

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C311/19

[12] 发明专利申请公开说明书

C07C311/29 A61K 31/18

A61P 19/02 C07D295/155

C07D317/56 C07D295/088

C07D213/55 C07D307/54

C07D333/24 C07D207/337

C07D333/34 C07D295/185

[11] 公开号 CN 1349498A

[21] 申请号 00806919.0

[43] 公开日 2002 年 5 月 15 日

[22] 申请日 2000.3.1 [21] 申请号 00806919.0

[30] 优先权

[32] 1999.3.3 [33] US [31] 60/122,644

[86] 国际申请 PCT/US00/05162 2000.3.1

[87] 国际公布 WO00/51975 英 2000.9.8

[85] 进入国家阶段日期 2001.10.29

[71] 申请人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 M·G·纳彻斯 R·G·布克兰德

N·G·阿尔姆施特德 S·皮库尔

B·德 陈荫洋

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

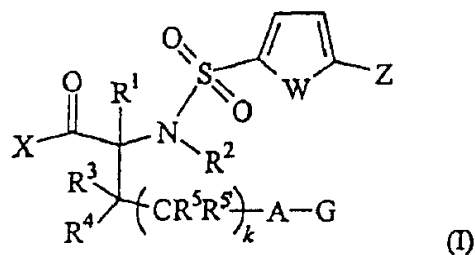
代理人 徐 迅

权利要求书 12 页 说明书 82 页 附图页数 0 页

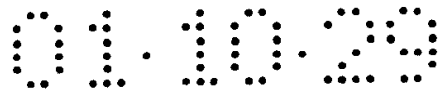
[54] 发明名称 含有链烯基和炔基的金属蛋白酶抑制剂

[57] 摘要

本发明公开了作为金属蛋白酶抑制剂的化合物,它可有效治疗以这些酶活性过量为特征的病况。具体地说,化合物具有式(I)结构,其中 X, W, Z, A, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^{5'}和 k 具有说明书中描述的意义。本发明还包括所述化合物的光学异构体、非对映体 和对映体及其药学上可接受的盐、生物可水解的酰胺、酯和酰亚胺。本发明还描述了 含有这些化合物的药物组合物,用该化合物或药物组合物治疗或预防与金属蛋白酶有关的疾病的方法。

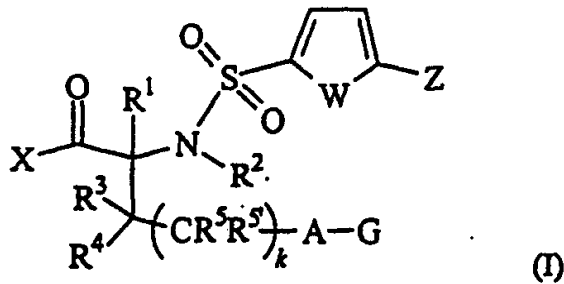


ISSN 1008-4274



权 利 要 求 书

1. 一种有式(I)结构的化合物:



5 其特征在于

(A) X 选自-OH 和-NHOH;

(B) W 选自-S-, -O-, -N(R³³), -C(R³³)=C(R³³)-, -N=C(R³³)-和-N=N-, 其中 R³³ 和 R^{33'} 是各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基;

10 (C) R¹ 是-(CR⁶R^{6'})_l-R³⁴, 其中 l 为 0-4; R⁶ 和 R^{6'} 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基; R³⁴ 选自氢、羟基、烷氧基、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基和卤素;

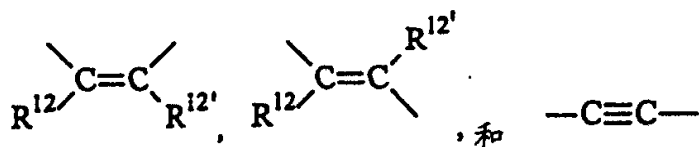
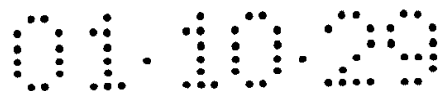
15 (D) R² 是-(CR⁷R^{7'})_m-R³⁵, 其中 m 为 0-4; R⁷ 和 R^{7'} 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基; R³⁵ 选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基;

20 (E) R³ 是-(CR⁸R^{8'})_n-R⁹, 其中 n 为 0-4; R⁸ 和 R^{8'} 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基; R⁹ 选自氢、羟基、烷氧基、烷基、链烯基、炔基、芳氧基、杂烷基、杂芳氧基、卤烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基和卤素;

25 (F) R⁴ 是-(CR¹⁰R^{10'})_z-A'--(CR^{10''}R^{10'''})_o-R¹¹, 其中 A' 选自共价键、-O-、-S-和 SO₂; z 为 0-4; o 为 0-4; R¹⁰、R^{10'}、R^{10''} 和 R^{10'''} 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基; R¹¹ 选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基和卤素;

(G) R⁵ 和 R^{5'} 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基; k 为 0-4;

(H) A 选自



其中 R^{12} 和 $R^{12'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤烷基、芳基、杂烷基、杂芳基、杂环烷基、环烷基、卤素和 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{13'}$ ，其中

(1) R^{13} 和 $R^{13'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、芳基和杂芳基或

5 (2) R^{13} 和 $R^{13'}$ 和与它们连接的氮原子一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环；

(I) G 选自

(1) 氢；

10 (2) $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{14'})_p-\text{R}^{15}$ ，其中 p 为 0-4； R^{14} 和 $R^{14'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基； R^{15} 选自氢、烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳烷基和杂芳烷基；

15 (3) $-(\text{CR}^{16}\text{R}^{16'})_q-\text{Y}-(\text{CR}^{17}\text{R}^{17'})_r-\text{R}^{18}$ ，其中 q 为 1-4； r 为 0-4； R^{16} ， $R^{16'}$ ， R^{17} 和 $R^{17'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基； Y 选自 $-\text{O}-$ 和 $-\text{S}-$ ； R^{18} 选自氢、羟基、烷氧基、烷基、杂烷基、卤烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；条件是当 $r=0$ 时， R^{18} 不是羟基或烷氧基；

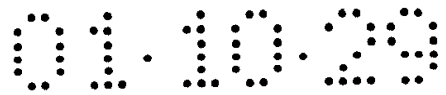
20 (4) $-\text{CONR}^{37}\text{R}^{37'}$ ，其中 (a) R^{37} 和 $R^{37'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；或 (b) R^{37} 和 $R^{37'}$ 和与它们连接的氮原子一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环；

(5) $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{19'})_s-\text{NR}^{20}\text{R}^{20'}$ ，其中 s 为 1-4； R^{19} 和 $R^{19'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基； R^{20} 和 $R^{20'}$ 各自独立选自：

25 (a) 氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；

(b) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ ，其中 R^{21} 选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；或 R^{21} 和 R^{20} 和与它们连接的酰胺基团一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环；

30 (c) $-\text{SO}_2-(\text{CR}^{22}\text{R}^{22'})_t-\text{R}^{23}$ ，其中 t 为 0-4； R^{22} 和 $R^{22'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和



烷氧基； R^{23} 选自烷基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；或 R^{23} 和 R^{20} 和它们连接的磺酰胺基团一起连接形成含有5-8个环原子、其中有1-3个为杂原子的任选取代的杂环；

(d)-C(O)NR²⁴R^{24'}，其中(i)R²⁴和R^{24'}各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；或(ii)R²⁴和R^{24'}和与它们连接的氮原子一起连接形成含有5-8个环原子、其中有1-3个为杂原子的任选取代的杂环；

(e)-C(O)OR²⁵，其中R²⁵选自烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；或

(f) R²⁰和R²⁰和与它们连接的氮原子一起连接形成含有5-8个环原子、其中有1-3个为杂原子的任选取代的杂环；和

(J) Z选自

(1)环烷基和杂环烷基；

(2)-D-(CR²⁶R^{26'})_uR²⁷，其中

(a)u为0-4；

(b)D选自-C≡C-，-CH=CH-，-N=N-，-O-，-S-和-SO₂-；

(c) R²⁶和R^{26'}各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基；和

(d)R²⁷选自芳基、杂芳基、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、杂环烷基、环烷基，如果D是-C≡C-或-CH=CH-，那么R²⁷也可选自

-CONR²⁸R^{28'}，其中(i)R²⁸和R^{28'}各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；或(ii)R²⁸和R^{28'}和与它们连接的氮原子一起连接形成含有5-8个环原子、其中有1-3个为杂原子的任选取代的杂环；

(3)-NR²⁹R^{29'}，其中

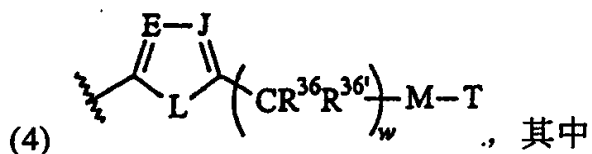
(a)R²⁹和R^{29'}各自独立选自氢；烷基；链烯基；炔基；杂烷基；卤烷基；芳基；杂芳基；环烷基；杂烷基；和C(O)-Q-(CR³⁰R^{30'})_vR³¹，其中v是0-4，Q选自共价键和-NR³²-，R³⁰和R^{30'}各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基；R³¹和R³²(i)各自独立选自氢、

烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基，或(ii)R³¹和R³²和与它们连接的氮原子一起连接形成含有5-8个环原子、其中有1-3个为杂原子的任选取代的杂环；或

R²⁹和R²⁹和与它们连接的氮原子一起连接形成含有5-8个环原子、其中有1-3个为杂原子的任选取代的杂环；或

(b) R²⁹和R²⁹和与它们连接的氮原子一起连接形成含有5-8个环原子、其

中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环；和



(a) E 和 J 独立选自 -CH- 和 -N-;

5 (b) L 选自 -S-, -O-, -N(R³⁸)-, -C(R³⁸)=(R³⁸)-, -N=C(R³⁸)- 和 -N=N-, 其中 R³⁸ 和 R^{38'} 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基;

(c) w 是 0-4;

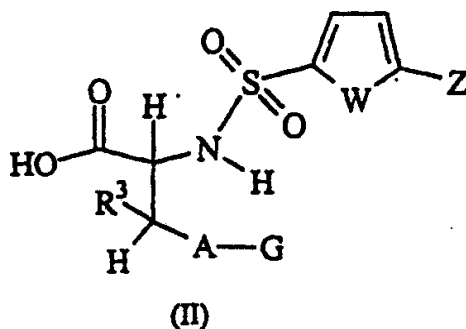
(d) R³⁶ 和 R^{36'} 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基;

10 (e) M 选自共价键、-O-、-SO_x-、-C(O)-、-C(O)NR³⁹-、-NR³⁹-、和 -NR³⁹C(O)-; 其中 x 为 0-2; R³⁹ 选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基和卤烷基; 和

15 (f) T 是 -(CR⁴⁰R^{40'})_yR⁴¹, 其中 y 为 0-4; R⁴⁰ 和 R^{40'} 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基、烷氧基和芳氧基; 和 R⁴¹ 选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤素、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基; 或 R³⁹ 和 R⁴¹ 和与它们连接的原子一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环; 或 R³⁸ 和 R⁴¹ 与和它们连接的原子一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环;

20 或式(I)的光学异构体、非对映体或对映体, 或其药学上可接受的盐、可生物水解的酰胺、酯或酰亚胺。

2. 一种具有式(II)结构的化合物:

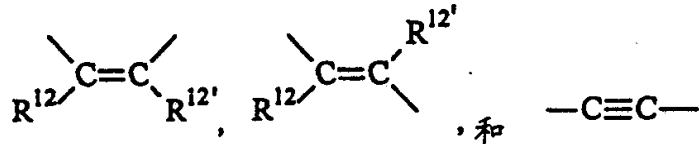


其特征在于

25 (A) W 选自 -S-, -O-, -N(R³³)-, -C(R³³)=C(R³³)-, -N=C(R³³)- 和 -N=N-, 其中 R³³ 和 R^{33'} 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基;

(B) R^3 是 $(CR^8R^8)_n-R^9$, 其中 n 为 0-4; R^8 和 R^8 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基; R^9 选自氢、羟基、烷氧基、烷基、链烯基、炔基、芳氧基、杂烷基、杂芳氧基、卤烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基和卤素;

5 (C) A 选自



其中 R^{12} 和 $R^{12'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤烷基、芳基、杂烷基、杂芳基、杂环烷基、环烷基、卤素和 $-CONR^{13}R^{13'}$, 其中

(1) R^{13} 和 $R^{13'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、芳基和杂芳基;

10 或

(2) R^{13} 和 $R^{13'}$ 和与它们连接的氮原子一起连接形成含有 5-8 个环原子、有 1-3 个杂原子的任选取代的杂环;

(D) G 选自

(1) 氢;

15 (2) $(-CR^{14}R^{14})_p-R^{15}$, 其中 p 为 0-4; R^{14} 和 $R^{14'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基; R^{15} 选自氢、烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳烷基和杂芳烷基;

20 (3) $(-CR^{16}R^{16})_q-Y-(CR^{17}R^{17})_r-R^{18}$, 其中 q 为 1-4; r 为 0-4; R^{16} , $R^{16'}$, R^{17} 和 $R^{17'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基; Y 选自 $-O-$ 和 $-S-$; R^{18} 选自氢、羟基、烷氧基、烷基、杂烷基、卤烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基; 条件是当 $r=0$ 时, R^{18} 不是羟基或烷氧基;

(4) $-CONR^{37}R^{37'}$, 其中 (a) R^{37} 和 $R^{37'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基; 或 (b) R^{37} 和 $R^{37'}$ 和与它们连接的氮原子一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环;

25 和

(5) $(-CR^{19}R^{19})_s-NR^{20}R^{20'}$, 其中 s 为 1-4; R^{19} 和 $R^{19'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基; R^{20} 和 $R^{20'}$ 各自独立选自:

30 (a) 氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和



杂环烷基；

(b)-C(O)R²¹，其中 R²¹ 选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；或 R²¹ 和 R²⁰ 和它们连接的酰胺基团一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环；

5 (c)-SO₂-(CR²²R^{22'})_t-R²³，其中 t 为 0-4；R²² 和 R^{22'} 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基；R²³ 选自烷基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；或 R²³ 和 R²⁰ 和它们连接的磺酰胺基团一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环；

10 (d)-C(O)NR²⁴R^{24'}，其中(i)R²⁴ 和 R^{24'}各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；或(ii)R²⁴ 和 R^{24'}和与它们连接的氮原子一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环；

(e)-C(O)OR²⁵，其中 R²⁵ 选自烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；或

15 (f) R²⁰ 和 R^{20'}和与它们连接的氮原子一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环；和

(E) Z 选自

(1)环烷基和杂环烷基；

(2)-D-(CR²⁶R^{26'})_uR²⁷，其中

20 (a)u 为 0-4；

(b)D 选自-C≡C-，-CH=CH-，-N=N-，-O-，-S-和-SO₂-；

(c) R²⁶ 和 R^{26'}各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基；和

25 (d)R²⁷ 选自芳基、杂芳基、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、杂环烷基、环烷基，如果 D 是-C≡C-或-CH=CH-，那么 R²⁷ 也可选自

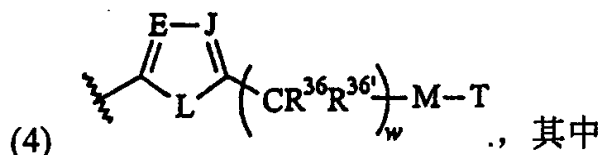
-CONR²⁸R^{28'}，其中(i)R²⁸ 和 R^{28'}各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；或(ii)R²⁸ 和 R^{28'}和与它们连接的氮原子一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环；

(3)-NR²⁹R^{29'}，其中

30 (a)R²⁹ 和 R^{29'}各自独立选自氢；烷基；链烯基；炔基；杂烷基；卤烷基；芳基；杂芳基；环烷基；杂烷基；和 C(O)-Q-(CR³⁰R^{30'})_vR³¹，其中 v 是 0-4，Q 选自共价键和-NR³²-，R³⁰ 和 R^{30'}各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳

基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基；R³¹和R³²(i)各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基，或(ii)R³¹和R³²和与它们连接的氮原子一起连接形成含有5-8个环原子、其中有1-3个为杂原子的任选取代的杂环；或R²⁹和R³²和与它们连接的氮原子一起连接形成含有5-8个环原子、其中有1-3个为杂原子的任选取代的杂环；或

(b) R²⁹和R²⁹和与它们连接的氮原子一起连接形成含有5-8个环原子、其中有1-3个为杂原子的任选取代的杂环；和



(a) E和J独立选自-CH-和-N-;

10 (b) L选自-S-, -O-, -N(R³⁸)-, -C(R³⁸)=(R³⁸)-, -N=C(R³⁸)-和-N=N-, 其中R³⁸和R³⁸各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基;

(c) w是0-4;

15 (d) R³⁶和R³⁶各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基;

(e) M选自共价键、-O-、-SO_x-、-C(O)-、-C(O)NR³⁹-、-NR³⁹-、和-NR³⁹C(O)-; 其中x为0-2; R³⁹选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基和卤烷基; 和

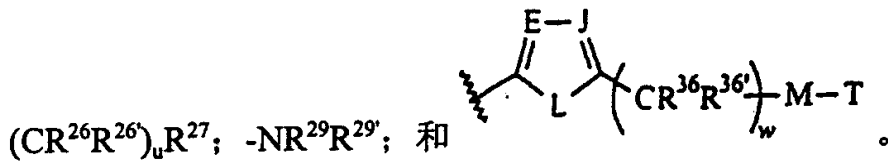
20 (f) T是-(CR⁴⁰R⁴⁰)_yR⁴¹, 其中y为0-4; R⁴⁰和R⁴⁰各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基、烷氧基和芳氧基; 和R⁴¹选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤素、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基; 或R³⁹和R⁴¹与它们连接的原子一起连接形成含有5-8个环原子、其中有1-3个为杂原子的任选取代的杂环; 或R³⁸和R⁴¹与它们连接的原子一起连接形成含有5-8个环原子、其中有1-3个为杂原子的任选取代的杂环;

25 或式(I)的光学异构体、非对映体或对映体, 或其药学上可接受的盐、可生物水解的酰胺、酯或酰亚胺。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其特征在于, A是-C≡C-。

4. 根据权利要求1至3任一项所述的化合物, 其特征在于, W选自-S-和-CH=CH-。

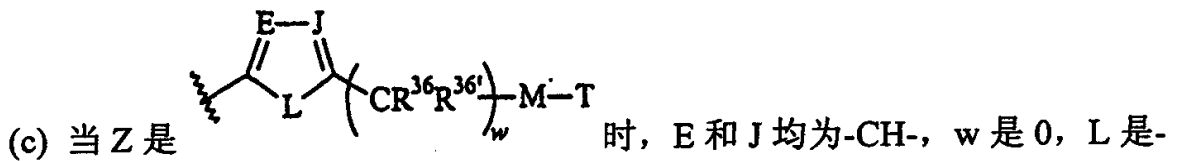
5. 根据权利要求1至4任一项所述的化合物, 其特征在于, Z选自-D-



6. 根据权利要求 1 至 5 任一项所述的化合物, 其特征在于,

(a) 当 Z 是 $-\text{D}-(\text{CR}^{26}\text{R}^{26'})_u\text{R}^{27}$ 时, D 选自 $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}=\text{C}-$ 和 $-\text{N}=\text{N}-$, u 是 0, R^{27} 选自芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基;

5 (b) 当 Z 是 $-\text{NR}^{29}\text{R}^{29'}$ 时, R^{29} 是氢, $\text{R}^{29'}$ 是 $\text{C}(\text{O})-\text{Q}-(\text{CR}^{30}\text{R}^{30'})_v\text{R}^{31}$, 其中 Q 为共价键, v 是 0, 其中 R^{31} 宜选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基; 和



$\text{C}(\text{R}^{38})=\text{C}(\text{R}^{38'})-($ 较佳的 L 是 $-\text{HC}=\text{CH}-)$, R^{38} 和 T 连接形成含有 0-2 个环杂原子的任选取代的 5 元环。

10 7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的化合物, 其特征在于, M 选自共价键、 $-\text{O}-$ 和 $-\text{S}-$; T 是 $-(\text{CR}^{40}\text{R}^{40'})_y\text{R}^{41}$, 其中 y 为 0; R^{41} 选自烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基。

8. 根据权利要求 1-7 任一项所述的化合物, 其特征在于, 对于 R^3 , n 是 0 或 1; R^8 和 R^8 中的一个或两个, 当存在时, 是氢; R^9 选自氢、羟基、烷氧基、烷基、芳氧基和芳基。

9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的化合物, 其中

(A) W 是 $-\text{CH}=\text{H}-$;

(C) G 选自

(1) 氢;

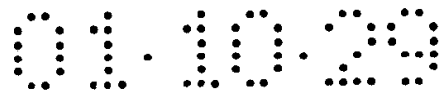
20 (2) $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{14'})_p-\text{R}^{15}$, 其中 p 为 0 或 1; R^{14} 和 $\text{R}^{14'}$ 各自为氢; R^{15} 选自烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基;

(3) $-(\text{CR}^{16}\text{R}^{16'})_q-\text{Y}-(\text{CR}^{17}\text{R}^{17'})_r-\text{R}^{18}$, 其中 q 为 1; r 为 0 或 1; R^{16} , $\text{R}^{16'}$, R^{17} 和 $\text{R}^{17'}$ 各自为氢; Y 选自 $-\text{O}-$ 和 $-\text{S}-$; R^{18} 选自氢、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基; 和

25 (4) $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{19'})_s-\text{NR}^{20}\text{R}^{20'}$, 其中 s 为 1; R^{19} 和 $\text{R}^{19'}$ 各自为氢; R^{20} 和 $\text{R}^{20'}$ 各自独立选自:

(a) 氢、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基;

(b) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, 其中 R^{21} 选自氢、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和



杂环烷基；或 R^{21} 和 R^{20} 和它们连接的酰胺基团一起连接形成含有 5 或 6 个环原子、其中有 1 或 2 个杂原子的任选取代的杂环；

(c) $-\text{SO}_2-(\text{CR}^{22}\text{R}^{22})_t-\text{R}^{23}$ ，其中 t 为 0； R^{23} 选自烷基、芳基和杂芳基；和

(d) R^{20} 和 R^{20} 和与它们连接的氮原子一起连接形成含有 5 或 6 个环原子、其

5 中有 1 或 2 个杂原子的任选取代的杂环。

10. 一种化合物，它选自：

2- $\{[4'$ -氟-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸；

2-(4-苯氧基苯磺酰基)-氨基-5-苯基戊-4-炔酸；

2- $\{[4'$ -甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸；

10 2- $\{[4'$ -甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-(4-吗啉代苯基)-戊-4-炔酸；

2- $\{[4'$ -甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-(3-吗啉代苯基)-戊-4-炔酸；

2- $\{[(1,1'-4',1''$ -三苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸；

2- $\{[4'$ -甲硫基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸；

2- $\{[3',4'$ -亚甲二氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸；

15 2- $\{[4'$ -苯氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸；

2- $\{[4'$ -(2-甲氧基乙氧基)-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸；

2- $\{[4'$ -(2-N-吡咯烷子基-乙氧基)-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸；

2- $\{[3'$ -乙氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸；

20 2-[4-(4-甲基苯基)-乙炔基苯磺酰基]-氨基-5-苯基-戊-4-炔酸；

2-[4-(4-甲氧基苯基)-乙炔基苯磺酰基]-氨基-5-苯基-戊-4-炔酸；

2-(4-苯基偶氮苯磺酰基)-氨基-5-苯基戊炔酸；

2- $\{[4'$ -苯氧基(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-(吡啶-3-基)-戊-4-炔酸；

2-[4-(4-甲氧基苯基)-乙炔基苯磺酰基]-氨基-5-(吡啶-3-基)-戊-4-炔酸；

25 2- $\{[4'$ -甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-(吡啶-3-基)-戊-4-炔酸；

2- $\{[4'$ -甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-(呋喃-2-基)-戊-4-炔酸；

2- $\{[4'$ -(2-甲氧基乙氧基)-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-(呋喃-2-基)-戊-4-炔酸；

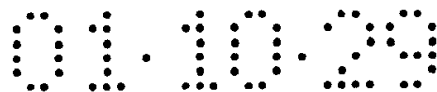
2- $\{[4'$ -(2-N-吡咯烷子基-乙氧基)-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-(呋喃-2-基)-

30 戊-4-炔酸；

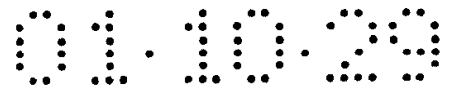
2- $\{[4'$ -甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-(噻吩-2-基)-戊-4-炔酸；

2- $\{[4'$ -甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-(N-甲基吡咯-2-基)-戊-4-炔酸；

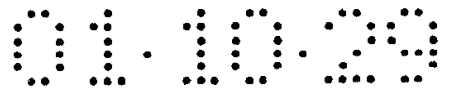
- 2-(4-正-丁氧基苯)-磺酰氨基-5-苯基戊-4-炔酸;
 2-{{[5-(4-甲氧基苯基)-噻吩-2-基]-磺酰基}-氨基-5-苯基-戊-4-炔酸;
 2-{{[5-(4-甲氧基苯基乙炔基)-噻吩-2-基]-磺酰基}-氨基-5-苯基-戊-4-炔酸;
 2-{{[(4-苯磺酰基)-噻吩-2-基]-磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸;
 5 2-{{[(5-苯磺酰基)-噻吩-2-基]-磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸;
 2-{{[5-(4-甲氧基苯基)-噻吩-2-基]-磺酰基}-氨基-5-(3-N-吗啉代)-苯基戊-4-炔酸;
 2-{{[5-(4-甲氧基苯基)-噻吩-2-基]-磺酰基}-氨基-5-(3-N,N-二甲氨基)-苯基戊-4-炔
 酸;
 2-[(1,1'-联苯基-4-基)-磺酰基]-氨基-6-吡咯烷己-4-炔酸;
 10 2-{{[4'-甲氧基(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-吡咯烷子基己-4-炔酸;
 2-[(1,1'-联苯基)-4-基-磺酰基]-氨基-6-吗啉代己-4-炔酸;
 2-{{[4'-甲氧基(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-吗啉代己-4-炔酸;
 2-{{[4'-甲硫基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-吗啉代己-4-炔酸;
 2-[4-(4-甲氧基苯基)-乙炔基苯磺酰基]-氨基-6-吗啉代己-4-炔酸;
 15 2-{{[4'-苯氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-吗啉代己-4-炔酸;
 2-{{[4'-苯氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-(4N-乙酰基哌嗪-1N-基)-己-4-
 炔酸;
 4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-(4N-甲磺酰基哌嗪-1N-基)-己-4-炔
 酸;
 20 2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-(4N-叔丁氧羰基哌嗪-1N-基)-
 己-4-炔酸;
 2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-(4N-苯基哌嗪-1N-基)-己-4-炔
 酸;
 2-{{[4'-苯氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-吡咯烷子基-己-4-炔酸;
 25 2-{{[4'-苯氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-(N,N-二甲氨基)-己-4-炔酸;
 2-[4-(N-4-甲氧基苯甲酰基)-氨基苯磺酰基]-氨基-6-吗啉代己-4-炔酸;
 2-[4-(N-4-正丁氧基苯甲酰基)-氨基苯磺酰基]-氨基-6-吗啉代己-4-炔酸;
 2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-苯基己-4-炔酸;
 2-{{[4'-(2-甲氧基乙氧基)-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-苯基己-4-炔酸;
 30 2-{{[4'-(2-N-吡咯烷子基-乙氧基)-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-苯基己-4-炔
 酸;
 2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸;



- 2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-甲氧基己-4-炔酸;
2-{{[4'-溴-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-甲氧基己-4-炔酸;
2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基}-氨基-6-甲氧基己-4-炔酸;
2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-(2-甲氧基乙氧基)-甲氧基己-4-
5 炔酸;
2-{{[4'-溴-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸;
2-{{[4'-苯氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-甲氧基己-4-炔酸;
2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-苯硫基己-4-炔酸;
2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-[5-(呋喃-2-基)-噁二唑-2-基]-硫
10 代己-4-炔酸;
2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-[5-(N-吡咯烷基)-噁二唑-2-基]-
硫代己-4-炔酸;
反式 2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-烯酸;
2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-3-苯甲酰氧甲基-戊-4-烯酸;
15 2-{{(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-3-苯甲酰氧甲基-戊-4-烯酸;
顺式-2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-(N-吡咯烷基)-戊-
4-烯酸;
(2R)-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(3S)-甲氧基-5-苯基戊-4-炔
酸;
20 (2R)-{{[4'-硫代甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(3S)-甲氧基-5-苯基戊-4-
炔酸;
(2R)-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(3S)-苄氧基-5-苯基戊-4-炔
酸;
(2R)-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(3S)-(2-甲氧基乙氧基)-5-苯基
25 戊-4-炔酸;
(2R)-{{[4'-苯氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(3S)-(2-甲氧基乙氧基)-5-苯基
戊-4-炔酸;
(2R)-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(3S)-(2-甲氧基乙氧基)-5-苯硫
基甲基-戊-4-炔酸;
30 2-{{[4-(4-氯苯甲酰基)氨基]-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸;
2-{{[4-(4-甲氧基苯甲酰基)氨基]-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸;
2-{{[4-(5-正丙基吡啶-2-甲酰基)-氨基]-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸;



