

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D309/08

[12] 发明专利申请公开说明书

C07D211/54 C07D213/64

C07D401/06 C07D407/12

C07D413/12 C07D405/12

[21] 申请号 98804628.8

A61K 31/55 A61K 31/445

[43]公开日 2000 年 5 月 24 日

[11]公开号 CN 1254337A

[22]申请日 1998.3.4 [21]申请号 98804628.8
[30]优先权

[32]1997.3.4 [33]US [31]60/035,182

[86]国际申请 PCT/US98/04297 1998.3.4

[87]国际公布 WO98/39316 英 1998.9.11

[85]进入国家阶段日期 1999.10.28

[71]申请人 孟山都公司

地址 美国密苏里州

[72]发明人 T·E·巴塔 D·P·贝克

C·I·韦拉米尔 J·N·弗雷斯科斯

B·V·米施克 P·B·穆林斯

R·M·海恩茨 D·P·格特曼

J·J·麦唐纳德

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 杨丽琴

权利要求书 13 页 说明书 126 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 N-羟基 4-磺酰基丁酰胺化合物

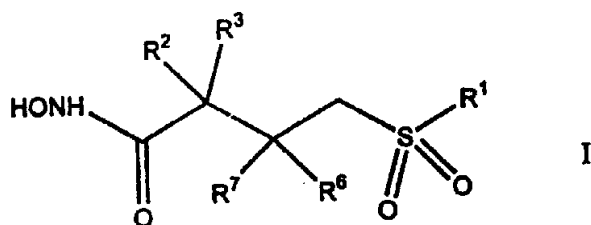
[57]摘要

本发明公开尤其能抑制基质金属蛋白酶活性的 N-羟基磺酰基丁酰胺化合物以及治疗方法,该方法包括给予具有与病理基质金属蛋白酶活性有关的症状的宿主抑制 MMP 酶有效量的所设计的 N-羟基磺酰基丁酰胺化合物。

ISSN 1000-8-4274

权 利 要 求 书

1. 对应于式 I 的化合物：



其中

R^1 是含有直接与所示 SO_2 -基团键合的 5-或 6-元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的取代基，其具有的长度约大于己基的长度而约小于二十烷基的长度，该 R^1 定义为三维体积，当围绕通过与 SO_2 -键合的 1-位和 6-元环基的 4-位的轴或者围绕通过与 SO_2 -键合的 1-位和 5-元环基的 3,4-键中心的轴旋转时，其横穿旋转轴方向的最宽尺寸约是一个呋喃基环至两个苯基环的尺寸；

R^2 和 R^3 独立选自：氢基、 C_1 - C_4 烷基、杂芳基- C_1 - C_4 烷基、芳基- C_1 - C_4 烷基、羟基- C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基、芳氧基- C_1 - C_4 烷基、氨基- C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷基磺基- C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷基磺酰基- C_1 - C_4 烷基、氨基磺酰氨基- C_1 - C_4 烷基、氨基磺酰氨基- C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷基磺酰氨基- C_1 - C_4 烷基、芳基- C_1 - C_4 烷基、杂芳基- C_1 - C_4 烷基和芳氧基- C_1 - C_4 烷基，但 R^2 和 R^3 仅有一个不是氢基或 C_1 - C_4 烷基；或

R^2 和 R^3 与其结合的所示碳原子一起形成杂环，其中该杂原子是氧、硫或氮，当该杂原子是硫时任选由一或二个氧原子取代，当该杂原子是氮时被 R^5 取代，其中 R^5 选自氢基、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_4 羰基烷基以及磺酰基 C_1 - C_4 烷基；和

R^6 和 R^7 独立选自：氢基、 C_1 - C_4 烷基、杂芳基- C_1 - C_4 烷基、芳基- C_1 - C_4 烷基、羟基- C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基、芳氧基- C_1 -

C₄ 烷基、氨基-C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷基硫基-C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷基磺酰基-C₁-C₄ 烷基、氨基磺酰氨基-C₁-C₄ 烷基、氨基磺酰氨基-C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷基磺酰氨基-C₁-C₄ 烷基、芳基-C₁-C₄ 烷基、杂芳基-C₁-C₄ 烷基和芳氧基-C₁-C₄ 烷基，但 R⁶ 和 R⁷ 仅有一个不是氨基或 C₁-C₄ 烷基；
5 或

R⁶ 和 R⁷ 与其结合的所示碳原子一起形成杂环，其中该杂原子是氧、硫或氮，当该杂原子是硫时任选由一或二个氧原子取代，当该杂原子是氮时被 R⁵ 取代，其中 R⁵ 选自氨基、C₁-C₄ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₁-C₄ 羰基烷基以及磺酰基 C₁-C₄ 烷基；

10 R²、R³、R⁶ 和 R⁷ 仅有一个不是氨基、C₁-C₄ 烷基，或者其形成部分的所示杂环结构。

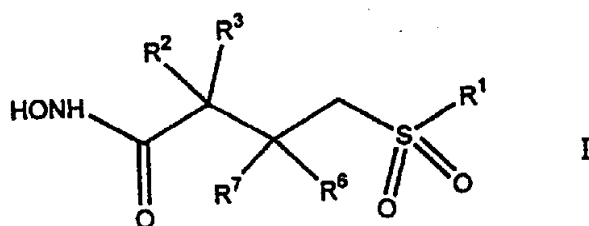
2. 根据权利要求 1 的化合物，其中该 R¹ 的 5-或 6-元环烷基、杂环、芳基或杂芳基被取代基 R⁴ 取代，R⁴ 具有 3 至约 14 个碳原子的链长。

15 3. 根据权利要求 2 的化合物，其中该 R⁴ 取代基选自：苯基、苯氧基、硫代苯氧基、苯胺基、苯偶氮基、苯胺基、苯甲酰胺基、烟酰胺基、异烟酰胺基、吡啶酰胺基、杂环基、杂环烷基、芳基杂环烷基、芳烷基、杂芳基烷基、杂芳基杂环烷基、芳烷基氧基烷基、芳氧基烷基、烷基磺基烷基、芳烷基磺基烷基、芳羰基烷基、芳基偶氮芳基、芳基肼基芳基、烷基硫代烷基、烷基硫代芳基、芳基硫代烷基、杂芳基硫代烷基、烷基硫代芳基烷基、芳基烷基硫代烷基、芳基烷基硫代芳基、芳烷基氨基、杂芳基烷基氨基和杂芳硫基。

20 4. 根据权利要求 3 的化合物，其中该 R⁴ 取代基本身可被一或多个选自以下的取代基取代：卤素、烷基、烷氧基、硝基、氰基、全氟烷基、三氟甲基烷基、羟基、巯基、羟基羰基、芳氧基、芳硫基、芳基氨基、芳烷基、芳基、杂芳氧基、杂芳硫基、杂芳基氨基、杂芳基烷基、烷基羰基烷基、杂环氧基、羟基羰基烷基、杂环硫基、杂环氨基、环烷基氧基、环烷基硫基、环烷基氨基、杂芳基烷基氧基、

5 杂芳基烃硫基、杂芳基烃基氨基、芳烃氧基、芳烃硫基、芳烃基氨基、杂环基、杂芳基、羟基羰基烃氧基、烷氧基羰基烷氧基、烃酰基、芳基羰基、芳烃酰基、烃酰氧基、芳基烃酰氧基、羟基烃基、羟基烃氧基、烃基硫基、烃氧基烃基硫基、烃氧基羰基、羟基羰基烃氧基、烃氧基羰基烃基、烃基羟基羰基烃硫基、烃氧基羰基烃氧基、烃氧基羰基烃硫基、氨基、烃基碳酰氨基、芳基碳酰氨基、环烃基碳酰氨基、杂环烃基碳酰氨基、芳烃基碳酰氨基、杂芳基碳酰氨基、杂芳基烃基碳酰氨基、杂环烃氧基、烃基磺酰氨基、芳基磺酰氨基、芳基烃基磺酰氨基、杂芳基磺酰氨基、杂芳基烃基磺酰氨基、环烃基磺酰氨基、杂环烃基磺酰氨基和 N-单取代或 N,N-二取代的氨基烃基，其中氮上的取代基选自：烃基、芳基、芳基烃基、环烃基、芳烃氧基羰基、烃氧基羰基和烃酰基，或该氮与其相连的两个取代基形成 5-或 8-元杂环或杂芳环基。

5. 对应于式 I 的化合物：



15

其中

20 R^1 是含有直接与所示 SO_2 -基团键合的 5-或 6-元环烃基、杂环基、芳基或杂芳基的取代基，其本身当为 6-元环时在其 4-位以及当为 5-元环时在其 3-位或 4-位可被取代基 R^4 取代， R^4 选自：另一单环环烃基、杂环基、芳基或杂芳基、 C_3 - C_{14} 烃基、 C_2 - C_{14} 烃氧基、苯氧基、硫代苯氧基、4-硫代吡啶基、苯偶氮基、苯胺基、烟酰胺基、异烟酰胺基、吡啶酰胺基、苯胺基和苯甲酰胺基；

25 R^2 选自：氨基、 C_1 - C_4 烃基、N-哌啶基、N-哌嗪基、N-(C_1 - C_4 烃基)哌嗪基、N-吡咯烷基、N-吗啉基和-Y-Z 基，其中-Y 是-O 或-NR¹¹，其中 R^{11} 是氨基或 C_1 - C_4 烃基，-Z 选自氨基、 C_1 - C_4 烃基、苯甲酰胺基、

5 (2-吡啶基)甲基、(3-吡啶基)甲基或(4-吡啶基)甲基、2-(吗啉基)乙基、2-(哌啶基)乙基、2-(哌嗪基)乙基、2-(N-甲基哌嗪基)乙基、2-(硫代吗啉基)乙基、2-(硫代吗啉基砜)乙基、2-(琥珀酰亚胺基)乙基、2-(乙内酰脲基)、2-(3-甲基乙内酰脲基)乙基、2-(N-C₁-C₄ 烃基氨基)乙基、2-[N,N-二(C₁-C₄ 烃基)氨基]乙基、羧基 C₁-C₄ 烃基、哌啶基、2-、3-或4-吡啶基、磺酰氨基、C₁-C₄ 烃基磺酰基、C₁-C₄ 烃基磷酰基和 C(O)-W, 其中 W 选自氢基、C₁-C₄ 烃基、C₁-C₄ 烃氧基-CHR¹²NH₂ 其中 R¹² 是 D 或 L 氨基酸侧链、苄氧基、苄氨基和氨基;

R³ 为氢基或 C₁-C₄ 烃基; 或

10 R² 和 R³ 与其结合的所示碳原子一起形成 6-元杂环, 其中该杂原子是氧、硫或氮, 当该杂原子是硫时任选由一或二个氧原子取代, 当该杂原子是氮时任选由选自 C₁-C₄ 烃基、C₃-C₆ 环烃基、C₁-C₄ 羰基烃基以及磺酰基 C₁-C₄ 烃基的基团取代;

15 R⁶ 选自: 氢基、C₁-C₄ 烃基、N-哌啶基、N-哌嗪基、N-(C₁-C₄ 烃基)哌嗪基、N-吡咯烷基、N-吗啉基和-Y-Z 基, 其中-Y 是-O 或-NR¹¹, 其中 R¹¹ 是氢基或 C₁-C₄ 烃基, -Z 选自氢基、C₁-C₄ 烃基、苯甲酰基、(2-吡啶基)甲基、(3-吡啶基)甲基或(4-吡啶基)甲基、2-(吗啉基)乙基、2-(哌啶基)乙基、2-(哌嗪基)乙基、2-(N-甲基哌嗪基)乙基、2-(硫代吗啉基)乙基、2-(硫代吗啉基砜)乙基、2-(琥珀酰亚胺基)乙基、2-(乙内酰脲基)、2-(3-甲基乙内酰脲基)乙基、2-(N-C₁-C₄ 烃基氨基)乙基、2-[N,N-二(C₁-C₄ 烃基)氨基]乙基、羧基 C₁-C₄ 烃基、哌啶基、2-、3-或4-吡啶基、磺酰氨基、C₁-C₄ 烃基磺酰基、C₁-C₄ 烃基磷酰基和 C(O)-W, 其中 W 选自氢基、C₁-C₄ 烃基、C₁-C₄ 烃氧基-CHR¹²NH₂ 其中 R¹² 是 D 或 L 氨基酸侧链、苄氧基、苄氨基和氨基;

