml)稀释并用水洗涤数次。有机相用硫酸钠干燥并蒸发, 得到 3-异氰基-2,2-二甲基琥珀酸 1-烯丙基酯 4-乙酯。

20 3-氨基-2,2-二甲基琥珀酸 1-烯丙基酯 4-乙酯(3b): 将 3-异氰基-2,2-二甲基琥珀酸 1-烯丙基酯 4-乙酯(3.75g, 15.5mmol)溶解在甲醇(100ml)中并用冰浴将该混合物冷却至 0 °C。向其中滴加 37 % 盐酸水溶液 (1.58g)。将反应混合物搅拌 20 分钟并用 1M 氢氧化钠水溶液中中和。在真空中除去挥发物, 随后将产物萃取入乙酸乙酯中, 萃取两次, 再用水洗涤两次。合并的有机相用硫酸钠干燥, 蒸发后得到黄色油状的 3-氨基-2,2-二甲基琥珀酸 1-烯丙基酯 4-乙酯。

25 3-[(4-甲氧基苯基)磺酰氨基]-2,2-二甲基琥珀酸 1-烯丙基酯 4-乙酯(3c): 将 3-氨

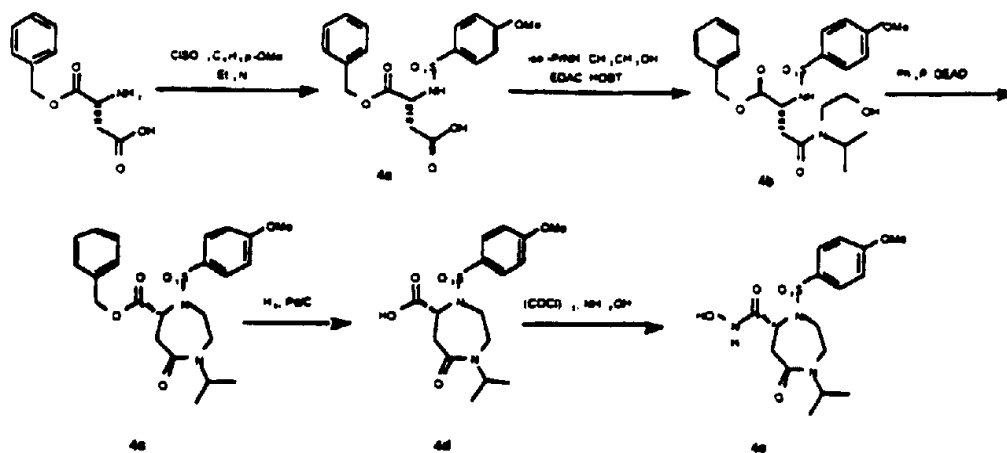
基-2,2-二甲基琥珀酸 1-烯丙酯 4-乙酯 (2.10g, 9.2mmol) 溶解在 1:1 对二噁烷:水的溶液 (250ml) 中并用冰浴冷却至 0 ℃。向该溶液中加入 4-甲基吗啉(2ml, 18.2mmol), 随后加入 4-甲氧基苯甲磺酰氯(1.90g, 9.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。用水(200ml)稀释, 并用乙酸乙酯将产物萃取三次。合并的有机相用水洗涤三次, 硫酸钠干燥并蒸发, 得到 3-[(4-甲氧基苯基)磺酰氨基]-2,2-二甲基琥珀酸 1-烯丙酯 4-乙酯。

3-[(4-甲氧基苯基)磺酰氨基]-2,2-二甲基琥珀酸 4-乙酯(3d): 向 3-[(4-甲氧基苯基)磺酰氨基]-2,2-二甲基琥珀酸 1-烯丙酯 4-乙酯 (1.50g, 3.8mmol) 在二氯甲烷(150ml)中的溶液中加入四(三苯膦)合钯(0)(109mg(0.09mmol))、三苯膦(61mg, 0.23mmol)和吡咯烷(0.47ml, 5.6mmol), 将反应混合物搅拌 15 分钟, 随后加入 1M 盐酸水溶液(200ml), 将产物用二氯甲烷萃取三次。合并的有机相用水洗涤 1 次, 用硫酸钠干燥并蒸发, 得到棕色油状的 3-[(4-甲氧基苯基)磺酰氨基]-2,2-二甲基琥珀酸 4-乙酯。

N-羟基 1-苄基-5,5-二甲基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-6-氧代-六氢嘧啶-4(R,S)-碳酰胺(3e): 根据实施例 1, 并用氢氧化钠-甲醇水解乙酯代替氢解除去苄酯, 将 1d, 3-[(4-甲氧基苯基)磺酰氨基]-2,2-二甲基琥珀酸 4-乙酯转化成白色固态的 N-羟基 1-苄基-5,5-二甲基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-6-氧代-六氢嘧啶-4(R,S)-碳酰胺。MS(ESI): 448(M+H)⁺, 465(M+NH₄)⁺。

20 实施例 4

合成 N-羟基 1-(1-甲基乙基)-4-[(4-甲氧基苯基)磺酰氨基]-7-氧代-1,4-二氮杂草-5(R)-碳酰胺(4e)。



N-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-D-天冬氨酸α-苄酯(4a): 将 D-天冬氨酸α-苄酯(10.48g,