- 2-{{4-(6-N-吡咯基吡啶-3-甲酰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸；
2-{{4-(4-甲氧基苯甲酰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸；
2-{{4-(6-三氟甲基吡啶-3-甲酰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸；
2-{{4-(6-氰基吡啶-3-酰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸；
5 2-{{4-(6-三氟甲基甲氧基吡啶-3-甲酰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸；
酸；
2-{{4-(5-甲基哌嗪-2-甲酰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸；
2-{{4-(5-甲氧基吡啶-2-甲酰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸；
2-{{4-(1N-甲基吡啶-2-甲酰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸；
10 2-{{4-(N-吗啉代羰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸；
2-{{4-(N-吗啉代羰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-5-苯氧基己-4-炔酸；
2-{{4-(N-吡咯烷子基羰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸；
2-{{4-(N-苯基氨基羰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸；
2-{{4-(N,N-甲基苯基氨基羰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸；
15 2-{{4-(N-[4-甲基噁唑-2-基]-羰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸；和
2-{{4-(N-[苯并噁唑-2-基]-羰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸。
11. 一种药物组合物，它包含：
(a)安全有效量的权利要求 1-10 任一项所述的化合物；和
(b)药学上可接受的载体。
20 12. 含有安全有效量的权利要求 1-10 任一项所述的化合物的药物的生产，其中
将该药物给予哺乳动物对象来治疗与不希望的金属蛋白酶活性有关的疾病。
13. 含有安全有效量的权利要求 1-10 任一项所述的化合物的药物的生产，其特征
在于，将该药物给予哺乳动物对象来治疗与不希望的金属蛋白酶活性有关的疾病，
该疾病选自关节炎、癌症、心血管疾病、皮肤病、眼疾病、炎症和牙龈疾病。
25 14. 根据权利要求 13 所述的药物，其特征在于，该疾病是(a)关节炎，选自骨关
节炎和类风湿性关节炎；(b)癌症，该治疗预防或停止肿瘤生长和转移；或(c)心血管
疾病，选自扩张性心肌病、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。



说明书

含有链烯基和炔基的金属蛋白酶抑制剂

5

技术领域

本发明涉及用于治疗与金属蛋白酶活性、尤其是含锌金属蛋白酶活性有关的疾病的化合物。本发明还涉及包含该化合物的药物组合物，用该化合物或药物组合物治疗金属蛋白酶有关疾病的方法。

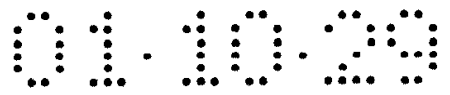
10

背景

有许多结构上相关的金属蛋白酶会破坏结构蛋白。这些金属蛋白酶通常作用于胞间基质，因此它们涉及组织的破坏和重建。这些蛋白称为金属蛋白酶或MP。

本领域中已公开了几个通过序列同源性分类的不同的MP家族。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)、裂解素(disintegrin)(包括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、聚集蛋白聚糖酶(aggre-canse)和明胶酶、人溶基质素。胶原酶、溶基质素、聚集蛋白聚糖酶和相关的酶在介导多种疾病症状中
20 被认为是重要的。

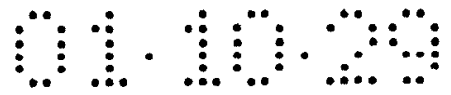
在文献中已经讨论了MP抑制剂的潜在治疗适应征。例如参见美国专利5,506,242(Ciba Geigy Corp.); 美国专利5,403,952(Merck & Co.); PCT公开的申请WO 96/06074(British Bio Tech Ltd); WO 96/00214 (Ciba Geigy); WO95/35275(British Bio Tech Ltd); WO95/35276(British Bio Tech Ltd); WO95/33731(Hoffman-LaRoche);
25 WO95/33709(Hoffman-LaRoche); WO95/32944 (British Bio Tech Ltd); WO 95/26989(Merck); WO 9529892(DuPont Merck); WO 95/24921(Inst. Opthamology); 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
30 95/12603(Syntex); WO 95/09633(Florida State Univ); WO 95/09620(Florida State Univ.); WO 95/04033(Celltech); WO 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(Britich 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); 癌症(Yu, A.E. 等人, 《基质金属蛋白酶-定向癌治疗的新靶标》, Drugs & Aging, 11(3)卷, 229-244 页(1997年9月); Chamber, A.F.和 Matrisian, L.M.,《综述: 改变基质金属蛋白酶在病灶转移中作用的想法》, J. of the Nat'l Cancer Inst., 89(17)卷, 1260-1270(1997年9月), Bramhall, S.R. 《胰癌中的基质金属蛋白酶及其抑制剂》, Internat'l J. of Pancreatology, 第4卷, 1101-1109 页(1998年5月), Nemunaitis, J. 等人, 《基质金属蛋白酶抑制剂 Marimastat 对于进展的癌中血清肿瘤标记的影响的组合分析研究: 长期研究的生物活性和耐受性剂量选择》, Clin. Cancer Res. 卷4, 1101-1109 页(1998年5月), 和 Rasmussen, H.S.和 McCann, P.P. 《作为新的抗癌策略的基质金属蛋白酶抑制剂: 特别侧重于 Batimastat 和 Marimastat 的综述》, Pharmacol. Ther., 卷75(1), 69-75 页(1997); 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)); 多发性硬化 (Gijbels 等人, J.Clin. Invest., 卷94, 2177-2182 页(1994))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*)、棘变形虫属寄生虫 (*Acanthamoeba*)、单纯疱疹和牛痘病毒感染, 角膜中会导致溃疡性疾病。以不合需要的金属蛋白酶活性为特征的疾病的其它例子包括牙周病、大疱性表皮松解、发热、炎症和巩膜炎(Cf. DeCicco 等, WO 95 29892, 1995年11月9日公布)。

25 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各种尝试。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 Galary); 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。

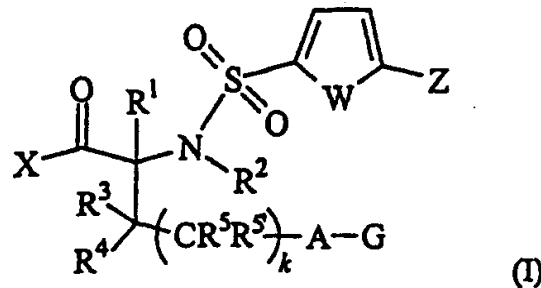


在治疗与不希望的金属蛋白酶活性有关的疾病中,抑制这些金属蛋白酶是有益处的。虽然已制得各种抑制剂,但仍需要用于治疗此类与金属蛋白酶活性有关的疾病的基质金属蛋白酶的强效抑制剂。

5

发明概述

本发明提供了作为金属蛋白酶强效抑制剂的化合物,该化合物可有效地治疗以这些酶的过度活性为特征的疾病。具体地说,本发明涉及一种有式(I)结构的化合物:



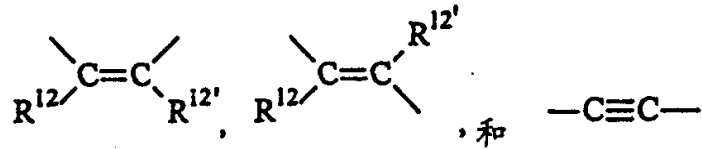
其中

- 10 (A) X 选自-OH 和-NHOH;
- (B) W 选自-S-, -O-, -N(R³³), -C(R³³)=C(R^{33'})-, -N=C(R³³)-和-N=N-, 其中 R³³ 和 R^{33'} 是各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基;
- 15 (C) R¹ 是-(CR⁶R^{6'})_l-R³⁴, 其中 l 为 0-4; R⁶ 和 R^{6'}各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基; R³⁴ 选自氢、羟基、烷氧基、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基和卤素;
- 20 (D) R² 是-(CR⁷R^{7'})_m-R³⁵, 其中 m 为 0-4; R⁷ 和 R^{7'}各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基; R³⁵ 选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基;
- (E) R³ 是-(CR⁸R^{8'})_n-R⁹, 其中 n 为 0-4; R⁸ 和 R^{8'}各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基; R⁹ 选自氢、羟基、烷氧基、烷基、链烯基、炔基、芳氧基、杂烷基、杂芳氧基、卤烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基和卤素;
- 25 (F) R⁴ 是-(CR¹⁰R^{10'})_z-A'-(CR^{10''}R^{10'''})_o-R¹¹, 其中 A'选自共价键、-O-、-S-和 SO₂; z 为 0-4; o 为 0-4; R¹⁰、R^{10'}、R^{10''}和 R^{10'''}各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基; R¹¹ 选自氢、

烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基和卤素；

(G) R^5 和 R^5 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基；k 为 0-4；

(H) A 选自



5

其中 R^{12} 和 $R^{12'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤烷基、芳基、杂烷基、杂芳基、杂环烷基、环烷基、卤素和 $\text{-CONR}^{13}\text{R}^{13'}$ ，其中

(1) R^{13} 和 $R^{13'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、芳基和杂芳基或

(2) R^{13} 和 $R^{13'}$ 和与它们连接的氮原子一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-

10 3 个为杂原子的任选取代的杂环；

(I) G 选自

(1) 氢；

(2) $\text{-(CR}^{14}\text{R}^{14'})_p\text{-R}^{15}$ ，其中 p 为 0-4； R^{14} 和 $R^{14'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基；

15 R^{15} 选自氢、烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳烷基和杂芳烷基；

(3) $\text{-(CR}^{16}\text{R}^{16'})_q\text{-Y-(CR}^{17}\text{R}^{17'})_r\text{-R}^{18}$ ，其中 q 为 1-4；r 为 0-4； R^{16} ， $R^{16'}$ ， R^{17} 和 $R^{17'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基；Y 选自 -O- 和 -S-； R^{18} 选自氢、羟基、烷氧基、烷基、杂烷基、卤烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；条件是当 $r=0$ 时， R^{18} 不是羟

20 基或烷氧基；

(4) $\text{-CONR}^{37}\text{R}^{37'}$ ，其中 (a) R^{37} 和 $R^{37'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；或 (b) R^{37} 和 $R^{37'}$ 和与它们连接的氮原子一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环；

和

25 (5) $\text{-(CR}^{19}\text{R}^{19'})_s\text{-NR}^{20}\text{R}^{20'}$ ，其中 s 为 1-4； R^{19} 和 $R^{19'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基； R^{20} 和 $R^{20'}$ 各自独立选自：

(a) 氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；

30 (b) -C(O)R^{21} ，其中 R^{21} 选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、

芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；或 R^{21} 和 R^{20} 和它们连接的酰胺基团一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环；

(c) $-\text{SO}_2-(\text{CR}^{22}\text{R}^{22'})_t-\text{R}^{23}$ ，其中 t 为 0-4； R^{22} 和 $R^{22'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基； R^{23} 选自烷基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；或 R^{23} 和 R^{20} 和它们连接的氨磺酰基团一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环；

(d) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{24'}$ ，其中(i) R^{24} 和 $R^{24'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；或(ii) R^{24} 和 $R^{24'}$ 和与它们连接的氮原子一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环；

(e) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$ ，其中 R^{25} 选自烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；或

(f) R^{20} 和 $R^{20'}$ 和与它们连接的氮原子一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环；和

15 (J) Z 选自

(1) 环烷基和杂环烷基；

(2) $-\text{D}-(\text{CR}^{26}\text{R}^{26'})_u-\text{R}^{27}$ ，其中

(a) u 为 0-4；

(b) D 选自 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ， $-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{N}=\text{N}-$ ， $-\text{O}-$ ， $-\text{S}-$ 和 $-\text{SO}_2-$ ；

20 (c) R^{26} 和 $R^{26'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基；和

(d) R^{27} 选自芳基、杂芳基、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、杂环烷基、环烷基，如果 D 是 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ，那么 R^{27} 也可选自-

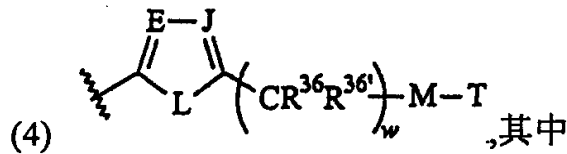
25 $\text{CONR}^{28}\text{R}^{28'}$ ，其中(i) R^{28} 和 $R^{28'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；或(ii) R^{28} 和 $R^{28'}$ 和与它们连接的氮原子一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环；

(3) $-\text{NR}^{29}\text{R}^{29'}$ ，其中

30 (a) R^{29} 和 $R^{29'}$ 各自独立选自氢；烷基；链烯基；炔基；杂烷基；卤烷基；芳基；杂芳基；环烷基；杂烷基；和 $\text{C}(\text{O})-\text{Q}-(\text{CR}^{30}\text{R}^{30'})_v-\text{R}^{31}$ ，其中 v 是 0-4，Q 选自共价键和 $-\text{NR}^{32}-$ ， R^{30} 和 $R^{30'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基； R^{31} 和 R^{32} (i)各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基，或(ii) R^{31}

和 R³² 和与它们连接的氮原子一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环；或 R²⁹ 和 R³² 和与它们连接的氮原子一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环；或

- 5 (b) R²⁹ 和 R²⁹和与它们连接的氮原子一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环；和



(a) E 和 J 独立选自 -CH- 和 -N-;

- 10 (b) L 选自 -S-, -O-, -N(R³⁸)-, -C(R³⁸)=(R³⁸)-, -N=C(R³⁸)- 和 -N=N-, 其中 R³⁸ 和 R³⁸各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基;

(c) w 是 0-4;

(d) R³⁶ 和 R³⁶各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基;

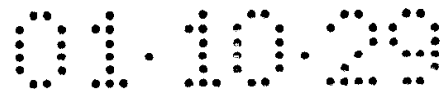
- 15 (e) M 选自共价键、-O-、-SO_x-、-C(O)-、-C(O)NR³⁹-、-NR³⁹-、和 -NR³⁹C(O)-; 其中 x 为 0-2; R³⁹ 选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基和卤烷基; 和

- 20 (f) T 是 -(CR⁴⁰R⁴⁰)_yR⁴¹, 其中 y 为 0-4; R⁴⁰ 和 R⁴⁰各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基、烷氧基和芳氧基; 和 R⁴¹ 选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤素、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基; 或 R³⁹ 和 R⁴¹ 与它们连接的原子一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环; 或 R³⁸ 和 R⁴¹ 与它们连接的原子一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环;

或式(I)的光学异构体、非对映体或对映体, 或其药学上可接受的盐、可生物水解的酰胺、酯或酰亚胺。

- 25 本发明还包括上式的光学异构体、非对映体和对映体, 其药学上可接受的盐、可生物水解的酰胺、酯或酰亚胺。

本发明化合物可用来治疗以不合需要的金属蛋白酶活性为特征的疾病和情况。因此, 本发明还提供了包含这些化合物的药物组合物。本发明还进一步提供了治疗与金属蛋白酶有关的疾病的方法。



发明详述

I. 术语和定义:

下面是本文所用术语的定义的清单。

“酰基”或“羰基”是指能过除去羧酸中的羟基形成的基团(即, $R-C(=O)-$)。较
5 佳的酰基例如包括乙酰基、甲酰基和丙酰基。

“烷基”是有 1-15 个碳原子的饱和烃链基团, 较佳地有 1-10 个碳原子, 更佳地
有 1-4 个碳原子。“烯基”是有至少一个(较佳的仅有一个)碳碳双键且有 2-15 个碳原
子的烃链, 它较佳地有 2-10 个碳原子, 更佳地有 2-4 个碳原子。“炔”是有至少一个(较
佳的仅有一个)碳碳三键且有 2-15 个碳原子的烃链, 它较佳地有 2-10 个碳原子, 更佳
10 地有 2-4 个碳原子。烷基、烯和炔链(统称为“烃链”)可以是直链或支链, 可以是取
代或未取代。较佳的支链烷基、烯和炔链有一个或两个支链, 较佳的有一个支链。较
佳的链是烷基。烷基、烯和炔链各自可被 1-4 个取代基取代或没有取代; 当有取代
时, 较佳的链被单、双或三取代。烷基、烯和炔链可以各自被卤素、羟基、芳氧基(如
苯氧基)、杂芳氧基、酰氧基(如乙酰氧基)、羧基、芳基(如苯基)、杂芳基、环烷基、
15 杂环烷基、螺环、氨基、酰胺基、酰基氨基、酮基、硫酮基、氰基或其任何组合取代。
较佳的烃链基团包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、乙烯基、烯丙基、丁烯基和
外亚甲基(exomethylenyl)。

同样, 如本文所述的, “低级”烷基、烯或炔部分(如“低级烷基”)是有 1-6 个碳
原子(较佳的有 1-4 个碳原子)的链(在烷基情况下), 以及有 2-6 个、较佳 2-4 个碳原子
20 的链(在烯和炔情况下)。

“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。

“芳基”是芳族烃环。芳环是单环或稠合的双环系统。单环芳环的环中含有 6
个碳原子。单环芳环也称为苯环。双环芳环在环中含有 8-17 个碳原子, 较佳的有 9-
25 12 个碳原子。双环芳环包括这样的环系统, 其中一个环是芳基, 另一个环是芳基、
环烷基或杂环烷基。较佳的双环芳环包含 5 元、6 元或 7 元环与 5 元、6 元或 7 元环
稠合。芳环可以未取代或在环上被 1-4 个取代基取代。芳基可被卤素、氰基、硝基、
羟基、羧基、氨基、酰氨基、烷基、杂烷基、卤烷基、苯基、芳氧基、烷氧基、杂烷
氧基、氨基甲酰基、卤烷基、亚甲基二氧基、杂芳氧基或其任何组合取代。较佳的芳
30 环包括萘基、甲苯基、二甲苯基和苯基。最佳的芳环基团是苯基。

“芳氧基”是有芳基取代基的氧基(即 $-O-$ 芳基)。较佳的芳氧基包括(例如)苯氧基、
萘氧基、甲氧基苯氧基和亚甲基二氧基苯氧基。

“环烷基”是饱和或不饱和的碳环。环烷基环不是芳族的。环烷基环是单环，或是稠合的、螺接或桥接双环系统。单环环烷基中有大约 3-9 个碳原子，较佳的有 3-7 个碳原子。双环环烷基中有 7-17 个碳原子，较佳的有 7-12 个碳原子。较佳的双环环烷基包含与 5 元、6 元或 7 元环稠合的 4 元、5 元、6 元或 7 元环。环烷基环可以未取代，或在环上被 1-4 个取代基取代。环烷基可被卤素、氰基、烷基、杂烷基、卤烷基、苯基、酮基、羟基、羧基、氨基、酰氨基、芳氧基、杂芳氧基或其任何组合取代。较佳的环烷基环包括环丙基、环戊基和环己基。

“卤代”或“卤素”指氯、溴、氟或碘。较佳的卤代是氟代、氯代和溴代；更佳的通常是氯代和氟代，尤其是氟代。

10 “卤烷基”是被一个或多个卤代取代基取代的直链、支链或环状烃。较佳的是 C_1-C_{12} 卤烷基；更佳的是 C_1-C_6 卤烷基；还要佳的是 C_1-C_3 卤烷基。较佳的卤素取代基是氟代和氯代。最佳的卤烷基是三氟甲基。

“杂原子”是氮、硫或氧原子。含有一个以上杂原子的基团可以含有不同的杂原子。

15 “杂烷基”是含有碳和至少一个杂原子的饱和或不饱和的链，其中没有两个杂原子是毗邻的。杂烷基链中有 2-15 个组成原子(碳和杂原子)，较佳的有 2-10 个，更佳的有 2-5 个组成原子。例如，烷氧基(即，-O-烷基或-O-杂烷基)包括在杂烷基内。杂烷基链可以是直链或支链。较佳的支链杂烷基有 1 或 2 个支链，较佳的有一个支链。较佳的杂烷基是饱和的。不饱和的杂烷基有一个或多个碳碳双键和/或一个或多个碳碳三键。较佳的不饱和杂烷基具有一个或两个双键或一个三键，更佳的有一个双键。杂烷基链可被 1-4 个取代基取代或没有取代。较佳的取代的杂烷基可以是单、二或三取代的。杂烷基可被低级烷基、卤烷基、卤素、羟基、芳氧基、杂芳氧基、酰氧基、羧基、单环芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、螺环、氨基、酰氨基、酰胺基、酮基、硫酮基、氰基或其任何组合取代。

25 “杂芳基”是环中含有碳原子和 1-6 个杂原子的芳族环。杂芳环是单环或稠合的双环系统。单环杂芳环中有大约 5-9 个组成原子(碳和杂原子)，较佳的有 5 或 6 个组成原子。双环杂芳环中有 8-17 个组成原子，较佳有 8-12 个组成原子。双环杂芳环包括环系统，其中一个环是杂芳基，另一个环是芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基。较佳的双环杂芳环系统包含与 5 元、6 元或 7 元环稠合的 5 元、6 元或 7 元环。杂芳环可以没有取代，或在环上被 1-4 个取代基取代。杂芳基可被卤素、氰基、硝基、羟基、羧基、氨基、酰胺基、烷基、杂烷基、卤烷基、苯基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、或其任何组合取代。较佳的杂芳环包括但不局限于下列：



呋喃



噻吩



吡咯



吡唑



咪唑



噁唑



异噁唑



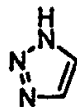
异噁唑



噻唑



1,2,5-噻二唑



1,2,3-三唑



1,3,4 噻二唑



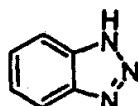
呋咱



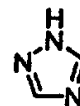
1,2,3-噻二唑



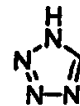
1,2,4-噻二唑



苯并三唑



1,2,4-三唑



四唑



1,2,4-噁二唑



1,3,4-噁二唑



1,2,3,4-噁三唑



1,2,3,4-噻三唑



1,2,3,5-噻三唑



1,2,3,5-噁三唑



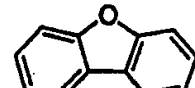
1,2,3-三嗪



1,2,4-三嗪



1,2,4,5-四嗪



二苯并呋喃



吡啶



哒嗪



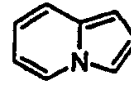
嘧啶



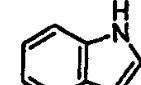
吡嗪



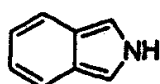
1,3,5-三嗪



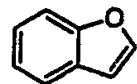
中氮茛



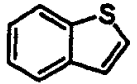
吲哚



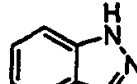
异吲哚



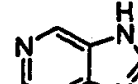
苯并呋喃



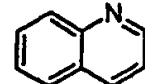
苯并噻吩



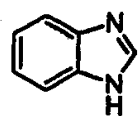
1H-吲唑



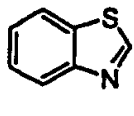
咪唑



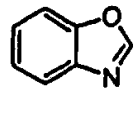
喹啉



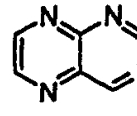
苯并咪唑



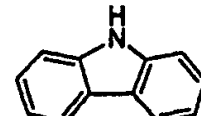
苯并噻唑



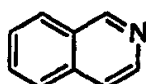
苯并噁唑



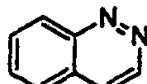
蝶啶



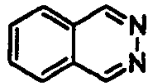
咔唑



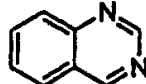
异喹啉



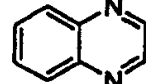
喹啉



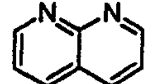
酞嗪



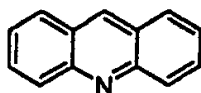
喹唑啉



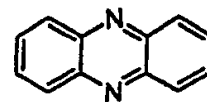
喹喔啉



1,8-萘吡啶



吡啶



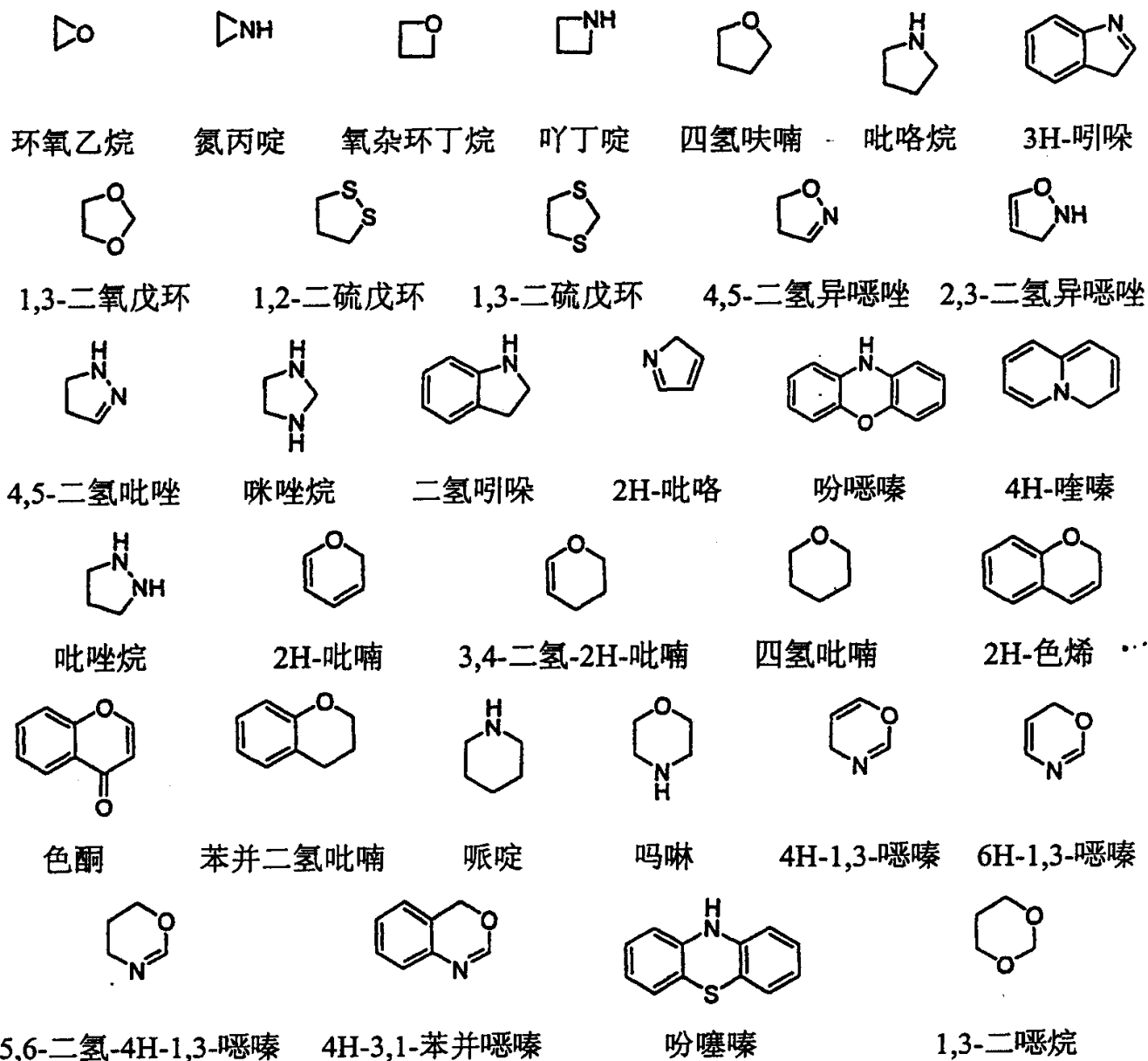
吩嗪

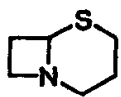
“杂芳氧基”是有一个杂芳基取代基的氧基(即-O-杂芳基)。较佳的杂芳氧基包

括(例如)吡啶氧基、呋喃氧基、(噻吩)氧基、(噁唑)氧基、(噻唑)氧基、(异噁唑)氧基、嘧啶氧基、吡嗪氧基和苯并噻唑氧基。

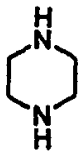
“杂环烷基”是环中有碳原子和 1-4 个(较佳 1-3 个)杂原子的饱和或不饱和的环。杂环烷基环不是芳族的。杂环烷基环是单环,或是稠合的、桥接的或螺接的双环系统。

- 5 单环杂环烷基含有 3-9 个组成原子(碳和杂原子),较佳的有 5-7 个组成原子。双环杂环烷基中有 7-17 个组成原子,较佳的有 7-12 个组成原子。双环杂环烷基含有 7-17 个环原子,较佳的有 7-12 个环原子。双环杂环烷基可以是稠合的、螺接的或桥接的环系统。较佳的双环杂环烷基包含与 5 元、6 元或 7 元环稠合的 5 元、6 元或 7 元环。杂环烷基环可以没有取代,或在环上被 1-4 个取代基取代。杂环烷基可被卤素、氰基、羟基、羧基、酮基、硫酮基、氨基、酰氨基、酰基、酰胺基、烷基、杂烷基、卤烷基、苯基、烷氧基、芳氧基、或其任何组合取代。杂环烷基上较佳的取代基包括卤素和卤烷基。较佳的杂环烷基环包括但不限于下列:

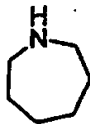




Cepham



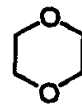
哌嗪



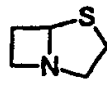
六氢氮杂环庚稀



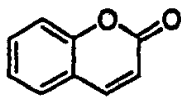
1,3-二噻烷



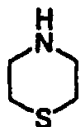
1,4-二噻烷



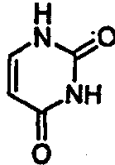
Penem



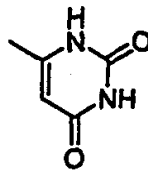
香豆素



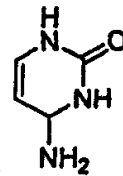
硫代吗啉



尿嘧啶



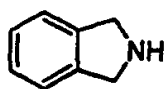
胸腺嘧啶



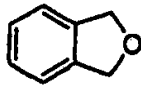
胞嘧啶



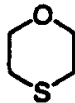
硫杂环戊烷(thiolane)