25 R⁷ 为氢基或 C₁-C₄ 烃基; 或

R⁶ 和 R⁷ 与其结合的所示碳原子一起形成 6-元杂环, 其中该杂原子是氧、硫或氮, 当该杂原子是硫时任选由一或二个氧原子取代, 当该杂原子是氮时任选由选自 C₁-C₄ 烃基、C₃-C₆ 环烃基、C₁-C₄ 羰基

烃基以及磺酰基 C_1 - C_4 烃基的基团取代；

R^2 、 R^3 、 R^6 和 R^7 仅有一个不是氢基、 C_1 - C_4 烃基，或者其形成部分的所示杂环结构。

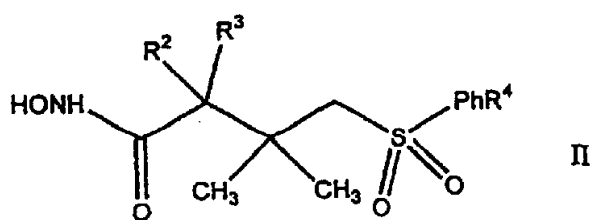
5 6. 根据权利要求 5 的化合物，其中该 R^1 取代基是 PhR^4 ，而 Ph 是在 4-位上由 R^4 取代的苯基，该 R^4 是苯基、苯氧基、硫代苯氧基 (thiophenoxy)、苯偶氮基、苯甲酰胺基、苯胺基、烟酰胺基、异烟酰胺基、吡啶酰胺基或苯脲基，其中在这些基团的间位或对位或这两个位置被选自：卤素、 C_1 - C_9 烃氧基、 C_1 - C_{10} 烃基、二- C_1 - C_9 烃基氨基、羧基 C_1 - C_8 烃基、 C_1 - C_4 烃氧基羰基 C_1 - C_4 烃基、 C_1 - C_4 烃氧基羰基 C_1 - C_4 烃基和甲酰胺基 C_1 - C_8 烃基的取代基任选取代，或者在间位和对位上由两个甲基或由一个亚甲二氧基取代。

7. 根据权利要求 5 的化合物，其中 R^6 和 R^7 都是氢基。

8. 根据权利要求 5 的化合物，其中 R^6 和 R^7 都是甲基。

15 9. 根据权利要求 5 的化合物，其中该 R^1 取代基的长度大于辛基的长度并小于十八烷基的长度。

10. 对应于下式 II 的化合物：



20 其中 Ph 是直接与所述 SO_2 -基团键合的苯基，该苯基本身的 4-位由取代基 R^4 取代， R^4 选自另一单环芳基或杂芳基、 C_3 - C_{14} 烃基、 C_2 - C_{14} 烃氧基、苯氧基、硫代苯氧基、4-硫代吡啶基、苯偶氮基、苯脲基、烟酰胺基、异烟酰胺基、吡啶酰胺基、苯胺基和苯甲酰胺基；

R^2 选自：氢基、 C_1 - C_4 烃基、N-哌啶基、N-哌嗪基、N-(C_1 - C_4 烃基)哌嗪基、N-吡咯烷基、N-吗啉基和-Y-Z 基，其中-Y 是-O 或-NR¹¹，

其中 R^{11} 是氢基或 C_1-C_4 烃基, $-Z$ 选自氢基、 C_1-C_4 烃基、苯甲酰基、(2-吡啶基)甲基、(3-吡啶基)甲基或(4-吡啶基)甲基、2-(吗啉基)乙基、2-(哌啶基)乙基、2-(哌嗪基)乙基、2-(N-甲基哌嗪基)乙基、2-(硫代吗啉基)乙基、2-(硫代吗啉基砜)乙基、2-(琥珀酰亚胺基)乙基、2-(乙内酰脲基)、2-(3-甲基乙内酰脲基)乙基、2-(N- C_1-C_4 烃基氨基)乙基、2-[N,N-二(C_1-C_4 烃基)氨基]乙基、羧基 C_1-C_4 烃基、哌啶基、2-、3-或4-吡啶基、磺酰氨基、 C_1-C_4 烃基磺酰基、 C_1-C_4 烃基磷酰基和 $C(O)-W$, 其中 $-W$ 选自氢基、 C_1-C_4 烃基、 C_1-C_4 烃氧基- $CHR^{12}NH_2$ 其中 R^{12} 是 D 或 L 氨基酸的侧链、苄氧基、苄氨基和氨基;

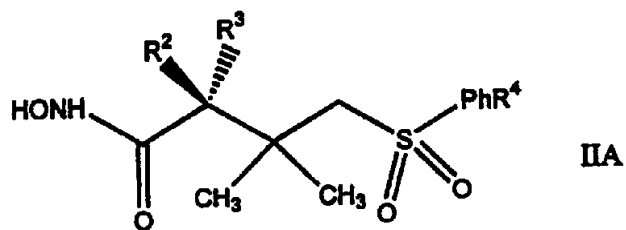
10 R^3 为氢基或 C_1-C_4 烃基; 或

R^2 和 R^3 与其结合的所示碳原子一起形成 6-元杂环, 其中该杂原子是氧、硫或氮, 当该杂原子是硫时任选由一或二个氧原子取代, 当该杂原子是氮时被 R^5 取代, 其中 R^5 选自氢基、 C_1-C_4 烃基、 C_3-C_6 环烃基、 C_1-C_4 羰基烃基以及磺酰基 C_1-C_4 烃基。

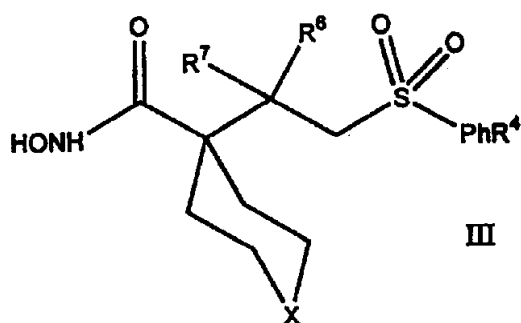
15 11. 根据权利要求 10 的化合物, 其中该 R^4 是苯基、苯氧基、苯胺基、硫代苯氧基、苯甲酰胺基、烟酰胺基、异烟酰胺基、吡啶胺基或苯脒基, 其本身在其间位或对位或这两个位置被选自: 卤素、 C_1-C_9 烃氧基、 C_1-C_{10} 烃基、二- C_1-C_9 烃基氨基、羧基 C_1-C_8 烃基、 C_1-C_4 烃氧基羰基 C_1-C_4 烃基、 C_1-C_4 烃氧基羰基 C_1-C_4 烃基和甲酰胺基 C_1-C_8 烃基的取代基任选取代, 或者在间位和对位上由两个甲基或由一个 C_1-C_2 亚烷基二氧基取代。

12. 根据权利要求 11 的化合物, 其中 R^4 是未取代的苯氧基或硫代苯氧基。

13. 根据权利要求 10 的化合物, 其立体构型对应于式 IIA



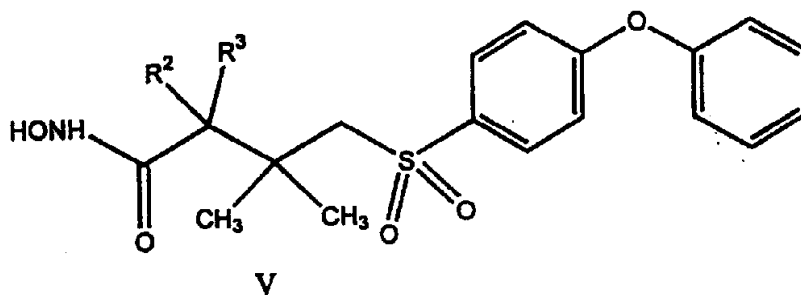
14. 根据权利要求 10 的化合物, 其结构对应于式 III



5 其中 X 是 O、S、S(O)、S(O₂) 或 NR⁵, 其中 R⁵ 选自 C₁-C₄ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₁-C₄ 羰基烷基以及磺酰基 C₁-C₄ 烷基, 而 R⁶ 和 R⁷ 独立为氢基或甲基。

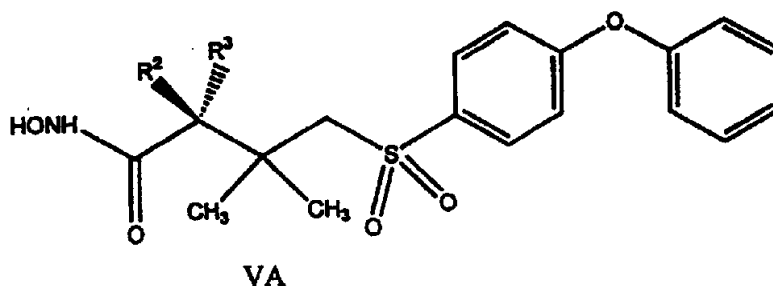
15. 根据权利要求 10 的化合物, 其中 PhR⁴ 是 4-苯氧基苯基。

16. 根据权利要求 15 的化合物, 其结构对应于式 V

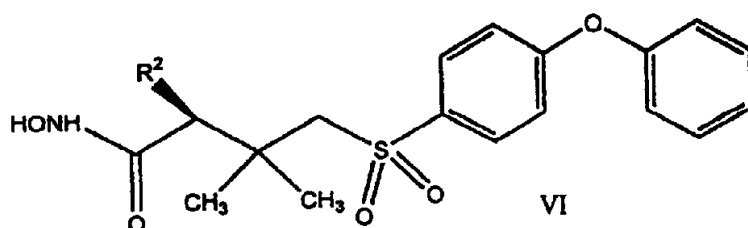


10

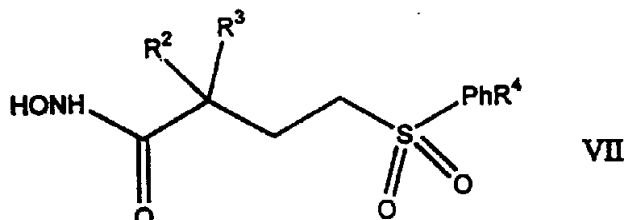
17. 根据权利要求 16 的化合物, 其立体构型对应于式 VII



18. 根据权利要求 17 的化合物，其立体构型对应于式 VI



5 19. 对应于式 VII 的化合物：



10 其中 Ph 是直接与所示 SO_2 -基团键合的苯基，该苯基本身的 4-位由取代基 R^4 取代， R^4 选自另一单环芳基或杂芳基、 C_3 - C_{14} 烃基、 C_2 - C_{14} 烃氧基、苯氧基、硫代苯氧基、4-硫代吡啶基、苯偶氮基、苯脒基、烟酰胺基、异烟酰胺基、吡啶酰胺基、苯胺基和苯甲酰胺基；

15 R^2 选自：氢基、 C_1 - C_4 烃基、N-哌啶基、N-哌嗪基、N-(C_1 - C_4 烃基)哌嗪基、N-吡咯烷基、N-吗啉基和-Y-Z 基，其中-Y是-O或- NR^{11} ，其中 R^{11} 是氢基或 C_1 - C_4 烃基，-Z 选自氢基、 C_1 - C_4 烃基、苯甲酰基、(2-吡啶基)甲基、(3-吡啶基)甲基或(4-吡啶基)甲基、2-(吗啉基)乙基、2-(哌啶基)乙基、2-(哌嗪基)乙基、2-(N-甲基哌嗪基)乙基、2-(硫代吗

啉基)乙基、2-(硫代吗啉基砜)乙基、2-(琥珀酰亚胺基)乙基、2-(乙内酰脲基)、2-(3-甲基乙内酰脲基)乙基、2-(N-C₁-C₄ 烃基氨基)乙基、2-[N,N-二(C₁-C₄ 烃基)氨基]乙基、羧基 C₁-C₄ 烃基、哌啶基、2-、3-或 4-吡啶基、磺酰氨基、C₁-C₄ 烃基磺酰基、C₁-C₄ 烃基磷酰基和 C(O)-W, 其中-W 选自氢基、C₁-C₄ 烃基、C₁-C₄ 烃氧基-CHR¹²NH₂ 其中 R¹² 是 D 或 L 氨基酸的侧链、苄氧基、苄氨基和氨基;

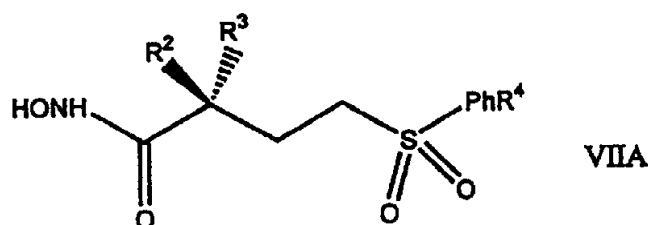
R³ 为氢基或 C₁-C₄ 烃基; 或

R² 和 R³ 与其结合的所示碳原子一起形成 6-元杂环, 其中该杂原子是氧、硫或氮, 当该杂原子是硫时任选由一或二个氧原子取代, 当该杂原子是氮时被 R⁵ 取代, 其中 R⁵ 选自氢基、C₁-C₄ 烃基、C₃-C₆ 环烃基、C₁-C₄ 羧基烃基以及磺酰基 C₁-C₄ 烃基。