47.0mmol)悬浮在 1:1 对二噁烷:水(600ml)中, 并用冰浴将其冷却至 0 °C。向其中加入 4-甲基吗啉(12.9ml, 117.4mmol)和 4-甲氧基苯甲磺酰氯(10.67g, 51.7mmol), 并将反应混合物在室温搅拌 1 小时。用 1M 盐酸水溶液将混合物的 pH 调节至 6, 随后加入水(300ml)。用乙酸乙酯萃取产物(3 次)。合并的有机相用水洗涤两次, 5 用硫酸钠干燥并在减压下浓缩, 得到油状的 N-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-D-天冬氨酸 α -苄酯。

N-(2-羟基乙基)-N-(1-甲基乙基)-2(R)-[(4-甲氧基苯基)磺酰氨基]-琥珀酰胺酸苄酯(4b): 将 N-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-D-天冬氨酸 α -苄酯(1.04g, 2.6mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(75ml)中, 并冷却至 0 °C。向其中加入 1-羟基苯并三唑(1.07g, 10 7.9mmol)、4-甲基吗啉(0.87ml, 7.9mmol)和 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺(0.55g, 2.9mmol), 并在 10 分钟后加入 2-(异丙基氨基)乙醇(0.33ml, 2.9mmol)。在室温将反应混合物搅拌 60 小时, 加入水(150ml)并用乙酸乙酯对产物萃取三次。合并的有机相用水洗涤三次, 用硫酸钠干燥并在减压下浓缩, 得到油状的 N-(2-羟基乙基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(4-甲氧基苯基)磺酰氨基]-琥珀酰胺酸 15 苄酯。

1-(1-甲基乙基)-4-[(4-甲氧基苯基)磺酰氨基]-7-氧代-1,4-二氮杂草-5(R)-羧酸苄酯(4c): 向 N-(2-羟基乙基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(4-甲氧基苯基)磺酰氨基]-琥珀酰胺酸苄酯(500mg, 1.0mmol)在四氢呋喃(10ml)中的溶液中边搅拌边加入三苯膦(328g, 1.3mmol), 随后加入偶氮二羧酸二乙酯(0.18ml, 1.2mmol)。在室温将反应混 20 合物搅拌 16 小时, 并在减压下浓缩之。用快速硅胶色谱法纯化产物, 得到 1-(1-甲基乙基)-4-[(4-甲氧基苯基)磺酰氨基]-7-氧代-1,4-二氮杂草-5(R)-羧酸苄酯。

1-(1-甲基乙基)-4-[(4-甲氧基苯基)磺酰氨基]-7-氧代-1,4-二氮杂草-5(R)-羧酸(4d): 将 1-(1-甲基乙基)-4-[(4-甲氧基苯基)磺酰氨基]-7-氧代-1,4-二氮杂草-5(R)-羧酸苄酯(253mg, 0.6mmol)和 10 % Pd/C(40mg)在甲醇(10ml)中的混合物在氢气氛 25 中搅拌 45 分钟。混合物用硅藻土过滤, 收集滤液并在减压下浓缩之。得到玻璃状固态的 1-(1-甲基乙基)-4-[(4-甲氧基苯基)磺酰氨基]-7-氧代-1,4-二氮杂草-5(R)-羧酸。

N-羟基 1-(1-甲基乙基)-4-[(4-甲氧基苯基)磺酰氨基]-7-氧代-1,4-二氮杂草-5(R)-碳酰胺(4e): 将 1-(1-甲基乙基)-4-[(4-甲氧基苯基)磺酰氨基]-7-氧代-1,4-二氮 30 杂草-5(R)-羧酸 (95mg, 0.26mmol) 溶解在二氯甲烷中并冷却至 0 °C。加入草酰氯(46ml, 0.53mmol), 随后再加入 N,N-二甲基甲酰胺(20ml, 0.26mmol), 将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。另外, 将盐酸羟胺(71mg, 1.0mmol)溶解在水(1ml)和四

氢呋喃(3ml)中, 将溶液冷却至 0 °C 并加入三乙胺(0.21ml, 1.5mmol)。滴加制得的酰基氯混合物。将反应混合物搅拌 4 小时, 加入水, 随后用二氯甲烷将产物萃取三次。合并的有机相用水 (50ml, 二次) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 并在减压下蒸发, 形成粗产物。用快速硅胶色谱法(乙酸乙酯)纯化该异羟肟酸, 得到 N-羟基 1-(1-甲基乙基)-4-[(4-甲氧基苯基)磺酰氨基]-7-氧代-1,4-二氮杂草-5(R)-碳酰胺。
 5 MS(ESI): 386(M+H⁺), 403(M+NH₄⁺)。

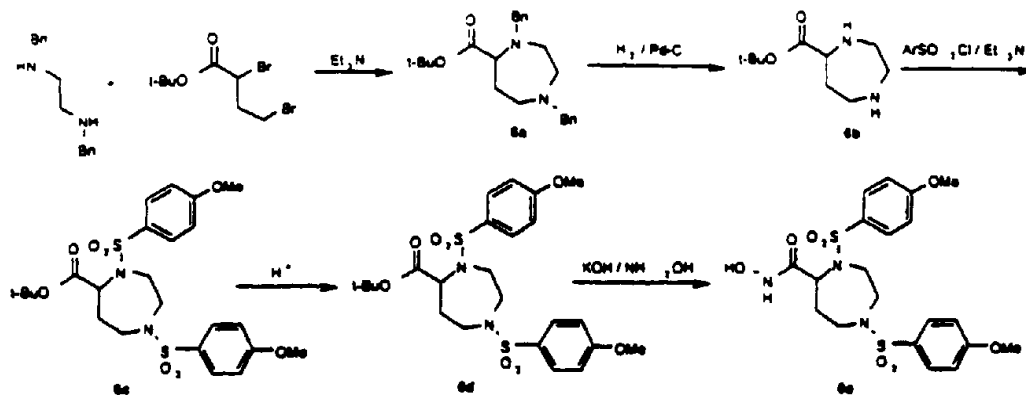
实施例 5

用与实施例 4 相似的方法制得下列化合物:

- 10 N-羟基 1-(1-苯基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)磺酰氨基]-7-氧代-1,4-二氮杂草-5(R)-碳酰胺。 MS(ESI): 434(M+H⁺), 451(M+NH₄⁺);
- N-羟基 1-(1-甲基乙基)-4-[(4-甲氧基苯基)磺酰氨基]-6-氧代-六氢嘧啶-2(R)-碳酰胺。 MS(ESI): 372(M+H⁺), 389(M+NH₄⁺);
- 15 N-羟基 2-氧代-5-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]- 1,5-二氮[5.3.0]^{1,7} 二环癸烷-4-碳酰胺。 MS(ESI): 384(M+H⁺), 401(M+NH₄⁺)。

实施例 6

合成 N-羟基-1,5-二[(4-甲氧基苯基)磺酰基]- 二氮杂草-2-碳酰胺。



- 20 1,5-二(苯基甲基)-二氮杂草-2-羧酸叔丁酯(6a): 将 N,N'-二苄基乙二胺(20.0g, 83.2mmol)、三乙胺(25.3g, 250mmol, 3 当量)和 1,3-二溴丁酸叔丁酯(25.1g, 83.2mmol)在苯 (150ml) 中加热回流 12 小时。将形成的混合物冷却至室温, 并用碳酸氢钠饱和溶液洗涤之。使用 85/15 己烷/乙酸乙酯作为洗脱液在硅胶柱上纯化产物, 得到黄色油状的所需产物。
- 25 1,5-二氮杂草-2-羧酸叔丁酯(6b): 将 1,5-二(苯基甲基)-二氮杂草-2-羧酸叔丁



酯 (4.6g, 12.1mmol) 在乙醇中的溶液置于帕尔瓶中, 加入 10 % Pd/C(1.0g)。将形成的混合物置于 50psi 氢气中并振摇 24 小时。除去氢气并用硅藻土过滤溶液。除去溶剂得到浅黄色的油, 该油未经进一步纯化就投入使用。 MS(CI): 201(M+H⁺)。

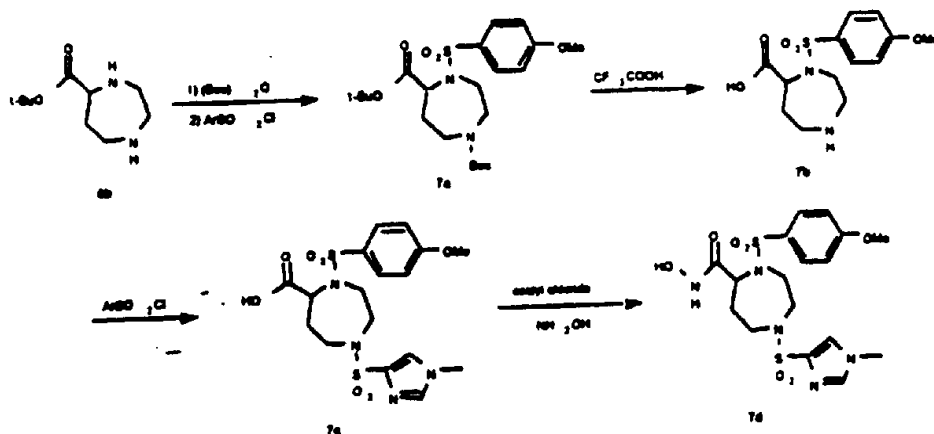
5 1,5-二[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-二氮杂草-2-羧酸叔丁酯(6c): 在室温搅拌 1,5-二氮杂草-2-羧酸叔丁酯(1.15g, 5.74mmol)在对-二噁烷(30ml)和水(30ml)中的溶液, 随后加入三乙胺(2.32g, 22.9mmol)和 4-甲氧基苯基磺酰氯 (2.61g, 12.6mmol), 并将反应混合物搅拌过夜。用 1N 盐酸将形成的溶液酸化至 pH 约为 1, 倒入水中并用二氯甲烷萃取之。有机萃取液用硫酸钠干燥并在减压下浓缩成油。使用 7/3 的己烷/乙酸乙酯作为洗脱液将该油在硅胶柱上纯化。得到浅黄色油状的所需产物。 MS(CI): 541(M+H⁺), 558(M+NH₄⁺)。

15 1,5-二[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-二氮杂草-2-羧酸(6d): 将 1,5-二[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-二氮杂草-2-羧酸叔丁酯(0.45g, 0.8mmol)溶解在二氯甲烷 (1.5ml) 中并用冰浴冷却之。加入三氟乙酸 (1.5ml, 19.0mmol) 并将形成的溶液在 0 °C 搅拌 3 小时。将反应混合物温热至室温并再加入 1ml 三氟乙酸。将形成的溶液再搅拌 1 小时, 在减压下浓缩该混合物。该残余物未经进一步纯化即投入使用。 MS(ESI): 485(M+H⁺), 502(M+NH₄⁺)。