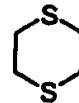
2,3-二氢-1H-异吲哚



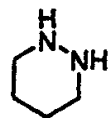
phthalan



1,4-氧硫杂环己烷

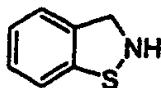


1,4-二硫杂环己烷

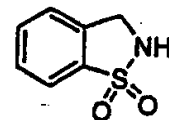


六氢-哌嗪

1,3-二氢异苯并咪喃



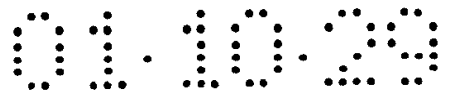
1,2-苯并异噻唑啉



苯磺内酰胺

本文所用的术语“哺乳动物金属蛋白酶”指在本申请“背景”部分中公开的蛋白酶。本发明的化合物宜对“哺乳动物金属蛋白酶”有活性作用，包括在动物(较佳是哺乳动物)来源发现的、能在合适的测定条件下催化胶原、明胶或蛋白聚糖降解的任何含有金属(较佳的是含有锌)的酶。合适的测定条件例如可在美国专利 No. 4,743,587 5 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。另见，Knight, C.G. 等人，“一种用于连续灵敏测定基质金属蛋白酶的新的香豆素标记的肽”，FEBS Letters, 296 卷，263-266 页(1992)。当然，可以用分析这些结构蛋白降解的任何标准方法。更佳的本发明化合物是对这样的金属蛋白酶有活性，10 该酶是含锌的蛋白酶，其结构与例如人溶基质素或皮肤成纤维细胞胶原酶相似。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所具有的抑制活性。

“螺环”是指烷基或杂烷基的烷基或杂烷基双基取代基，其中所述双基取代基是 15 季位连接的，其中所述双基取代基形成了一个环，所述环有 4-8 个组成原子(碳原子或杂原子)，较佳的有 5 或 6 个组成原子。



尽管如上所述，烷基、杂烷基、环烷基和杂环烷基可被羟基、氨基和酰胺基取代，本发明没有预想到下列这些：

1. 烯醇(OH 与携带双键的碳相连)。
2. 氨基与携带双键的碳相连(除插烯的酰胺类外)。
- 5 3. 多个羟基、氨基或酰胺基与单个碳相连(除了两个氮原子与一个碳相连且所有三个原子均是杂环烷基环中的组成原子外)。
4. 羟基、氨基或酰胺基与另有一个杂原子与其相连的碳相连。
5. 羟基、氨基、或酰胺基与另有一个卤原子与其相连的碳相连。

“药学上可接受的盐”是在任何酸性基团(如异羟肟酸或羧酸)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。较佳的阴离子盐包括卤化物(如氯化物)、磺酸盐、羧酸盐、磷酸盐等。

这些盐是本领域技术人员所熟知的，本领域技术人员能根据本领域的知识制得任何种盐。另外，本领域技术人员也能认识到，出于溶解度、稳定性、便于配制等原因，一种盐比其它盐更优先选择。这些盐的测定和优化是本领域技术人员力所能及的。

“可生物水解的酰胺”是含有异羟肟酸(即式(I)中 R^1 是-NHOH)的金属蛋白酶抑制剂的酰胺，它不会干扰化合物的抑制活性，或很容易由动物(较佳为哺乳动物，更佳为人)在体内转化产生有活性的金属蛋白酶抑制剂。这些酰胺衍生物例如是烷氧基酰胺，其中式(I)的异羟肟酸的羟基氢被烷基部分取代，以及酰氧基酰胺，其中羟基氢被酰基部分(即， $R-C(=O)-$)取代。

“可生物水解的羟基酰亚胺”是含有异羟肟酸的金属蛋白酶抑制剂的酰亚胺，它不会干扰这些化合物的抑制活性，或很容易由动物(较佳为哺乳动物，更佳为人)在体内转化产生有活性的金属蛋白酶抑制剂。这些酰亚胺衍生物例如是式(I)的异羟肟酸的氨基氢被酰基部分(即， $R-C(=O)-$)取代的酰亚胺衍生物。

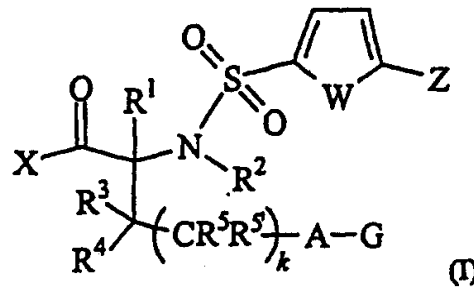
“可生物水解的酯”指含有羧酸(即式(I)中 R^1 是-OH)的金属蛋白酶抑制剂的酯，它不会干扰这些化合物的抑制金属蛋白酶的活性，或很容易由动物转化产生有活性的金属蛋白酶抑制剂。这些酯包括低级烷酯，低级酰氧基烷酯(如乙酰氧基甲酯、乙酰氧基乙酯、氨基羰基氧甲酯、新戊酰氧甲酯和新戊酰氧乙酯)、内酯(如苯并咪唑酮酯和硫代苯并咪唑酮酯)、低级烷氧基酰氧基烷酯(如甲氧基羰基氧甲酯、乙氧基羰基氧乙酯和异丙氧基羰基氧乙酯)、烷氧基烷酯、胆碱酯和烷基酰基氨基烷酯(如乙酰氨基甲酯)。

“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

5 术语“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)。对本发明化合物的具体保护方式和

II. 化合物

10 本发明涉及式(I)化合物:



其中 X, W, Z, A, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁵和 k 具有上述意义。下面提供了特别佳部分的说明, 但并不意味着限定了权利要求的范围。

X 选自-OH 和-NHOH。

15 W 选自-S-, -O-, -N(R³³)-, -C(R³³)=C(R³³)-, -N=C(R³³)-和-N=N-; 在较佳的实施方案中, W 是-S-或-C(R³³)=C(R³³)-。R³³和 R³³各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基; 较佳的是, R³³和 R³³中的至少一个是氢, 更佳的是两个都是氢。

20 R¹是-(CR⁶R⁶)_l-R³⁴。l 为 0-4, 较佳的为 0 或 1, 更佳的为 0。R⁶和 R⁶各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基; 较佳的是, R⁶或 R⁶中的至少一个是氢, 更佳的是 R⁶和 R⁶都是氢。R³⁴选自氢、羟基、烷氧基、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基和卤素; 较佳的是, R³⁴为氢、烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基, 更佳的是氢。

25 R²是-(CR⁷R⁷)_m-R³⁵。m 为 0-4, 较佳的 m 是 0。R⁷和 R⁷各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基; 较佳的是, R⁷或 R⁷中的至少一个是氢, 更佳的是 R⁷和 R⁷都是氢。R³⁵选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基; R³⁵

较佳为氢或烷基，更佳为氢。

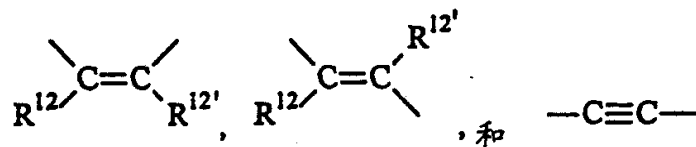
R^3 是 $-(CR^8R^8)_n-R^9$ 。n 为 0-4，较佳为 0 或 1。 R^8 和 R^8 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基；较佳的是， R^8 或 R^8 中的至少一个是氢，更佳的是 R^8 和 R^8 都是氢。 R^9 选自氢、羟基、烷氧基、烷基、链烯基、炔基、芳氧基、杂烷基、杂芳氧基、卤烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基和卤素； R^9 较佳为氢、羟基、烷氧基、烷基、芳氧基或芳基。

R^4 是 $-(CR^{10}R^{10})_z-A'-(CR^{10}R^{10})_o-R^{11}$ 。z 为 0-4。 A' 选自共价键、-O-、-S-和 SO_2 ；o 为 0-4，较佳为 0。 R^{10} 、 R^{10} 、 R^{10} 和 R^{10} 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基。 R^{11} 选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基和卤素； R^{11} 较佳为氢或低级烷基。

R^5 和 R^5 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基；较佳的是， R^5 或 R^5 中的至少一个是氢，更佳的是 R^5 和 R^5 都是氢。

k 为 0-4；k 较佳为 0 或 1，更佳为 0。

A 选自含有顺式双键的部分，含有反式双键的部分，或含有三键的部分，如下所述：



R^{12} 和 $R^{12'}$ 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤烷基、芳基、杂烷基、杂芳基、杂环烷基、环烷基、卤素和 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{13}$ ；较佳的是，其中 R^{12} 和 $R^{12'}$ 都是氢或低级烷基。 R^{13} 和 R^{13} 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、芳基和杂芳基；较佳的为氢、低级烷基或芳基。或者， R^{13} 和 R^{13} 和与它们连接的氮原子一起连接形成含有 5-8 个(较佳 5 或 6 个)环原子、其中有 1-3 个(较佳为 1 或 2 个)为杂原子的任选取代的杂环。

G 选自氢； $-(CR^{14}R^{14})_p-R^{15}$ ； $-(CR^{16}R^{16})_q-Y-(CR^{17}R^{17})_r-R^{18}$ ； $-\text{CONR}^{37}\text{R}^{37}$ ；和 $-(CR^{19}R^{19})_s-NR^{20}\text{R}^{20}$ 。

当 G 是 $-(CR^{14}R^{14})_p-R^{15}$ 时，p 为 0-4，较佳为 0-2。 R^{14} 和 R^{14} 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基；较佳的是，每个 R^{14} 为氢，每个 R^{14} 独立为氢或低级烷基。 R^{15} 选自氢、烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳烷基和杂芳烷基，较佳为烷基、芳基、

杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基和杂芳基烷基。

当 G 是 $-(CR^{16}R^{16})_q-Y-(CR^{17}R^{17})_r-R^{18}$ 时, q 为 1-4, 较佳为 1-2, 更佳为 1。r 为 0-4, 较佳为 0 或 1。R¹⁶, R^{16'}, R¹⁷ 和 R^{17'} 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基; 较佳的是, R¹⁶, R^{16'}, R¹⁷ 和 R^{17'} 都是氢或低级烷基。Y 选自 -O- 和 -S-。R¹⁸ 选自氢、羟基、烷氧基、烷基、杂烷基、卤烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基; 条件是当 r=0 时, R¹⁸ 不是羟基或烷氧基;

当 G 是 $-CONR^{37}R^{37}$ 时, R³⁷ 和 R^{37'} 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基; 较佳为氢、烷基、杂烷基、芳基或杂芳基。或者, R³⁷ 和 R^{37'} 和与它们连接的氮原子一起连接形成含有 5-8 个(较佳为 5 或 6 个)环原子、其中有 1-3 个杂原子(较佳为 1 或 2 个)的任选取代的杂环。在一个特别佳的实施方案中, R³⁷ 和 R^{37'} 连接形成一个环。

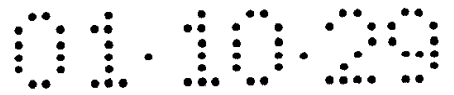
当 G 是 $-(CR^{19}R^{19})_s-NR^{20}R^{20}$ 时, s 为 1-4, 较佳为 1 或 2。R¹⁹ 和 R^{19'} 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基; 较佳的是, 每个 R¹⁹ 是氢, 每个 R^{19'} 独立为氢或低级烷基。R²⁰ 和 R^{20'} 各自独立选自:

(a) 氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基; 较佳为烷基或芳基;

(b) $-C(O)R^{21}$, 其中 R²¹ 选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基; 较佳为低级烷基、芳基或杂芳基。或者, R²¹ 和 R²⁰ 和与它们连接的酰胺基团一起连接形成含有 5-8 个(较佳为 5 或 6 个)环原子、其中有 1-3 个(较佳的为 1 或 2 个)为杂原子的任选取代的杂环;

(c) $-SO_2-(CR^{22}R^{22})_t-R^{23}$, 其中 t 为 0-4, 较佳为 0。R²² 和 R^{22'} 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基; 较佳为氢或低级烷基。R²³ 选自烷基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基; 较佳的是, R²³ 是低级烷基、芳基或杂芳基。或 R²³ 和 R²⁰ 和与它们连接的氨磺酰基团一起连接形成含有 5-8 个(较佳为 5 或 6 个)环原子、其中有 1-3 个(较佳的为 1 或 2 个)为杂原子的任选取代的杂环;

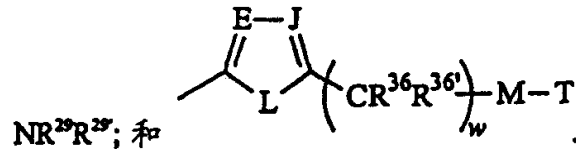
(d) $-C(O)NR^{24}R^{24}$, 其中 R²⁴ 和 R^{24'} 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基; 较佳为氢或低级烷基。或者, R²⁴ 和 R^{24'} 和与它们连接的氮原子一起连接形成含有 5-8 个(较佳为 5 或 6 个)环原子、其中有 1-3 个(较佳的为 1 或 2 个)为杂原子的任选取代的杂环;



(e)-C(O)OR²⁵, 其中 R²⁵ 选自烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基; 较佳为烷基、芳基或杂芳基。

或者, R²⁰ 和 R^{20'} 和与它们连接的氮原子一起连接形成含有 5-8 个(较佳为 5 或 6 个)环原子、其中有 1-3 个(较佳的为 1 或 2 个)为杂原子的任选取代的杂环。

5 Z 选自环烷基和杂环烷基; -D-(CR²⁶R^{26'})_uR²⁷; -



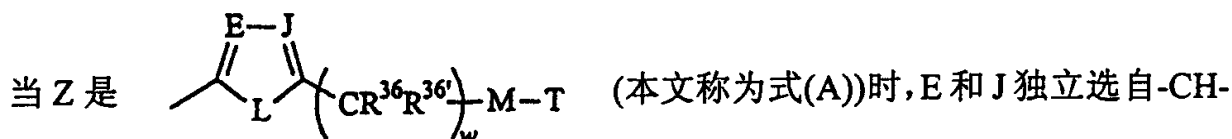
其中当 Z 是环烷基或杂环烷基时, 较佳的是 Z 是任选取代的哌啶或哌嗪。

当 Z 是 -D-(CR²⁶R^{26'})_uR²⁷ 时, u 为 0-4, 较佳为 0 或 1。D 选自 -C≡C-, -CH=CH-, -N=N-, -O-, -S- 和 -SO₂-。较佳的是, D 是 -C≡C-, -CH=CH-, -N=N-, -O- 或 -S-; 更佳的是 -C≡C-, -CH=CH- 或 -N=N-。R²⁶ 和 R^{26'} 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基; 较佳的是, 每个 R²⁶ 是氢, 每个 R^{26'} 独立为氢或低级烷基。R²⁷ 选自芳基、杂芳基、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、杂环烷基、环烷基; 较佳的是, R²⁷ 是芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基。然而, 如果 D 是 -C≡C- 或 -CH=CH-, 那么 R²⁷ 也可选自 -CONR²⁸R^{28'}, 10 其中(i)R²⁸ 和 R^{28'} 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基; 或(ii)R²⁸ 和 R^{28'} 和与它们连接的氮原子一起连接形成含有 5-8 个(较佳为 5 或 6 个)环原子、其中有 1-3 个(较佳的为 1 或 2 个)为杂原子的任选取代的杂环;

当 Z 是 -NR²⁹R^{29'} 时, R²⁹ 和 R^{29'} 各自独立选自氢; 烷基; 链烯基; 炔基; 杂烷基; 卤烷基; 芳基; 杂芳基; 环烷基; 杂烷基; 和 C(O)-Q-(CR³⁰R^{30'})_vR³¹; 较佳的是, R²⁹ 和 R^{29'} 均为氢、烷基或芳基。当 R²⁹ 和/或 R^{29'} 为 C(O)-Q-(CR³⁰R^{30'})_vR³¹ 时, v 是 0-4, 较佳为 0 或 1。Q 选自共价键和 -NR³²-, 较佳为共价键。R³⁰ 和 R^{30'} 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基; 较佳的是, 每个 R³⁰ 是氢, 每个 R^{30'} 独立为氢或低级烷基。R³¹ 和 R³²(i) 各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基, 或(ii) R³¹ 和 R³² 和与它们连接的氮原子一起连接形成含有 5-8 个(较佳为 5 或 6 个)环原子、其中有 1-3 个(较佳的为 1 或 2 个)为杂原子的任选取代的杂环; 较佳的是, R³¹ 是烷基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基。或者, R²⁹ 和 R³² 和与它们连接的氮原子一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个杂原子的任选取代的杂环。

30 或者, R²⁹ 和 R^{29'} 和与它们连接的氮原子一起连接形成含有 5-8 个(较佳为 5 或 6

个)环原子、其中有 1-3 个(最佳的为 1 或 2 个)为杂原子的任选取代的杂环。



和-N-; 较佳的是 E 是-CH, J 是-CH. L 选自-S-, -O-, -N(R³⁸)-, -C(R³⁸)=(R³⁸)-, -N=C(R³⁸)-和-N=N-; 较佳的 L 是-N=C(R³⁸)-或-C(R³⁸)=(R³⁸)-. R³⁸ 和 R^{38'}各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基; 较佳是氢或低级烷基。

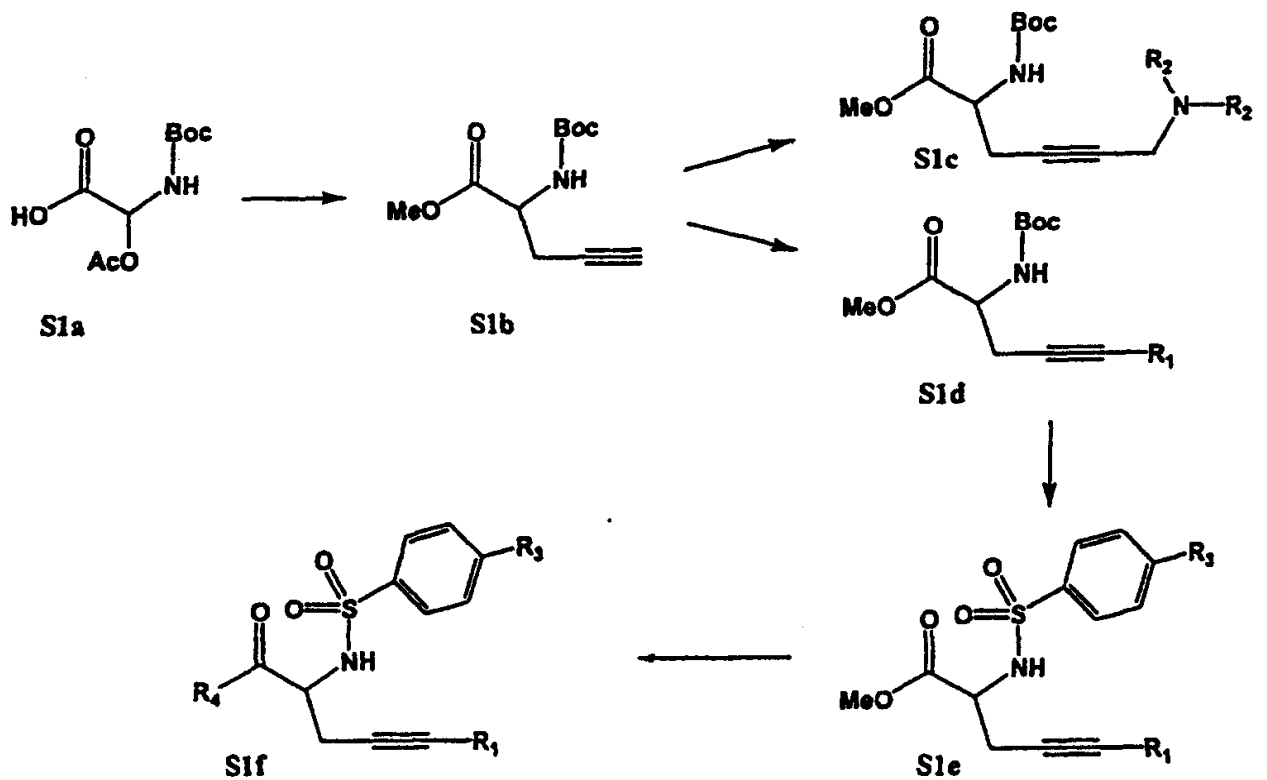
5 w 是 0-4, 较佳为 0 或 1. R³⁶ 和 R^{36'}各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基和烷氧基; 较佳的是, 每个 R³⁶ 是氢, 每个 R^{36'}独立为氢或低级烷基. M 选自共价键、-O-, -SO_x-, -C(O)-, -C(O)NR³⁹-, -NR³⁹-和-NR³⁹C(O)-; 较佳的 M 为-O-, -S-, -SO₂-, -C(O)NR³⁹-, -NR³⁹-和-NR³⁹C(O)-; 更佳的 M 为-O-. x 为 0-2. R³⁹选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基和卤烷基; 较佳的 R³⁹为低级烷基或芳基. T 是-(CR⁴⁰R^{40'})_yR⁴¹. y 为 0-4, 较佳为 0 或 1. R⁴⁰ 和 R^{40'}各自独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤烷基、羟基、烷氧基和芳氧基; 较佳的是, 每个 R⁴⁰ 是氢, 每个 R^{40'}独立为氢或低级烷基. R⁴¹选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤素、杂烷基、卤烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基; 较佳的是, R⁴¹是低级烷基或芳基. 或者, R³⁹ 和 R⁴¹ 与它们连接的原子一起连接形成含有 5-8 个(最佳为 5 或 6 个)环原子、其中有 1-3 个(最佳的为 1 或 2 个)杂原子的任选取代的杂环. 或者, R³⁸ 和 R⁴¹ 与它们连接的原子一起连接形成含有 5-8 个(最佳为 5 或 6 个)环原子、其中有 1-3 个(最佳的为 1 或 2 个)杂原子的任选取代的杂环。

20 III. 化合物制备:

本发明的化合物可用各种步骤制得。

用于制备本发明化合物的原料是已知的, 可用已知的方法制得, 或可购得。在下文的通用反应方案中描述了特别佳的合成方法。(用来描述反应方案的 R 基团不必与描述式 I 化合物各个方面的各 R 基团有关。即, 例如, 式(I)中的 R¹不必在这里表示成与 R₁ 相同。)制备本发明化合物的具体实施例在下文第 VIII 部分中有所描述。

方案 1



在方案 1 中, 所示作为原料的乙酸酯 S1a 可从市售原料制得, 并可如 Tetrahedron Lett. 1994, 35(22), 3669 中所述那样转变成各种链烯基和炔基-甲基衍生物(如 S1b)。然后, 这些烯和炔可用本领域技术人员已知的允许对这些基团进行操作的任何方法作进一步官能团化。一个较佳的方法包括曼尼希型方法, 以提供 S1c 型氨基甲基化合物。

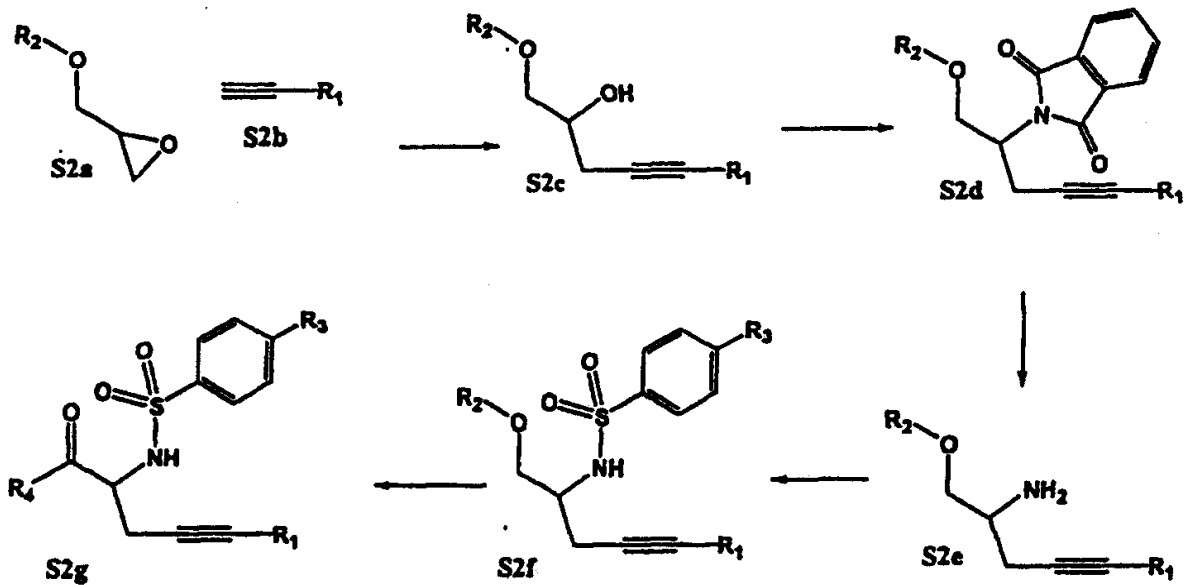
另一个较佳的方法包括, 但不局限于, 本领域技术人员熟知的金属催化的偶联反应, 该反应提供了范围广泛的官能团(S1d), 包括芳族和杂芳族环, 以及含有烯烃的取代基。

所选烯或炔中所含的氨基官能团可以去保护, 然后用本领域技术人员熟知的方法来乙酰化。该方法可用来获得范围广泛的官能团, 包括但不限于, 酰胺、脲、氨基甲酸酯或磺酰胺, 如方案 1 中所示的 S1e。如果需要, 这些酰基型衍生物可用熟知的方法再次作进一步官能化。

如果需要, S1e 型化合物中的酯官能团可以进行酯交换、皂化成酸、或用碱性羟胺处理, 以得到异羟肟酸。

15

方案 2

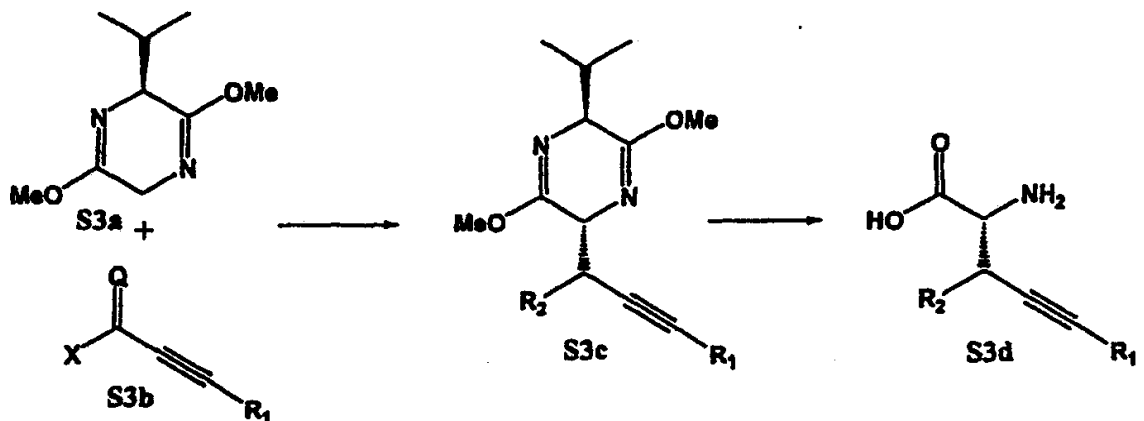


所示作为原料的环氧化物 S2a 可以两种对映体形式从商业来源获得, R^2 是各种可除去的保护基团。该环氧化物被炔基锂亲核试剂亲核开环是众所周知的, 它产生了 S2c 型化合物。其它许多烷基、链烯基、芳基和杂芳基阴离子亲核试剂以及含有杂原子亲核试剂的基团以类似方式打开环氧化物也是众所周知的, 任何这些均可用来对系统作类似的衍生处理。

用氨基取代 S2c 中的羟基可根据许多熟知的方法来实现, 其中包括用邻苯二甲酰亚胺进行 Mitsunobu 转变, 得到 S2d, 然后用肼分解, 得到游离的胺 S2e。

然后可这样得到本发明的化合物: 首先使游离的胺磺酰化, 然后对所得磺酰胺进行进一步操作, 得到更复杂的形式 S2f。最后, 除去 R^2 保护基团, 通过任何熟知的氧化性方法(包括 Jones 氧化), 将所得伯醇转变成所选羧酸衍生物, 得到 S2g。

方案 3



15

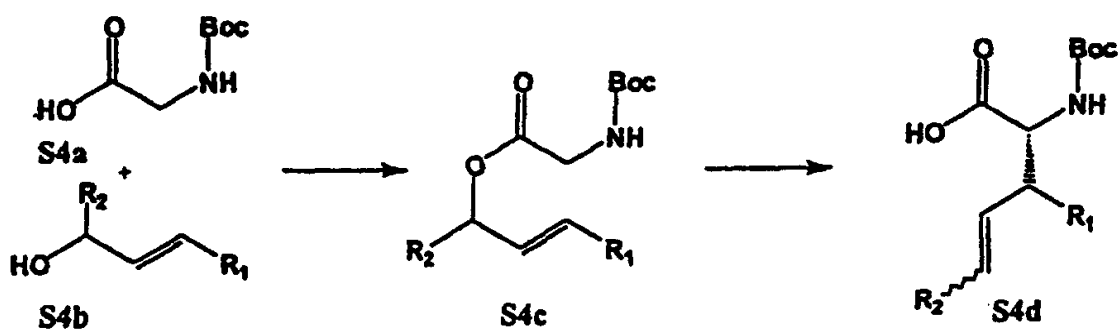
$Q=O, S$ 或 H_2

$X=$ 卤素, OR 或 H

由氨基酸缩合物 S3a 产生的阴离子与各种亲核试剂(如 S3b)的亲核加成是以不对称方式产生 S3d 型氨基酸的熟知方法(《光学活性氨基酸的合成》, Robert M. Williams; Pergamon Press, New York, 1989)。然后, 这些可根据已知的方法官能化, 如上所述所述那样向前进行, 产生各种在本发明范围内的化合物。