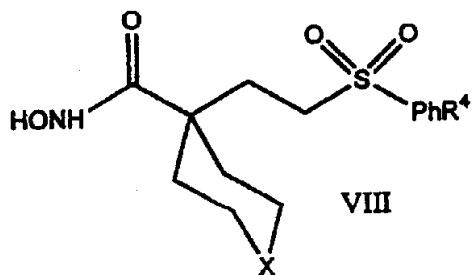
20. 根据权利要求 19 的化合物, 其中该 R⁴ 是苯基、苯氧基、苯胺基、硫代苯氧基、苯甲酰胺基、烟酰胺基、异烟酰胺基、吡啶胺基或苯脲基, 其本身在其间位或对位或这两个位置被选自: 卤素、C₁-C₉ 烃氧基、C₁-C₁₀ 烃基、二-C₁-C₉ 烃基氨基、羧基 C₁-C₈ 烃基、C₁-C₄ 烃氧基羰基 C₁-C₄ 烃基、C₁-C₄ 烃氧基羰基 C₁-C₄ 烃基和甲酰胺基 C₁-C₈ 烃基的取代基任选取代, 或者在间位和对位上由两个甲基或由一个 C₁-C₂ 亚烷基二氧基取代。

21. 根据权利要求 20 的化合物, 其中 R⁴ 是未取代的苯氧基或硫代苯氧基。

22. 根据权利要求 19 的化合物, 其立体构型对应于式 VIIA

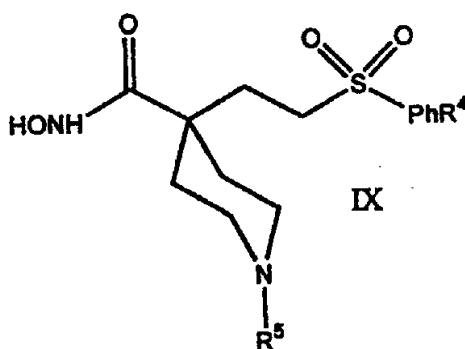


23. 根据权利要求 19 的化合物，其结构对应于式 VIII

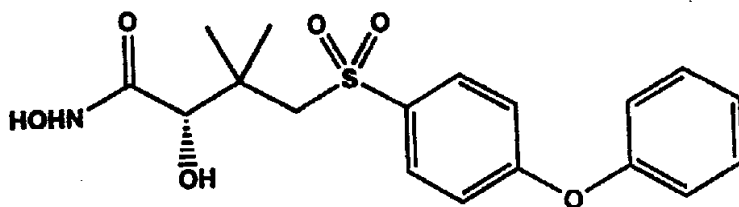


其中 X 是 O、S、S(O)、S(O) 或 NR^5 ，其中 R^5 选自 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 羧基烷基以及磺酰基 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，而 R^6 和 R^7 独立为氢基或甲基。

24. 根据权利要求 23 的化合物，其结构对应于式 IX

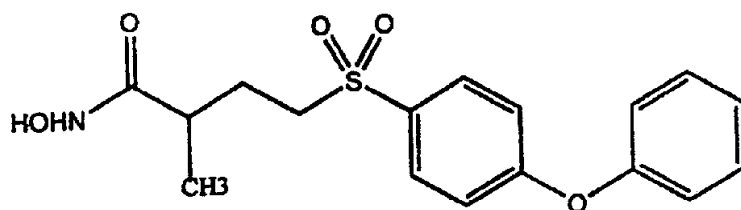


25. 对应于下式的化合物

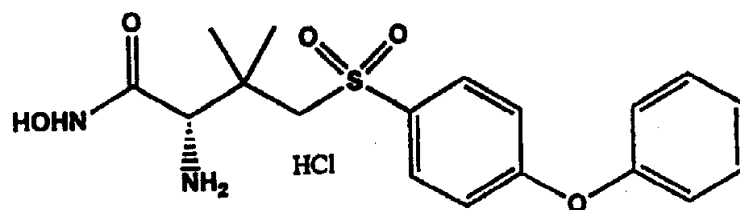


26. 对应于下式的化合物

99.10.28

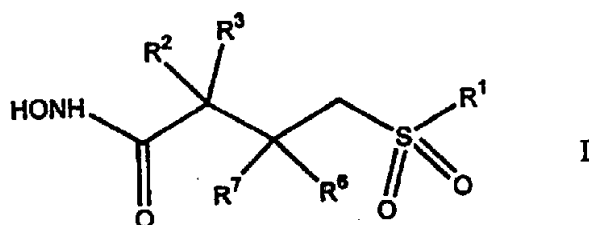


27. 对应于下式的化合物



5

28. 治疗具有与病理基质金属蛋白酶活性有关的症状的宿主哺乳动物的方法，其包括给予具有这种症状的哺乳动物宿主抑制 MMP 酶有效量的对应于式 I 结构的化合物：



10

其中

R^1 是含有直接与所示 SO_2 -基团键合的 5-或 6-元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的取代基，其具有的长度约大于己基的长度而约小于二十烷基的长度，该 R^1 定义为三维体积，当围绕通过与 SO_2 -键合的 1-位和 6-元环基的 4-位的轴或者围绕通过与 SO_2 -键合的 1-位和 5-元环基的 3,4-键中心的轴旋转时，其横穿旋转轴方向的最宽尺寸约是一个呋喃基环至约两个苯基环的尺寸；

15

5 R^2 和 R^3 独立选自：氨基、 C_1 - C_4 烃基、杂芳基- C_1 - C_4 烃基、芳基- C_1 - C_4 烃基、羟基- C_1 - C_4 烃基、 C_1 - C_4 烃氧基- C_1 - C_4 烃基、芳氧基- C_1 - C_4 烃基、氨基- C_1 - C_4 烃基、 C_1 - C_4 烃硫基- C_1 - C_4 烃基、 C_1 - C_4 烃基磺酰基- C_1 - C_4 烃基、氨基磺酰氨基- C_1 - C_4 烃基、氨基碳酰氨基- C_1 - C_4 烃基、 C_1 - C_4 烃基碳酰氨基- C_1 - C_4 烃基、芳基- C_1 - C_4 烃基、杂芳基- C_1 - C_4 烃基和苄氧基- C_1 - C_4 烃基，但 R^2 和 R^3 仅有一个不是氨基或 C_1 - C_4 烃基；或

10 R^2 和 R^3 与其结合的所示碳原子一起形成杂环，其中该杂原子是氧、硫或氮，当该杂原子是硫时任选由一或二个氧原子取代，当该杂原子是氮时被 R^5 取代，其中 R^5 选自氨基、 C_1 - C_4 烃基、 C_3 - C_6 环烃基、 C_1 - C_4 羰基烃基以及磺酰基 C_1 - C_4 烃基；和

15 R^6 和 R^7 独立选自：氨基、 C_1 - C_4 烃基、杂芳基- C_1 - C_4 烃基、芳基- C_1 - C_4 烃基、羟基- C_1 - C_4 烃基、 C_1 - C_4 烃氧基- C_1 - C_4 烃基、芳氧基- C_1 - C_4 烃基、氨基- C_1 - C_4 烃基、 C_1 - C_4 烃硫基- C_1 - C_4 烃基、 C_1 - C_4 烃基磺酰基- C_1 - C_4 烃基、氨基磺酰氨基- C_1 - C_4 烃基、氨基碳酰氨基- C_1 - C_4 烃基、 C_1 - C_4 烃基碳酰氨基- C_1 - C_4 烃基、芳基- C_1 - C_4 烃基、杂芳基- C_1 - C_4 烃基和苄氧基- C_1 - C_4 烃基，但 R^6 和 R^7 仅有一个不是氨基或 C_1 - C_4 烃基；或

20 R^6 和 R^7 与其结合的所示碳原子一起形成杂环，其中该杂原子是氧、硫或氮，当该杂原子是硫时任选由一或二个氧原子取代，当该杂原子是氮时被 R^5 取代，其中 R^5 选自氨基、 C_1 - C_4 烃基、 C_3 - C_6 环烃基、 C_1 - C_4 羰基烃基以及磺酰基 C_1 - C_4 烃基；

R^2 、 R^3 、 R^6 和 R^7 仅有一个不是氨基或 C_1 - C_4 烃基，或者其形成部分的所示杂环结构。

25 29. 根据权利要求 28 的方法，其中 R^1 是 5-或 6-元的单环的环烃基、杂环基、芳基或杂芳基的取代基，其本身当为 6-元环时在其的 4-位以及当为 5-元环时在其 3-位或 4-位可被取代基 R^4 取代， R^4 选自：另一单环芳基或杂芳基、 C_3 - C_{14} 烃基、 C_2 - C_{14} 烃氧基、苄氧基、硫代

苯氧基、苯胺基、4-硫代吡啶基、苯偶氮基、苯脲基、烟酰胺基、异烟酰胺基、吡啶酰胺基和苯甲酰胺基。

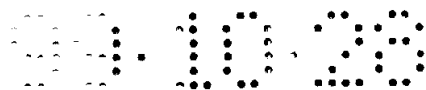
5 30. 根据权利要求 28 的方法，其中所述 R^1 取代基是 PhR^4 ，而 Ph 是在 4-位上由 R^4 取代的苯基，该 R^4 是苯基、苯氧基、苯胺基、硫代苯氧基、苯偶氮基、苯甲酰胺基、烟酰胺基、异烟酰胺基、吡啶酰胺基或苯脲基。

10 31. 根据权利要求 28 的方法，其中 R^1 取代基是 PhR^4 ，而 Ph 是在 4-位上由 R^4 取代的苯基，该 R^4 是苯基、苯氧基、苯胺基、硫代苯氧基、苯偶氮基、苯甲酰胺基、烟酰胺基、异烟酰胺基、吡啶酰胺基或苯脲基，其中在这些基团的间位或对位或这两个位置被选自：卤素、 C_1 - C_9 烃氧基、 C_1 - C_{10} 烃基、二- C_1 - C_9 烃基氨基、羧基 C_1 - C_8 烃基、 C_1 - C_4 烃氧基羰基 C_1 - C_4 烃基、 C_1 - C_4 烃氧基羰基 C_1 - C_4 烃基和甲酰胺基 C_1 - C_8 烃基的取代基取代，或在间位和对位上由两个甲基或由一个亚甲二氧基取代。

15 32. 根据权利要求 28 的方法，其中该 R^1 取代基的长度大于辛基的长度并小于十八烷基的长度。

33. 根据权利要求 28 的方法，其中该 R^4 是未取代的苯氧基或硫代苯氧基。

34. 根据权利要求 28 的方法，其中将该化合物分多次给药。



说明书

N-羟基 4-磺酰基丁酰胺化合物

5 技术领域

本发明涉及蛋白酶抑制剂，更具体地讲涉及尤其能抑制基质金属蛋白酶活性的 N-羟基磺酰基丁酰胺(异羟肟酸)化合物、这些抑制剂的组合物、合成这些化合物的中间体、制备这些化合物的方法以及治疗与病理基质金属蛋白酶活性有关的病理症状的方法。

10

发明背景

结缔组织、胞外基质成分和基膜是所有哺乳动物需要的组分。这些组分是为生物系统(包括人和其它哺乳动物)提供刚性、分化、附着以及某些情况下弹性的生物物质。结缔组织组分包括，如胶原蛋白、弹性蛋白、蛋白聚糖、纤连蛋白和层粘连蛋白。这些生化物质构成或者是许多结构如皮肤、骨骼、牙齿、腱、软骨、基膜、血管、角膜和玻璃体液的组分。

15

在正常条件下，结缔组织更新和/或修复过程是受控的并处于平衡状态。任何原因失去这种平衡都与各种疾病状态有关。对导致失去平衡的酶的抑制为这些组织分解提供了控制机理，因此提供了治疗这些疾病的方法。

20

结缔组织或结缔组织组分的降解是通过由滞留组织细胞和/或侵入炎症或肿瘤细胞释放的蛋白酶的作用实现的。该功能涉及的主要酶的类别是锌金属蛋白酶(金属蛋白酶即 MMPs)。