20 N-羟基-1,5-二[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-二氮杂草-2-碳酰胺(6e): 在室温将 1,5-二[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-二氮杂草-2-羧酸(0.60g, 1.24mmol)溶解在二氯甲烷 (15ml) 中, 随后加入草酰氯(0.32ml, 2.54mmol)并缓慢地加入 DMF(0.09g, 1.24mmol)。在室温将该溶液搅拌 30 分钟。在另一个烧瓶中, 在 0 °C 搅拌盐酸羟胺(0.34g, 5.0mmol)在水(5ml)和 THF(7ml)中的溶液, 随后加入三乙胺(1.0ml, 6 当量)。将该溶液搅拌 15 分钟。将在 0 °C 酰基氯溶液加入羟胺溶液中, 随后温热至室温并搅拌 3 小时。用 1N 盐酸将该溶液酸化至 pH 约为 1, 将其倒入水中并用二氯甲烷萃取。有机萃取液用硫酸钠干燥并浓缩成油。使用 65% (95%水, 5 % 乙腈, 0.1 % 甲酸) 和 35 % (80 % 乙腈, 20 % 水) 作为洗脱液在反相柱上通过 HPLC 纯化该油。 MS(ESI): 500(M+H⁺), 517(M+NH₄⁺)。

实施例 7

30 合成 N-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-5-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-二氮杂草-2-碳酰胺。



1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-5-(叔丁氧基羰基)-二氮杂草-2-羧酸叔丁酯(7a): 在室温搅拌 1,5-二氮杂草-2-羧酸叔丁酯(2.0g, 9.98mmol)在对-二噁烷(100ml)和水(100ml)中的溶液, 随后缓慢地加入氢氧化钠水溶液(0.399g, 50%w/w, 9.98mmol)。接着, 加入碳酸二叔丁酯(di-tert-butyl dicarbonate) (2.18g, 9.98mmol)并将反应混合物搅拌过夜。向该搅拌的溶液中加入三乙胺(4.17ml, 29.9mmol)、 4-二甲基氨基吡啶(0.1 当量)和 4-甲氧基苯甲磺酰氯(2.47g, 12.0mmol), 将反应混合物搅拌过夜。用 1N 盐酸将形成的混合物酸化至 pH 约为 1, 将其倒入水中并用二氯甲烷萃取。有机萃取液用硫酸钠干燥并浓缩成油。使用 5/1 己烷/乙酸乙酯作为洗脱液在硅胶柱上纯化该油, 得到固态的所需产物。

1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-二氮杂草-2-羧酸(7b): 将 1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-5-(叔丁氧基羰基)-二氮杂草-2-羧酸叔丁酯(0.45g, 0.95mmol)溶解在二氯甲烷(1.5ml)中并用冰浴冷却至 0 °C。加入三氟乙酸 (1.5ml, 19.0mmol) 并将形成的混合物在 0 °C 搅拌 3 小时。将反应混合物温热至室温并加入 1ml TFA。将反应混合物再搅拌 1 小时, 随后在真空中浓缩之。残余物未经进一步浓缩就投入使用, 得到的产物是 TFA 的盐。

1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-5-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-二氮杂草-2-羧酸(7c): 将 1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-二氮杂草-2-羧酸 (0.150g, 0.48mmol) 溶解在对-二噁烷(10ml)和水(10ml)中。随后加入三乙胺(0.27ml)和 1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氯(0.104g, 0.58mmol)。在室温将反应混合物搅拌过夜, 用 1N 盐酸将该溶液酸化至 pH 约为 1, 将其倒入水中并用二氯甲烷萃取。有机萃取液用硫酸钠干燥并浓缩成油。使用 70 % (95 % 水, 5 % 乙腈, 0.1 % 甲酸)和 30 % (80 % 乙腈, 20 % 水) 作为洗脱液在反相柱上通过 HPLC 纯化该油。

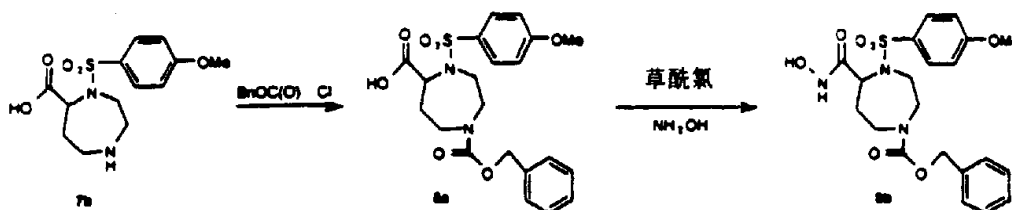
N-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-5-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-二氮杂草-2-碳酰胺(7d): 在室温将 1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-5-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-

二氮杂草-2-羧酸(0.35g, 0.76mmol)溶解在二氯甲烷 (10ml) 中, 随后加入草酰氯 (0.14ml, 1.56mmol)并缓慢地加入 DMF(0.058ml, 0.76mmol)。在室温将该溶液搅拌 30 分钟。在另一个烧瓶中, 在 0 °C 搅拌盐酸羟胺(0.21g, 1.56mmol)在水(2ml)和 THF(5ml)中的溶液, 随后加入三乙胺(0.634ml, 4.56mmol)。将该溶液搅拌 15 分钟。