5

方案 4



可根据已知方法将烯丙醇的酯与 Boc-甘氨酸相偶连, 得到 S4c 型酯。当在某些双配位螯合剂(如 Zn^{++})存在下用两个当量的强碱处理时, 这些分子经历 Claisen 重排, 得到 S4d 型氨基酸, 然后, 该氨基酸可根据已知方法官能化, 然后向前进行反应以产生各种在本发明范围内的化合物(Synlett, 1996, 975)。

利用上述方案的指导可以类似方式产生各种化合物。

认识到在形成磺内酰胺酯期间宜对任何反应性官能团(如羧基、羟基等)采用保护基团。这是标准的技术, 是本领域普通技术人员众所周知的。

在上述方案中, 当 R 是烷氧基或烷硫基时, 可用标准的脱烷基化步骤从最终化合物衍生获得对应的羟基或硫醇化合物(Bhatt 等人, "醚的断裂", Synthesis, 1983, 249-281 页)。

这些步骤可加以改变, 以提高所需产物的得率。本领域技术人员会认识到, 适当地选择反应物、溶剂和温度是任何成功的合成的重要部分。最优条件等的确定是常规的。因此, 本领域技术人员能利用上述方案的指导来制备各种化合物。

可以认识到, 有机化学领域的技术人员无需进一步指导就能容易地实施有机化合物的标准操作; 即, 这样的操作是本领域技术人员完全能够实现的。这些操作包括(但不限于): 羰基化合物还原成其相应的醇、羟基等的氧化、酰基化、芳族取代(亲电和亲核)、醚化、酯化和皂化等。这些操作的例子在标准书本, 例如 March, Advanced Organic Chemistry(Wiley), Carey 和 Sunberg, Advanced Organic Chemistry(第 2 卷)以及本领域技术人员知晓的其它技术中有所描述。

本领域技术人员也容易理解, 某些反应最好是在分子中其它有潜在反应性的官能

团被屏蔽或保护下进行，从而避免任何不希望的副反应和/或提高反应得率。本领域技术人员常用保护基团来提高得率或避免不希望的反应。这些反应可在文献中找到，并且也是本领域技术人员所熟知的。这些操作中有许多例子可以在例如 T. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis 中找到。当然，用有反应性侧链的氨基酸作为原料时最好进行保护，以防止不必要的副反应。

本发明的化合物可以有一个或多个手性中心。因此，可以选择性地通过例如手性起始材料、催化剂或溶剂来制得一种光学异构体(包括非对映体和对映体)，或者可以一次性制得两个立体异构体或两个光学异构体(包括非对映体和对映体)(外消旋混合物)。由于本发明的化合物可以外消旋混合物形式存在，因此光学异构体(包括非对映体和对映体)或立体异构体的混合物可用已知的方法(如手性盐、手性色谱法等)分离获得。

另外，应当理解，一种光学异构体(包括非对映体和对映体)或立体异构体可能比另一种具有更佳性质。因此，在公开和要求本发明时，当揭示一种外消旋混合物时，同时也明确地认为揭示和要求了基本上不含另一种异构体的两种光学异构体(包括非对映体和对映体)或立体异构体。

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。金属蛋白酶抑制剂在治疗至少部分由此类蛋白质和糖蛋白的裂解所引起的疾病上是有用的。这些蛋白质和糖蛋白在维持机体组织的体积、形状、结构和稳定性上起着重要作用。因此，MP 与组织重建密切相关。

作为这种活性的结果，MP 被认为在很多疾病中有活性，这些疾病涉及：(1)组织的损坏，包括眼部疾病；退行性疾病，如关节炎、多发性硬化等；体内组织的转移或迁移；或(2)组织的重建，包括心脏疾病、纤维化疾病、瘢痕形成、良性增生等。

本发明的化合物预防或治疗以 MP 的不希望或升高的活性为特征的失调、疾病和/或不希望出现的状态。例如，这些化合物可用来抑制 MP，该蛋白酶

1. 损坏结构蛋白(即维持组织稳定性和结构的蛋白)；
2. 干扰细胞间/细胞内信号传导，包括涉及细胞因子上调的信号传导，和/或细胞因子加工和/或炎症、组织退化和其它疾病 (Mohler KM, 等人., Nature 370 (1994) 218-220, Gearing AJH, 等人, Nature 370 (1994) 555-557, McGeehan GM, 等人, Nature 370 (1994) 558-561); 和
3. 促进受治疗者不希望有的过程，例如精子成熟、卵受精等过程。

本文所用的“MP 相关的失调”或“MP 相关的疾病”是在疾病或失调的生物学表现中、导致疾病的生物学级联反应中、或作为一种疾病症状涉及的不希望出现的或升高的 MP 活性的疾病。MP 的“涉及”包括：

1. 不希望出现的或升高的 MP 活性作为疾病或生物学表现的“原因”，无论该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)还是其它一些原因所致；

2. MP 作为疾病或失调的可观察的表现的一部分，即，依据升高的 MP 活性或从临床角度来看，疾病或失调是可测量的，不希望出现的或升高的 MP 水平表明有病。但 MP 无须是疾病或失调的“标志”；

3. 不希望出现的或升高的 MP 活性是导致疾病或失调或与其有关的生化或细胞级联反应的一部分。在这方面，MP 活性的抑制阻断级联反应，从而控制了疾病。

术语“治疗”在本文中用来指，给予本发明化合物至少缓和了哺乳动物对象(较佳的是人)中与不希望的或升高的 MP 活性有关的疾病。因此，术语“治疗”包括：预防哺乳动物发生 MP 介导的疾病，尤其当哺乳动物有获得该疾病的倾向但还未诊断出患该疾病时；抑制 MP 介导的疾病；和/或缓解或逆转 MP 介导的疾病。由于本发明方法涉及预防与不合需要的 MP 活性有关的疾病状态，因此可以理解，术语“预防”无需完全阻碍该疾病状态。(见 Webster's Ninth Collegiate Dictionary)。相反，如本文所用的，术语“预防”指技术人员能鉴定出一个群体有患 MP 相关疾病的倾向，从而可在疾病发生前给予本发明的化合物。该术语并未暗示可完全避免疾病状态。例如，骨关节炎(OA)是最常见的类风湿性疾病，在 80% 的 55 岁以上人中可用放射方法检测到有一些关节发生改变。Fife, R.S., “骨关节炎的短暂历史”，《骨关节炎：诊断和医学/外科处理》，R.W. Moskowitz, D.S. Howell, V.M. Goldberg 和 H.J. Mankin 编，11-14 页(1992)。增加 OA 发病率的一个常见的危险因素是关节的创伤性受损。在膝盖受伤后用外科方法除去半月板增加了患放射可检测 OA 的危险性，且该危险性随着时间而增加。Roos, H 等人, “切除半月板后的膝盖骨关节炎：与匹配的对照相比，21 年后射线变化的发病率” *Arthritis Rheum.*, 41 卷, 687-693 页；Roos, H 等人, “前部十字韧带或半月板受伤后膝盖的骨关节炎：时间和年龄的影响” *Osteoarthritis Cartilage.*, 卷 3, 261-267 页(1995)。因此，此类患者群是可以鉴定的，可在疾病进展之前给予本发明的化合物。因此，将能“预防”这些个体中骨关节炎的进展。

有利的是，很多 MP 不是平均分布于全身的。因此，各种组织中表达的 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，以作用于身体受影响组织或区域的特

异性 MP 的化合物来治疗某些疾病、失调和不希望发生的状况较为适宜，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 显示高度亲和力和抑制作用的化合物对于该处所见疾病、失调或不出现的情况的治疗比特异性较低的其它化合物为佳。

- 5 另外，某些抑制剂对某些组织比对其它组织的生物利用度高。选择对某一组织更具生物利用率且作用于该组织中所见特异性 MP 的 MP 抑制剂提供了对失调、疾病或不希望有的情况的特殊治疗。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，可选择化合物用以产生通过特异地在中枢神经系统外发现的 MP 来介导的效应。

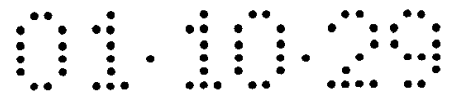
10 测定 MP 抑制剂对特定 MP 的特异性属于本领域技术人员的技术。在文献中可找到合适的测试条件。具体地说，溶基质素和胶原酶的测定方法是已知的。例如美国专利 No. 4,743,587 介绍了 Cawston 等人, Anal Biochem (1979) 99:340-345 的方法。另见, Knight, C.G. 等人, "一种用于连续灵敏测定基质金属蛋白酶的新的香豆素标记的肽", FEBS Letters, 296 卷, 263-266 页(1992)。Weingarten, H.等人, Biochem Biophys Res Comm (1984) 139:1184-1187 描述了检测中使用合成底物。当然，分析 MP 降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用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证本发明化合物的抑制活性，或可使用含有能裂解组织的一系列酶的粗提物。

15 本发明化合物还可用于预防或急性治疗。它们可以医学或药理学领域熟练技术人员希望的任何方法给药。熟练技术人员即刻可明了的是，较佳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肠胃外给药。

20 但是，熟练技术人员会容易理解将 MP 抑制剂直接给予受影响部位对很多疾病、失调或不希望的病情是有利的。例如，将 MP 抑制剂直接给予疾病、失调或不希望出现的情况的区域(如外科创伤(如血管成形术)、瘢痕或烧伤(如皮肤局部)或眼部和牙周病适应症的受累区)可能是有益的。

25 由于骨的重建涉及 MP，因此本发明化合物可用来预防假体松脱。本领域众所周知，经历一段时间后，假体松脱，产生疼痛，并可能导致进一步骨损伤，因此需要更换。对这些假体更换的需求包括例如关节更换(如髌、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。

30 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(过一段时间后重新闭合)高于预期值的原因之一是对于被机体识别为的血管基底膜“损伤”产生应答反应，MP 活性是不合需要的或引起 MP 活性升高。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动脉瘤。

5 在皮肤护理上, 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、紫外线诱导皮肤损伤的调节、预防和修复。这样的处理包括预防性处理或在生理学表现明显之前的处理。例如, 可涂敷 MP 用作暴露前处理来预防紫外线损伤, 和/或作为暴露时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)所致的异常组织相关皮肤失调和疾病(如大疱性表皮松解症、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”损伤的后果(包括组织瘢痕或“收缩”, 例如烧伤后所见)也是有用的。MP 抑制剂在涉及皮肤的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。

10 另外, MP 与涉及诸如骨等其它组织的不规则重建的疾病, 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

15 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 以及引起的综合征 AIDS。

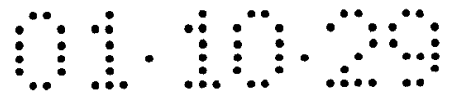
20 MP 还可能与血管过度形成有关(这时周围组织需要破坏而使新血管生成), 例如血管纤维瘤和血管瘤。

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, 例如用来阻止排卵、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。

25 由于 MP 与炎症反应和细胞因子的加工有关, 因此这些化合物还用作抗炎剂, 用于以炎症为主的疾病, 包括炎性肠道疾病、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。

30 当自身免疫引起疾病时, 免疫应答常触发 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、关节强直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, 在自身免疫治疗诱导的纤维变性中。



另外，其它纤维化疾病也有可能采用这类治疗，这些疾病包括肺部疾病、支气管炎、肺气肿、囊性纤维变性和急性呼吸窘迫综合征(特别是急性期反应)。

5 当外源性物质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、作为抗发泡剂(anti-vesicant)，在治疗变态反应性炎症、败血症和休克上是有效的。而且，它们可作为抗寄生虫药(如疟疾)和抗感染剂。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。

10 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)、肌营养障碍、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、移植物抗宿主疾病、白血病、恶病质、厌食、蛋白尿，或许还调节头发生长。

对于某些疾病、病症或失调而言，MP 抑制被认为是较佳的治疗方法。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)和齿龈疾病(特别是牙周疾病和齿龈炎)。

15 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。

20 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)的治疗，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。

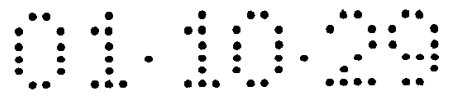
对于(但不限于)齿龈疾病(特别是牙周疾病和齿龈炎)的治疗，较佳的化合物是优先抑制胶原酶的化合物。

25 V. 组合物

本发明的组合物包含：

- (a)安全有效量的本发明化合物；和
- (b)药学上可接受的载体。

30 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、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不希望有的活性有关的疾病。



本发明化合物可因此制成用于治疗或预防这些情况的药物组合物。可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技术。

式(I)化合物的“安全有效量”是指可有效地抑制动物(较佳的是哺乳动物，更佳的是人)受治疗者的金属蛋白酶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)的用量，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、所含式(I)化合物的溶解度和组合物所需的给药方案等因素而变化。

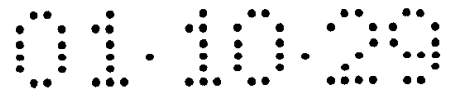
除了主题化合物，本发明的组合物还包含药学上可接受的载体。此处使用的术语“药学上可接受的载体”是指适合给予动物(较佳为哺乳动物，更佳为人)的一种或几种相容的固体或液体填充剂、稀释剂或胶囊化物质。此处所用的术语“相容的”是指组合物的组分能与主题化合物掺和、且彼此之间的掺和方式在通常使用的情况下没有大大降低组合物药效的相互作用。当然，药学上可接受的载体必须有足够高的纯度和足够低的毒性，使其适合给予受治疗动物，较佳的是受治疗的哺乳动物，更佳的是受治疗的人。

可作为药学上可接受的载体或其组分的物质例如有：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、玉米油和可可豆油；多元醇类、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 Tween®；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。

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，具有与血相容的助悬剂，其 pH 调节至约 7.4。

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、多元醇、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宜占组合物总重量的至少约 90%。



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”一词是指含一定量式(I)化合物的适合根据良好医疗实践而以单剂给予受治疗动物(较佳为哺乳类受治疗者,更佳为人对象)的本发明组合物。这些组合物宜含约 5-1000 毫克、更好约 10-500 毫克、还要好的约 10-300 毫克的式(I)化合物。

5 本发明组合物可以是适合(例如)口服、直肠给药、局部给药、经鼻、经眼或胃肠外给药的各种形式。根据所需的具体给药途径,可使用本领域熟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、助水溶物、表面活性剂和包囊材料。其中可任选地包括基本不影响式(I)化合物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足以为给予每单位剂量的式(I)化合物提供实际的物质量。制备用于
10 本发明方法的剂型的技术和组合物在下述文献中有所描述,它们均在此处引作参考: *Modern Pharmaceutics*, 第 9 和第 10 章 (Banker & Rhodes 编辑, 1979); Lieberman 等, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (1981); 和 Ansel, *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms* 第 2 版(1976)。

可使用各种口服剂型,包括片剂、胶囊、颗粒剂和散剂等固体剂型。这些口服剂
15 型包含安全有效量的,通常至少约 5%、较佳约 25-50%的式(I)化合物。片剂可以是压片、研制片、肠溶包衣片、糖衣片、薄膜包衣片或多层压片。片剂含有合适的粘合剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、着色剂、调味剂、助流剂(flow-inducing agent)和助熔剂(melting agent)。液体口服剂型包括水溶液、乳剂、悬浮剂、从非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,它含有合
20 适的溶剂、防腐剂、乳化剂、助悬剂、稀释剂、增甜剂、助熔剂、着色剂和调味剂。

适合制备口服给药单位剂型的药学上可接受的载体是本领域熟知的。片剂通常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(croscarmellose);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
25 改善粉状混合物的流动性能。为了外观美观,可加入着色剂,如 FD&C 染料。甜味剂和调味剂(如阿司帕坦、糖精、薄荷醇、薄荷及果味剂)对于咀嚼片剂是有用的助剂。胶囊通常包含一种或多种上述固体稀释剂。载体组分根据第二位的考虑,如口味、费用和储藏稳定性来加以选择,它们对于本发明的目的不是关键的,并且可由本领域技术人员容易地选择。

30 口服组合物还包括液体溶液、乳剂、悬浮剂等。适于制备这些组合物的药学上可接受的载体是本领域熟知的。糖浆剂、酏剂、乳剂和悬浮剂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。对于悬浮剂来说,典型的助悬剂

包括甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、Avicel “RC-591、黄蓍胶和海藻酸钠；典型的湿润剂包括卵磷脂和聚山梨醇酯 80；典型的防腐剂包括对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多种上述甜味剂、调味剂和着色剂。

5 还可用常规的方法，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。这样的剂型通常含有(但不限于)一种或多种醋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。

10 用来全身性给予主题化合物的其它组合物包括舌下剂、颊剂和鼻用剂型。这些组合物通常包含一种或多种水溶性填充剂，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、抗氧剂和调味剂也可包含在内。

15 本发明组合物还可给对象外用，即，将组合物直接放在或涂在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液、软膏、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%，较佳约为 1-5%)的式(I)化合物。适合外用的载体最好作为连续膜留在皮肤上并不会因出汗或浸泡在水中而被除去。载体一般是有机质的并可能将式(I)化合物分散或溶解在其中。载体可包括药

20

VI. 给药方法:

25 本发明还提供了治疗或预防人或其它动物体内与过量或不合需要的金属蛋白酶活性相关的疾病的方法，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“与过量或不合需要的金属蛋白酶活性相关的疾病”是任何以基质蛋白质降解为特征的疾病。本发明的方法可用于治疗或预防上述失调。

本发明组合物能局部给药或全身给药。全身给药包括将式(I)化合物导入体内组织的任何方法，例如关节内(尤其在治疗类风湿性关节炎中)、鞘内、硬膜外、肌内、经皮、静脉内、腹膜内、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。

30 给予抑制剂的具体剂量以及治疗时间和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)化合物在待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、以及任何治疗副作用的存在及其严重程度。

通常,对于成年人(体重约为 70 公斤)来说,全身给药应每日给予约 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,而每日的给药量可以根据上述因素来调节。

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内注射的肠胃外给药。如现有技术中已知的并已经实践的那样,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。

10 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,较佳的在 10-300 毫克之间。

可用局部给药来全身性给予式(I)化合物,或用来对个体进行局部治疗。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)、待给药的特定的式(I)化合物、待治疗的特定疾病以及所希望的全身性(与局部不同)效应的程度。

15 通过采用靶向配体,本发明的抑制剂可被靶向金属蛋白酶蓄积的特定部位。例如,为了使抑制剂集中到肿瘤中含有的金属蛋白酶处,使抑制剂与抗体或其片段偶联,其中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。靶向配体也可是适合肿瘤中某一受体的配体。可以采用能与预期的目标组织的标记物发生特异反应的任何靶向配体。将本发明的化合物与靶向配体结合的方法是众所周知的,20 其与下述的与载体的结合类似。偶联物可以如上所述那样进行配制和给药。

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直接用于受累眼睛。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聚合物的眼罩中。该材料也可作为接触透镜或储库(reservoir)或结膜下制剂插入。为治疗皮肤炎症,化合物可以凝胶剂、糊剂、油膏剂或软膏剂形式进行局部给药和表面给药。为了治疗口疾病,化合物25 可以凝胶剂、糊剂、漱口液或植入物形式局部施加。治疗模式反映了疾病的性质,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,或以合剂形式给药,组合物还包括适用于该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金属蛋白酶。一些细菌的金属蛋白酶可能与抑制剂的立体化学特征没有很大关系,但是却发现各非对映体在灭活哺乳动物蛋白酶的能力上有显著区别。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。

VII. 抗体的制备和应用:

通过将本发明化合物与对于该部位标记物有特异性的靶向配体(如抗体或其片段或受体配体)偶联,可以靶向在特别不希望的位置(如器官或某些类型的细胞)上有活性的金属蛋白酶。偶联方法是现有技术中已知的。

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偶联的式(I)化合物。这些偶联物可用作纯化所需金属蛋白酶的亲合试剂。

另一方面,本发明涉及与标记物偶联的式(I)化合物。当本发明化合物与至少一种金属蛋白酶偶联时,标记物可用来检测体内或体外细胞培养物中相当高水平金属蛋白酶的存在。

另外,式(I)化合物可与载体偶联,这些载体使得这些化合物能用于免疫过程,以制备与本发明化合物有特异性免疫反应性的抗体。典型的偶联方法是本领域中已知的。然后,这些抗体可用于治疗和监测抑制剂的剂量。

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,如得 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结合金属蛋白酶的能力画出这些酶的原位分布图。该方法还可用于组织学操作中,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。

20

VIII. 化合物的制备

用合适的 ^1H 和 ^{13}C NMR、元素分析、质谱和/或 IR 光谱分析化合物。

通常从钠和二苯甲酮中蒸馏四氢呋喃(THF),从氢化钙里蒸馏二异丙胺,所有其它的溶剂按合适的级别购得。在硅胶(70-230 目; Aldrich)或(230-400 目; Merk)上进行色谱层析。在固定于玻璃上的硅胶板(200-300 目; Baker)上进行薄层层析分析(TLC); 用 UV 或 5% 乙醇(EtOH)里的磷钼酸显色。

本文采用下列缩写:

MeOH: 甲醇	Et ₃ N: 三乙胺
EtOAc: 乙酸乙酯	Et ₂ O: (二)乙醚
Ph: 苯基	boc: 叔丁氧羰基
DMF: N,N-二甲基甲酰胺	acac: 乙酰基乙酸盐
DME: 二甲氧基乙烷	dil: 稀释的

30

conc. 浓缩的

wrt. : 关于

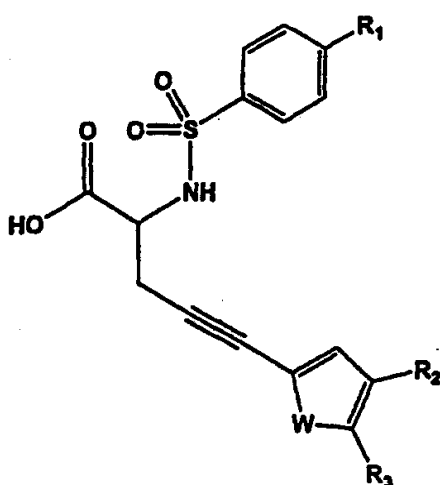
DCC: 1,3-二环己基碳化二亚胺

HOBT: 1-羟基苯并三唑

用来描述化合物例子的 R 基团与用于描述式(I)各个部分的各个 R 基团无关。就是说, 例如, 在发明概述部分和详述部分 II 中用来描述式(I)的 R₁, R₂ 和 R₃ 不表示与本部分 VIII 中的 R₁, R₂ 和 R₃ 相同。

实施例 1-24

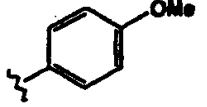
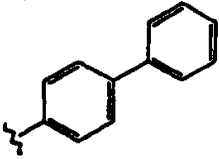
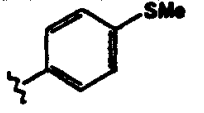
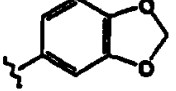
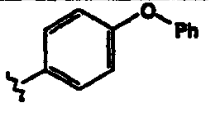
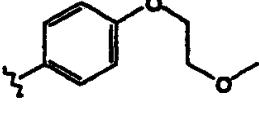
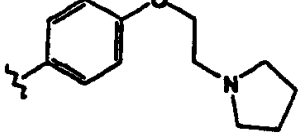
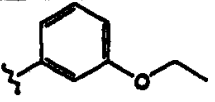
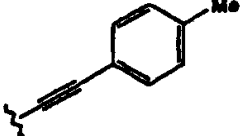
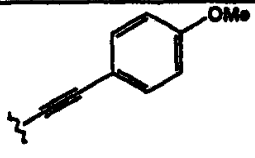
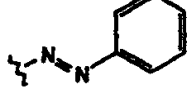
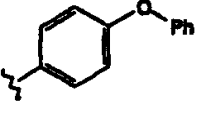
下列化学式和表 1 显示了根据下文公开的实施例 1-24 中的描述制备的化合物的结构:

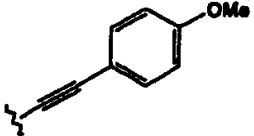
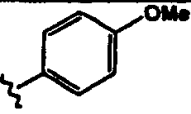
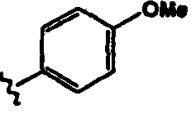
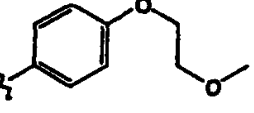
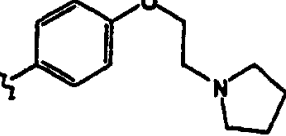
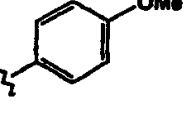
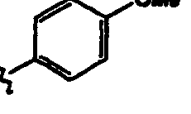



10

表 1

实施例	R ₁	W	R ₂	R ₃
1		-CH=CH-	-H	-H
2		-CH=CH-	-H	-H
3		-CH=CH-	-H	-H
4		-CH=CH-	-H	-N- 吗啉

5		-CH=CH-	-N- 吗啉	-H
6		-CH=CH-	-H	-H
7		-CH=CH-	-H	-H
8		-CH=CH-	-H	-H
9		-CH=CH-	-H	-H
10		-CH=CH-	-H	-H
11		-CH=CH-	-H	-H
12		-CH=CH-	-H	-H
13		-CH=CH-	-H	-H
14		-CH=CH-	-H	-H
15		-CH=CH-	-H	-H
16		-CH=N-	-H	-H

17		-CH=N-	-H	-H
18		-CH=N-	-H	-H
19		-O-	-H	-H
20		-O-	-H	-H
21		-O-	-H	-H
22		-S-	-H	-H
23		-NMe-	-H	-H
24		-CH=CH-	-H	-H

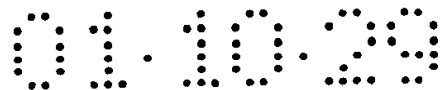
实施例 1

2-[[4'-氟-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基]-氨基-5-苯基戊-4-炔酸的制备

- 5 a. 2-[[4'-氟-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基]-氨基-5-苯基戊-4-炔酸甲酯：取原料 2-N-叔丁氧羰基-氨基-5-苯基戊-4-炔酸甲酯 1c(382 毫克, 1.26 毫摩尔, 如 Tetrahedron Lett., 1994, 35, 3669 所述制得)加入 10 毫升甲醇中, 用 0.5 毫升 SO_2Cl_2 处理。所得混合物搅拌 4 小时, 然后蒸发至干。将所得固体加入含有 0.5 毫升三乙胺的 6 毫升二氯甲烷中, 用 2-4'-氟联苯基磺酰氯(306 毫克, 1.13 毫摩尔)处理, 所得混合物在室温下(rt)搅拌 18
- 10 小时, 然后在 1N HCl 和乙酸乙酯之间分配。然后用盐水洗涤有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 得到浅黄色固体, 从乙酸乙酯: 己烷中重结晶, 得到白色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 455.0(100, $\text{M}+\text{NH}_4^+$), 437.7(20, $\text{M}+\text{H}^+$)。

- b. 用含 KOH(250 毫克, 4.46 毫摩尔)的 15 毫升甲醇: 水(10: 1)处理甲酯 1a(110 毫克, 0.25 毫摩尔), 在室温下搅拌 24 小时。溶液中出现白色沉淀。浓缩该物质, 在



1N HCl 和乙酸乙酯之间分配。用盐水洗涤有机层，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发。从乙酸乙酯：己烷(2: 1)中重结晶固体残余物，得到白色晶体标题化合物。

ESI MS:m/z(相对强度) 441.0(100, M+NH₄⁺), 424.0(85, M+H⁺)。

5

实施例 2

2-(4-苯氧基苯磺酰基)-氨基-5-苯基戊-4-炔酸的制备

a. 2-(4-苯氧基苯磺酰基)-氨基-5-苯基戊-4-炔酸甲酯：如实施例 1a 所述，将原料氨基甲酸叔丁酯 1c(734 毫克，2.42 毫摩尔)转变成标题所示的磺酰胺。让残余物粗品吸附到硅胶上，然后用己烷：乙酸乙酯(2: 1 至 1: 2)洗脱通过快速硅胶柱，得到澄清的浆状物，该浆状物在静置后固化。

ESI MS:m/z(相对强度) 466.9(80, M+NH₄⁺), 449.9(100, M+H⁺)。

b. 如实施例 1b 所述，将甲酯 2a(308 毫克，0.71 毫摩尔)水解成其对应的羧酸。从乙酸乙酯：己烷(1: 1)中重结晶固体残余物，得到白色晶体标题化合物。

ESI MS:m/z(相对强度) 453.0(100, M+NH₄⁺), 435.9(75, M+H⁺)。

15

实施例 3

2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸的制备

a. 2-(4-碘苯磺酰基)-氨基-5-苯基戊-4-炔酸甲酯：如实施例 1a 所述，用 4-碘苯磺酰氯(4.05 克，13.4 毫摩尔)处理，将原料氨基甲酸叔丁酯 1c(3.38 克，11.22 毫摩尔)转变成标题所示的磺酰胺。让残余物粗品吸附到硅胶上，然后用己烷：二乙醚(7: 3 至 2: 3)洗脱通过硅胶，得到黄色胶状物，该胶状物在静置后固化。