25

可将金属蛋白酶分为具有几种不同常用名称的成员组成的几类。实例为：胶原酶 I (MMP-1，成纤维细胞胶原酶；EC 3.4.24.3)；胶原酶 II (MMP-8，嗜中性粒细胞胶原酶；EC 3.4.24.34)；胶原酶 III (MMP-13)；溶基质素 1 (MMP-3；EC 3.4.24.17)、溶基质素 2 (MMP-10；

EC 3.4.24.22)、蛋白聚糖酶、matrilysin (MMP-7)、明胶酶 A (MMP-2, 72kDa 明胶酶, 基膜胶原酶; EC 3.4.24.24)、明胶酶 B (MMP-9, 92kDa 明胶酶; EC 3.4.24.35)、溶基质素 3 (MMP-11)、金属弹性蛋白酶 (MMP-12, HME, 人体巨噬细胞弹性蛋白酶)和膜 MMP (MMP-14)。

5 MMP 是代表术语基质金属蛋白酶的缩写或简称, 与其相连的数字提供在特定 MMP 组成员之间的区别。

金属蛋白酶引起的结缔组织非控制性的分解是许多病理症状的特征。实例包括: 类风湿性关节炎、骨关节炎、脓毒性关节炎; 角膜、表皮或胃溃疡; 肿瘤转移、侵入或血管发生; 牙周病; 蛋白尿; Alzheimer 氏病; 多发性硬化; 冠脉血栓形成和骨疾病。它也能产生缺损损伤修复过程。它能产生导致弱修复、粘连和疤痕的非正常的愈合伤口。这后者的缺陷如手术后粘连可导致破相和/或永久性残疾。

基质金属蛋白酶也与肿瘤坏死因子(TNF)的生物合成有关, 对 TNF 以及相关化合物的产生或作用的抑制是重要的临床疾病的治疗机理。例如, TNF- α 是目前认为最初产生 28 kD 有关细胞分子的细胞因子。它在体外和体内以活性的、能介导大量有害作用的 17 kD 形式被释放出。例如 TNF 可引起以下疾病和/或对这些疾病产生影响: 炎症、类风湿性关节炎、自身免疫疾病、多发性硬化、移植排斥、纤维变性疾病、癌症、感染性疾病、疟疾、分枝杆菌感染、脑膜炎、发热、牛皮癣、心血管/肺部影响如局部缺血后再灌损伤、充血性心力衰竭、出血、凝固、含氧量高的肺泡损伤、辐射损伤和急性相位反应, 如那些遭受感染和脓毒症以及休克如败血性休克和血流性休克中的反应。活性 TNF 的慢性释放可引起恶病质和厌食。TNF 是致死因子。

TNF- α 转化酶是涉及形成活性 TNF- α 的金属蛋白酶。抑制 TNF- α 转化酶可抑制活性 TNF- α 的生成。在 WIPO 国际公布号 WO 94/24140、WO 94/02466 和 WO 97/20824 中已公开了能抑制两种 MMPs 活性的化合物。其中还需要有效的 MMP 和 TNF- α 转化酶抑制剂。

已发现能抑制 MMPs 如胶原酶、溶基质素和明胶酶的化合物能够抑制 TNF 的释放(Gearing 等, Nature 376, 555-557 (1994), McGeehan 等, Nature 376, 558-561 (1994))。

MMPs 还与哺乳动物的其它生化过程有关。包括控制排卵、产后子宫复旧、可能性移植、APP(β -淀粉状前体蛋白)断裂成淀粉状蛋白斑以及 α_1 -蛋白酶抑制剂(α_1 -PI)的灭活。抑制这些金属蛋白酶可控制生育力并能治疗或预防 Alzheimer 氏病。另外, 增加和保持内源性的或所服用的丝氨酸蛋白酶抑制剂药物或生化试剂如 α_1 -PI 的水平能治疗或预防疾病, 如肺气肿、肺病、炎症疾病和老年病如皮肤或器官伸缩及弹性的丧失。

在其它情况下, 选择性抑制 MMPs 也合乎要求。治疗癌症和/或抑制转移和/或抑制血管发生是该疾病治疗途径的实例, 在其中所要抑制的相对最重要的酶是选择性抑制溶基质素(MMP-3)、明胶酶(MMP-2)、明胶酶 B (MMP-9)或胶原酶 III (MMP-13), 尤其是当与胶原酶 I (MMP-1)相比较时。不抑制明胶酶 I 的药物具有较高的治疗作用。骨关节炎, 即另一种流行病其中认为在发炎关节中软骨的降解至少部分原因是由细胞如受激的 chondrocytes 释放 MMP-13 引起的, 其最好通过给予其中作用模式之一是抑制 MMP-13 的药物进行治疗。见, 如, Mitchell 等, J. Clin. Invest., 97:761-768 (1996)和 Reboul 等, J. Clin. Invest., 97:2011-2019 (1996)。

金属蛋白酶抑制剂是熟知的。实例包括天然生化试剂如金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP)、 α_2 -巨球蛋白和它们的类似物或衍生物。它们是能与金属蛋白酶形成失活复合物的高分子量的蛋白分子。许多能抑制金属蛋白酶的较小肽样化合物已被公开。在体外和体内, 巯基酰胺肽基衍生物已呈现 ACE 抑制作用。血管紧张素转化酶(ACE)辅助形成血管紧张素 II, 即哺乳动物中的一种有效的升压物质, 因此, 抑制此酶可引起血压降低。

基于含有巯基的酰胺或肽基酰胺的金属蛋白酶(MMP)抑制剂是

众所周知的，如在 WO 95/12389、WO 96/11209 和 U.S. 4,595,700 中所述。含有异羟肟酸酯基的 MMP 抑制剂在许多公开的专利申请中被介绍，如 WO 95/29892、WO 97/24117、WO 97/49679 和 EP 0 780 386 中公开碳主链的化合物，而 WO 90/05719、WO 93/20047、WO 95/09841 和 WO 96/06074 中公开具有肽基主链或拟肽主链的异羟肟酸酯，如文章见 Schwartz 等，*Progr. Med. Chem.*, 29:271-334 (1992) 和 Rasmussen 等，*Pharmacol. Ther.*, 75(1): 69-75 (1997) 以及 Denis 等，*Invest. New Drugs*, 15(3): 175-185 (1997)。

与这些所知 MMP 抑制剂有关的一个可能的问题是：这些化合物通常对每种 MMP 酶都显示出相同或类似的抑制作用。例如，据报道拟肽异羟肟酸酯如 batimastat 对每种 MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-7 和 MMP-9 呈现的 IC_{50} 值约为 1-20 纳摩尔(nM)。而另一种拟肽异羟肟酸酯 marimastat 是与 batimastat 极为相似的酶抑制谱的广谱 MMP 抑制剂，只是 marimastat 对 MMP-3 的 IC_{50} 值为 230 nM。Rasmussen 等，*Pharmacol. Ther.*, 75(1): 69-75 (1997)。

从用 marimastat 对患有晚期、发展迅速、难于治疗的实体瘤癌症(结肠直肠、胰腺、卵巢、前列腺)患者的 I/II 期研究数据的 meta 分析表明：当用作生理活性替代标记物的癌症特定抗原升高时有关的剂量降低。虽然 marimastat 通过这些标记物呈现出某些效能，但也呈现出毒副作用。在那些临床试验中，marimastat 的最常见的有关药物的毒性是肌与骨骼的疼痛和强直，通常从手的小关节开始，扩散到臂和肩。1-3 周短时间停药后剂量降低可继续治疗。Rasmussen 等，*Pharmacol. Ther.*, 75(1): 69-75 (1997)。现认为缺乏 MMPs 之间抑制作用专一性可能是那种副作用的原因。

考虑到异羟肟酸酯 MMP 抑制剂化合物在治疗几种疾病上的重要性以及在临床试验中目前这两种较有效的药物所呈现的缺乏酶的专一性，如果发现较大的酶的专一性的异羟肟酸酯将是非常有益的。如果该异羟肟酸酯抑制剂对与某些病理症状有关的一种或多种 MMP-

2、MMP-9 或 MMP-13 呈现出较强的抑制活性，而同时对相对普遍存在且又与病理症状无关的酶 MMP-1 呈现出有限的抑制作用，这将是特别理想的情况。以下说明能呈现那些所需要活性的一类异羟肟酸酯(hydroxamate) MMP 抑制剂。

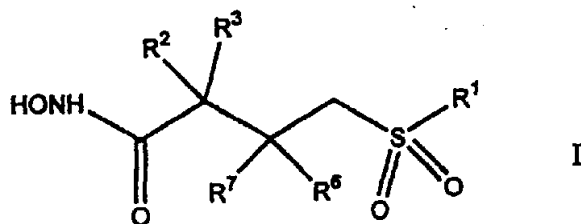
5

发明概述

本发明涉及一类分子，其连同其它性质一起抑制基质金属蛋白酶(MMP)活性，特别是抑制一种或多种 MMP-2、MMP-9 或 MMP-13 的活性，而一般对 MMP-1 呈现出极小的活性。本发明还涉及制备所设想的化合物的方法以及治疗具有与病理基质金属蛋白酶活性有关症状的哺乳动物的方法。

10

简单地说，本发明的一个实施方案涉及起基质金属蛋白酶抑制剂作用的 N-羟基磺酰基丁酰胺(异羟肟酸)化合物。该化合物结构由式 I 表示。



15

其中

R^1 是含有直接与所示 SO_2 -基团键合的 5-或 6-元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的取代基，其具有的长度约大于全伸展的己基的长度而约小于全伸展的二十烷基的长度，该 R^1 定义为三维体积，当围绕通过与 SO_2 -键合的 1-位和 6-元环基的 4-位的轴或者围绕通过与 SO_2 -键合的 1-位和 5-元环基的 3,4-键中心的轴旋转时，其横穿旋转轴方向的最宽尺寸与大约一个咪唑基环至两个苯基环尺寸相当；

20

R^2 和 R^3 独立选自：氢基、 C_1 - C_4 烷基、杂芳基- C_1 - C_4 烷基、芳基- C_1 - C_4 烷基、羟基- C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基、芳氧基- C_1 - C_4 烷基、氨基- C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷基磺基- C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷基磺酰

25

基- C_1-C_4 烃基、氨基磺酰氨基- C_1-C_4 烃基、氨基碳酰氨基- C_1-C_4 烃基、 C_1-C_4 烃基碳酰氨基- C_1-C_4 烃基、芳基- C_1-C_4 烃基、杂芳基- C_1-C_4 烃基和苄氧基- C_1-C_4 烃基，但 R^2 和 R^3 仅有一个不是氢基或 C_1-C_4 烃基；
或

5 R^2 和 R^3 与其结合的所示碳原子一起形成杂环，其中该杂原子是氧、硫或氮，当该杂原子是硫时任选由一或二个氧原子取代，当该杂原子是氮时被 R^5 取代，其中 R^5 选自氢基、 C_1-C_4 烃基、 C_3-C_6 环烃基、 C_1-C_4 羰基烃基以及磺酰基 C_1-C_4 烃基；和

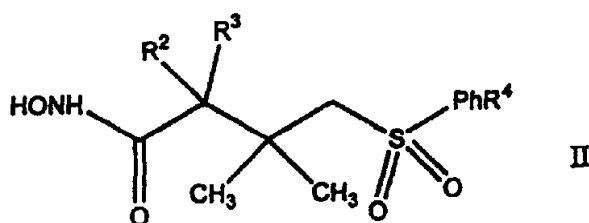
10 R^6 和 R^7 独立选自：氢基、 C_1-C_4 烃基、杂芳基- C_1-C_4 烃基、芳基- C_1-C_4 烃基、羟基- C_1-C_4 烃基、 C_1-C_4 烃氧基- C_1-C_4 烃基、芳氧基- C_1-C_4 烃基、氨基- C_1-C_4 烃基、 C_1-C_4 烃硫基- C_1-C_4 烃基、 C_1-C_4 烃基磺酰基- C_1-C_4 烃基、氨基磺酰氨基- C_1-C_4 烃基、氨基碳酰氨基- C_1-C_4 烃基、 C_1-C_4 烃基碳酰氨基- C_1-C_4 烃基、芳基- C_1-C_4 烃基、杂芳基- C_1-C_4 烃基和苄氧基- C_1-C_4 烃基，但 R^6 和 R^7 仅有一个不是氢基或 C_1-C_4 烃基；
15 或

R^6 和 R^7 与其结合的所示碳原子一起形成杂环，其中该杂原子是氧、硫或氮，当该杂原子是硫时任选由一或二个氧原子取代，当该杂原子是氮时被 R^5 取代，其中 R^5 选自氢基、 C_1-C_4 烃基、 C_3-C_6 环烃基、 C_1-C_4 羰基烃基以及磺酰基 C_1-C_4 烃基；