5 在 0 °C 将酰基氯溶液加入羟胺溶液中, 随后将形成的溶液温热至室温并搅拌 3 小时。用 1N 盐酸将该溶液酸化至 pH 约为 1, 将其倒入水中并用二氯甲烷萃取。有机萃取液用硫酸钠干燥并浓缩成油。使用 80% (95%水, 5 % 乙腈, 0.1 % 甲酸) 和 20 % (80 % 乙腈, 20 % 水) 作为洗脱液在反相柱上通过 HPLC 纯化该油。

10 实施例 8

合成 N-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-5-苄氧基羰基-二氮杂草-2-碳酰胺。



1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-5-苄氧基羰基-二氮杂草-2-羧酸(8a): 将 1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-二氮杂草-2-羧酸(0.570g, 1.33mmol)溶解在水(5ml)和对-二噁烷(10ml)

15 中。随后加入三乙胺(0.74ml, 5.32mmol)和氯甲酸苄酯(0.228ml, 1.59mmol)。在室温将形成的反应混合物搅拌过夜, 随后用 1N 盐酸将该溶液酸化至 pH 约为 1, 将其倒入水中并用二氯甲烷萃取。有机萃取液用硫酸钠干燥并浓缩成油。使用 70% (95%水, 5 % 乙腈, 0.1 % 甲酸) 和 30 % (80 % 乙腈, 20 % 水) 作为洗脱液在反相柱上通过 HPLC 纯化该油。

20 N-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-5-苄氧基羰基-二氮杂草-2-碳酰胺(8b): 在室温将 1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-5-苄氧基羰基-二氮杂草-2-羧酸(0.70g, 1.56mmol)溶解在二氯甲烷 (15ml) 中, 随后加入草酰氯(0.28ml, 3.20mmol)并缓慢地加入 DMF(0.12ml, 1.56mmol)。在室温将该溶液搅拌 30 分钟。在另一个烧瓶中, 在 0 °C 搅拌盐酸羟胺(0.43g, 6.24mmol)在水(5ml)和 THF(7ml)中的溶液, 随后

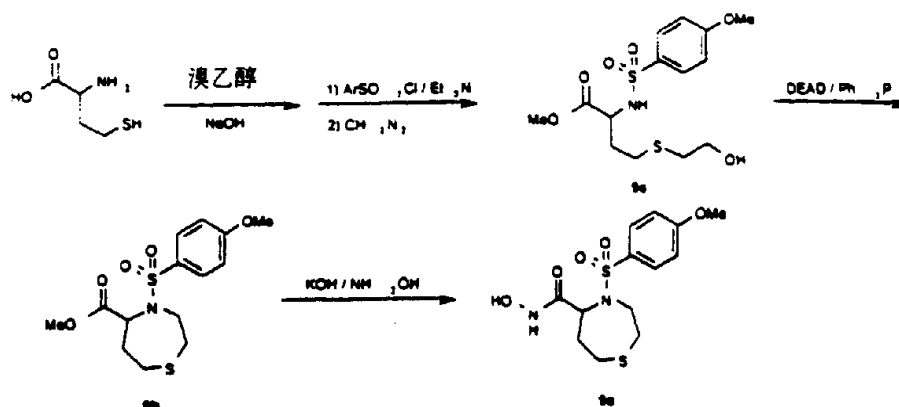
25 加入三乙胺(1.3ml, 9.12mmol)。将该溶液搅拌 15 分钟。在 0 °C 将酰基氯溶液加入羟胺溶液中, 随后温热至室温并搅拌 3 小时。用 1N 盐酸将该溶液酸化至 pH 约为 1, 将其倒入水中并用二氯甲烷萃取。有机萃取液用硫酸钠干燥并浓缩成油。使用 65% (95%水, 5 % 乙腈, 0.1 % 甲酸) 和 35 % (80 % 乙腈, 20 % 水) 作为

洗脱液在反相柱上通过 HPLC 纯化该油。

实施例 9

合成 N-羟基-4-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-1-硫-4-氮杂环庚烷(thiazepine)-5-碳

5 酰胺。



N-4-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-(2-羟乙基)-高半胱氨酸甲酯(9a): 在氩气氛中在 0 °C 搅拌 D,L-高半胱氨酸(6.0g, 44.3mmol)在 2N NaOH(28.8ml, 57.7mmol, 1.3 当量)中的溶液。在 0 °C 缓慢地滴加 2-溴丙醇(6.66g, 53.3mmol, 1.2 当量)在乙醇(50ml)中的溶液。在室温将形成的溶液搅拌过夜, 随后用 1N 盐酸将该混合物酸化至 pH 约为 6。在减压下除去溶剂, 形成稠的油。将该青霉胺加合物溶解在二噁烷(100ml)和水(100ml)中, 并在室温搅拌之。向反应混合物中加入三乙胺(13.5g, 133.2mmol, 3 当量), 接着加入 4-甲氧基苯磺酰氯(10.0g, 48.8mmol, 1.1 当量)。将生成的均匀溶液在室温搅拌 18 小时, 随后用 1N 盐酸酸化至 pH 约为 2。将溶液倒入水中并用二氯甲烷萃取。有机萃取液用硫酸镁干燥并在减压下浓缩成油。形成的油用甲醇 (30ml) 稀释, 加入足量的重氮甲烷在乙醚中的溶液, 形成黄色溶液。将该混合物在减压下浓缩成无色的油。使用 1:1 己烷/乙酸乙酯作为洗脱液用硅胶色谱法纯化形成的甲酯。得到无色透明油状的所需产物。MS(ESI): 364(M+H⁺), 381(M+NH₄⁺)。