ESI MS:m/z(相对强度) 486.9(100, M⁺+NH₄⁺), 469.8(25, M+H⁺)。

b. 2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸甲酯：取原料磺酰胺 3a(804 毫克，1.71 毫摩尔)和 4-甲氧基苯基硼酸(391 毫克，2.57 毫摩尔)，加入 15 毫升苯、2 毫升乙醇和 2 毫升水中，用 Pd(PPh₃)₄ 和 100 毫克碳酸钠处理。使该混合物温和回流 18 小时，然后在 1N HCl 和乙酸乙酯之间分配。用盐水洗涤有机层，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发。残余物在己烷：乙酸乙酯(2: 1)中重结晶，得到灰白色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 449.9(100, M+NH₄⁺), 466.9(75, M+H⁺)。

c. 如实施例 1b 所述，将甲酯 3b(286 毫克，0.64 毫摩尔)水解成其对应的羧酸。从乙酸乙酯：己烷(1: 1)中重结晶固体残余物，得到白色晶体。

ESI MS:m/z(相对强度) 453.0(100, M+NH₄⁺), 436.0(60, M+H⁺)。

实施例 4

2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-(4-吗啉代苯基)-戊-4-炔酸的制备

5 a. 2-N-叔丁氧羰基-氨基-5-(4-吗啉代苯基)-戊-4-炔酸甲酯: 将 4-碘苯胺(6.2 克, 28.4 毫摩尔)加入有 8 毫升溴乙醚和 10 毫升三乙胺的 50 毫升 DMF 中, 于 60°C 加热 24 小时。然后用乙酸乙酯稀释该混合物, 用稀碳酸氢钠洗涤 3 次, 用盐水洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。然后在甲醇中重结晶残余物, 得到 4.21 克 4-碘苯基吗啉(浅棕色固体)。

10 将原料 2-N-叔丁氧羰基-氨基-5-戊-4-炔酸甲酯 4e(1.62 克, 7.14 毫摩尔, Tetrahedron Lett., 1994, 35, 3669)和 4-碘苯基吗啉(2.06 克, 7.14 毫摩尔)加入含 1.6 毫升三乙胺、Pd(PPh₃)₄(650 毫克, 0.56 毫摩尔)和 CuI(240 毫克, 1.26 毫摩尔)的 DMF 中。该混合物于 60°C 下加热 20 小时, 然后在乙酸乙酯和稀碳酸氢钠之间分配。有机层用水洗涤两次, 用盐水洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 得到深红色残余物, 15 将该残余物吸附到硅胶上, 用己烷: 乙酸乙酯(4: 1 至 1: 1)洗脱通过快速硅胶柱, 得到黄色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 389.1(100, M+H⁺)。

20 b. 2-(4-碘苯磺酰基)-氨基-5-(4-吗啉代苯基)-戊-4-炔酸甲酯: 如实施例 1a 所述, 用 4-碘苯磺酰氯(1.15 克, 3.80 毫摩尔)进行处理后, 将氨基甲酸叔丁酯 4a(1.23 克, 3.17 毫摩尔)转变成标题所示的磺酰胺。使残余物粗品吸附在硅胶上, 然后用己烷: 乙酸乙酯(3: 1 至 1: 2)洗脱通过快速硅胶柱, 得到浅黄色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 554.0(100, M+H⁺)。

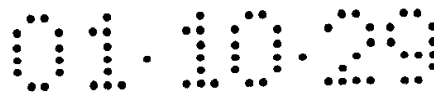
25 c. 2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-(4-吗啉代苯基)-戊-4-炔酸甲酯: 如化合物 3b 所述, 用 4-甲氧基苯基硼酸(172 毫克, 1.14 毫摩尔)将原料磺酰胺 4b(420 毫克, 0.76 毫摩尔)转变成标题化合物。在乙酸乙酯中重结晶所得固体, 得到浅黄色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 535.0(100, M+H⁺)。

d. 如实施例 1b 所述, 将甲酯 4c(128 毫克, 0.24 毫摩尔)水解成其对应的羧酸。从乙酸乙酯: 甲醇(10: 1)中重结晶固体残余物, 得到白色晶体。

30 ESI MS:m/z(相对强度) 543.0(40, M+Na⁺), 521.0(100, M+H⁺)。

实施例 5



2-[[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基]-氨基-5-(3-吗啉代苯基)-戊-4-炔酸的制备

a. 2-N-叔丁氧羰基-氨基-5-(3-吗啉代苯基)-戊-4-炔酸甲酯：如 4a 所述，将 3-碘苯胺转变成 3-碘苯基吗啉。然后将残余物吸附到硅胶上，用己烷：乙酸乙酯(1：1 至 0：1)洗脱通过快速硅胶柱，得到 3-碘苯基吗啉黄色胶状物。

如 4a 所述，将原料游离的乙炔 4e(1.4 克，6.1 毫摩尔)与 4-碘苯基吗啉(1.68 克，5.81 毫摩尔)偶合。使粗品吸附到硅胶上，用己烷：乙酸乙酯(4：1)洗脱通过快速硅胶柱，得到黄色胶状物。

ESI MS:m/z(相对强度) 389.1(100, M+H⁺)。

b. 2-(4-碘苯磺酰基)-氨基-5-(3-吗啉代苯基)-戊-4-炔酸甲酯：如实施例 1a 所述，用 4-碘苯磺酰氯(1.11 克，3.66 毫摩尔)进行处理，将氨基甲酸叔丁酯 5a(1.58 克，4.07 毫摩尔)转变成标题所示的磺酰胺。使残余物粗品吸附在硅胶上，然后用己烷：乙酸乙酯(4：1 至 0：1)洗脱通过快速硅胶柱，得到浅黄色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 554.8(100, M+H⁺)。

c. 2-[[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基]-氨基-5-(3-吗啉代苯基)-戊-4-炔酸甲酯：如化合物 3b 所述，用 4-甲氧基苯基硼酸(151 毫克，1.14 毫摩尔)将原料磺酰胺 5b(367 毫克，0.66 毫摩尔)转变成标题化合物。将粗品吸附到硅胶上，然后用己烷：乙酸乙酯(4：1 至 1：1)洗脱通过快速硅胶柱，得到浅的橙色-黄色发泡固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 535.0(100, M+H⁺)。

d. 如实施例 4d 所述，将甲酯 5c(250 毫克，0.47 毫摩尔)水解成其对应的羧酸。用乙酸乙酯：甲醇(1：0 至 4：1)将固体残余物洗脱通过短的硅胶柱，得到棕色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 521.0(100, M+H⁺)。

实施例 6

25 2-[[[(1,1'-4',1''-三苯基)-4-基]-磺酰基]-氨基-5-苯基戊-4-炔酸的制备

a. 2-[[[(1,1'-4',1''-三苯基)-4-基]-磺酰基]-氨基-5-苯基戊-4-炔酸甲酯：原料磺酰胺 3a(1.0 克，2.13 毫摩尔)和联苯基硼酸(633 毫克，3.2 毫摩尔)如化合物 3b 所述那样偶联。残余物在己烷：乙酸乙酯(1：10)中重结晶，得到灰白色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 513.2(30, M+NH₄⁺)，496.1(25, M+H⁺)。

30 b. 如实施例 1b 所述，将甲酯 6a(497 毫克，1.0 毫摩尔)水解成其相应的羧酸。固体残余物在乙酸乙酯：己烷(2：1)中重结晶，得到褐色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 505.0(12, M+Na⁺)，499.0(40, M+NH₄⁺)，482.0(100, M+H⁺)。

实施例 7

2-{{4'-甲硫基-(1,1'-联苯基)-4-基}-磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸的制备

- 5 a. 2-{{4'-甲硫基-(1,1'-联苯基)-4-基}-磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸甲酯：原料磺酰胺 3a(1.0 克, 2.13 毫摩尔)和 4-甲硫基苯基硼酸(540 毫克, 3.2 毫摩尔)如化合物 3b 所述那样偶联。残余物在己烷：乙酸乙酯(1：5)中重结晶，得到橙色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 483.0(20, M+NH₄⁺), 466.0(60, M+H⁺), 279.0(100)。

b. 如实施例 1b 所述，将甲酯 7a(665 毫克, 1.4 毫摩尔)水解成其相应的羧酸。固体残余物在乙酸乙酯：己烷(2：1)中重结晶，得到黄色固体。

- 10 ESI MS:m/z(相对强度) 469.0(30, M+NH₄⁺), 452.0(60, M+H⁺), 279.0(100)。

实施例 8

2-{{3',4'-亚甲二氧基-(1,1'-联苯基)-4-基}-磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸的制备

- 15 a. 2-{{3',4'-亚甲二氧基-(1,1'-联苯基)-4-基}-磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸甲酯：原料磺酰胺 3a(804 克, 1.72 毫摩尔)和 4-亚甲二氧基苯基硼酸(430 毫克, 2.59 毫摩尔)如化合物 3b 所述那样偶联，得到标题化合物。将粗品吸附在硅胶上，用己烷：乙酸乙酯(2：1 至 1：3)洗脱通过快速硅胶柱，得到浅黄色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 481.0(100, M+NH₄⁺), 464.7(7, M+H⁺)。

- 20 b. 如实施例 1b 所述，将甲酯 8a(391 毫克, 0.84 毫摩尔)水解成其相应的羧酸。固体残余物在乙酸乙酯：己烷(2：1)中重结晶，得到白色晶体。

ESI MS:m/z(相对强度) 466.9(70, M+NH₄⁺), 449.9(100, M+H⁺)。

实施例 9

2-{{4'-苯氧基-(1,1'-联苯基)-4-基}-磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸的制备

- 25 见 M.D. Vleeschauwer 和 J.Y. Gauthier, Synlett, 1997, 375.

- a. 4-苯氧基苯基硼酸：在装有加料漏斗和冷凝器的三颈烧瓶中，将 Mg 屑 (turnings)(820 毫克, 34.2 毫摩尔)悬浮于 THF(60 毫升)中。在该悬浮液中加入一颗碘晶体。用加液漏斗将含苯氧基苯基溴(5 毫升, 28.5 毫摩尔)的 THF(15 毫升)滴加入 Mg/I₂ 悬浮液中，保持溶剂缓慢回流，在加完后，再使混合物回流 3 小时。在使混合物冷却至室温后，通过加液漏斗滴加入硼酸三乙酯(5.8 毫升, 34.20 毫摩尔)的 THF(15 毫升)。
- 30 在混合物中加入 10%氯化铵(50 毫升)，分层，用乙酸乙酯(50 毫升)萃取水层。合并的有机萃取物用硫酸镁干燥，过滤，旋转蒸发除去溶剂。在乙酸乙酯/己烷混合物中重

结晶固体粗品，得到灰白色硼酸产物，冰箱中保存。

b. 甲基-[4'-苯氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-硫醚：将溴代硫代苯甲醚(500 毫克, 2.39 毫摩尔)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (138 毫克, 0.12 毫摩尔)混合在脱气的苯(20 毫升)中。在该混合物中加入 2M 碳酸钠(3 毫升, 6.0 毫摩尔), 然后加入硼酸(563 毫克, 2.63 毫摩尔)。使双相混合物回流过夜。在冷却的反应混合物中加入水(10 毫升)。分层, 用乙酸乙酯萃取水层(2×10 毫升)。合并的有机萃取物用硫酸镁干燥。过滤该混合物, 然后用旋转蒸发除去溶剂, 得到固体粗品, 用乙酸乙酯作为溶剂, 使其过滤通过硅胶垫。蒸发滤液, 固体残余物用甲醇重结晶, 得到标题化合物。

c. 甲基-[4'-苯氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-亚砷：将上述硫醚(460 毫克, 1.58 毫摩尔)溶解在二氯甲烷(50 毫升)中。将溶液冷却至 0°C, 在 10 分钟内分 4 次加入 mCPBA(388 毫克, 1.58 毫摩尔)。反应混合物用 10% 硫代硫酸钠(10 毫升)淬灭。分层, 用饱和碳酸氢钠(5 毫升)洗涤有机层。洗涤的有机层用硫酸镁干燥, 过滤并用旋转蒸发浓缩, 得到亚砷粗品, 该粗品直接用于下一步而不进行进一步的纯化。

d. 乙酰氧甲基-[4'-苯氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-硫醚：将上述亚砷粗品与 NaOAc(750 毫克, 过量)混合在 Ac_2O (5 毫升)中。悬浮液于 140°C 加热 3 小时。旋转蒸发除去溶剂, 残余物溶解在乙酸乙酯(10 毫升)中。溶液用饱和碳酸氢钠洗涤, 分层, 有机层用硫酸镁干燥。过滤溶剂, 然后旋转蒸发浓缩, 得到乙酰氧基硫醚, 其作为粗品用于下一步。

e. 乙酰氧甲基-[4'-苯氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-砷：将硫醚粗品 9d 溶解在 1: 2 甲醇/二氯甲烷(12 毫升)中, 冷却至 0°C。一次加入 MMPP(1.08 克, 1.74 毫摩尔)。反应混合物于 0°C 搅拌 30 分钟。在反应混合物中加入水(5 毫升)和二氯甲烷(5 毫升), 分层。有机层用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 然后用硫酸镁干燥。过滤, 然后用旋转蒸发除去溶剂, 得到固体, 在乙酸乙酯/己烷混合物中重结晶纯化, 得到白色固体。

f. [4'-苯氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酸盐。将上述砷(400 毫克, 1.09 毫摩尔)溶解在 1: 2 甲醇/THF(9 毫升)中。将溶液冷却至 0°C, 滴加入 1M NaOH(1.1 毫升, 1.1 毫摩尔)。旋转蒸发除去溶剂, 残余的水通过与苯共沸来除去。该固体可以粗品形式用于下一步。

g. [4'-苯氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰氯：将上述亚磺酸盐粗品溶解在 0°C 二氯甲烷(10 毫升)中。在溶液中加入 1M 磺酰氯(1.1 毫升, 1.1 毫摩尔)。加完后, 使反应混合物再于 0°C 下搅拌 30 分钟。在反应混合物中加入水(5 毫升)。分层, 有机层用硫酸镁干燥, 最后过滤。旋转蒸发除去有机溶剂, 得到磺酰氯粗品, 该粗品在硅胶上色谱纯化(3: 1 己烷/乙酸乙酯), 得到纯的磺酰氯。

h. 如化合物 1a 所述, 使磺酰氯 9a 与甲酯 1c 偶联。然后如实施例 1 所述, 使该材料皂化并纯化。

实施例 10

5 2-{{[4'-(2-甲氧基乙氧基)-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸的制备

a. [4'-(2-甲氧基乙氧基)-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰氯: 根据化合物 9a-g 的步骤次序, 将 1-溴-4-(2-甲氧基乙氧基)-苯转变成标题磺酰氯。

10 b. 如化合物 1a 所述, 使磺酰氯 10e 与甲酯 1c 连接。然后如实施例 1 所述, 使该材料皂化并纯化。

ESI MS:m/z(相对强度) 497.0(50, M+NH₄⁺), 479.9(50, M+H⁺)。

实施例 11

15 2-{{[4'-(2-N-吡咯烷子基(pyrrolidino)-乙氧基)-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸的制备

a. [4'-(2-N-吡咯烷子基-乙氧基)-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰氯: 根据化合物 9a-g 的步骤次序, 将 1-溴-4-(2-N-吡咯烷子基-乙氧基)-苯转变成标题所示的磺酰氯。

b. 如化合物 1a 所述, 使磺酰氯 11e 与甲酯 1c 偶连。然后如实施例 1 所述, 使该材料皂化并纯化。

20 ESI MS:m/z(相对强度) 519.1(100, M+H⁺)。

实施例 12

2-{{[3'-乙氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸的制备

25 a. 2-{{[3'-乙氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸甲酯: 如化合物 3b 所述, 将原料磺酰胺 3a(1.0 克, 2.13 毫摩尔)和 3-乙氧基苯基硼酸(532 毫克, 3:2 毫摩尔)相连。将残余物吸附在硅胶上, 用己烷: 乙酸乙酯(9: 1 至 4: 1)洗脱通过快速硅胶柱, 得到黄色-橙色胶状物。

ESI MS:m/z(相对强度) 498.0(25), 466.0(100, M-H⁺)。

30 b. 如实施例 1b 所述, 将甲酯 12a(526 毫克, 1.1 毫摩尔)水解成其相应的羧酸。将固体残余物吸附在硅胶上, 用乙酸乙酯: 甲醇(1: 0 至 4: 1)洗脱通过快速硅胶柱, 得到黄色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 467.0(30, M+NH₄⁺), 449.9(35, M+H⁺), 279.0(100)。

实施例 13

2-[4-(4-甲基苯基)-乙炔基苯磺酰基]-氨基-5-苯基-戊-4-炔酸的制备

a. 2-[4-(4-甲基苯基)-乙炔基苯磺酰基]-氨基-5-苯基-戊-4-炔酸甲酯：将原料碘代磺酰胺 3a(0.7 克, 1.49 毫摩尔)和 4-乙炔基甲苯(0.21 克, 1.79 毫摩尔)加入含 0.42 毫升三乙胺、Pd(PPh₃)₂Cl₂(26.1 毫克, 0.037 毫摩尔)和 CuI(15 毫克, 0.074 毫摩尔)的 10 毫升 DMF 中。然后, 混合物于 50°C 下加热 18 小时, 然后在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用 1N HCl、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 得到红色残余物, 将该残余物吸附到硅胶上, 用己烷: 乙酸乙酯(4: 1)洗脱通过快速硅胶柱, 得到浅黄色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 475.1(10, M+NH₄⁺), 458.1(100, M+H⁺)。

b. 如实施例 1b 所述, 将甲酯 13a(330 毫克, 0.72 毫摩尔)水解成其相应的羧酸。在乙酸乙酯: 己烷中研制固体残余物, 得到白色晶体。

ESI MS:m/z(相对强度) 444.1(100, M+H⁺)。

实施例 14

2-[4-(4-甲氧基苯基)-乙炔基苯磺酰基]-氨基-5-苯基-戊-4-炔酸的制备

a. 2-[4-(4-甲氧基苯基)-乙炔基苯磺酰基]-氨基-5-苯基-戊-4-炔酸甲酯：将原料碘代磺酰胺 3a(0.54 克, 1.15 毫摩尔)和 4-甲氧基苯基乙炔(0.2 克, 1.49 毫摩尔)加入含 0.32 毫升三乙胺、Pd(PPh₃)₂Cl₂(40.4 毫克, 0.058 毫摩尔)和 CuI(24 毫克, 0.128 毫摩尔)的 10 毫升 DMF 中。然后, 混合物于 55°C 下加热 18 小时, 然后在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用 1N HCl、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 得到残余物, 将该残余物吸附到硅胶上, 用己烷: 乙酸乙酯(4: 1 至 2: 1)洗脱通过快速硅胶柱, 得到所需产物。

ESI MS:m/z(相对强度) 474.1(100, M+H⁺)。

b. 如实施例 1b 所述, 将甲酯 14a(260 毫克, 0.55 毫摩尔)水解成其相应的羧酸。在乙酸乙酯: 己烷中重结晶固体残余物, 得到所需产物。

ESI MS:m/z(相对强度) 477.1(66, M+NH₄⁺), 460.1(100, M+H⁺)。

实施例 15

2-(4-苯基偶氮苯磺酰基)-氨基-5-苯基戊炔酸

a. 2-(4-苯基偶氮苯磺酰基)-氨基-5-苯基戊炔酸甲酯：如实施例 1 所述, 用 4-苯基



偶氮苯磺酰氯(700 毫克, 2.5 毫摩尔)处理后, 将原料氨基甲酸叔丁酯 1c(500 毫克, 2.09 毫摩尔)转变成标题磺酰胺。将粗品残余物吸附到硅胶上, 然后用己烷: 二乙醚(7: 3 至 2: 3)洗脱通过快速硅胶柱, 得到黄色胶状物, 该胶状物在静置后固化。

ESI MS:m/z(相对强度) 465.2(16, M+Na), 448.3(100, M+H⁺)。

- 5 b. 用含氢氧化锂(132 毫克, 3.1 毫摩尔)的 10 毫升 THF:水(1:1)处理甲酯 15a(0.46 克, 1.04 毫摩尔), 在室温下搅拌 17 小时。溶液用 1N HCl 酸化至 pH2-3, 然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。固体残余物在乙酸乙酯: 己烷(1: 2)中重结晶, 得到橙色固体标题化合物。

ESI MS:m/z(相对强度) 451.3(21, M+NH₄⁺), 434.2(100, M+H⁺)。

10

实施例 16

2-{{4'-苯氧基(1,1'-联苯基)-4-基}-磺酰基}-氨基-5-(吡啶-3-基)-戊-4-炔酸的制备如实施例 9 所述, 将原料 2-N-叔丁氧羰基-氨基-5-(吡啶-3-基)-戊-4-炔酸甲酯 16a(如 Tetrahedron Lett., 1994, 35, 3669 所述制得)转变成标题化合物。

15

实施例 17

2-[4-(4-甲氧基苯基)乙炔基苯磺酰基]-氨基-5-(吡啶-3-基)-戊-4-炔酸的制备如实施例 14 所述, 将原料 2-N-叔丁氧羰基-氨基-5-(吡啶-3-基)-戊-4-炔酸甲酯 16a 转变成标题化合物。

20

实施例 18

2-{{4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基}-磺酰基}-氨基-5-(吡啶-3-基)-戊-4-炔酸的制备如实施例 1 所述, 将原料 2-N-叔丁氧羰基-氨基-5-(吡啶-3-基)-戊-4-炔酸甲酯 16a 转变成标题化合物。

25

实施例 19

2-{{4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基}-磺酰基}-氨基-5-(呋喃-2-基)-戊-4-炔酸的制备如实施例 1 所述, 将原料 2-N-叔丁氧羰基-氨基-5-(呋喃-2-基)-戊-4-炔酸甲酯 16a(如 Tetrahedron Lett., 1994, 35, 3669 所述制得)转变成标题化合物。

30

实施例 20

2-{{4'-(2-甲氧基乙氧基)-(1,1'-联苯基)-4-基}-磺酰基}-氨基-5-(呋喃-2-基)-戊-4-炔

酸的制备

如实施例 10 所述,将原料 2-N-叔丁氧羰基-氨基-5-(呋喃-2-基)-戊-4-炔酸甲酯 19a 转变成标题化合物。

5

实施例 21

2-{{4'-(2-N-吡咯烷子基-乙氧基)-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-(呋喃-2-基)-戊-4-炔酸的制备

如实施例 11 所述,将原料 2-N-叔丁氧羰基-氨基-5-(呋喃-2-基)-戊-4-炔酸甲酯 19a 转变成标题化合物。

10

实施例 22

2-{{4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-(噻吩-2-基)-戊-4-炔酸的制备

如实施例 1 所述,将原料 2-N-叔丁氧羰基-氨基-5-(噻吩-2-基)-戊-4-炔酸甲酯 22a(如 Tetrahedron Lett., 1994, 35, 3669 所述制得)转变成标题化合物。

15

实施例 23

2-{{4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-(N-甲基吡咯-2-基)-戊-4-炔酸的制备

如实施例 1 所述,将原料 2-N-叔丁氧羰基-氨基-5-(N-甲基吡咯-2-基)-戊-4-炔酸甲酯 19a(如 Tetrahedron Lett., 1994, 35, 3669 所述制得)转变成标题化合物。

20

实施例 24

2-(4-正-丁氧基苯)-磺酰氨基-5-苯基戊-4-炔酸的制备

如化合物 1a 所述,将原料氨基甲酸叔丁酯 1c 去保护,与正丁氧基苯磺酰氯相连,然后如化合物 1b 所述转变成其相应的异羟肟酸。

25

实施例 25-30

下列化学式和表 2 显示了根据下文实施例 25-30 的描述制得的化合物的结构:

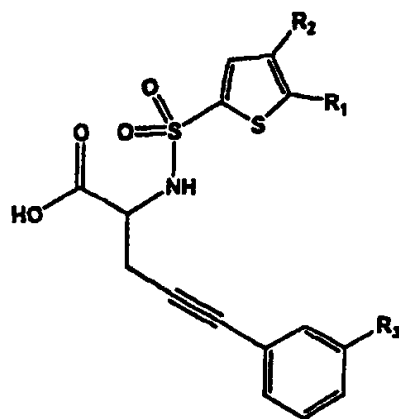


表 2

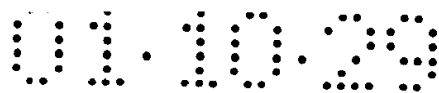
实施例	R ₁	R ₂	R ₃
25		-H	-H
26		-H	-H
27	-H		-H
28		-H	-H
29		-H	-N- 吗啉
30		-H	-NMe ₂

5

实施例 25

2-[[5-(4-甲氧基苯基)-噻吩-2-基]-磺酰基]-氨基-5-苯基-戊-4-炔酸的制备

a. 2-[[5-(4-甲氧基苯基)-噻吩-2-基]-磺酰基]-氨基-5-苯基-戊-4-炔酸甲酯：如实施例 1a 所述，用 5-溴噻吩-2-基磺酰氯(4.05 克，13.4 毫摩尔)处理后，将原料氨基甲酸叔丁酯 1c(3.38 克，11.2 毫摩尔)转变成标题所示的磺酰胺。将粗品残余物吸附到硅胶上，然后用己烷：二乙醚(7：3 至 2：3)洗脱通过快速硅胶柱，得到 3.9 克黄色胶状物，该胶状物在静置后固化。



ESI MS:m/z(相对强度) 447.1(100, M^+Na^+), 445.2(85, M^+Na^+), 430.1(45, $M+H^+$), 428.1(42, $M+H^+$).

5 b. 2- $\{[5-(4\text{-甲氧基苯基})\text{-噻吩-2-基}]\text{-磺酰基}\}$ -氨基-5-苯基-戊-4-炔酸甲酯: 将原料磺酰胺 25a(430 毫克, 1.0 毫摩尔)和 4-(甲氧基苯基硼酸(230 毫克, 1.5 毫摩尔)加入 15 毫升苯、0.5 毫升乙醇和 1 毫升水中, 用 $Pd(PPh_3)_4$ (35 毫克, 0.03 毫摩尔)和碳酸钠(0.21 克, 2 毫摩尔)处理。使混合物温和回流 18 小时, 然后在乙酸乙酯和 1N HCl 之间分配。有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。残余物在己烷: 乙酸乙酯(7: 3)中重结晶, 得到 270 毫克灰白色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 473(100, $M+NH_4^+$), 456(75, $M+H^+$).

10 c. 如实施例 1b 所述, 将甲酯 25b(237 毫克, 0.5 毫摩尔)水解成其相应的羧酸。固体残余物在乙酸乙酯: 己烷中重结晶, 得到 130 毫克所需产物。

ESI MS:m/z(相对强度) 459(100, $M+NH_4^+$), 442(94, $M+H^+$).

实施例 26

15 2- $\{[5-(4\text{-甲氧基苯基乙炔基})\text{-噻吩-2-基}]\text{-磺酰基}\}$ -氨基-5-苯基-戊-4-炔酸的制备

a. 2- $\{[5-(4\text{-甲氧基苯基乙炔基})\text{-噻吩-2-基}]\text{-磺酰基}\}$ -氨基-5-苯基-戊-4-炔酸甲酯: 将原料溴代噻吩磺酰胺 25a(0.47 克, 1.1 毫摩尔)和 4-甲氧基苯基乙炔(0.19 克, 1.42 毫摩尔)加入含 0.31 毫升三乙胺、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (38.6 毫克, 0.055 毫摩尔)和 CuI (21 毫克, 0.11 毫摩尔)的 10 毫升 DMF 中。然后, 混合物于 55°C 加热 18 小时, 然后在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用 1N HCl、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 得到红色残余物, 该残余物吸附在硅胶上并用己烷: 乙酸乙酯(4: 1)洗脱通过快速硅胶柱, 得到 0.21 克浅黄色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 497.1(28, $M+NH_4^+$), 480.3(100, $M+H^+$).

25 b. 如实施例 1b 所述, 将甲酯 25b(110 毫克, 0.23 毫摩尔)水解成其相应的羧酸。固体残余物在乙酸乙酯: 己烷中重结晶, 得到 80 毫克白色晶体。

ESI MS:m/z(相对强度) 483.3(16, $M+NH_4^+$), 466.2(100, $M+H^+$).

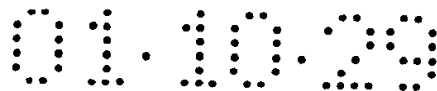
实施例 27

2- $\{[(4\text{-苯磺酰基})\text{-噻吩-2-基}]\text{-磺酰基}\}$ -氨基-5-苯基戊-4-炔酸的制备:

30 a. 2- $\{[(4\text{-苯磺酰基})\text{-噻吩-2-基}]\text{-磺酰基}\}$ -氨基-5-苯基戊-4-炔酸甲酯: 如实施例 1a 所述, 用 2- $\{[(4\text{-苯磺酰基})\text{-噻吩-2-基}]\text{-磺酰基}\}$ 氯(340 毫克, 1.05 毫摩尔)处理, 将原料氨基甲酸叔丁酯 1c(0.276 毫克, 1.16 毫摩尔)转变成标题所示的磺酰胺。

ESI MS:m/z(相对强度) 570(46, $M+NH_4^+$), 490(100, $M+H^+$).