20 R^2 、 R^3 、 R^6 和 R^7 仅有一个不是氢基、 C_1-C_4 烃基，或者其形成部分的所示杂环结构。

在优选的实施方案中， R^2 选自：氢基、 C_1-C_4 烃基、N-哌啶基、N-哌嗪基、N-(C_1-C_4 烃基)哌嗪基、N-吡咯烷基、N-吗啉基和-Y-Z 基，其中-Y 是-O 或-NR¹¹，其中 R^{11} 是氢基或 C_1-C_4 烃基，-Z 选自氢基、
25 C_1-C_4 烃基、苯甲酰基、(2-吡啶基)甲基、(3-吡啶基)甲基或(4-吡啶基)甲基、2-(吗啉基)乙基、2-(哌啶基)乙基、2-(哌嗪基)乙基、2-(N-甲基哌嗪基)乙基、2-(硫代吗啉基)乙基、2-(硫代吗啉基砜)乙基、2-(琥珀酰亚胺基)乙基、2-(乙内酰脲基)、2-(3-甲基乙内酰脲基)乙基、2-(N-

5 C_1-C_4 烃基氨基)乙基、2-[N,N-二(C_1-C_4 烃基)氨基]乙基、羧基 C_1-C_4 烃基、哌啶基、2-、3-或 4-吡啶基、磺酰氨基、 C_1-C_4 烃基磺酰基、 C_1-C_4 烃基磷酰基和 $C(O)-W$ ，其中 $-W$ 选自氢基、 C_1-C_4 烃基、 C_1-C_4 烃氧基 $-CHR^{12}NH_2$ 其中 R^{12} 是 D 或 L 氨基酸侧链、苄氧基、苄氨基和氨基，或 R^2 和 R^3 一起形成一个杂环，而 R^6 和 R^7 都是氢基或甲基。在其一个实施方案中，所期望的化合物结构由式 II 表示：



其中

10 Ph 是直接与所示 SO_2 -基团键合的苯基，该苯基本身的 4-位由取代基 R^4 取代， R^4 选自另一单环芳基或杂芳基、 C_3-C_{14} 烃基、 C_2-C_{14} 烃氧基、苄氧基、硫代苄氧基、4-硫代吡啶基、苄偶氨基、苄脒基、烟酰胺基、异烟酰胺基、吡啶酰胺基、苄胺基和苄甲酰胺基；

15 R^2 选自：氢基、 C_1-C_4 烃基、N-哌啶基、N-哌嗪基、N-(C_1-C_4 烃基)哌嗪基、N-吡咯烷基、N-吗啉基和 $-Y-Z$ 基，其中 $-Y$ 是 $-O$ 或 $-NR^{11}$ ，其中 R^{11} 是氢基或 C_1-C_4 烃基， $-Z$ 选自氢基、 C_1-C_4 烃基、苄甲酰基、(2-吡啶基)甲基、(3-吡啶基)甲基或(4-吡啶基)甲基、2-(吗啉基)乙基、2-(哌啶基)乙基、2-(哌嗪基)乙基、2-(N-甲基哌嗪基)乙基、2-(硫代吗啉基)乙基、2-(硫代吗啉基砜)乙基、2-(琥珀酰亚胺基)乙基、2-(乙内酰脲基)、2-(3-甲基乙内酰脲基)乙基、2-(N- C_1-C_4 烃基氨基)乙基、2-[N,N-二(C_1-C_4 烃基)氨基]乙基、羧基 C_1-C_4 烃基、哌啶基、2-、3-或 4-吡啶基、磺酰氨基、 C_1-C_4 烃基磺酰基、 C_1-C_4 烃基磷酰基和 $C(O)-W$ ，其中 $-W$ 选自氢基、 C_1-C_4 烃基、 C_1-C_4 烃氧基 $-CHR^{12}NH_2$ 其中 R^{12} 是 D 或 L 氨基酸侧链、苄氧基、苄氨基和氨基；

20

R^3 为氢基或 C_1-C_4 烃基；或

R^2 和 R^3 与其结合的所示碳原子一起形成 6-元杂环，其中该杂原子是氧、硫或氮，当该杂原子是硫时任选由一或二个氧原子取代，当该杂原子是氮时被 R^5 取代，其中 R^5 选自氢基、 C_1-C_4 烃基、 C_3-C_6 环烃基、 C_1-C_4 羰基烃基以及磺酰基 C_1-C_4 烃基。

也设计了治疗具有与病理基质金属蛋白酶活性有关症状的宿主哺乳动物的方法。该方法包括给予具有这种症状的哺乳动物宿主抑制酶有效量的以上所述的化合物。特别设计应用重复给药方式。

本发明的一些好处和优点是作为基质金属蛋白酶活性有效抑制剂的化合物和组合物的保证，并且也是能有效抑制与金属蛋白酶有关的疾病和失调(包括结缔组织非控制性分解)的化合物和组合物的保证。

更具体地讲，本发明的好处能保证化合物和组合物有效地抑制金属蛋白酶，特别是与病理症状有关的 MMP-13 和/或 MMP-2，，如类风湿性关节炎、骨关节炎、脓毒性关节炎、角膜、表皮或胃溃疡、肿瘤转移、侵入或血管发生、牙周病、蛋白尿、Alzheimer 氏病、冠脉血栓形成、多发性硬化和骨疾病。

本发明的优点是制备该组合物方法的保证。另一优点是治疗与异常基质金属蛋白酶活性有关的病理症状方法的保证。

本发明另一优点保证化合物、组合物和方法能通过选择性抑制与上述病理症状有关的金属蛋白酶如 MMP-13 和 MMP-2 而有效治疗这些病理症状，并带有极小的由于抑制其它蛋白酶如 MMP-1 而引起的副作用，MMP-1 的活性是正常机体功能所必要或要求的。

技术熟练的人员从以下的说明中能明显地了解本发明的其它益处和优点。

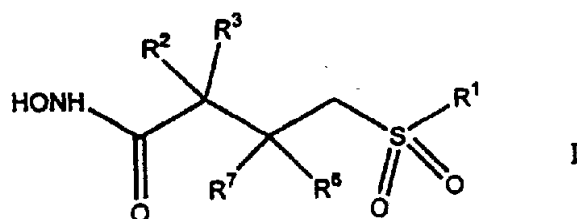
最佳实施方案详述

根据本发明已发现某些 N-羟基磺酰基丁酰胺(异羟肟酸)化合

物，在此也称作磺酰基丁异羟肟酸酯化合物，对抑制认为与结缔组织的非控制性或病理分解有关的基质金属蛋白酶(“MMP”)特别有效。尤其是已发现这当中某些磺酰基丁异羟肟酸酯化合物能有效地抑制胶原酶 III(MMP-13)和明胶酶 A(MMP-2)，这些酶如果以异常数量或浓度存在或产生时将具有特别破坏力，因此呈现出病理活性。

另外，已发现许多这类的磺酰基丁异羟肟酸酯化合物能选择性抑制与疾病症状有关的 MMPs，而不过度抑制对正常机体功能(如组织更新及修复)必需的其它胶原酶。更具体地讲，已发现特别优选的该磺酰基丁异羟肟酸酯化合物抑制 MMP-13 和/或 MMP-2 特别有活性，而对 MMP-1 具有有限的或极小的影响。该论点在其后将详细讨论，并在其后的抑制表中说明。

本发明一个实施方案的目标涉及起基质金属蛋白酶酶抑制剂作用的磺酰基丁异羟肟酸酯化合物。该化合物结构由式 I 表示：



其中

R^1 是含有直接与所示 SO_2 -基团键合的 5-或 6-元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的取代基，其具有的长度相当于约大于全伸展的己基的长度而约小于全伸展的二十烷基的长度。另外， R^1 定义为三维体积，当围绕通过与 SO_2 -键合的 1-位和 6-元环基的 4-位的轴或者围绕通过与 SO_2 -键合的 1-位和 5-元环基的 3,4-键中心的轴旋转时，其横穿旋转轴方向的最宽尺寸与大约一个咪唑基环至两个苯基环尺寸相当；

R^2 和 R^3 独立选自：氢基、 C_1 - C_4 烷基、杂芳基- C_1 - C_4 烷基、芳基- C_1 - C_4 烷基、羟基- C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基、芳氧基- C_1 - C_4 烷基、氨基- C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷基硫基- C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷基磺酰

基- C_1-C_4 烃基、氨基磺酰氨基- C_1-C_4 烃基、氨基碳酰氨基- C_1-C_4 烃基、 C_1-C_4 烃基碳酰氨基- C_1-C_4 烃基、芳基- C_1-C_4 烃基、杂芳基- C_1-C_4 烃基和苄氧基- C_1-C_4 烃基，但 R^2 和 R^3 仅有一个不是氢基或 C_1-C_4 烃基；
或

5 R^2 和 R^3 与其结合的所示碳原子一起形成杂环，其中该杂原子是氧、硫或氮，当该杂原子是硫时任选由一或二个氧原子取代，当该杂原子是氮时被 R^5 取代，其中 R^5 选自氢基、 C_1-C_4 烃基、 C_3-C_6 环烃基、 C_1-C_4 羰基烃基以及磺酰基 C_1-C_4 烃基；和

10 R^6 和 R^7 独立选自：氢基、 C_1-C_4 烃基、杂芳基- C_1-C_4 烃基、芳基- C_1-C_4 烃基、羟基- C_1-C_4 烃基、 C_1-C_4 烃氧基- C_1-C_4 烃基、芳氧基- C_1-C_4 烃基、氨基- C_1-C_4 烃基、 C_1-C_4 烃硫基- C_1-C_4 烃基、 C_1-C_4 烃基磺酰基- C_1-C_4 烃基、氨基磺酰氨基- C_1-C_4 烃基、氨基碳酰氨基- C_1-C_4 烃基、 C_1-C_4 烃基碳酰氨基- C_1-C_4 烃基、芳基- C_1-C_4 烃基、杂芳基- C_1-C_4 烃基和苄氧基- C_1-C_4 烃基，但 R^6 和 R^7 仅有一个不是氢基或 C_1-C_4 烃基；
15 或

R^6 和 R^7 与其结合的所示碳原子一起形成杂环，其中该杂原子是氧、硫或氮，当该杂原子是硫时任选由一或二个氧原子取代，当该杂原子是氮时被 R^5 取代，其中 R^5 选自氢基、 C_1-C_4 烃基、 C_3-C_6 环烃基、 C_1-C_4 羰基烃基以及磺酰基 C_1-C_4 烃基；

20 R^2 、 R^3 、 R^6 和 R^7 仅有一个不是氢基、 C_1-C_4 烃基，或者其形成部分的所示杂环结构。

如上所述， R^1 取代基含有直接与所示 SO_2 -基团键合的 5-或 6-元环烃基、杂环基、芳基或杂芳基。 R^1 取代基也具有长度、宽度和取代要求，这将在以下详细讨论。但此处应说明的是，单环或稠环环
25 烃基、杂环基、芳基或杂芳基本身的长度不足以满足该长度要求。因此，该环烃基、杂环基、芳基或杂芳基本身必须被取代。

构成部分 R^1 取代基并且本身被取代的此处所讨论的示例性的 5-或 6-元环烃基、杂环基、芳基或杂芳基包括苯基、2-、3-或 4-吡啶基、

2-萘基、2-吡嗪基、2-或 5-嘧啶基、2-或 3-苯并(b)噻吩基、8-嘌呤基、2-或 3-呋喃基、2-或 3-吡咯基、2-咪唑基、环戊基、环己基、2-或 3-哌啶基、2-或 3-吗啉基、2-或 3-四氢吡喃基、2-咪唑烷基、2-或 3-吡唑烷基等。特别优选苯基，并在此说明性应用。

5 当沿着其原子最长链分析时，包括其自身取代基(当存在时)的 R^1 取代基具有的总长度相当于大于全伸展的饱和的六个碳原子链的长度(己基)；即全伸展的庚基链或更长，小于全伸展的饱和的 20 个碳原子链的长度(二十烷基)。该长度优选相当于全伸展饱和的约 8-18 个碳原子的链，虽然在环结构或取代基上可以存在更多的原子。该长度要求在以下进一步讨论。

10 更一般地考虑，并排除其组成的特殊部分， R^1 取代基具有的长度相当于全伸展的庚基或更长基团的长度。该 R^1 取代基还具有小于全伸展的二十烷基的长度。也就是说， R^1 是具有长于饱和六个碳原子链并短于饱和二十个碳原子链的长度的取代基，更优选大于辛基而小于十六烷基的长度。沿着该基团中最长的线性原子链测定该基团链的长度，在需要时按照环的骨架原子测定。为易于计算将链上的每个原子，如碳、氧或氮，都假定为碳原子。