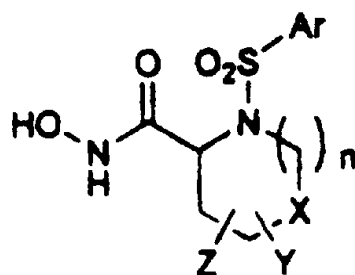
4-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-1-硫-4-氮杂环庚烷-5-羧酸甲酯(9b): 在室温搅拌 N-4-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-(2-羟乙基)-高半胱氨酸甲酯 (5.23g, 14.4mmol) 在 THF(100ml)中的溶液, 加入三苯膦(4.52g, 17.3mmol, 1.2 当量), 随后加入偶氮二羧酸二乙酯(2.76g, 15.8mmol, 1.1 当量)。在室温将形成的溶液搅拌 2 小时。除去溶剂, 随后用二氯甲烷稀释该黄色稠油, 加入硅胶(30g)。除去溶剂得到白色粉末。将该粉末置于色谱柱中并用 8/2 己烷/乙酸乙酯洗脱。得到无色油状的所需产物。

MS(ESI): 346(M+H⁺), 363(M+NH₄⁺).

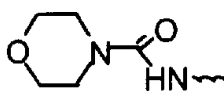
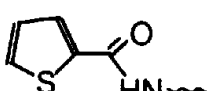
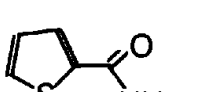
N-羟基-4-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-1-硫-4-氮杂环庚烷-5-碳酰胺(9c): 在室温搅拌 4-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-thiazepine-5-羧酸甲酯 (1g, 2.90mmol) 在甲醇 (50ml) 中的溶液, 加入氢氧化钾羟胺溶液 (Fieser&Fieser Vol 1) (5 当量). 5 将形成的溶液在室温搅拌 6 小时. 用 1N 盐酸酸化之并用二氯甲烷萃取. 有机萃取液用硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩成固体. 用 CH₃CN/H₂O 重结晶该固体, 得到白色粉末. MS(ESI):347(M+H⁺), 364(M+NH₄⁺).

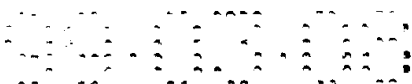
实施例 10-65

10 使用上面描述和例举的方法制得下列化合物.



	X	Y	Z	Ar	n
实施例 10	CH ₃ N	7-CO	2-CH ₃	4-(C ₆ H ₅)O-C ₆ H ₄ -	2
实施例 11	CH ₃ N	7-CO	2-C ₆ H ₅ CH ₂	4-n-BuO-C ₆ H ₄ -	2
实施例 12	CH ₃ N	7-CO	2-CH ₃ SCH ₂ CH ₂	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2
实施例 13	(CH ₃) ₂ CHN	7-CO	6,6-(CH ₃) ₂	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	2
实施例 14	(CH ₃) ₂ CHN	7-CO	6,6-(CH ₃) ₂	4-i-BuO-C ₆ H ₄ -	2
实施例 15	(CH ₃) ₂ CHN	7-CO	-	4-i-BuO-C ₆ H ₄ -	2
实施例 16	(CH ₃) ₃ CN	7-CO	6,6-(CH ₃) ₂	4-(C ₆ H ₅)O-C ₆ H ₄ -	2
实施例 17	C ₆ H ₅ CH ₂ N	7-CO	6,6-(CH ₃) ₂	4-(C ₆ H ₅)O-C ₆ H ₄ -	2
实施例 18	(CH ₃) ₂ CHN	7-CO	6,6-(CH ₃) ₂	4-(4-F-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	2
实施例 19	(CH ₃) ₂ CHN	7-CO	-	4-(4-Cl-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	2
实施例 20	(CH ₃) ₂ CHN	7-CO	-	4-(4-Br-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	2
实施例 21	(CH ₃) ₂ CHN	7-CO	-	4-(4-Me-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	2
	(CH ₃) ₂ CHN	7-CO	-	4-n-BuO-C ₆ H ₄ -	2
实施例 22	(CH ₃) ₂ CHN	7-CO	6,6-(CH ₃) ₂	4-(4-F-C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄ -	2
实施例 23	(CH ₃) ₂ CHN	6-CO	5,5-(CH ₃) ₂	4-(4-Cl-C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄ -	1