35 b. 用 3 毫升甲醇和 5 毫升水中的氢氧化钠(61 毫克, 1.5 毫摩尔)处理甲酯 27a(0.15 克, 0.30 毫摩尔), 在室温下搅拌 17 小时。溶液用 1N HCl 酸化至 pH2-3, 然后用乙



酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发。固体残余物在乙酸乙酯/己烷(1: 4)中重结晶，得到所需产物。

ESI MS:m/z(相对强度) 493(100, M+NH₄⁺), 476(12, M+H⁺)。

5

实施例 28

2-[[[(5-苯磺酰基)-噻吩-2-基]-磺酰基]-氨基-5-苯基戊-4-炔酸的制备

a: 2-[[[(5-苯磺酰基)-噻吩-2-基]-磺酰基]-氨基-5-苯基戊炔酸甲酯: 如实施例 1a 所述, 用 2-[[[(5-苯磺酰基)-噻吩-2-基]-磺酰基]氯(620 毫克, 1.93 毫摩尔)处理, 将原料氨基甲酸叔丁酯 1c(0.42 毫克, 1.75 毫摩尔)转变成标题所示的磺酰胺。

10

ESI MS:m/z(相对强度) 507(75, M+NH₄⁺), 490(100, M+H⁺)。

b. 如化合物 27b 所述, 将甲酯 28a(0.185 克, 0.39 毫摩尔)转变成标题所示的酸。

ESI MS:m/z(相对强度) 493(86, M+NH₄⁺), 476(100, M+H⁺)。

实施例 29

15

2-[[[5-(4-甲氧基苯基)-噻吩-2-基]-磺酰基]-氨基-5-(3-N-吗啉代)-苯基戊-4-炔酸的制备

如实施例 25 所述, 将甲酯 5a 转变成标题化合物。

实施例 30

20

2-[[[5-(4-甲氧基苯基)-噻吩-2-基]-磺酰基]-氨基-5-(3-N,N-二甲氨基)-苯基戊-4-炔酸的制备

如化合物 5a 所述, 制备甲酯 5a 的二甲氨基类似物, 然后如实施例 25 所述, 转变成标题化合物。

25

实施例 31-58

下列化学式和表 3 显示了根据下文实施例 31-58 中的描述来制备的化合物的结构。

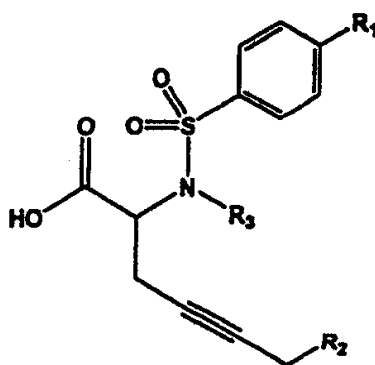
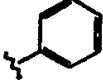
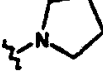
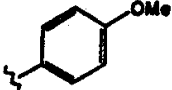
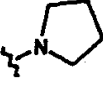
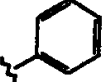
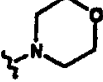
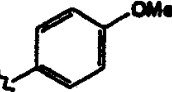
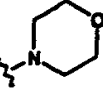
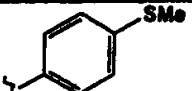
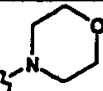
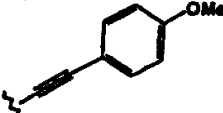
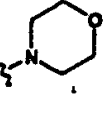
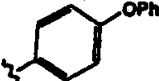
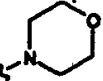
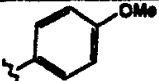
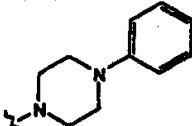

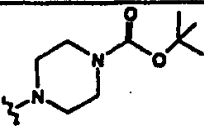
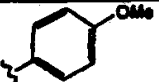
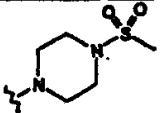
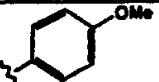
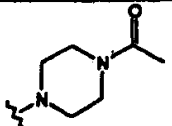
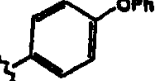

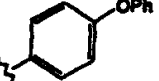

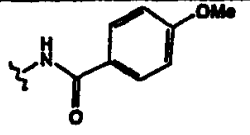
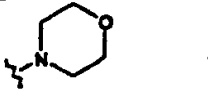
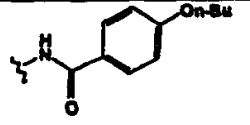
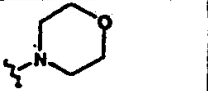
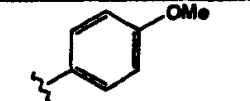
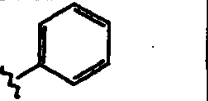
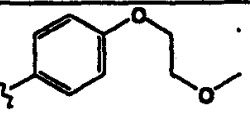
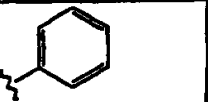
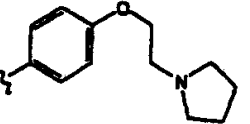

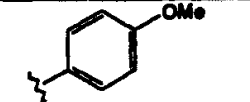

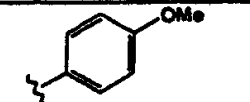
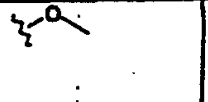
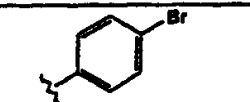
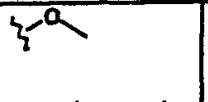
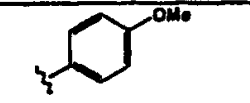
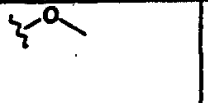
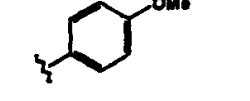
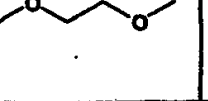
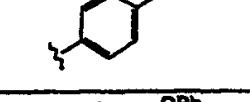
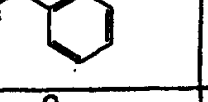

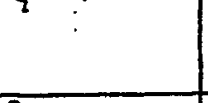
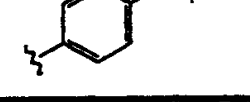

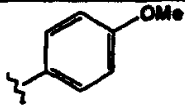
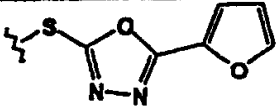
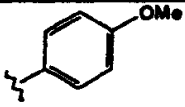
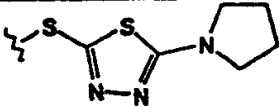


表 3

实施例	R ₁	R ₂	R ₃
31			-H
32			-H
33			-H
34			-H
35			-H
36			-H
37			-H
38			-H
39			-H
40			-H
41			-H
42			-H
43			-H

44			-H
45			-H
46			-H
47			-H
48			-H
49			-H
50			-H
51			-H
52			-Me
53			-H
54			-H
55			-H
56			-H

57			-H
58			-H

实施例 31

2-[(1,1'-联苯基-4-基)-磺酰基]-氨基-6-吡咯烷子基己-4-炔酸的制备

- 5 a. 叔丁氧羰基氨基-6-吡咯烷子基己-4-炔酸甲酯：取吡咯烷(936 毫升, 11.2 毫摩尔)在 6 毫升二噁烷中, 用多聚甲醛(对于单体而言, 337 毫克, 11.2 毫摩尔)处理, 搅拌所得混合物 30 分钟。将游离的乙炔 4e(1.7 克, 7.49 毫摩尔)另外溶解到二噁烷中, 加入前述溶液, 用 $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (392 毫克, 1.5 毫摩尔)处理, 90°C 加热 3 小时, 然后在乙酸乙酯和稀释的碳酸钠之间分配。有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。
- 10 然后将粗制残余物吸附到硅胶上, 用乙酸乙酯: 甲醇(1: 0 至 5: 1)洗脱通过快速硅胶柱, 得到浅黄色浆状物。

ESI MS:m/z(相对强度) 311.1(100, $\text{M}+\text{H}^+$), 255.0(65), 211.0(10)。

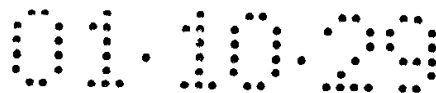
- b. 2-(4-碘苯磺酰基)-氨基-6-吡咯烷子基己-4-炔酸甲酯：将原料氨基甲酸叔丁酯 31a(1.04 克, 3.35 毫摩尔)加入 15 毫升甲醇中, 用 2 毫升亚硫酸氯处理。搅拌所得混合物 30 分钟, 并蒸发至干。然后将残余物加入二氯甲烷和 3 毫升三乙胺中, 用对碘苯磺酰氯(1.32 克, 4.36 毫摩尔)处理, 搅拌该混合物 18 小时, 然后在三氯甲烷和稀释碳酸钠之间分配。有机层用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 将粗品吸附到硅胶上, 用乙酸乙酯: 甲醇(1: 0 至 2: 1)洗脱通过快速硅胶柱, 得到标题化合物 31b 和未磺酰化的游离的胺 31c。

20 31b: ESI MS:m/z(相对强度) 476.9(100, $\text{M}+\text{H}^+$), 211.1(20)。

31c: ESI MS:m/z(相对强度) 211.1(100, $\text{M}+\text{H}^+$), 102.1(100)。

- d. 2-[(1,1'-联苯基-4-基)-磺酰基]-氨基-6-吡咯烷子基己-4-炔酸甲酯：将游离的胺 31c(132 毫克, 0.628 毫摩尔)和联苯基磺酰氯(190 毫克, 0.754 毫摩尔)加入含 0.5 毫升三乙胺的 3 毫升三氯甲烷中, 搅拌 18 小时。然后在三氯甲烷和稀释的三氯甲烷之间分配。有机层用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。残余物吸附到硅胶上, 用乙酸乙酯: 甲醇(1: 0 至 5: 1)洗脱通过快速硅胶柱, 得到浅黄色浆状物。

ESI MS:m/z(相对强度) 457.0(7, $\text{M}+\text{H}^+$)。



e. 将甲酯 31d(105 毫克, 0.25 毫摩尔)加入 10 毫升甲醇: 水(10: 1)中, 用氢氧化钾(115 毫克, 2.05 毫摩尔)处理。搅拌所得混合物 18 小时, 蒸发至干, 在饱和磷酸二氢钠和三氯甲烷: 甲醇(15: 1)之间分配。分层, 类似地萃取水层两次。合并有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。然后在甲醇: 乙酸乙酯(4: 1)中重结晶浅橙色残余物粗品, 得到灰白色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 443.0(100, M+H⁺)。

实施例 32

2-[[4'-甲氧基(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基]-氨基-6-吡咯烷子基己-4-炔酸的制备

10 a. 2-[[4'-甲氧基(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基]-氨基-6-吡咯烷子基己-4-炔酸甲酯: 将原料磺酰胺 31b(403 毫克, 0.847 毫摩尔)和 4-甲氧基苯基硼酸(193 毫克, 1.27 毫摩尔)加入含有 Pd(PPh₃)₄(29 毫克, 0.025 毫摩尔)和 200 毫克碳酸钠的 10 毫升苯、1.5 毫升乙醇和 1.5 毫升水中, 回流 18 小时。然后使混合物在乙酸乙酯和稀释的碳酸钠之间分配。有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。将粗品吸附到硅胶上, 用乙

15 酸乙酯: 甲醇(1: 0 至 4: 1)洗脱通过快速硅胶, 得到浅橙色焦油。

ESI MS:m/z(相对强度) 457.0(100, M+H⁺)。

b. 如化合物 31e 所述, 使甲酯 32a(201 毫克, 0.44 毫摩尔)皂化。然后在甲醇: 乙酸乙酯(4: 1)中重结晶浅橙色粗品残余物, 得到浅橙色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 443.(100, M+H⁺)。

20

实施例 33

2-[(1,1'-联苯基)-4-基-磺酰基]-氨基-6-吗啉代己-4-炔酸的制备

a. 2-N-叔丁氧羰基氨基-6-吗啉代己-4-炔酸甲酯: 如化合物 31a 所述, 使吗啉(3.23 毫升, 37.1 毫摩尔)与多聚甲醛(对于单体而言, 1.12 毫克, 37.1 毫摩尔)和游离的乙炔

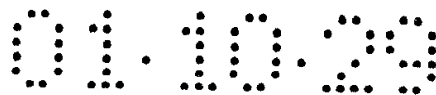
25 4e(5.62 克, 24.8 毫摩尔)相连, 得到标题化合物为浅黄色浆状物。

ESI MS:m/z(相对强度) 327.1(85, M+H⁺), 227.1(100)。

b. 2-[(1,1'-联苯基)-4-基-磺酰基]-氨基-6-吗啉代己-4-炔酸甲酯: 使原料氨基甲酸叔丁酯 33a(614 毫克, 1.39 毫摩尔)去保护, 如化合物 31b 所述与联苯基磺酰氯(702 毫克, 2.78 毫摩尔)连接, 得到标题化合物为浅黄色焦油。

30 ESI MS:m/z(相对强度) 476.9(100, M+H⁺), 211.1(20)。

c. 如化合物 31e 所述, 使甲酯 33b(252 毫克, 0.57 毫摩尔)水解, 得到标题化合物。



ESI MS:m/z(相对强度) 429.0(100, M+H⁺)。

实施例 34

2-{{[4'-甲氧基(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-吗啉代己-4-炔酸的制备

- 5 a. 2-(4-碘苯磺酰基)-氨基-6-吗啉代己-4-炔酸甲酯: 如化合物 31b 所述, 使料氨基甲酸叔丁酯 31a(6.10 克, 18.7 毫摩尔)去保护, 与对碘苯磺酰氯(5.01 克, 16.84 毫摩尔)连接, 得到标题化合物为浅黄色焦油。

ESI MS:m/z(相对强度) 492.9(100, M+H⁺)。

- 10 b. 2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-吗啉代己-4-炔酸甲酯: 如化合物 32a 所述, 使原料磺酰胺 34a(500 毫克, 1.02 毫摩尔)与 4-甲氧基苯基-硼酸(233 毫克, 1.53 毫摩尔)相连, 得到标题化合物为浅棕色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 473.0(100, M+H⁺)。

- 15 c. 如化合物 31e 所述, 使甲酯 34b(36 毫克, 0.076 毫摩尔)水解, 得到标题化合物为黄色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 459.1(100, M+H⁺)。

实施例 35

2-{{[4'-甲硫基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-吗啉代己-4-炔酸的制备

- 20 a. 2-{{[4'-甲硫基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-吗啉代己-4-炔酸甲酯: 如化合物 32a 所述, 使原料磺酰胺 34a(500 毫克, 1.02 毫摩尔)与 4-甲硫基苯基-硼酸(257 毫克, 1.53 毫摩尔)相连, 得到标题化合物为浅橙色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 489.0(100, M+H⁺)。

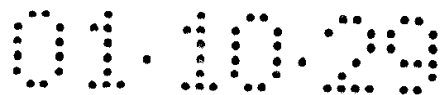
- b. 如化合物 31e 所述, 使甲酯 35b(40 毫克, 0.081 毫摩尔)水解, 得到 16 毫克标题化合物黄色固体。

25 ESI MS:m/z(相对强度) 475.0(100, M+H⁺)。

实施例 36

2-[4-(4-甲氧基苯基)-乙炔基苯磺酰基]-氨基-6-吗啉代己-4-炔酸的制备

- 30 a. 2-[4-(4-甲氧基苯基)-乙炔基苯磺酰基]-氨基-6-吗啉代己-4-炔酸甲酯: 将原料磺酰胺 31b(1.00 克, 2.03 毫摩尔)和 4-甲氧基苯基乙炔(350 毫克, 2.64 毫摩尔)加入含 Pd(PPh₃)₂Cl₂(72 毫克, 0.102 毫摩尔)、CuI(40 毫克, 0.20 毫摩尔)和三乙胺(0.565 毫升, 4.06 毫摩尔)的 20 毫升 DMF 中, 于 55°C 搅拌 16 小时。然后将混合物稀释在乙酸乙



酯中，用稀释的碳酸钠洗涤三次，用盐水洗涤一次，用硫酸镁干燥，过滤并浓缩。将粗品吸附在硅胶上，用乙酸乙酯：己烷(1:1至1:0)洗脱通过快速硅胶，得到浅橙色焦油。

ESI MS:m/z(相对强度) 497.4(100, M+H⁺)。

- 5 b. 如化合物 30e 所述，使甲酯 36a(920 毫克，1.85 毫摩尔)水解，得到标题化合物为固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 521.0(100, M+K⁺)。

实施例 37

- 10 2-{{4'-苯氧基-(1,1'-联苯基)-4-基}-磺酰基}-氨基-6-吗啉代己-4-炔酸的制备
如化合物 31b 所述，使磺酰氯 9g 与氨基甲酸叔丁酯 33a 相连，所得磺酰胺如化合物 31e 所述那样水解，得到标题化合物。

实施例 38

- 15 2-{{4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基}-磺酰基}-氨基-6-(4N-苯基哌嗪-1N-基)-己-4-炔酸的制备

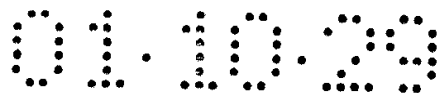
- a. 2-{{4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基}-磺酰基}-氨基-戊-4-炔酸甲酯：将(±)炔丙基甘氨酸(propargyl glycine)(2.15 克，18.9 毫摩尔)加入 50 毫升甲醇中，用 3 毫升亚硫酸氯处理。在室温下搅拌所得混合物 16 小时，然后蒸发至干。将所得残余物溶解在 40 毫升三氯甲烷、20 毫升 DMF 和 25 毫升三乙胺中，用 4-甲氧基联苯基磺酰氯处理，在室温下搅拌 16 小时。然后在 5%碳酸氢钠和己烷：乙酸乙酯(1:3)之间分配。有机层用 5%碳酸氢钠洗涤两次，用盐水洗涤一次，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发，得到黄-棕色固体，该固体在异丙醇：己烷中重结晶，得到褐色固体。

- 25 b. 2-{{4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基}-磺酰基}-氨基-6-(4N-苯基哌嗪-1N-基)-己-4-炔酸甲酯：如化合物 31a 所述，使 N-苯基-1,4-哌嗪(478 毫克，2.95 毫摩尔)与多聚甲醛(对于单体而言，96 毫克，3.21 毫摩尔)和游离的乙炔 38e(1.0 克，2.68 毫摩尔)相连，得到标题化合物为白色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 548.2(100, M+H⁺)。

- 30 c. 2-{{4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基}-磺酰基}-氨基-6-(4N-苯基哌嗪-1N-基)-己-4-炔酸：如化合物 31e 所述，使甲酯 38a 水解，得到标题所示的酸。

ESI MS:m/z(相对强度) 556.1(25, M+Na⁺), 534.1(100, M+H⁺)。



实施例 39

2-{{4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基}-磺酰基}-氨基-6-(4N-叔丁氧羰基哌嗪-1N-基)-己-4-炔酸的制备

5 a. 2-{{4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基}-磺酰基}-氨基-6-(4N-叔丁氧羰基哌嗪-1N-基)-己-4-炔酸甲酯: 如化合物 31a 所述, 使 N-叔丁氧羰基-1,4-哌嗪(8.14 克, 4.37 毫摩尔)与多聚甲醛(对于单体而言, 143 毫克, 4.7 毫摩尔)和游离的乙炔 38e(1.48 克, 3.97 毫摩尔)相连, 得到标题化合物为浅黄色浆状物, 该浆状物在静置后固化。

ESI MS:m/z(相对强度) 572.2(100, M+H⁺)。

10 b. 2-{{4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基}-磺酰基}-氨基-6-(4N-叔丁氧羰基哌嗪-1N-基)-己-4-炔酸: 如化合物 31e 所述, 使甲酯 39a 水解, 得到标题所示的酸。

ESI MS:m/z(相对强度) 558.2(100, M+H⁺)。

实施例 40

15 2-{{4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基}-磺酰基}-氨基-6-(4N-甲磺酰基哌嗪-1N-基)-己-4-炔酸的制备

20 a. 2-{{4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基}-磺酰基}-氨基-6-(4N-甲磺酰基哌嗪-1N-基)-己-4-炔酸甲酯: 将保护的哌嗪 31a(213 毫克, 0.37 毫摩尔)加入 25 毫升二氯甲烷中, 在室温下用 4 毫升三氟乙酸处理。搅拌所得混合物 3 小时, 然后蒸发至干, 用三氯甲烷研制。将残余物溶解在 25 毫升二氯甲烷中, 用 3 毫升三乙胺处理, 然后用甲磺酰氯(0.032 毫升, 0.41 毫摩尔)处理。搅拌所得混合物 3 小时, 然后在 5%碳酸氢钠和乙酸乙酯之间分配。用盐水洗涤有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 得到灰白色固体, 用乙酸乙酯对该固体进行快速色谱纯化, 得到白色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 550.0(100, M+H⁺)。

25 b. 2-{{4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基}-磺酰基}-氨基-6-(4N-叔丁氧羰基哌嗪-1N-基)-己-4-炔酸: 如化合物 31e 所述, 使甲酯 40a 水解, 得到标题所示的酸。

ESI MS:m/z(相对强度)536.0(100, M+H⁺)。

实施例 41

30 2-{{4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基}-磺酰基}-氨基-6-(4N-乙酰基哌嗪-1N-基)-己-4-炔酸的制备

a. 2-{{4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基}-磺酰基}-氨基-6-(4N-甲磺酰基哌嗪-1N-基)-己-4-炔酸甲酯: 如化合物 40a 所述, 使有保护的哌嗪 31a(210 毫克, 0.37 毫摩尔)去

保护，用乙酸酐处理，转变成乙酸衍生物。

ESI MS:m/z(相对强度) 514.1(85, M+H⁺)。

b. 2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-(4N-叔丁氧羰基哌嗪-1N-基)-己-4-炔酸：如化合物 31e 所述，使甲酯 40a 水解，得到标题所示的酸。

5 ESI MS:m/z(相对强度) 500.1(85, M+H⁺)。

实施例 42

2-{{[4'-苯氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-吡咯烷子基-己-4-炔酸的制备

10 如化合物 31b 所述，使磺酰氯 9g 与氨基甲酸叔丁酯 31a 相连，如化合物 31e 所述，使所得磺酰胺水解，得到标题化合物。

实施例 43

2-{{[4'-苯氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-(N,N-二甲氨基)-己-4-炔酸的制备

15 a. 叔丁氧羰基氨基-6-(N,N-二甲氨基)-己-4-炔酸甲酯：如化合物 30a 所述，使二甲胺与多聚甲醛和游离的乙炔 4e 相连，得到标题化合物。

b. 如化合物 31b 所述，使磺酰氯 9g 与氨基甲酸叔丁酯 43a 相连，如化合物 31e 所述，使所得磺酰胺水解，得到标题化合物。

20 实施例 44

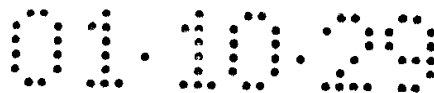
2-[4-(N-4-甲氧基苯甲酰基)-氨基苯磺酰基]-氨基-6-吗啉代己-4-炔酸的制备

a. 2-(4-乙酰氨基苯磺酰基)-氨基-6-吗啉代己-4-炔酸甲酯：如化合物 31b 所述，使氨基甲酸叔丁酯 33a 去保护，并与 4-乙酰氨基苯磺酰氯相连，得到标题化合物。

25 b. 2-[4-(N-4-甲氧基苯甲酰基)-氨基苯磺酰基]-氨基-6-吗啉代己-4-炔酸甲酯：使乙酰胺 44a 在 3N HCl 中加热回流 3 小时，然后浓缩至干，与甲苯共沸。将所得残余物溶解在甲醇中，然后缓慢加入亚硫酸氯。搅拌混合物 18 小时，减压除去溶剂。将粗制的苯胺磺胺中间产物溶解在二氯甲烷中，冷却至 0℃。加入 4-甲基吗啉，然后加入 4-甲氧基苯甲酰氯。搅拌反应混合物 18 小时，用水稀释，然后用乙酸乙酯萃取三次。合并的乙酸乙酯层用稀释的碳酸钠、水、盐水洗涤，用硫酸镁干燥，浓缩成固体，用
30 乙酸乙酯将该固体洗脱通过快速硅胶，得到标题化合物。

ESI MS:m/z(相对强度) 516.1(100, M+H⁺)。

c. 如化合物 31e 所述，使甲酯 44b 水解，得到标题化合物为固体。



ESI MS:m/z(相对强度) 524.1(25, M+Na⁺), 502.1(100, M+H⁺).

实施例 45

2-[4-(N-4-正丁氧基苯甲酰基)-氨基苯磺酰基]-氨基-6-吗啉代己-4-炔酸的制备

- 5 a. 2-[4-(N-4-正丁氧基苯甲酰基)-氨基苯磺酰基]-氨基-6-吗啉代己-4-炔酸甲酯: 如化合物 44b 所述, 用正丁氧基苯处理, 将乙酰胺 44a 转变成标题化合物。
- b. 如化合物 31e 所述, 使甲酯 45b 水解, 得到标题化合物为固体。

实施例 46

10 2-[[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基]-氨基-6-苯基己-4-炔酸的制备

- a. 丁基-2-羟基-6-苯基己-4-炔基醚: 将原料 3-苯基-1-丙炔(2.71 克, 23.4 毫摩尔)加入氩气下的 100 毫升干 THF 中, 冷却至-78℃。滴加入正丁基锂(9.36 毫升, 23.4 毫摩尔)溶液, 使该混合物搅拌 15 分钟, 滴加乙醚和三氟化硼(BF₃·OEt₂)(2.91 毫升, 23.4 毫摩尔), 再搅拌 15 分钟。然后滴加入叔丁基缩水甘油基醚(3.01 毫升, 21.2 毫摩尔)。
- 15 使混合物搅拌 15 分钟, 然后除去冷却浴, 使溶液变为室温 1 小时。用饱和氯化铵淬灭反应物, 然后在水和乙酸乙酯之间分配。有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 得到粗制的浆状物, 使其吸附在硅胶上, 用己烷: 乙酸乙酯(10: 1 至 2: 1)洗脱通过快速硅胶柱, 得到标题所示的醚为澄清的浆状物。

- b. 叔丁基-2-甲磺酰基氧-6-苯基己-4-炔基醚: 将原料醇 46a(2.61 克, 10.6 毫摩尔)加入含 2 毫升三乙胺的 100 毫升二氯甲烷中, 用甲磺酰氯(1.64 毫升, 21.2 毫摩尔)处理, 然后搅拌 18 小时。然后使混合物在三氯甲烷和 1N HCl 之间分配。有机层用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。将粗品吸附在硅胶上, 用己烷: 乙酸乙酯(10: 1 至 2: 1)洗脱通过快速硅胶, 得到所需物质为浅黄色浆状物。

- c. 1-羟基-2-叠氮基-6-苯基己-4-炔: 将甲烷磺酸 46b(1.05 克, 3.24 毫摩尔)加入 25 毫升二氯甲烷, 用 2 毫升三氟乙酸处理, 搅拌所得深棕色溶液 2 小时。用二氯甲烷稀释该混合物, 用稀释的碳酸氢钠洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。将残余物加入 10 毫升 DMF 中, 用 1 克叠氮钠处理, 65℃下加热 18 小时。用己烷: 乙酸乙酯(1: 2)稀释该混合物, 用水洗涤三次, 用盐水洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。使棕色残余物吸附到硅胶上, 用己烷: 乙酸乙酯(4: 1 至 1: 3)洗脱通过快速硅胶, 得到标题
- 30 化合物为褐色胶状物。

- d. 1-羟基-2-(4-溴苯磺酰基)-氨基-6-苯基己-4-炔: 将叠氮物 46c(443 毫克, 2.06 毫摩尔)加入含有三苯膦(1.08 克, 4.12 毫摩尔)的 5 毫升 THF 中, 用 0.3 毫升水处理。

搅拌该混合物 18 小时，用 10 毫升二噁烷、1 毫升水和 2.5 毫升三乙胺稀释，然后用 4-溴苯磺酰氯处理。搅拌该混合物 2 小时，然后在乙酸乙酯和 1N HCl 之间分配。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发。然后将褐色残余物吸附到硅胶上，用己烷：乙酸乙酯(4: 1 至 1: 4)洗脱通过快速硅胶柱，得到标题化合物为浅黄色固体。

5 e. 1-羟基-2-{{4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-苯基己-4-炔：在 4-甲氧基苯硼酸、四三苯膦合钨(50 毫克)、碳酸钠(150 毫克)、1 毫升水和 1 毫升乙醇存在下，将溴化物 46d(330 毫克, 0.81 毫摩尔)加入 10 毫升苯中。使该混合物回流 18 小时，然后在水和己烷：乙酸乙酯(1: 2)之间分配。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发，得到残余物吸附硅胶上，并用己烷：乙酸乙酯(2: 1 至 1: 3)洗脱通过快速
10 硅胶，得到标题化合物为浅黄色油。

f. 将醇 46e(159 毫克, 0.36 毫摩尔)加入 100 毫升丙酮中，滴加入琼斯试剂处理，直至橙色持续存在。搅拌该混合物 50 分钟，然后用过量异丙醇淬灭，再搅拌 30 分钟。过滤出细小的绿色沉淀，蒸发溶剂。残余物用三氯甲烷：甲醇(1: 0 至 5: 1)洗脱通过短的快速硅胶柱，得到标题化合物为灰白色固体。

15

实施例 47

2-{{4'-(2-甲氧基乙氧基)-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-苯基己-4-炔酸的制备

a. 1-羟基-2-{{4'-(2-甲氧基乙氧基)-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-苯基己-4-
20 炔：如化合物 46d 所述，使叠氮物 46c 与磺酰氯 10a 相连，得到标题化合物。
b. 如化合物 46f 所述，将醇 47a 氧化成标题所示的酸。

实施例 48

2-{{4'-(2-N-吡咯烷子基-乙氧基)-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-苯基己-4-炔
25 酸的制备

a. 1-羟基-2-{{4-(2-N-吡咯烷子基乙氧基)-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-苯
基己-4-炔：如化合物 46d 所述，使叠氮物 46c 与磺酰氯 11a 相连，得到标题化合物。
b. 如化合物 46f 所述，将醇 48a 氧化成标题所示的酸。