15 可以通过使用所需的公布的键角、键长及原子半径画出及测量链，或者通过使用其键角、键长及原子半径与所接受及公布值相适合的商业上提供的元件构建模型来很容易地测定这些长度。虽然以上所提的测定方法是优选的，但也可按此处所述，通过假设所有的原子都具有饱和碳原子的键长，所有非饱和和芳香键具有与饱和键相同的键长，并且非饱和的键角与饱和键的键角相同来不太准确地测定取代基长度。例如，使用所设想的测定方法，4-苯基或 4-吡啶基具有一个 4 碳链的长度，丙氧基也如此，而联苯基具有一个约 8 碳链的长度。

25 另外，当 R^1 取代基围绕通过与 SO_2 -键合的 1-位和 6-元环基的 4-位的轴或者围绕通过与 SO_2 -键合的 1-位和 5-元环基的 3,4-键的轴旋

转时, R^1 取代基确定了三维体积, 其横穿旋转轴方向的最大宽度尺寸与约一个呋喃基环宽度至两个苯基环宽度相当。

当利用该宽度或体积标准时, 稠合环系(如萘基或嘌呤基)被认为是适当位置被取代的 6-或 5-元环, 从如上定义的被确定为 1-位的 SO_2 -键开始编号。因此, 当用以上旋转宽度标准测定宽度时, 2-萘基取代基或 8-嘌呤取代基是适当尺寸的 R^1 取代基。另一方面, 1-萘基或 7-或 9-嘌呤基旋转太大并被排除在外。

由于这些长度和宽度的要求的结果, R^1 取代基特别优选如 4-(苯基)苯基[联苯基]、4-(4'-甲氧基苯基)苯基、4-(苯氧基)苯基、4-(噻吩基)苯基[4-(苯硫基)苯基]、4-(苯偶氮基)苯基 4-(苯脒基)苯基、4-(苯胺基)苯基、4-(烟酰胺基)苯基、4-(异烟酰胺基)苯基、4-(吡啶酰胺基)苯基和 4-(苯甲酰胺基)苯基。最优选具有 4-(苯氧基)苯基和 4-(噻吩基)苯基的 R^1 取代基。

与 SO_2 -键合的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基是本身由另一取代基 R^4 取代的 5-或 6-元单环。该与 SO_2 -键合的单环环烷基、杂环基、芳基或杂芳基当为 6-元环时在其 4-位, 当为 5-元环时在其 3-位上被 R^4 取代。该与 R^4 键合的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基优选为苯基, 因此 R^1 优选是 PhR^4 , 其中 R^4 与 SO_2 -键合的苯基(Ph)的 4-位上结合, 并且 R^4 本身可任选被取代, 如下讨论。与 SO_2 -键合的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的 2-位取代对 MMP 酶的抑制作用极大地减弱, 不在所设计的化合物之列。

所设计的 R^4 取代基可以是单环烷基、杂环基、芳基或杂芳基或是另外具有 3 至约 14 个碳原子链长的取代基, 如烷基或烯氧基[如 C_3 - C_{14} 烷基或 O - C_2 - C_{14} 烷基]、苯基、苯氧基[- OC_6H_5]、硫代苯氧基[苯硫基; - SC_6H_5]、苯胺基[- NHC_6H_5]、苯偶氮基[- $N_2C_6H_5$]、苯脒基[苯胺甲酰胺基; - $NHC(O)NH-C_6H_5$]、苯甲酰胺基[- $NHC(O)C_6H_5$]、烟酰胺基[3- $NHC(O)C_5H_4N$]、异烟酰胺基[4- $NHC(O)C_5H_4N$]或吡啶酰胺基[2- $NHC(O)C_5H_4N$]。结合以前讨论的 R^1 所示, 最优选的 R^4 取代基是

本身优选无取代基的苯氧基和硫代苯氧基。另外所设计的 R^4 取代基包括杂环基、杂环烃基、芳烃基、芳基杂环烃基、杂芳基烃基、杂芳基杂环烃基、芳烃氧基烃基、芳氧基烃基、烃酰基烃基、芳烃酰基烃基、芳羰基烃基、芳基偶氮芳基、芳基肼基芳基、烃基硫代烃基、烃基硫代芳基、芳基硫代烃基、杂芳基硫代烃基、烃基硫代芳基烃基、芳基烃基硫代烃基、芳基烃基硫代芳基、芳烃基氨基、杂芳基烃基氨基和杂芳硫基。

所设计的 R^4 取代基本身也可以在六元环的间位或对位或在此两个位置由一或多个取代基所取代，该取代基可具有单个原子或是包含高达 10 个原子(除氢外)的最长链。取代基的实例包括卤素、烃基、烃氧基、硝基、氰基、全氟烃基、三氟甲基烃基、羟基、巯基、羟基羰基、芳氧基、芳硫基、芳基氨基、芳烃基、芳基、杂芳氧基、杂芳硫基、杂芳基氨基、杂芳基烃基、烃氧基羰基烃基、杂环氧基、羟基羰基烃基、杂环硫基、杂环氨基、环烃基氧基、环烃基硫基、环烃基氨基、杂芳基烃氧基、杂芳基烃硫基、杂芳基烃基氨基、芳烃氧基、芳烃硫基、芳烃基氨基、杂环、杂芳基、羟基羰基烃氧基、烷氧基羰基烷氧基、烃酰基、芳基羰基、芳基烃酰基、烃酰氧基、芳基烃酰氧基、羟基烃基、羟基烃氧基、烃基硫基、烃氧基烃基硫基、烃氧基羰基、羟基羰基烃氧基、烃氧基羰基烃基、烃基羟基羰基烃硫基、烃氧基羰基烃氧基、烃氧基羰基烃硫基、氨基、烃基碳酰氨基、芳基碳酰氨基、环烃基碳酰氨基、杂环烃基碳酰氨基、芳烃基碳酰氨基、杂芳基碳酰氨基、杂芳基烃基碳酰氨基、杂环烃氧基、烃基磺酰氨基、芳基磺酰氨基、芳基烃基磺酰氨基、杂芳基磺酰氨基、杂芳基烃基磺酰氨基、环烃基磺酰氨基、杂环烃基磺酰氨基和 N-单取代或 N,N-二取代的氨基烃基，其中氮上的取代基选自：烃基、芳基、芳基烃基、环烃基、芳烃氧基羰基、烃氧基羰基和烃酰基，或该氮与其相连的两个取代基形成 5-至 8-元杂环或杂芳环基。

因此，最初的研究表明：只要此处所讨论的与 SO_2 -键合的 R^1 取

代基的长度、取代和宽度(旋转的体积)满足要求, R^1 取代基可以有很大变化。

5 特别优选的 SO_2 -键合的 Ph 基团的 R^4 取代基是单环芳基或杂芳基、苯氧基、硫代苯氧基、苯偶氮基、苯脒基、烟酰胺基、异烟酰胺基、吡啶酰胺基、苯胺基或苯甲酰胺基, 它们可以是非取代的或在 6 元环的对位或者在 5 元环的 3-位自身被取代(任选取代)。在此可以使用单原子(如卤素)或者含有一至约十个除氢原子之外的原子链的取代基, 如 C_1-C_{10} 烃基、 C_1-C_9 烃氧基或羧基乙基。

10 特别优选的取代 PhR^4 (特别优选的取代的 R^1)的实例包括联苯基、4-苯氧基苯基、4-硫代苯氧基苯基、4-苯甲酰胺基苯基、4-苯脒基、4-苯胺基苯基、4-烟酰胺基、4-异烟酰胺基和 4-吡啶酰胺基。特别优选的 R^4 包含 6-元芳环并包括苯基、苯氧基、硫代苯氧基、苯偶氮基、苯脒基、苯胺基、烟酰胺基、异烟酰胺基、吡啶酰胺基和苯甲酰胺基。

15 更准确地讲, 特别优选的磺酰基丁异羟肟酸酯化合物具有 R^4 取代基, 其为苯基、苯氧基、硫代苯氧基、苯偶氮基、苯脒基、苯胺基、烟酰胺基、异烟酰胺基、吡啶酰胺基或苯甲酰胺基, R^4 取代基在其自身的间位或对位或这两个位置可任选由选自以下的取代基取代: 卤素、 C_1-C_9 烃氧基($-O-C_1-C_9$ 烃基)、 C_1-C_{10} 烃基、二- C_1-C_9 烃基氨基 $[-N(C_1-C_9 \text{ 烃基})(C_1-C_9 \text{ 烃基})]$ 、羧基 C_1-C_8 烃基(C_1-C_8 烃基- CO_2H)、 C_1-C_4 烃氧基羰基 C_1-C_4 烃基 $[C_1-C_4$ 烃基- $O-(CO)-C_1-C_4$ 烃基]、 C_1-C_4 烃氧基羰基 C_1-C_4 烃基 $[C_1-C_4$ 烃基(CO)- $O-C_1-C_4$ 烃基]和 C_1-C_8 烃基甲酰氨基 $[-NH(CO)-C_1-C_8$ 烃基], 或者在间位和对位上由两个甲基或由一个 C_1-C_2 亚烷基二氧基(如亚甲二氧基)取代。

25 由于所设计的 SO_2 -键合的环烃基、杂环基、芳基或杂芳基本身优选被一 6-元芳环取代, 在此可一起应用两个命名系统来更容易地了解取代基的位置。第一系统采用直接与 SO_2 -基团键合的环的位置序号, 而第二系统采用邻、间或对位表示与结合了 SO_2 -的环烃基、

杂环基、芳基或杂芳基所键合的 6-元环的一或多个取代基的位置。当 R^4 取代基不是 6-元环时，取代基的位置从所连的芳环或杂芳环的位置编号。正式的化学命名用于命名具体的化合物。

5 因此，以上所讨论的 SO_2 -键合的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的 1-位是 SO_2 -与环结合的位置。与在杂环命名中所用的正式的环境命名位置相比，在此讨论的环的 4-和 3-位从 SO_2 -键结合的取代基处开始编号。

10 R^2 和 R^3 独立选自：氢基、 C_1 - C_4 烷基、杂芳基- C_1 - C_4 烷基、芳基- C_1 - C_4 烷基、羟基- C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基、芳氧基- C_1 - C_4 烷基、氨基- C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷基硫基- C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷基磺酰基- C_1 - C_4 烷基、氨基磺酰氨基- C_1 - C_4 烷基、氨基磺酰氨基- C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷基磺酰氨基- C_1 - C_4 烷基、芳基- C_1 - C_4 烷基、杂芳基- C_1 - C_4 烷基和苄氧基- C_1 - C_4 烷基，但 R^2 和 R^3 仅有一个不是氢基或 C_1 - C_4 烷基，氢基是优选的取代基。

15 另外， R^2 和 R^3 与其结合的所示碳原子一起形成杂环，优选六元环，其中该杂原子是氧、硫或氮。当该杂原子是硫时任选由一或二个氧原子取代，当该杂原子是氮时被 R^5 取代，其中 R^5 选自氢基、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_4 烷基以及磺酰基 C_1 - C_4 烷基。

20 R^6 和 R^7 独立选自：氢基、 C_1 - C_4 烷基、杂芳基- C_1 - C_4 烷基、芳基- C_1 - C_4 烷基、羟基- C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基、芳氧基- C_1 - C_4 烷基、氨基- C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷基硫基- C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷基磺酰基- C_1 - C_4 烷基、氨基磺酰氨基- C_1 - C_4 烷基、氨基磺酰氨基- C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷基磺酰氨基- C_1 - C_4 烷基、芳基- C_1 - C_4 烷基、杂芳基- C_1 - C_4 烷基和苄氧基- C_1 - C_4 烷基。此外， R^6 和 R^7 仅有一个不是氢基或 C_1 - C_4 烷基，两个取代基优选是氢基或甲基。

25 另外， R^6 和 R^7 与其结合的所示碳原子一起形成杂环，其中该杂原子是氧、硫或氮。当该杂原子是硫时任选由一或二个氧原子取代，当该杂原子是氮时被 R^5 取代，其中 R^5 选自氢基、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6