实施例 24	$(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$	6-CO	5,5- $(\text{CH}_3)_2$	4-(4-Br- C_6H_5)- C_6H_4 -	1
实施例 25	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$	6-CO	-	4-(4-Me ₂ N- C_6H_4)- C_6H_4 -	1
实施例 26	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$	6-CO	-	4-(4-CN- C_6H_4)- C_6H_4 -	1
实施例 27	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$	6-CO	-	4-(4-MeO- C_6H_4)- C_6H_4 -	1
实施例 28	S	-	-	4-(4-MeO- C_6H_4)O- C_6H_4 -	2
实施例 29	S	-	-	4-(4-CN- C_6H_4)O- C_6H_4 -	2
实施例 30	S	-	-	4-(4-Me ₂ N- C_6H_4)O- C_6H_4 -	2
实施例 31	S	-	-	4-(4- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$)O- C_6H_4 -	2
实施例 32	S	-	-	4-(3- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$)O- C_6H_4 -	2
实施例 33	S	-	-	4-(2- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$)O- C_6H_4 -	2
实施例 34	CH_3CON	-	-	4-(4- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$)O- C_6H_4 -	2
实施例 35	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCON}$	-	-	4-n-BuO- C_6H_4 -	2
实施例 36	$(\text{CH}_3)_2\text{CHNHCON}$	-	-	4-n-BuO- C_6H_4 -	2
实施例 37	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCSN}$	-	-	4-n-BuO- C_6H_4 -	2
实施例 38	$(\text{CH}_3)_2\text{NCON}$	-	-	4-(4- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$)O- C_6H_4 -	2
实施例 39		-	-	4-(4- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$)O- C_6H_4 -	2
实施例 40		-	-	4-(4- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$)O- C_6H_4 -	2
实施例 41		-	-	4-(4-Cl- C_6H_5)- C_6H_4 -	2
实施例 42	S	-	-	4-i-PrO- C_6H_4 -	2
实施例 43	S	-	-	4-n-PrO- C_6H_4 -	2
实施例 44	S	-	-	4-Br- C_6H_4 -	2
实施例 45	S	-	-	2-CH ₃ -4-Br- C_6H_3 -	2
实施例 46	S	-	-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$ -	2
实施例 47	S	-	-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ -	2
实施例 48	S	-	-	(4- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$) CH_2CH_2 -	2
实施例 49	S	-	-	(2- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$) CH_2CH_2 -	2



实施例 50	n-BuN	7-CO	-	5-(2-吡啶基)-2-噻吩基-	2
实施例 51	n-BuN	7-CO	-	5-(3-异噁唑基)-2-噻吩基-	2
实施例 52	n-BuN	7-CO	-	5-(2-(甲硫基)-4-嘧啶基)-2-噻吩基-	2
实施例 53	n-BuN	7-CO	6,6-(CH ₃) ₂	5-(3-(1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑基)-2-噻吩基-	2
实施例 54	n-BuN	7-CO	6,6-(CH ₃) ₂	5-(2-吡啶基)-2-噻吩基-	2

方法

实施例 10-54 是类似于实施例 1-9 并使用适当官能化的磺酰氯制得的。用于制备上面试样的磺酰氯可从市场上购得或通过已知的方法制得。例如，用于实施例 10 的 4-苯氧基苯磺酰氯是根据 R. J. Cremllyn 等在 Aust. J. Chem., 1979, 32, 445.52 中的描述制得的。

这些实施例足以指导本领域的普通技术人员实施本发明，但是不对本发明构成任何限制。

10 这些实施例足以指导本领域的普通技术人员实施本发明，但是不对本发明构成任何限制。

组合物和使用方法的实施例

15 本发明的化合物可用来制备治疗疾病等的组合物。下列组合物和方法实施例并不是用来限制本发明，而是为本领域技术人员制备并使用本发明的化合物、组合物和方法提供指导。在每一例中，式 I 化合物可以代替下面列举的化合物，并具有类似结果。

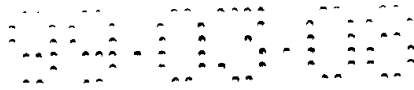
列举的使用方法并不是用来限制本发明，而是为本领域技术人员使用本发明的化合物、组合物及方法提供指导。本领域技术人员应当理解，实施例只是提供指导，其可根据疾病及患者的不同而改变。

20

实施例 A

根据本发明制得口服片剂组合物，其包含：

组分	剂量
实施例 9	15. mg
乳糖	120. mg



玉米淀粉	70. mg
滑石粉	4. mg
硬脂酸镁	1. mg

采用有式(I)结构的其它化合物可得到基本类似的结果。

用本发明的方法来治疗体重 60 公斤(132 磅)、患类风湿性关节炎的女性患者。具体方法是，使所述患者每天口服三片片剂，持续 2 年。

5 在治疗期的最后检查患者，发现炎症减少，活动能力得到改善而没有伴发的疼痛。

实施例 B

根据本发明制备口服胶囊剂，胶囊剂包含：

组分	剂量(% w/w)
实施例 3	15 %
聚乙二醇	85 %

采用有式(I)结构的其它化合物可得到基本类似的结果。

10 用本发明的方法来治疗体重 90 公斤(198 磅)、患骨关节炎的男性患者。具体方法是，每天给予所述患者含有 70mg 实施例 3 化合物的胶囊剂，持续 5 年。

在治疗期的最后通过水检眼睛检查患者，发现关节软骨没有进一步的糜烂/纤维。

15 实施例 C

根据本发明制备用来局部给药的盐水为基的组合物，组合包含：

组分	剂量(% w/w)
实施例 13	5 %
聚乙烯醇	15 %
盐水	80 %

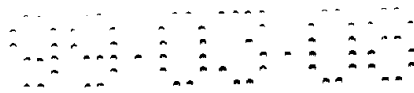
采用有式(I)结构的其它化合物可得到基本类似的结果。

对患深度角膜擦伤的患者每个眼睛施用眼滴，一天两次。愈合速度加快且没有视觉后遗症。

20

实施例 D

根据本发明制备用于局部给药的表皮用组合物，组合物包含：



组分	组成(% w/w)
实施例 3 的化合物	0.20
苯扎氯铵	0.02
硫柳汞	0.002
d-山梨糖醇	5.00
甘氨酸	0.35
芳香剂	0.075
纯化水	q.s.
总量=	100.00
总量=	100.00