30

实施例 49

2-{{4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸的制备

a. 叔丁基-2-羟基-6-苯氧基己-4-炔基醚：如化合物 46a 所述，使原料 3-苯氧基-



1-丙炔与叔丁基缩水甘油基醚相连。

b. 按照化合物 46b-f 所述的次序进行反应, 从化合物 49a 制得作为标题所示的酸。

实施例 50

5 2-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-甲氧基己-4-炔酸的制备

a. 叔丁基-2-羟基-6-甲氧基己-4-炔基醚: 如化合物 46a 所述, 使原料 3-甲氧基-1-丙炔与叔丁基缩水甘油基醚相连。

b. 1-羟基-2-叠氮基-6-甲氧基己-4-炔基醚: 按照化合物 46b-c 的反应次序, 将原料醚 50a 变成标题所示的叠氮物。

10 c. 根据化合物 46d-f 描述的反应次序, 从化合物 50b 制得标题所示的酸。

实施例 51

2-{[4'-溴-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-甲氧基己-4-炔酸的制备

15 a. 叔丁基-2-羟基-6-甲氧基己-4-炔基醚: 按照化合物 46b-c 所述的反应次序, 将原料甲氧基炔 50a 变成其相应的 2-叠氮基衍生物。

b. 1-羟基-2-{[4'-溴-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-苯基己-4-炔: 在三苯膦 (9.6 克, 37 毫摩尔) 存在下, 将叠氮物 51c (2.5 克, 14.7 毫摩尔) 加入 30 毫升 THF 中, 用 5 毫升水处理。使混合物在 1N HCl 和己烷: 乙酸乙酯 (1: 3) 之间分配。有机层用 1N HCl 提取, 用固体碳酸氢钠中和合并的水层, 用等体积二噁烷稀释, 用 [4'-溴-(1,1'-
20 联苯基)-4-基]-磺酰氯 (5.3 克, 16.7 毫摩尔) 处理, 搅拌所得溶液 16 小时, 然后在乙酸乙酯和水之间分配。有机层 1N HCl 和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。所得固体用己烷: 乙酸乙酯 (1: 1) 的柱色谱纯化, 得到标题化合物为白色固体。

b. 如化合物 46f 所述, 从化合物 51b 制得标题所示的酸。

25

实施例 52

2-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-甲基-氨基-6-甲氧基己-4-炔酸的制备

a. 2-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-甲基-氨基-6-甲氧基己-4-炔酸甲酯: 将酸 51 (500 毫克, 1.23 毫摩尔) 溶解在 20 毫升甲醇中, 用 8 毫升亚硫酸氯处理。
30 在室温下搅拌所得混合物 18 小时, 然后蒸发。将残余物固体溶解在 10 毫升二甲基乙酰胺中, 在 600 毫克 Cs_2CO_3 存在下, 用甲基碘 (0.092 毫升, 1.47 毫摩尔) 处理。搅拌所得混合物 2 小时, 然后在乙酸乙酯和水之间分配。用水洗涤有机层, 然后用盐水洗

漆，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发，得到黄色油。

如化合物 46f 所述，从化合物 52b 制得标题所示的酸。

实施例 53

5 2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-(2-甲氧基乙氧基)-甲氧基己-4-炔酸的制备

a. 叔丁基 2-羟基-6-叔丁基二甲基甲硅烷氧基己-4-炔基醚：如化合物 46a 所述，将原料叔丁基二甲基甲硅烷基-1-丙炔(20 克，133 毫摩尔)转变成标题所示的醚。

10 b. 叔丁基 2-甲磺酰基氧-6-叔丁基二甲基甲硅烷氧基己-4-炔基醚：如化合物 46b 所述，将原料醇 46a(34.3 克，114 毫摩尔)转变成其相应的甲磺酸酯。

c. 叔丁基 2-甲磺酰氧基-6-苯甲酰氧基己-4-炔基醚：将原料甲硅烷氧基醚(28 克，74 毫摩尔)加入 500 毫升四氢呋喃中，用四丁基氟化铵(96 毫升，96 毫摩尔)处理，所得混合物在室温下搅拌 1 小时，然后在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用水然后用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发。将残余物加入 100 毫升二氯甲烷和 40 毫升吡啶中，
15 用苯甲酰氯(12 毫升，101 毫摩尔)处理。室温下搅拌所得混合物 3 天，并蒸发。将残余物加入己烷中过滤。将滤液加入己烷：乙酸乙酯(1：4)中，用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发。残余物用己烷：乙酸乙酯(9：1)进行色谱纯化，得到黄色固体。

20 d. 2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-苯甲酰氧基己-4-炔酸：按照 46c-f 的反应次序，将甲磺酸酯 53c(12 克，32.6 毫摩尔)转变成标题所示的酸。

e. 2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-羟基己-4-炔酸：将原料酸 53d(3.14 克，6.36 毫摩尔)加入 25 毫升甲醇中，用 1.9 毫升亚硫酸氯处理。所得混合物在室温下搅拌 16 小时，然后蒸发至干。残余物用己烷：乙酸乙酯(7：3 至 1：1)色谱纯化，得到产物为白色固体。

25 f. 2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-甲氧基己-4-炔酸甲酯：在 0.3 毫升二异丙基乙胺存在下，将原料醇 53e(419 毫克 1.04 毫摩尔)加入 4 毫升二氯甲烷中，用甲氧基乙氧基甲基氯处理。所得溶液搅拌 16 小时，蒸发。残余物用己烷：乙酸乙酯(4：1 至 1：1)色谱纯化，得到产物为白色泡沫。

30 g. 将原料酯 53f(29 毫克，0.06 毫摩尔)加入 70 毫升 THF:水(1：1)中，用氢氧化锂(25 毫克，0.6 毫摩尔)处理。在室温下搅拌所得溶液 1 小时，然后在 1N HCl 和乙酸乙酯之间分配。有机层用硫酸镁干燥，过滤并蒸发，得到标题所示的酸为无色胶状物。

ESI MS:m/z(相对强度) 495.0(100, M+NH₄⁺), 476.0(100, M-H⁺)。

实施例 54

2-{{[4'-溴-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸的制备

- 按照化合物 46b-f 所述的反应次序, 将原料叔丁氧基-2-羟基-6-苯氧基己-4-炔基
5 醚 49a 转变成标题所示的酸。

实施例 55

2-{{[4'-苯氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-甲氧基己-4-炔酸的制备

- a. 叔丁基 2-羟基-6-甲氧基己-4-炔基醚: 如化合物 46a 所述, 使原料 3-苯基-1-
10 丙炔与叔丁基缩水甘油基醚相连。
- b. 1-羟基-2-叠氮基-6-甲氧基己-4-炔: 根据 46b-c 的反应次序, 从化合物 55a 制得标题所示的叠氮物。
- c. 根据 46d 所述的步骤, 使叠氮物 55b 分解, 并与磺酰氯 9g 相连, 随后根据 46f 所述的步骤使所得磺酰胺氧化。

15

实施例 56

2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-苯硫基己-4-炔酸的制备

- a. 叔丁基 2-羟基-6-苯硫基己-4-炔基醚: 如化合物 46a 所述, 使原料 3-苯硫基-1-
丙炔与叔丁基缩水甘油基醚相连。
- 20 b. 根据化合物 46b-f 所述的反应次序, 从化合物 56a 制得标题所示的酸。

实施例 57

2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-[5-(呋喃-2-基)-噁二唑-2-基]-硫代己-4-炔酸的制备

- 25 a. 叔丁基 2-羟基-6-[5-(呋喃-2-基)-噁二唑-2-基]-硫代己-4-炔基醚: 如化合物 46a 所述, 使原料 3-[5-(呋喃-2-基)-噁二唑-2-基]-硫代-1-丙炔与叔丁基缩水甘油基醚相连。
- b. 根据化合物 46b-f 所述的反应次序, 从化合物 57a 制得标题所示的酸。

实施例 58

30 2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-6-[5-(N-吡咯烷基)-噁二唑-2-基]-硫代己-4-炔酸的制备

- a. 叔丁基 2-羟基-6-[5-(N-吡咯烷基)-噁二唑-2-基]-硫代己-4-炔基醚: 如化合物

46a 所述, 使原料 3-[5-(N-吡咯烷基)-噻二唑-2-基]-硫代-1-丙炔与叔丁基缩水甘油基醚相连。

根据化合物 46b-f 所述的反应次序, 从化合物 58a 制得标题所示的酸。

5

实施例 59-62

下列化学式和表 4 显示了根据下文实施例 59-62 的描述制得的化合物的结构:

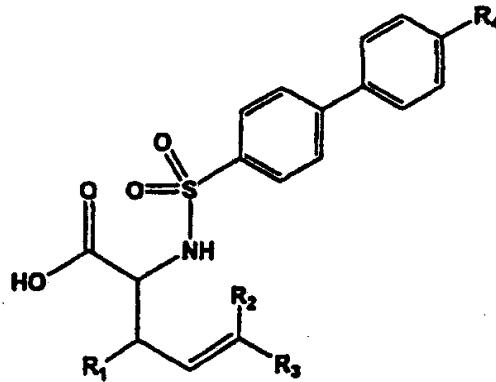


表 4

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
59	-H	-H	-Ph	-OMe
60	-CH ₂ OCH ₂ Ph	-H	-H	-OMe
61	-CH ₂ OCH ₂ Ph	-H	H	-H
62	-H		H	-OMe

10

实施例 59

反式 2-[[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基]-氨基-5-苯基戊-4-烯酸的制备 ...

15 a. 反式 2-(4-碘苯磺酰基)-氨基-5-苯基戊烯酸甲酯: 如 3a 所述, 使原料反式 2-N-叔丁氧羰基-氨基-5-苯基戊-4-烯酸(700 毫克, 2.3 毫摩尔, 如 Tetrahedron Lett., 1994, 35, 3669 所述制得)去保护, 用对碘苯磺酰氯(626 毫克, 2.07 毫摩尔)磺酰化, 得到 217 毫克白色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 488.9(100, M+NH₄⁺), 471.9(50, M+H⁺)。

20 b. 反式 2-[[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基]-氨基-5-苯基戊烯酸甲酯: 如化合物 3b 所述, 使原料磺酰胺 59a(217 毫克, 0.46 毫摩尔)与 4-甲氧基苯基硼酸(105 毫

克, 0.69 毫摩尔)相连, 得到 130 标题化合物为浅橙色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 499.0(70, M+NH₄⁺), 452.0(100, M+H⁺)。

- c. 在碘化锂(152 毫克, 1.14 毫摩尔)存在下, 将原料磺酰胺 59b(43 毫克, 0.46 毫摩尔)溶解在吡啶中, 回流 5 小时。然后将混合物浓缩至干, 用乙酸乙酯吸收, 用 1N HCl 洗涤三次, 用盐水洗涤一次, 硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。粗品用乙酸乙酯: 甲醇(1: 0 至 4: 1)进行快速硅胶纯化, 得到 24 毫克黄色油, 其在静置后固化。

ESI MS:m/z(相对强度) 455.0(50, M+NH₄⁺), 438.0(100, M+H⁺)。

实施例 60

10 2-{{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-3-苯甲酰氧甲基-戊-4-烯酸的制备

- a. N-叔丁氧羰基-甘氨酸(glycine)-(顺式-4-苯甲酰氧丁-2-烯基)酯: 将 N-叔丁氧羰基-甘氨酸(21.9 克, 0.125 摩尔)、顺式-4-苯甲酰氧-2-丁烯-1-醇(25 毫升, 0.15 摩尔)和 4-二甲氨基吡啶(1.5 克, 0.013 摩尔)溶解在二氯甲烷中, 于 0℃下搅拌。然后, 加入在 30 毫升二氯甲烷中的 N,N-二环己基-碳化二亚胺(31 克, 0.15 摩尔), 反应物于 0℃搅拌 5 分钟。然后, 使反应物于 25℃搅拌 12 小时。加热额外量的二氯甲烷, 用 1N HCl、碳酸氢钠、然后盐水洗涤反应物。有机萃取物用硫酸镁干燥, 真空蒸发溶剂, 得到橙色油, 将其吸附到硅胶上, 施加到干的硅胶柱上, 用己烷: 乙酸乙酯(9: 1)、然后是己烷: 乙酸乙酯(8: 2)洗脱。合并产物组分, 真空干燥, 得到标题化合物为固体。

- b. 2-N-叔丁氧羰基-氨基-3-苯甲酰氧甲基-戊-4-烯酸: 从 THF(30 毫升, 冷却至-20℃)和正丁基锂(3.7 毫升, 10M 在己烷中, 37.3 毫摩尔)中的 N,N-二异丙胺(5.2 毫升, 37.2 毫摩尔)制得 LDA 溶液(37.3 毫摩尔)。将 THF 中的 LDA 溶液加入含烯丙基酯 60a(5.0 克, 14.9 毫摩尔)和氯化锌(17.9 毫摩尔)的 100 毫升 THF(-78℃)的搅拌溶液中。使该混合物回至室温过夜。使粗制的混合物在 700 毫升乙酸乙酯和 1N HCl 之间分配: 有机层用 150 毫升碳酸氢钠溶液洗涤(3 次)。碳酸氢钠洗液用浓盐酸酸化至 pH1, 用 700 毫升乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用硫酸镁干燥, 真空除去溶剂, 得到白色固体。

- c. 2-N-(4-溴苯磺酰基)-氨基-3-苄氧基甲基-戊-4-烯酸甲酯: 将烯炔物质 60b(1.8 克, 5.27 毫摩尔)溶解在 54 毫升甲醇中, 在混合物中滴加入 8.3 毫升亚硫酸氯, 在室温下搅拌直至反应完全(用薄层色谱法)。干燥粗制的反应物, 用甲醇(3X)再蒸发。干燥的反应物用二氯甲烷(30 毫升)和三乙胺(7 毫升)吸收。加入 4-溴苯磺酰氯(1.23 克, 4.83 毫摩尔), 搅拌反应物过夜。真空除去反应溶剂, 用乙酸乙酯吸收, 用 1N HCl

洗涤，然后用碳酸氢钠溶液洗涤，最后用盐水洗涤，然后用硫酸镁干燥，真空除去溶剂。将粗品吸附到硅胶上，用己烷、然后是己烷：乙酸乙酯(8：2)洗脱，在硅胶柱上纯化。合并产物组分，干燥得到黄色油。

d. 2-N-[[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基]-氨基-3-苯甲酰氧甲基-戊-4-烯酸甲酯：将烯烃物质 60c(320 毫克, 0.683 毫摩尔)溶解在苯(4 毫升)中，将碳酸钠(148 毫克)(水(0.6 毫升)中)和四(三苯膦)合钯一起加入。加入含 4-甲氧基苯基硼酸(157 毫克, 1.03 毫摩尔)的甲醇(0.4 毫升)中，使混合物回流过夜。在反应物中加入乙醚，用水(2x)和盐水(1x)洗涤，有机层用硫酸镁干燥，真空除去溶剂，得到黄色固体。将粗品吸附在硅胶上，用己烷：乙酸乙酯(9：1)、然后是己烷：乙酸乙酯(1：1)洗脱，进行硅胶柱纯化。合并产物组分，干燥得到标题所示的化合物为黄色油。

e. 将烯烃物质 60d(207 毫克, 0.42 毫摩尔)溶解在甲醇：水(10：1)(5.5 毫升)中，加入氢氧化钾(424 毫克, 7.52 毫摩尔)，然后在室温下搅拌该混合物直至反应完全。加入乙酸乙酯，用 1N HCl(1x)和盐水(1x)洗涤粗制的反应物。有机层用硫酸镁干燥，真空除去溶剂。将粗品吸附在硅胶上，用乙酸乙酯：己烷(1：1)、然后是乙酸乙酯洗脱，在硅胶柱上纯化。然后用乙酸乙酯：甲醇(9：1)洗脱产物，合并产物组分，真空除去溶剂，得到标题化合物为异构体的混合物。

ESI MS:m/z(相对强度) 486.2(100, M+H⁺)。

实施例 61

20 2-[(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-氨基-3-苯甲酰氧甲基-戊-4-烯酸的制备

a. 2-[(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-氨基-3-苯甲酰氧甲基-戊-4-烯酸甲酯：将烯烃物质 60b(200 毫克, 0.597 毫摩尔)溶解在甲醇(5.4 毫升)中，在混合物中滴加入亚硫酸氯(830 毫升)，在室温下搅拌，直至薄层色谱确定反应完全。蒸干粗制的反应物，用甲醇(3X)再蒸发。干燥的反应物用二氯甲烷(3 毫升)和三乙胺(0.7 毫升)吸收。加入联苯基-4-苯磺酰氯(136 毫克, 0.537 毫摩尔)，搅拌反应物过夜。真空除去反应溶剂，用乙酸乙酯吸收油，用 1N HCl 洗涤，然后用碳酸氢钠溶液洗涤，最后用盐水洗涤，然后用硫酸镁干燥，真空除去溶剂。将粗品吸附到硅胶上，用己烷、然后是己烷：乙酸乙酯(8：2)洗脱，在硅胶柱上纯化。合并产物组分，干燥得到黄色油。

b. 将甲酯 61a(40 毫克, 0.086 毫摩尔)溶解在甲醇：水(10：1)(1.1 毫升)中，加入氢氧化钾(90 毫克, 1.6 毫摩尔)，然后在室温下搅拌该混合物直至反应完全。加入乙酸乙酯，用 1N HCl(1x)和盐水(1x)洗涤粗制的反应物。有机层用硫酸镁干燥，真空除去溶剂。将粗品吸附在硅胶上，用乙酸乙酯：己烷(1：1)、然后是乙酸乙酯洗脱，在

硅胶柱上纯化。然后用乙酸乙酯: 甲醇(9: 1)洗脱产物, 合并产物组分, 真空除去溶剂, 得到标题化合物。

ESI MS:m/z(相对强度) 469.1(45, M+NH₄⁺), 452.1(100, M+H⁺)。

5

实施例 62

顺式 2- {[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-5-(N-吡咯烷子基羰基)-戊-4-烯酸的制备

a. 顺式-2-溴-N-吡咯烷子基羰基乙烯: 将顺式-3-溴戊烯酸乙酯加入二氯甲烷, 用过量吡咯烷处理 2 小时, 得到所需酰胺。

10 b. 叔丁基 2-羟基-6-苯基己-4-烯基醚: 在氩气下将原料溴代链烯 62a 加入干的 THF 中, 冷却至-78℃。滴加入 2 当量叔丁基锂溶液, 使混合物搅拌 20 分钟, 然后滴加入 1 当量叔丁基缩水甘油基醚在 THF 中的溶液。搅拌混合物 15 分钟, 然后移去冷却浴, 使溶液温至室温 1 小时。反应物用饱和氯化铵淬灭, 然后在水和乙酸乙酯之间分配。有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 得到粗品。将其吸附到硅胶

15 上, 用快速硅胶柱洗脱, 得到标题所示的酰胺。

c. 如化合物 46b-f 所述, 将酰胺 62b 转变成标题所示的酸。

实施例 63-68

下列化学式和表 5 显示了根据下文实施例 63-68 的描述制得的化合物的结构:

20

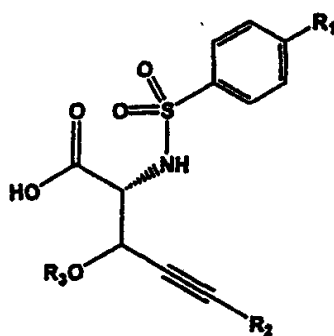
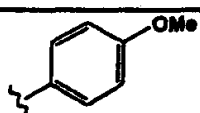
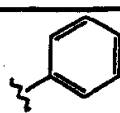
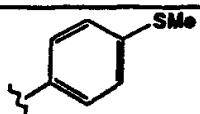
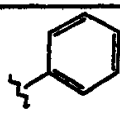
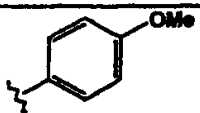
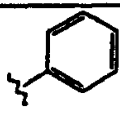
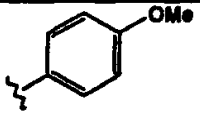
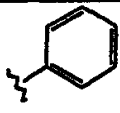
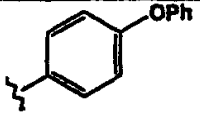
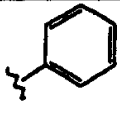
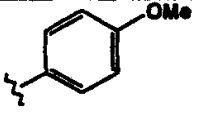
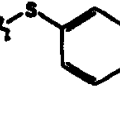


表 5

实施例	R ₁	R ₂	R ₃
63			-Me
64			-Me
65			-CH ₂ Ph
66			-CH ₂ CH ₂ OMe
67			-CH ₂ CH ₂ OMe
68			-CH ₂ CH ₂ OMe

实施例 63

(2R)-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(3S)-甲氧基-5-苯基戊-4-炔酸的制备

5

a. (4S,1'R)-2,2-二甲基-4-(1'-羟基-3'-苯基丙-2'-炔基)咪唑烷-3-羧酸叔丁酯: 将含苯乙炔(1.73 克, 17 毫摩尔)的 THF(75 毫升)溶液冷却至-78°C, 然后加入正丁基锂(2.5M, 6.3 毫升, 15.7 毫摩尔)。将所得混合物温至-20°C, 搅拌 15 分钟。将混合物重新冷却至-78°C, 然后缓慢加入在 THF(10 毫升)中的(S)-4-甲酰基-2,2-二甲基-3-咪唑烷羧酸叔丁酯(3 克, 13.1 毫摩尔)。然后使混合物温至-20°C, 搅拌 30 分钟。通过加入饱和氯化铵溶液(30 毫升), 将反应物淬灭。然后将混合物倒入水中, 用二氯甲烷萃取。用硫酸镁干燥有机萃取物, 然后减压浓缩成油。用 9: 1 的己烷: 乙酸乙酯作为洗脱剂, 在硅胶上色谱纯化油, 得到 2.20 克所需化合物作为浅色油。

ESI MS:m/z(相对强度) 332 (100, M+H⁺)。

15

b. (4S,1'R)-2,2-二甲基-4-(1'-甲氧基-3'-苯基丙-2'-炔基)咪唑烷-3-羧酸叔丁酯: 在 0°C 下搅拌 THF(150 毫升)中的醇 63a(10.04 克, 30.3 毫摩尔), 然后加入六甲基二硅烷氮化钠(0.6M, 60 毫升, 36.4 毫摩尔)。0°C 下搅拌该混合物 15 分钟, 然后加入碘代甲烷(4.73 克, 33.3 毫摩尔)。室温下搅拌所得混合物过夜, 然后加入饱和氯化铵溶液(20 毫升), 将反应淬灭。将混合物导入水中, 然后用二氯甲烷萃取。用硫酸钠干燥有机

萃取物，然后减压浓缩成油。油用 9: 1 己烷: 乙酸乙酯作为洗脱剂来硅胶色谱纯化，得到所需产物为无色油。

ESI MS:m/z(相对强度) 346(100, M+H⁺)。

- 5 c. (1S,2R)-N-[2-甲氧基-1-(羟甲基)-4-苯基丁-2-炔基]-氨基甲酸叔丁酯: 在室温下搅拌甲醇(150 毫升)中的丙酮化物 63b(9.22 克, 26.7 毫摩尔), 然后加入大孔树脂 Amberlyst 15 (15 克)。室温下搅拌所得非均相混合物 24 小时。在甲醇帮助下, 使混合物通过硅藻土过滤。产物用 7: 3 己烷: 乙酸乙酯作为洗脱剂在硅胶上进行色谱。获得产物为无色油, 它在静置后固化成白色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 306(100, M+H⁺)。

- 10 d. (1S,2R)-N-[2-甲氧基-1-(羟甲基)-1-氨基-4-苯基丁-2-炔基]: 室温下搅拌在二噁烷中的氨基甲酸酯 63c(5.0 克, 16.4 毫摩尔), 然后加入 4N HCl(15 毫升)。室温下搅拌所得混合物 14 小时。加入饱和碳酸氢钠溶液, 使反应混合物呈碱性。用二氯甲烷萃取所得混合物。用硫酸镁干燥有机萃取物, 然后减压浓缩成油。

ESI MS:m/z(相对强度) 206(100, M+H⁺)。

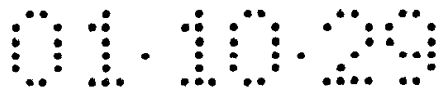
- 15 e. [(2R)-甲氧基-1-(羟甲基)-(1S)-(4'-碘代苯磺酰基)-氨基-4-苯基丁-2-炔基]: 在室温下搅拌在二噁烷(30 毫升)和水(30 毫升)中的氨基醇 63d(3.30 克, 16.1 毫摩尔), 然后加入三乙胺(3.25 克, 32.2 毫摩尔), 再加入对碘苯磺酰氯(5.3 克, 17.7 毫摩尔)。室温下搅拌所得混合物过夜。用 1N HCl 稀释反应物, 然后用二氯甲烷萃取。干燥有机萃取物, 然后减压浓缩成油。

- 20 ESI MS:m/z(相对强度) 472(100, M+H⁺)。

- f. (2R)-(4'-碘代苯磺酰基)-氨基-(3S)-甲氧基-5-苯基戊-4-炔酸甲酯: 在室温下搅拌在丙酮(100 毫升)中的醇 63e(2.0 克, 4.24 毫摩尔), 然后缓慢加入琼斯试剂(8N, 30 毫升, 过量)。所得混合物在室温下搅拌 4 小时, 然后加入异丙醇将反应淬灭。搅拌混合物 30 分钟后, 形成绿色沉淀。然后在丙酮的帮助下, 使溶液通过硅藻土过滤。将
25 滤液减压浓缩成油。将油溶解在甲醇中, 然后加入重氮甲烷的醚制溶液。当加入了过量重氮甲烷后, 混合物稍稍变黄。浓缩混合物, 得到浅黄色固体。用 8: 2 的己烷: 乙酸乙酯作为洗脱剂, 硅胶色谱纯化固体, 得到产物为黄色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 500(100, M+H⁺)。

- 30 g. (2R)-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(3S)-甲氧基-5-苯基戊-4-炔酸甲酯: 在 Pd(PPh₃)₄(35 毫克, 0.03 毫摩尔)和 200 毫克碳酸钠存在下, 将原料磺酰胺 63f(510 毫克, 1.02 毫摩尔)和 4-甲氧基苯基硼酸(230 毫克, 1.53 毫摩尔)吸收在 10 毫升苯、1.5 毫升乙醇和 1.5 毫升水中, 回流 18 小时。使混合物冷却至室温, 倒入水中,



用二氯甲烷萃取。有机层用硫酸镁干燥，过滤并蒸发。粗品用 9: 1 己烷: 乙酸乙酯来硅胶色谱纯化，得到所需产物为无色油。

ESI MS:m/z(相对强度) 480.0(100, M+H⁺)。

5 h. (2R)-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(3S)-甲氧基-5-苯基戊-4-炔酸: 将甲酯 63g(360 毫克, 0.73 毫摩尔)溶解在水: 甲醇: THF(5 毫升: 5 毫升: 5 毫升)中, 然后加入氢氧化锂(1 克, 过量)。在室温下搅拌所得混合物过夜。反应物用 1N HCl 酸化, 然后用二氯甲烷萃取混合物。有机萃取物用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩成油。采用水到乙腈梯度的反相 HPLC 纯化。获得产物为白色粉末。

ESI MS:m/z(相对强度) 464(100, M-H⁺)。

10

实施例 64

(2R)-{[4'-硫代甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(3S)-甲氧基-5-苯基戊-4-炔酸

15 a. (2R)-(4'-硫代甲氧基联苯基磺酰基)-氨基-(3S)-甲氧基-5-苯基-戊-4-炔酸甲酯: 在 Pd(PPh₃)₄(43 毫克, 0.03 毫摩尔)和 262 毫克碳酸钠存在下, 将原料磺酰胺 63f(620 毫克, 1.24 毫摩尔)和 4-硫代甲氧基苯基硼酸(310 毫克, 1.53 毫摩尔)加入 10 毫升苯、1.5 毫升乙醇和 1.5 毫升水中, 回流 4 小时。使混合物冷却至室温, 倒入水中, 用二氯甲烷萃取。有机层用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。粗品用 9: 1 己烷: 乙酸乙酯来硅胶色谱纯化, 得到所需产物为无色油。

20

ESI MS:m/z(相对强度) 496.0(35, M+H⁺)。

h. (2R)-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(3S)-甲氧基-5-苯基戊-4-炔酸: 将甲酯 64a(450 毫克, 0.91 毫摩尔)溶解在水/甲醇/THF(5 毫升/5 毫升/5 毫升)中, 然后加入氢氧化锂(1 克, 过量)。在室温下搅拌所得混合物过夜。反应物用 1N HCl 酸化, 产物从溶液中沉淀出来。所得产物为白色粉末。

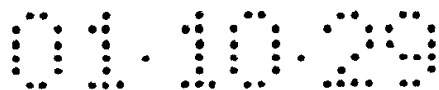
25

ESI MS:m/z(相对强度) 484.(100, M-H⁺)。

实施例 65

(2R)-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(3S)-苄氧基-5-苯基戊-4-炔酸

30 a. (4S,1'R)-2,2-二甲基-4-(1'-苄氧基-3'-苯基丙-2'-炔基)噁唑烷-3-羧酸叔丁酯: 0°C 下搅拌含醇 63a(7.80 克, 23.5 毫摩尔)的 DME(150 毫升), 然后加入氢化钠(1.13 克, 28.2 毫摩尔)。0°C 搅拌混合物 15 分钟, 然后加入苄基溴(4.43 克, 25.9 毫摩尔)。室温下搅拌所得混合物过夜, 然后加入饱和氯化铵溶液(20 毫升)淬灭反应。将混合物倒入



水中，然后用二氯甲烷萃取。用硫酸钠干燥有机萃取物，然后减压浓缩成油。该油的纯化采用以 9: 1 己烷: 乙酸乙酯为洗脱剂的硅胶色谱，得到所需产物为无色油。

ESI MS:m/z(相对强度) 422 (100, M+H⁺)。

- 5 b. (1S,2R)-N-[2-苄氧基-1-(羟甲基)-4-苯基丁-2-炔基]-氨基甲酸叔丁酯: 在室温下搅拌甲醇(150 毫升)中的丙酮化物 65a(8.80 克, 20.9 毫摩尔), 然后加入大孔树脂 Amberlyst 15 (12 克)。室温下搅拌所得非均相混合物 24 小时。在甲醇帮助下, 使混合物通过硅藻土过滤。产物用 7: 3 己烷: 乙酸乙酯作为洗脱剂在硅胶上进行色谱。获得产物为无色油。