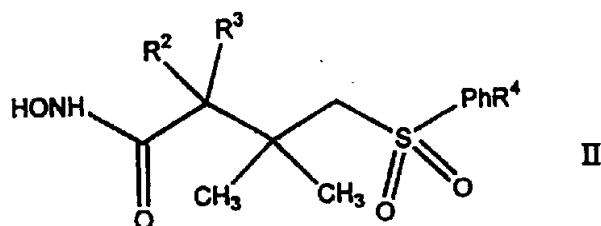
环烃基、 C_1-C_4 烷基烃基以及磺酰基 C_1-C_4 烃基。

优选的 R^6 和 R^7 取代基以及杂环与以上所提的 R^2 和 R^3 的取代基和杂环相同，因此在此不再重复。

5 注意到 R^2 、 R^3 、 R^6 和 R^7 仅有一个不是氢基、 C_1-C_4 烃基，或者其形成部分的所示杂环结构。因此，没有设计在两个相邻的碳原子上存在两个不是氢基或 C_1-C_4 烃基的取代基，也不存在在相邻碳上的两个杂环。

在优选的实施方案中， R^6 和 R^7 优选都是氢基或甲基。

10 在一特别优选的实施方案中，所设计的化合物由式 II 表示其结构，其中优选的 R^2 和 R^3 取代基定义如下，而 R^1 是 PhR^4 ，其中 Ph 是在 4-位上由 R^4 取代基取代的苯基， R^4 定义同上。注意到，仅当 R^1 是 PhR^4 时，优选的 R^2 和 R^3 取代基不必存在，当 R^1 是任意取代基时，它们可存在。



15 在优选的实施方案中， R^2 取代基选自：氢基、 C_1-C_4 烃基、N-哌啶基、N-哌嗪基、N-(C_1-C_4 烃基)哌嗪基、N-吡咯烷基、N-吗啉基和-Y-Z 基，其中-Y 是-O 或-NR¹¹， R^{11} 是氢基或 C_1-C_4 烃基，-Z 选自氢基、 C_1-C_4 烃基、苯甲酰基、(2-吡啶基)甲基、(3-吡啶基)甲基或(4-吡啶基)甲基、2-(吗啉基)乙基、2-(哌啶基)乙基、2-(哌嗪基)乙基、2-(N-甲基哌嗪基)乙基、2-(硫代吗啉基)乙基、2-(硫代吗啉基砷)乙基、2-(琥珀酰亚胺基)乙基、2-(乙内酰脲基)、2-(3-甲基乙内酰脲基)乙基、2-(N- C_1-C_4 烃基氨基)乙基、2-[N,N-二(C_1-C_4 烃基)氨基]乙基、羧基 C_1-C_4 烃基、哌啶基、2-、3-或 4-吡啶基、磺酰氨基、 C_1-C_4 烃基磺酰基、 C_1-C_4 烃基磷酰基和 $C(O)-W$ ，其中-W 选自氢基、 C_1-C_4 烃基、 C_1-C_4

20

烃氧基- $\text{CHR}^{12}\text{NH}_2$ 其中 R^{12} 是 D 或 L 氨基酸侧链、苄氧基、苄氨基和氨基。因此，当 -Y 是 -O 而 -Z 是氢基时， $\text{R}^2(-\text{Y}-\text{Z})$ 是羟基。类似地，当 -Y 是 NH 而 -Z 是氢基时， R^2 是氨基(- NH_2)。

5 氨基酸侧链的实例是那些可以以 D 或 L 构型或其混合物存在的天然存在的 L 氨基酸。37 C.F.R. § 1.822 中列出的所谓修饰及不常用的氨基酸的侧链也在此设计之内，并且那些侧链可以以 D 或 L 构型或其混合物形式存在。

R^3 优选为氢基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烃基。 R^3 更优选为氢基。

10 另外， R^2 和 R^3 与其结合的所示碳原子一起形成六元杂环，其中该杂原子是氧、硫或氮。当该杂原子是硫时任选由一或二个氧原子取代，当该杂原子是氮时被 R^5 取代，其中 R^5 选自 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烃基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烃基如环丙基、环丁基、环戊烯基和环己烯基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 羰基烃基如甲酰基、乙酰基、丙烯酰基和丁酰基、以及磺酰基 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烃基如甲磺酰基、乙磺酰基等。因此， R^2 和 R^3 与其结合的碳原子一起形成 4-四氢噻喃基、其对应的亚砷或砷、4-哌啶基或 4-四氢吡喃基。当其存在时，4-哌啶基可由以上所述的 R^5 取代基 N-取代。

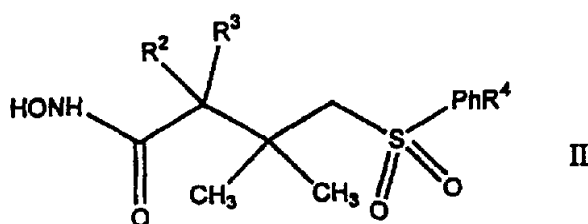
15 当 R^3 作为更优选的氢基时，特别优选的 R^2 包括氨基、羟基、2-、3-和 4-吡啶甲基、N-吡咯烷基甲基和 N-哌啶基。当 R^2 和 R^3 与其结合的碳原子一起形成六元杂环时，该杂原子优选为按以上所述任选取代的氮原子。

20 一般认为与 SO_2 基团结合的 R^1 取代基的长度在所设计的抑制剂化合物对 MMP 酶的总体活性上起作用。因此，具有长度短于庚基如 4-甲氧基苯基的 R^1 取代基的化合物(实施例化合物 6)一般对所有的 MMP 酶呈现出中至弱的抑制活性，而具有长度约为庚基链或更长，如具有约九个碳链长度的 4-苯氧基苯基的 R^1 取代基的化合物(实施例化合物 5)一般对 MMP-13 或 MMP-2 呈现出强至极强的活性，并对 MMP-1 具有选择性。在以后的抑制表中给出了实例的数据，其中可以比较以上两个化合物的活性。

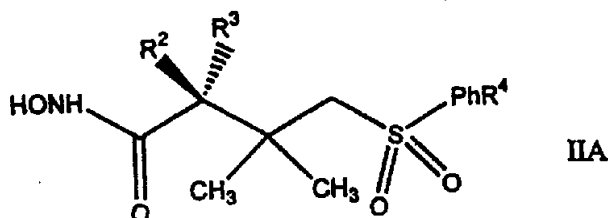
表中的数据还说明具有 R^3 是氢基及含有氮的 R^2 取代基的化合物是 MMP-2 活性的特别有效的抑制剂，同时对 MMP-1 保持极小的活性。

5 由以上所讨论的优选性来看，结构上对应于特定结构式的化合物构成特别优选的实施方案。

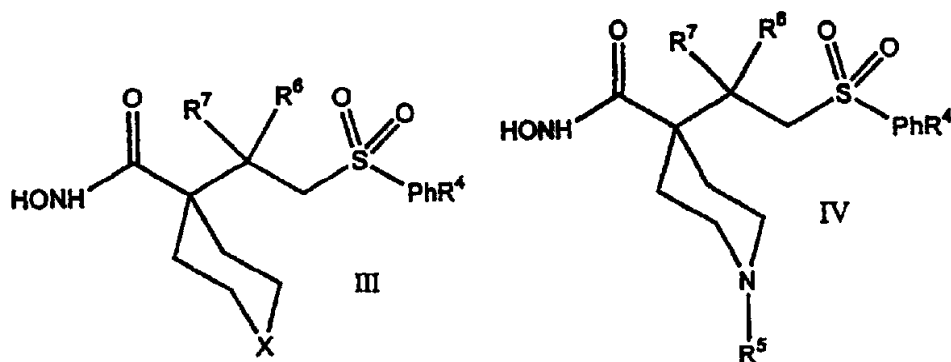
在其中一个实施方案中，所设计的化合物结构由下式 II 表示，其中优选的 R^2 、 R^3 取代基以及 PhR^4 定义同上。



10 式 II 化合物优选以下式 IIA 的立体构型存在。

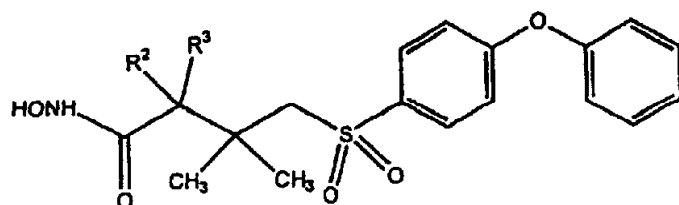


15 在另一组优选的化合物中， R^2 和 R^3 与其相连的碳原子一起形成六元杂环，其中杂原子 X 是 O、S、S(O)、S(O₂)或 NR⁵，如 4-哌啶基、四氢吡喃基或四氢噻喃基。4-哌啶基的氮可由 R^5 取代， R^5 选自氢基、C₁-C₄ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₁-C₄ 羰基烷基以及磺酰基 C₁-C₄ 烷基。此处 R^6 和 R^7 取代基都是氢基或 C₁-C₄ 烷基，优选甲基。那些优选的化合物结构上一般及特定地分别对应于下式 III 和 IV：

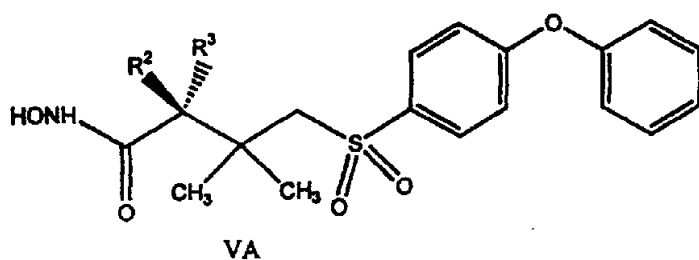


按照优选， R^6 和 R^7 各自为甲基，并且优选 R^1 是 PhR^4 ，其依次是苯氧基苯基或 4-硫代苯氧基苯基，另一特别优选的化合物结构由下式 V 表示。

5

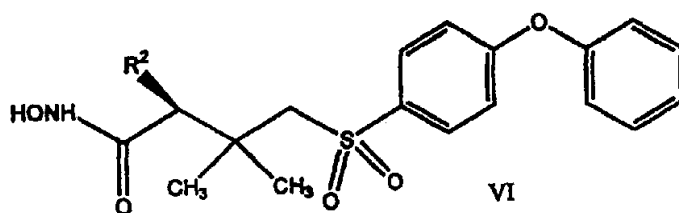


优选的式 V 化合物的立体构型在下式 VA 中说明。

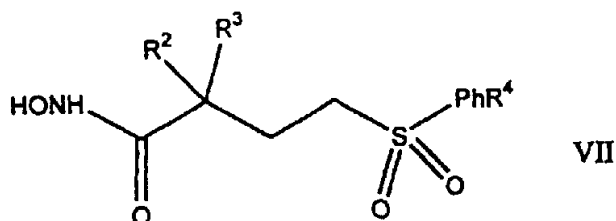


10

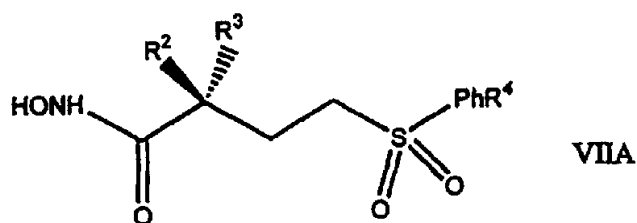
再考虑到 R^3 优选为氢基，最优选的化合物的立体构型由下式 VI 表示。



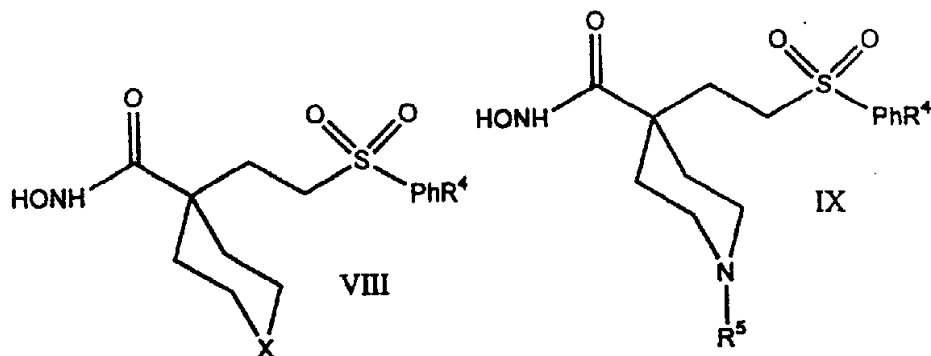
在另一实施方案中，其中 R^6 和 R^7 优选都是氨基，所设计的化合物结构由下式 VII 表示，其中 R^2 、 R^3 和 PhR^4 的定义同上。