采用有式(I)结构的其它任何化合物可得到基本类似的结果。

患化学灼伤的患者在每次更换敷料时敷用该组合物(b.i.d.)，伤疤基本上消除。

5 实施例 E

根据本发明制备吸入气雾剂组合物，组合物包含：

组分	组成(% w/v)
实施例 2 的化合物	5.0
乙醇	33.0
抗坏血酸	0.1
薄荷醇	0.1
糖精钠	0.2
推进剂(F12, F114)	q.s.
总量=	100.0

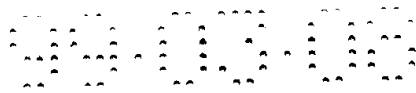
采用有式(I)结构的其它任何化合物可得到基本类似的结果。

哮喘患者在吸入时通过伺服泵将 0.01mL 组合物喷入口中。哮喘症状消除。

10 实施例 F

根据本发明制备眼表面用组合物，组合物包含：

组分	组成(% w/v)
实施例 5 的化合物	0.10
苯扎氯铵	0.01



EDTA	0.05
羟乙基纤维素(NATROSOL M™)	0.50
偏亚硫酸氢钠	0.10
氯化钠(0.9%)	q.s.
总量=	100.0

采用有式(I)结构的其它任何化合物可得到基本类似的结果。

用本发明的方法来治疗体重 90 公斤(198 磅)、患有角膜溃疡形成的男性患者。具体方法是给予所述患者眼内含有 10mg 实施例 5 化合物的盐水溶液, 每天 2 次, 持续 2 个月。

5

实施例 G

制备用于肠胃外给药的组合物, 组合物包含:

组合物	剂量
实施例 4	100mg/ml 载体

载体:

含有以下组分的柠檬酸钠缓冲液(载体重量的百分数):

卵磷脂	0.48%
羧甲基纤维素	0.53
聚乙烯吡咯烷酮	0.50
对羟苯甲酸甲酯	0.11
对羟苯甲酸丙酯	0.011

混合上述组分, 形成一悬浮液。将约 2.0ml 的悬浮液通过注射给予患转移前期肿瘤的患者。注射位置对准肿瘤部位。每天重复注射两次, 持续约 30 天。30 天后, 疾病症状消退, 逐渐减少剂量至维持量。

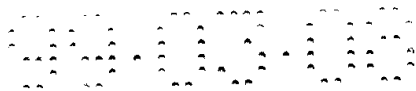
10

采用有式 I 结构的其它化合物可得到基本类似的结果。

实施例 H

制备漱口剂组合物:

组分	% w/v
实施例 1	3.00
SDA 40 乙醇	8.00



调味香料	0.08
乳化剂	0.08
氟化钠	0.05
甘油	10.00
增甜剂	0.02
苯甲酸	0.05
氢氧化钠	0.20
染料	0.04
水	补至 100 %

患有牙床疾病的患者使用 1ml 漱口剂，每天三次，以防止进一步的口腔变性。

采用有式(I)结构的其它化合物可得到基本类似的结果。

5 实施例 I

制备锭剂组合物:

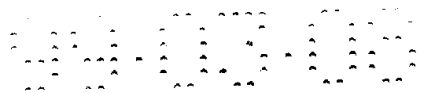
组分	% w/v
实施例 3	0.01
山梨糖醇	17.50
甘露糖醇	17.50
淀粉	13.60
增甜剂	1.20
调味香料	11.70
色料	0.10
玉米糖浆	补至 100 %

患者使用锭剂以防止上颌骨中的移植物松动。采用有式(I)结构的其它化合物可得到基本类似的结果。

10 实施例 J

口香糖组合物

组分	w/v %
实施例 1	0.03
山梨糖醇晶体	38.44



Paloja-T 胶基*	20.00
山梨糖醇(70 % 水溶液)	22.00
甘露糖醇	10.00
甘油	7.56
调味香料	1.00

患者可以咀嚼口香糖，以防止托牙松动。

采用有式(I)结构的其它化合物可得到基本类似的结果。

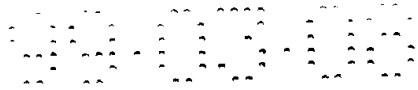
实施例 K

组分	w/v%
USP 水	54.656
对羟苯甲酸甲酯	0.05
对羟苯甲酸丙酯	0.01
黄原胶	0.12
瓜耳胶	0.09
碳酸钙	12.38
防沫剂	1.27
蔗糖	15.0
山梨糖醇	11.0
甘油	5.0
苯甲醇	0.2
柠檬酸	0.15
清凉剂	0.00888
调味香料	0.0645
着色剂	0.0014

5 实施例 1 是这样进行制备的：首先混合 80 千克甘油和所有苯甲醇，加热至 65 °C，然后缓缓加入对羟苯甲酸甲酯、对羟苯甲酸丙酯、水、黄原胶和瓜耳胶并混合。用 Silverson 串联混合器使这些组分混合约 12 分钟。然后以下列次序缓缓加入下列组分中：其余的甘油、山梨糖醇、防沫剂 C、碳酸钙、柠檬酸和蔗糖。另行混合调味香料和清凉剂，然后缓缓加入其它组分中。混合约 40 分钟。

10 患者服用配方以防止突发结肠炎。

本文引述的所有文献均纳入本文作参考。



尽管本发明描述了具体的例子，但是有一点对于本领域技术人员来说是明显的，即在不脱离本发明的精神和范围下可对本发明作各种变化和改动。因此，所附权利要求覆盖了所有这些在本发明范围内的变动。