ESI MS:m/z(相对强度) 382(20, M+H⁺)。

- 10 c. (1S,2R)-N-[2-苄氧基-1-(羟甲基)-1-氨基-4-苯基丁-2-炔基]: 室温下搅拌在二噁烷中的氨基甲酸酯 65b(5.60 克, 14.6 毫摩尔), 然后加入 4N HCl(15 毫升)。室温下搅拌所得混合物 14 小时。加入饱和碳酸氢钠溶液, 使反应混合物呈碱性。用二氯甲烷萃取所得混合物。用硫酸镁干燥有机萃取物, 然后减压浓缩成油。

ESI MS:m/z(相对强度) 282(100, M+H⁺)。

- 15 d. [(2R)-苄氧基-1-(羟甲基)-(1S)-(4'-碘代苯磺酰基)-氨基-4-苯基丁-2-炔基]: 在室温下搅拌在二噁烷(30 毫升)和水(30 毫升)中的氨基醇 65c(4.0 克, 14.2 毫摩尔), 然后加入三乙胺(2.88 克, 28.4 毫摩尔), 再加入 4-溴苯磺酰氯(3.81 克, 14.9 毫摩尔)。室温下搅拌所得混合物过夜。用 1N HCl 稀释反应物, 然后用二氯甲烷萃取。干燥有机萃取物, 然后减压浓缩成油。

- 20 ESI MS:m/z(相对强度) 501(100, M+H⁺)。

- e. (2R)-(4'-溴代苯磺酰基)-氨基-(3S)-苄氧基-5-苯基戊-4-炔酸甲酯: 在室温下搅拌在丙酮(100 毫升)中的醇 65d(5.30 克, 10.6 毫摩尔), 然后缓慢加入琼斯试剂(8N, 40 毫升, 过量)。所得混合物在室温下搅拌 4 小时, 然后加入异丙醇将反应淬灭。搅拌混合物 30 分钟后, 形成绿色沉淀。然后在丙酮的帮助下, 使溶液通过硅藻土过滤。
25 将滤液减压浓缩成油。将油溶解在甲醇中, 然后加入重氮甲烷的乙醚溶液。当加入了过量重氮甲烷后, 混合物稍稍变黄。浓缩混合物, 得到浅黄色固体。用 8: 2 的己烷: 乙酸乙酯作为洗脱剂, 对该固体进行硅胶色谱纯化, 得到产物为黄色固体。

ESI MS:m/z(相对强度) 545,547(100, M+NH₃⁺)。

- 30 f. (2R)-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(3S)-苄氧基-5-苯基戊-4-炔酸甲酯: 在 Pd(PPh₃)₄(61 毫克, 0.05 毫摩尔)和 371 毫克碳酸钠存在下, 将原料磺酰胺 65e(927 毫克, 1.75 毫摩尔)和 4-甲氧基苯基硼酸(400 毫克, 2.63 毫摩尔)加入 25 毫升苯、1.5 毫升乙醇和 1.5 毫升水中, 回流 4 小时。使混合物冷却至室温, 倒入水中,

用二氯甲烷萃取。有机层用硫酸镁干燥，过滤并蒸发。粗品用 9: 1 己烷: 乙酸乙酯来硅胶色谱纯化，得到所需产物为无色油。

ESI MS:m/z(相对强度) 556.0(20, M+H⁺)。

- g. (2R)-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(3S)-苄氧基-5-苯基戊-4-炔酸: 将甲酯 65f(360 毫克, 1.13 毫摩尔)溶解在水: 甲醇: THF(5 毫升: 5 毫升: 5 毫升)中, 然后加入氢氧化锂(1 克, 过量)。在室温下搅拌所得混合物过夜。反应物用 1N HCl 酸化, 然后产物从溶液中沉淀出来。所得产物为浅褐色粉末。

ESI MS:m/z(相对强度) 540.(100, M-H⁺)。

10

实施例 66

(2R)-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(3S)-(2-甲氧基乙氧基)-5-苯基戊-4-炔酸的制备

- a. (4S,1'R)-2,2-二甲基-4-[1'-(2-甲氧基乙氧基)-3'-苯基丙-2'-炔基]-咪唑烷-3-羧酸叔丁酯: 如化合物 65a 所述, 使醇 63a 与 1-氯-2-甲氧基乙烷相连, 得到标题所示的醚。
- b. 根据 65b-g 所述的反应次序, 将醚 66a 转变成标题所示的酸。

15

实施例 67

(2R)-{[4'-苯氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(3S)-(2-甲氧基乙氧基)-5-苯基戊-4-炔酸的制备

- a. (1S, 2R)-N-[2-(2-甲氧基乙氧基)-1-(羟甲基)-1-氨基-4-苯基丁-2-炔]: 根据 65b-c 所述的反应次序, 将醚 66a 转变成标题所示的胺。
- b. [(2R)-(2-甲氧基乙氧基)-1-(羟甲基)-(1S)-{[4'-苯氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-4-苯基丁-2-炔]: 根据 65d 所述的步骤, 使胺 67a 与磺酰氯 9g 相连。
- c. 根据化合物 65e 所述的步骤, 将醇 67b 氧化成标题所示的酸。

25

实施例 68

(2R)-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(3S)-(2-甲氧基乙氧基)-5-苯硫基甲基-戊-4-炔酸的制备

- a. (4S,1'R)-2,2-二甲基-4-(1'-羟基-3'-苯硫基甲基-丙-2'-炔基)-咪唑烷-3-羧酸叔丁酯: 如化合物 63a 所述, 使苯硫基甲基乙炔与(S)-4-甲酰基-2,2-二甲基-3-咪唑烷羧酸叔丁酯亲核连接。
- b. (4S,1'R)-2,2-二甲基-4-(1'-(2-甲氧基乙氧基)-3'-苯基丙-2'-炔基)-咪唑烷-3-羧酸

30

叔丁酯：根据 63b 描述的步骤，使醇 68a 与 1-氯-2-甲氧基乙烷相连，得到标题所示的醚。

c. 根据 63c-h 描述的反应次序，使噁唑烷 68b 转变成标题所示的酸。

5

实施例 69-94

下列化学式和表 6 显示了根据下文实施例 69-94 的描述制得的化合物的结构：

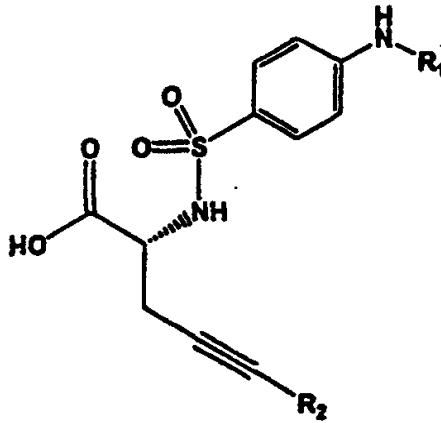


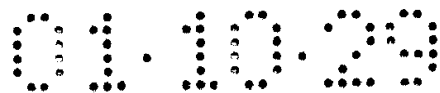
表 6

实施例	R ₁	R ₂	实施例	R ₁	R ₂
69		-Ph	82		CH ₂ OPh

10

70		-Ph	83		CH ₂ OPh
71		-CH ₂ OMe	84		-Ph
72		-Ph	85		-CH ₂ OPh
73		-Ph	86		-CH ₂ OMe
74		-CH ₂ OPh	87		-Ph
75			88		-CH ₂ OMe
76		-CH ₂ OMe	89		-Ph
77		-CH ₂ OMe	90		-Ph
78		-CH ₂ OPh	91		-Ph
79		-CH ₂ OPh	92		-Ph
80		-CH ₂ OPh	93		-CH ₂ OMe
81		CH ₂ OPh	94		-CH ₂ OMe

实施例 69



2-{{[4-(4-氯苯甲酰基)氨基]-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸的制备

5 a. 2-(4-乙酰氨基苯磺酰基)-氨基-5-苯基-戊-4-炔酸甲酯: 在含叔丁氧羰基胺 1c(0.6 克, 2.5 毫摩尔)的二氯甲烷(15 毫升)溶液中, 加入 TFA(1 毫升)。搅拌该混合物 1 小时, 然后减压浓缩, 得到残余物, 将其加入二噁烷(8 毫升)、水(5 毫升)和三乙胺(1.39 毫升, 10 毫摩尔)中。在室温下在其中缓慢加入 4-乙酰氨基苯磺酰氯(650 毫克, 3.0 毫摩尔)。搅拌反应混合物过夜, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取三次。用 1N HCl、水、盐水洗涤合并的乙酸乙酯层, 用硫酸镁干燥, 浓缩得到所需产物为灰白色固体。

10 b. 2-{{[4-(4-氯苯甲酰基)氨基]-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸甲酯: 在含乙酰胺 69a(0.21 克, 0.5 毫摩尔)的水(5 毫升)中, 缓慢加入浓盐酸(1 毫升, 12 毫摩尔)。使反应混合物加热回流 3 小时, 然后浓缩至干, 与甲苯共沸。将所得残余物溶解在 10 毫升甲醇中, 然后缓慢加入 0.5 毫升亚硫酸氯。搅拌混合物过夜, 减压除去溶剂。将粗制的苯胺中间产物溶解在二氯甲烷(3 毫升)中, 冷却至 0°C。加入 4-甲基吗啉(0.16 毫升, 1.4 毫摩尔), 然后加入 4-氯苯甲酰氯(0.091 毫升, 0.71 毫摩尔)。搅拌反应混合物过夜, 用水稀释, 然后用乙酸乙酯萃取三次。合并的乙酸乙酯层用 1N HCl、水、盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩成固体, 用己烷: 乙酸乙酯(6: 4)洗脱, 对该固体进行柱色谱纯化, 得到所需产物为固体。

20 c. 用在 3 毫升 THF 和 3 毫升水中的氢氧化锂一水合物(100 毫克, 2.4 毫摩尔)处理甲酯 69b(120 毫克, 0.24 毫摩尔), 室温下搅拌 2 小时, 然后浓缩至干, 用水稀释。混合物用二乙醚萃取两次。弃去二乙醚层, 水层用 0.5 毫升稀释的磷酸二氢钠稀释, 用 1N HCl 仔细中和至 pH6, 然后用乙酸乙酯萃取三次。用盐水洗涤合并的乙酸乙酯层, 用硫酸镁干燥, 浓缩成固体, 在乙酸乙酯/己烷中重结晶, 得到所需产物为白色固体。

实施例 70

25 2-{{[4-(4-甲氧基苯甲酰基)氨基]-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸的制备: ...

a. 2-{{[4-(4-甲氧基苯甲酰基)氨基]-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸甲酯: 如化合物 69b 所述, 使乙酰胺 69a 水解、酯化, 用 4-甲氧基苯甲酰氯转变成标题所示的酰胺, 得到标题所示的酯。

b. 根据化合物 69c 所述的方法, 使原料酯 70a 皂化, 得到标题所示的酸。

30

实施例 71

2-{{[4-(4-甲氧基苯甲酰基)氨基]-苯磺酰基}-氨基-6-甲氧基己-4-炔酸的制备:



a. 1-羟基-2-(4-乙酰氨基苯磺酰基)-氨基-6-甲氧基己-4-炔: 如化合物 46d 所述, 使原料叠氮物 50b 分解, 与 4-乙酰氨基苯磺酰氯相连, 得到标题所示的磺酰胺。

b. 2-(4-乙酰氨基苯磺酰基)-氨基-6-甲氧基己-4-炔酸: 如化合物 46f 所述, 使原料醇 71a 氧化成其相应的羧酸。

5 c. 2-(4-氨基苯磺酰基)-氨基-6-甲氧基己-4-炔酸甲酯: 将原料酰胺 71b(2.12 克, 6 毫摩尔)加入 25 毫升甲醇中, 用 10 滴浓硫酸处理, 搅拌 24 小时, 用碳酸钠中和并蒸发。使残余物在乙酸乙酯和 5%碳酸氢钠之间分配。有机层用盐水洗涤、用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 得到黄色油, 该油无需纯化可直接使用。

10 d. 2-{{[4-(4-甲氧基苯甲酰基)氨基]-苯磺酰基}-氨基-6-甲氧基己-4-炔酸甲酯: 在 1 毫升三乙胺存在下, 将原料胺 71c(500 毫克, 1.5 毫摩尔)加入 10 毫升二氯甲烷中, 用 4-甲氧基苯磺酰氯(341 毫克, 1.65 毫摩尔)处理。搅拌所得溶液 16 小时, 然后在 1N HCl 和乙酸乙酯之间分配。有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。粗品用己烷: 乙酸乙酯(1: 1)在快速硅胶上进行色谱, 得到白色固体。

e. 如化合物 69c 所述, 使原料酯 71d 水解, 得到标题所示的酸。

15 ESI MS:m/z(相对强度) 402.0(100, M-H⁺)。

实施例 72

2-{{[4-(5-正丙基吡啶-2-甲酰基)-氨基]-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸的制备:

20 a. 2-{{[4-(5-正丙基吡啶-2-甲酰基)-氨基]-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸甲酯: 如化合物 69b 所述, 使乙酰胺 69a 水解并酯化。然后在 DCC 和 HOBT 存在下将该粗品加入二氯甲烷中, 用 5-正丙基吡啶-2-基羧酸处理, 产生标题所示的酰胺。

b. 根据化合物 69c 所述的步骤, 使原料酯 72a 皂化, 得到标题所示的酸。

实施例 73

25 2-{{[4-(6-N-吡咯基吡啶-3-甲酰基)-氨基]-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸的制·备:

a. 2-{{[4-(6-N-吡咯烷基吡啶-3-甲酰基)-氨基]-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸甲酯: 如化合物 69b 所述, 使乙酰胺 69a 水解并酯化。然后在 DCC 和 HOBT 存在下将该粗品加入二氯甲烷中, 用 6-N-吡咯基吡啶-3-基-羧酸处理, 产生标题所示的酰胺。

30 b. 根据化合物 69c 所述的步骤, 使原料酯 73a 皂化, 得到标题所示的酸。

实施例 74

2-[[4-(4-甲氧基苯甲酰基)-氨基]-苯磺酰基]-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸的制备:

a. 1-羟基-2-叠氮基-6-苯氧基己-4-炔: 如化合物 46b-c 的反应次序所述, 将原料醇 49a 转变成标题所示的叠氮物。

b. 1-羟基-2-(4-乙酰氨基苯磺酰基)-氨基-6-苯氧基己-4-炔: 如化合物 46d 所述, 用三苯膦使原料叠氮物 74a 分解成其相应的胺, 然后与 4-乙酰氨基苯磺酰氯相连, 得到标题所示的磺酰胺。

c. 2-(4-乙酰氨基苯磺酰基)-氨基-苯磺酰基)-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸: 如化合物 46f 所述, 用琼斯试剂使原料醇 74b 氧化, 得到标题所示的酸。

d. 2-[[4-(4-甲氧基苯甲酰基)氨基]-苯磺酰基]-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸甲酯: 如化合物 69b 所述, 使乙酰胺 74c 水解, 酯化, 用 4-甲氧基苯甲酰氯转变成标题所示的酰胺, 得到标题所示的酯。

e. 根据化合物 69c 所述的步骤, 使原料酯 74d 皂化, 得到标题所示的酸。

ESI MS:m/z(相对强度) 526.0(50, M+NH₄⁺), 509.0(100, M+H⁺)。

15

实施例 75

2-[[4-(4-溴苯甲酰基)氨基]-苯磺酰基]-氨基-6-吗啉代己-4-炔酸的制备

如化合物 71c-e 所述, 使原料乙酰胺 44a 去保护, 与 4-溴苯甲酰氯相连并水解, 得到标题所示的酸。

ESI MS:m/z(相对强度) 571.8(23, M+Na⁺), 573.8(50, M+Na⁺), 549.9(100, M+H⁺), 551.9(100, M+H⁺)。

20

实施例 76

2-[[4-(4-氯苯甲酰基)氨基]-苯磺酰基]-氨基-6-甲氧基己-4-炔酸的制备

如化合物 71d-e 所述, 使原料 71c 与 4-氯苯甲酰氯相连并水解, 得到标题所示的

25 酸。

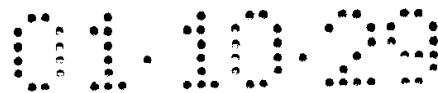
实施例 77

2-[[4-(4-溴苯甲酰基)氨基]-苯磺酰基]-氨基-6-甲氧基己-4-炔酸的制备

如化合物 71d-e 所述, 使原料 71c 与 4-溴苯甲酰氯相连并水解, 得到标题所示的

30 酸。

实施例 78



2-[[4-(6-三氟甲基吡啶-3-甲酰基)-氨基]-苯磺酰基]-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸的制备

- 5 a. 2-[[4-(6-三氟甲基吡啶-3-甲酰基)-氨基]-苯磺酰基]-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸甲酯：如化合物 69b 所述，使乙酰胺 74a 水解并酯化。然后在 DCC 和 HOBT 存在下，将该粗品加入二氯甲烷中，用 6-三氟甲基吡啶-2-基-羧酸处理，产生标题所示的酰胺。
- b. 根据化合物 69c 所述的步骤，使原料酯 78a 皂化，得到标题所示的酸。

实施例 79

- 10 2-[[4-(6-氰基吡啶-3-甲酰基)-氨基]-苯磺酰基]-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸的制备：
- a. 2-[[4-(6-氰基吡啶-3-甲酰基)-氨基]-苯磺酰基]-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸甲酯：如化合物 69b 所述，使乙酰胺 74a 水解并酯化。然后在 DCC 和 HOBT 存在下，将该粗品加入二氯甲烷中，用 6-氰基吡啶-2-基-羧酸处理，产生标题所示的酰胺。
- b. 根据化合物 69c 所述的步骤，使原料酯 79a 皂化，得到标题所示的酸。

15 实施例 80

- 2-[[4-(6-三氟甲基甲氧基吡啶-3-甲酰基)-氨基]-苯磺酰基]-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸的制备：
- a. 2-[[4-(6-三氟甲基甲氧基吡啶-3-甲酰基)-氨基]-苯磺酰基]-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸甲酯：如化合物 69b 所述，使乙酰胺 74a 水解并酯化。然后在 DCC 和 HOBT 存在下，将该粗品加入二氯甲烷中，用 6-三氟甲基甲氧基吡啶-2-基-羧酸处理，产生标题所示的酰胺。
- 20 b. 根据化合物 69c 所述的步骤，使原料酯 80a 皂化，得到标题所示的酸。

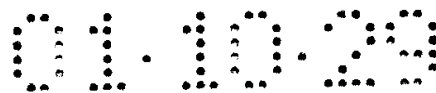
实施例 81

- 25 2-[[4-(5-甲基哌嗪-2-甲酰基)-氨基]-苯磺酰基]-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸的制备：
- a. 2-[[4-(5-甲基哌嗪-2-甲酰基)-氨基]-苯磺酰基]-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸甲酯：如化合物 69b 所述，使乙酰胺 74a 水解并酯化。然后在 DCC 和 HOBT 存在下，将该粗品加入二氯甲烷中，用 5-甲基哌嗪-2-基-羧酸处理，产生标题所示的酰胺。
- b. 根据化合物 69c 所述的步骤，使原料酯 81a 皂化，得到标题所示的酸。

30

实施例 82

2-[[4-(5-甲氧基吡啶-2-甲酰基)-氨基]-苯磺酰基]-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸的制备



a. 2-{{4-(5-甲氧基吲哚-2-甲酰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸甲酯：如化合物 69b 所述，使乙酰胺 74a 水解并酯化。然后在 DCC 和 HOBT 存在下，将该粗品加入二氯甲烷中，用 5-甲氧基吲哚-2-基-羧酸处理，产生标题所示的酰胺。

b. 根据化合物 69c 所述的步骤，使原料酯 82a 皂化，得到标题所示的酸。

5

实施例 83

2-{{4-(1N-甲基吲哚-2-甲酰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸的制备

a. 2-{{4-(1N-甲基吲哚-2-甲酰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-6-苯氧基己-4-炔酸甲酯：如化合物 69b 所述，使乙酰胺 74a 水解并酯化。然后在 DCC 和 HOBT 存在下，将该粗品加入二氯甲烷中，用 1N-甲基吲哚-2-基-羧酸处理，产生标题所示的酰胺。

10

b. 根据化合物 69c 所述的步骤，使原料酯 83a 皂化，得到标题所示的酸。

实施例 84

2-{{4-(N-吗啉代羰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸的制备

a. 2-{{4-(氯羰基氨基)-苯磺酰基}-氨基-5-苯基-戊-4-炔酸甲酯：如化合物 69b 所述，使乙酰胺 69a 水解并酯化。然后在三乙胺存在下，将该粗品加入二氯甲烷中，用过量三光气处理，产生标题所示的氨基甲酰氯。

15

b. 2-{{4-(N-吗啉代羰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸甲酯：在 0℃、三乙胺存在下，将氨基甲酰氯 84a 加入二氯甲烷中，用 1 当量吗啉处理，得到标题所示的脲。

20

c. 根据化合物 69c 所述的步骤，使原料酯 84a 皂化，得到标题所示的酸。

实施例 85

2-{{4-(N-吗啉代羰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-5-苯氧基己-4-炔酸的制备

a. 2-{{4-(氯羰基氨基)-苯磺酰基}-氨基-5-苯氧基-己-4-炔酸甲酯：如化合物 69b 所述，使乙酰胺 74a 水解并酯化。然后在三乙胺存在下，将该粗品加入二氯甲烷中，用过量三光气处理，产生标题所示的氨基甲酰氯。

25

b. 2-{{4-(N-吗啉代羰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-5-苯氧基己-4-炔酸甲酯：在 0℃、三乙胺存在下，将氨基甲酰氯 85a 加入二氯甲烷中，用 1 当量吗啉处理，得到标题所示的脲。

30

c. 根据化合物 69c 所述的步骤，使原料酯 82b 皂化，得到标题所示的酸。

实施例 86

2-{{4-(N-吗啉代羰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-5-甲氧基己-4-炔酸的制备

如化合物 71d-e 所述, 使原料胺 71c 与 N-吗啉代羰基氯相连并水解, 得到标题所示的酸。

5 ESI MS:m/z(相对强度) 448.1(25, M+NH₄⁺), 426.2(10, M+H⁺)。

实施例 87

2-{{4-(N-吡咯烷子基羰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸的制备

10 a. 2-{{4-(N-吡咯烷子基羰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸甲酯: 在 0 °C、三乙胺存在下, 将氨基甲酰氯 84a 加入二氯甲烷中, 用 1 当量吗啉处理, 得到标题所示的脲。

b. 根据化合物 69c 所述的步骤, 使原料酯 87a 皂化, 得到标题所示的酸。

实施例 88

15 2-{{4-(N-吡咯烷羰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-6-甲氧基己-4-炔酸的制备

如化合物 71d-e 所述, 使原料胺 71c 与 N-吡咯烷羰基氯相连并水解, 得到标题所示的酸。

ESI MS:m/z(相对强度) 427.2(40, M+NH₄⁺), 410.2(100, M+H⁺)。

20

实施例 89

2-{{4-(N-苯基氨基羰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸的制备

a. 2-{{4-(N-苯基氨基羰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸甲酯: 在三乙胺存在下, 将氨基甲酰氯 84a 加入二氯甲烷中, 用 1 当量苯胺处理, 得到标题所示的脲。

25 b. 根据化合物 69c 所述的步骤, 使原料酯 89a 皂化, 得到标题所示的酸。

实施例 90

2-{{4-(N,N-甲基苯基氨基羰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸的制备

30 a. 2-{{4-{{4-(N,N-甲基苯基氨基羰基)-氨基}-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸甲酯: 在三乙胺存在下, 将氨基甲酰氯 84a 加入二氯甲烷中, 用 1 当量甲基苯胺处理, 得到标题所示的脲。

b. 根据化合物 69c 所述的步骤, 使原料酯 90a 皂化, 得到标题所示的酸。

实施例 91

2-{{[4-(N-[4-甲基噁唑-2-基]-羰基)-氨基]-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸的制备

5 a. 2-{{[4-(N-[4-甲基噁唑-2-基]-羰基)-氨基]-氨基-5-苯基戊-4-炔酸甲酯：在三乙胺存在下，将氨基甲酰氯 84a 加入二氯甲烷中，用 1 当量 2-氨基-4-甲基噁唑处理，得到标题所示的脲。

b. 根据化合物 69c 所述的步骤，使原料酯 91a 皂化，得到标题所示的酸。

实施例 92

10 2-{{[4-(N-[苯并噁唑-2-基]-羰基)-氨基]-苯磺酰基}-氨基-5-苯基戊-4-炔酸的制备

a. 2-{{[4-(N-[苯并噁唑-2-基]-羰基)-氨基]-氨基-5-苯基戊-4-炔酸甲酯：在三乙胺存在下，将氨基甲酰氯 84a 加入二氯甲烷中，用 1 当量 2-氨基-苯并噁唑处理，得到标题所示的脲。

b. 根据化合物 69c 所述的步骤，使原料酯 92a 皂化，得到标题所示的酸。

15

实施例 93

2-(4-乙酰基氨基)-苯磺酰基-氨基-6-甲氧基己-4-炔酸的制备

如化合物 71d-e 所述，使原料胺 71c 与乙酸酐相连，并水解，得到标题所示的酸。

20

实施例 94

2-(4-(4-甲氧基苯磺酰基)-氨基)-苯磺酰基-氨基-6-甲氧基己-4-炔酸的制备

如化合物 71d-e 所述，使原料 71c 与 4-甲氧基苯磺酰氯相连，并水解，得到标题所示的酸。

25 IX. 实施例一组合物和使用方法

本发明的化合物可用来制备治疗与不希望出现的 MP 活性有关的疾病的组合物。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，实施例化合物可用本发明的其它化合物代替，并具有相似的结果。本领域技术人员应当理解，实施例只是提供指

30 导，其可根据疾病及患者的情况不同而改变。

在本部分中采用了下列缩写：

EDTA：乙二胺四乙酸

SDA: 合成的变性酒精

USP: 美国药典

实施例 A

5 根据本发明制得口服片剂组合物, 其包含:

组分	用量
实施例 1 的化合物	15 毫克
乳糖	120 毫克
玉米淀粉	70 毫克
滑石粉	4 毫克
硬脂酸镁	1 毫克

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, 使所述对象每天口服三片片剂, 持续 2 年。

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

10

实施例 B

根据本发明制备口服胶囊剂, 胶囊剂包含:

组分	用来(%w/w)
实施例 4 的化合物	15%
聚乙二醇	85%

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 70 毫克实施例 3 化合物的胶囊剂, 持续 5 年。

15 在治疗期的最后通过 x 射线、关节镜检查术和/或 MRI 检查患者, 发现关节软骨没有进一步的侵蚀/原纤维形成。

实施例 C

根据本发明制备用来局部给药的以盐水为基础的组合物, 组合物包含:

组分	剂量(%w/w)
实施例 7 的化合物	5%
聚乙烯醇	15%
盐水	80%

对患深度角膜擦伤的患者每只眼睛滴眼，每天两次。愈合速度加快且没有视觉后遗症。

实施例 D

5 根据本发明制备用于局部给药的外用组合物，组合物包含：

组分	组成(% w/v)
实施例 9 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	余量
总量=	100.00

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。

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 13 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
抛射剂(F12, F114)	余量
总量=	100.0

10 哮喘患者在吸气时通过泵的推动钮将 0.01 毫升组合物喷入口中。哮喘症状消除。

实施例 F

根据本发明制备局部眼用组合物，组合物包含：

组分	组成(% w/v)
实施例 16 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%)	余量
总量=	100.0

用本发明的方法来治疗体重 90 公斤(198 磅)、患有角膜溃疡的男性患者。具体方法是所述对象受累眼内给予含有 10 毫克实施例 16 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	用量
实施例 12 的化合物	100 毫克/毫升 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 2.0 毫升的悬浮液通过注射给予患转移前肿瘤的患者。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

实施例 H

制备漱口剂组合物：

组分	% w/v
实施例 14 的化合物	3.00
SDA 40 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%

患牙龈疾病患者使用 1 毫升漱口剂，每天三次，以防止进一步的口腔变性。

实施例 I

制备锭剂组合物:

组分	% w/v
实施例 35 的化合物	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%

5 患者使用锭剂以防止上颌骨中的移植物松动。

实施例 J

口香糖组合物

组分	w/v %
实施例 55 的化合物	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。

实施例 K

组分	w/v%
实施例 28 的化合物	4.0
USP 水	50.656
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
苜醇	0.2
柠檬酸	0.15
清凉剂	0.00888
调味香料	0.0645
着色剂	0.0014

5 组合物是这样制备的：首先混合 80 千克甘油和所有苜醇，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：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。患者服用该制剂以防止突发结肠炎。

10

实施例 L

将实施例 B 所述的胶囊给予经确定易患骨关节炎的肥胖女性患者，以防骨关节炎症状。具体地说，将胶囊给予该对象。

用 X 射线、关节镜检术和/或 MRI 检查该患者，发现关节软骨没有明显的侵蚀/原纤维形成。

15

实施例 M

将实施例 B 所述的胶囊给予重 90 公斤(198 磅)、患运动损伤的男性患者，以防骨关节炎症状。具体地说，将胶囊给予该对象。

5 用 X 射线、关节镜检术和/或 MRI 检查该患者，发现关节软骨没有明显的侵蚀/原纤维形成。

本文引述的所有文献均纳入本文作参考。

10 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的前提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。