5 以上该实施方案的化合物优选具有下式 VIIA 所示的立体构型。



10 在该实施方案的另一组优选的化合物中， R^2 和 R^3 与其相连的碳原子一起形成六元杂环，其中杂原子 X 是 O、S、S(O)、S(O₂)或 NR⁵，如 4-哌啶基、四氢吡喃基或四氢噻喃基。4-哌啶基的氮原子可由 R^5 取代， R^5 选自氨基、C₁-C₄ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₁-C₄ 羰基烷基以及磺酰基 C₁-C₄ 烷基。那些优选的化合物结构上一般及特定地分别对应于下式 VIII 和 IX。



15 “烷基”此处被用作包括仅含有碳和氢的直链或支链脂肪及脂

环基的短术语。因此，包括烷基、链烯基和链炔基，而严格上讲也是烃基的芳香烃如苯基和萘基在此被称为芳基，将在以下讨论。在专指特定脂肪烃基取代基时，可列举该基团：如 C_1 - C_4 烷基、甲基或十二碳烯基。烃基的实例包括 1-约 12 个碳原子的链，优选 1 至约 10 个碳原子。

特别优选的烃基是烷基。因此，在任何此处列举的取代基中，可由“烷基”代替该叙述词“烃基”来列举通用但更优选的取代基。

烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、辛基等。适当的链烯基的实例包括乙烯基、2-丙烯基、3-丙烯基、1,4-戊二烯基、1,4-丁二烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、癸烯基等。链炔基的实例包括乙炔基、2-丙炔基、3-丙炔基、癸炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基等。

除移去词尾“yl”的通常做法外，当使用词“烃基”时遵循常用的化学词尾命名法，由于得到的名称可能与一个或多个取代基类似，所以并不总是添加适当的词尾。因此，烃基醚被称为“hydrocarbyloxy”而不是“hydrocarboxy”，因为当遵循一般的化学命名原则时可能更准确。另一方面，含有羰基的烃基被称为烃酰基，原因是用那个词尾时意义不会含糊不清。技术熟练人员将了解不可能存在的取代基如 C_1 链烯基将不包括在“烃基”中。

单独或结合形式的术语“羰基”指 $-C(=O)-$ ，其中该余下的两个键可被独立取代。单独或结合形式的术语“硫羧”或“硫氢基”指 $-SH$ 。单独或结合形式的术语“硫代”或“硫杂”指硫醚基；如其中醚氧被硫原子取代的醚基。

单独或结合形式的术语“氨基”是指胺或 $-NH_2$ ，而单独或结合形式的术语单取代的氨基是指取代的胺 $-N(H)(\text{取代基})$ ，其中一个氮原子被一个取代基取代，二取代的胺是指 $-N(\text{取代基})_2$ ，其中氨基的两个氮原子由独立可选的取代基取代。依据氨基氮的取代程度，胺、

氨基和酰胺是可被指定为伯(I°)、仲(II°)或叔(III°)或者非取代、单取代或二取代类别。季铵(IV°)是指带有正电荷并伴有相反离子的具有四个取代基的氮(-N⁺(取代基)₄), 或 N-氧化物是指一个取代基是氧且表示为(-N⁺(取代基)₃-O⁻); 即该电荷是内部平衡的。

5 单独或结合形式的术语“氰基”是指-C-三键-N(-CN)基。单独或结合形式的术语“叠氮基”是指-N-双键-N-双键-N-(-N=N=N-)基。

单独或结合形式的术语“羟基”是指-OH。单独或结合形式的术语“硝基”是指-NO₂。

10 单独或结合形式的术语“偶氮”是指-N=N-, 其中在末端位置的键被独立取代。单独或结合形式的术语“胼基”是指-NH-NH-, 其中余下的两个键(价)被独立取代。胼基的氢原子可独立被取代基置换, 该氮原子可形成酸加成盐或被季铵化。

15 单独或结合形式的术语“磺酰基”是指-S(O)₂-, 其中余下的两个键被独立取代。单独或结合形式的术语“亚砷基”是指-S(=O)₁-, 其中余下的两个键被独立取代。单独或结合形式的术语“磺酰氨基”是指-S(O)₂-N=, 其中余下的三个键被独立取代。单独或结合形式的术语“亚磺酰氨基”是指-S(=O)₁N=, 其中余下的三个键被独立取代。单独或结合形式的术语“次磺酰氨基”是指-S-N=, 其中余下的三个键被独立取代。

20 单独或结合形式的术语“烃氧基”是指烃基醚基, 其中该烃基定义同上。适当的烃基醚基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、烯丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。单独或结合形式的术语“环烃基”是指含有 3 至约 8 个碳原子, 优选约 3-约 6 个碳原子的烃基, 并且为环状。术语“环烃基烃基”是指被如上定义的环烃基取代的如上定义的烃基。该环烃基烃基的实例包括环丙基、环丁基、环戊烯基、环己基、环辛炔基等。

25

单独或结合形式的术语“芳基”是指任选带有一或多个选自烃基、烃氧基、卤素、羟基、氨基、硝基等取代基的苯基或萘基, 如



- 苯基、对甲苯基、4-甲氧基苯基、4-(叔丁氧基)苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-羟基苯基等。单独或结合形式的术语“芳基烃基”是指其中一个氢原子被如上定义的芳基置换的如上定义的烃基，如苄基、2-苯乙基等。单独或结合形式的术语“芳基烃氧基羰基”是指式-C(O)-O-芳基烃基的基团，其中术语“芳基烃基”具有以上所给的意义。该芳基烃氧基羰基的实例为苄氧基羰基。术语“芳氧基”是指式芳基-O-，其中术语芳基具有以上所给的意义。结合形式的术语“芳环”如取代的芳环磺酰胺、取代的芳环亚磺酰胺或取代的芳环次磺酰胺，是指如上定义的芳基或杂芳基。
- 单独或结合形式的术语“烃酰基”或“烃基羰基”是指源于烃基羧酸的酰基，其实例包括乙酰基、丙酰基、丙烯酰基、丁酰基、戊酰基、4-甲基戊酰基等。术语“环烃基羰基”是指源于单环或桥连环烃基羧酸的酰基，如环丙烷羰基、环己烯羰基、金刚烷羰基等，或源于任选被如烃基酰氨基取代的苯稠合的单环环烃基羧酸的酰基，如1,2,3,4-四氢-2-萘酰基、2-乙酰胺基-1,2,3,4-四氢-2-萘酰基。术语“芳基烃酰基”或“芳烃基羰基”是指源于芳基取代的烃基羧酸的酰基，如苯乙酰基、3-苯基丙烯酰基(肉桂酰基)、4-苯基丁酰基、(2-萘基)乙酰基、4-氯代氢化肉桂酰基、4-氨基肉桂酰基、4-甲氧基肉桂酰基等。
- 术语“芳酰基”或“芳基羰基”是指源于芳香羧酸的酰基。该基团的实例包括芳香羧酸、任选取代的苯甲酸或萘甲酸如苯甲酰基、4-氯代苯甲酰基、4-羧基苯甲酰基、4-(苄氧基羰基)苯甲酰基、2-萘酰基、6-羧基-2-萘酰基、6-(苄氧基羰基)-2-萘酰基、3-苄氧基-2-萘酰基、3-羟基-2-萘酰基、3-(苄氧基甲酰胺基)-2-萘酰基等。
- 杂环羰基、杂环氧基羰基、杂环基烃氧基羰基或杂环烃基等的杂环基或杂环烃基部分是含有一至四个选自氮、氧和硫杂原子的饱和或部分饱和的单环、双环或三环杂环，其在一个或多个碳原子上任选由卤素、烷基、烷氧基、氧代基等取代，和/或在仲氮原子(即-

NH-)上由烃基、芳烃氧基羰基、烃基酰基、芳基或芳烃基取代,或在叔氮原子(即=N-)上被氧基取代,并且其通过碳原子相连。具有三个取代基的叔氮原子也可以形成 N-氧化物[=N(O)-]。这些杂环基的实例为吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基等。

5 杂芳酰基、杂芳基氧基羰基或杂芳基烃酰基(杂芳基烃基羰基)等的杂芳基部分是含有杂原子并可按以上有关杂环基的定义而任选取代的芳族单环、双环或三环杂环。“杂芳基”是可在环上含有一、二、三或四个非碳原子的芳香杂环取代基。这些杂原子可以是氮、硫或氧。杂芳基可包含一个单独的 5-或 6-元环或者一个稠合环系,
10 该环系包含两个 6-元环或一个 5-元环及一个 6-元环。杂芳基的实例包括 6-元环取代基如吡啶基、吡喃基、嘧啶基和哒嗪基; 5-元环取代基如 1,3,5-、1,2,4-或 1,2,3-三嗪基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-或 1,3,4-噁二唑基和异噻唑基; 六/5-元稠合环取代基如苯并噻吩基、异苯并噻吩基、
15 苯并异噁唑基、苯并噁唑基、嘌呤基和苯邻甲内酰胺基; 以及六/6-元稠合环如 1,2-、1,4-、2,3-和 2,1-苯并吡喃酮基、喹啉基、异喹啉基、肉啉基、喹唑啉基和 1,4-苯并噁嗪基。

术语“环烃基烃氧基羰基”是指源于式环烃基烃基-O-COOH 的环烃基烃氧基羧酸的酰基,其中环烃基烃基具有以上所给的意义。
20 术语“芳氧基烃基酰基”是指式芳基-O-烃基酰基的酰基,其中芳基和烃基具有以上所给的意义。术语“杂环氧基羰基”是指源于杂环基-O-COOH 的酰基,其中杂环基定义同上。术语“杂环基烃基酰基”是指源于杂环基取代的烃基羧酸的酰基,其中杂环基具有以上所给的意义。术语“杂环基烃氧基羰基”是指源于杂环基取代的烃基-O-COOH 的酰基,其中杂环基具有以上所给的意义。术语“杂芳基氧基羰基”是指源于由杂芳基-O-COOH 代表的羧酸的酰基,其中杂芳基具有以上所给的定义。
25

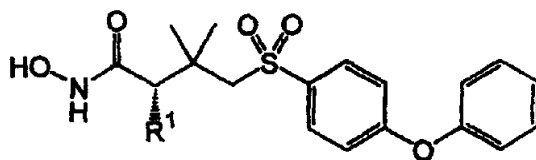
单独或结合形式的术语“氨基羰基”是指源于氨基取代的羧酸

的氨基取代的羰基(氨基甲酰基), 其中氨基可以是含有选自氢、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基等取代基的伯、仲或叔氨基。术语“氨基烷基酰基”是指源于氨基取代的烷基羧酸的酰基, 其中所述氨基可以是含有独立选自氢、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基等取代基的伯、仲或叔氨基。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。术语“卤代烷基”是指具有如上定义意义的其中一个或多个氢被卤素取代的烷基, 。卤代烷基的实例包括氟甲基、1-溴乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1,1,1-三氟乙基等。术语全氟烷基是指其中每个氢都被氟原子取代的烷基。除以上三氟甲基外, 全氟烷基的实例为全氟丁基、全氟异丙基、全氟十二烷基和全氟癸基。

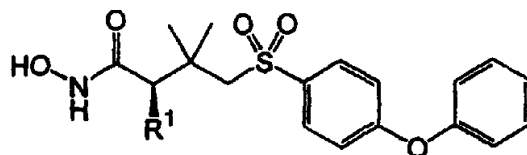
下表 1-37 以说明取代基的结构式的形式列出一些所设计的 N-羟基磺酰基丁酰胺化合物。每组化合物由一通式说明, 接着是一系列优选的部分或基团, 其构成可连在通式中清楚所示的位置上的各种取代基。在每个表中列出取代基的符号如 R^1 。由那些取代基显示的一个键(直线)表示在所说明的化合物中相应的连接位置。该系统在化学领域是熟知的, 并广泛应用于科学论文和文献中。

表 1



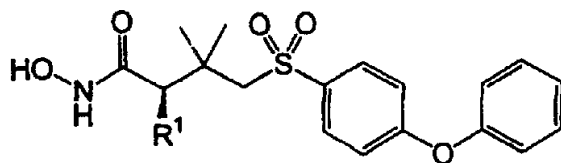
实施例	$-R^1$	实施例	$-R^1$
1		9	
2		10	
3			
4			
5			
6			
7			
8			

表 2



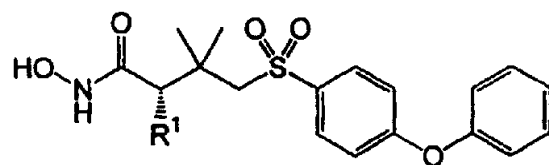
实施例	—R^1	实施例	—R^1
1		9	
2		10	
3			
4			
5			
6			
7			
8			

表 3



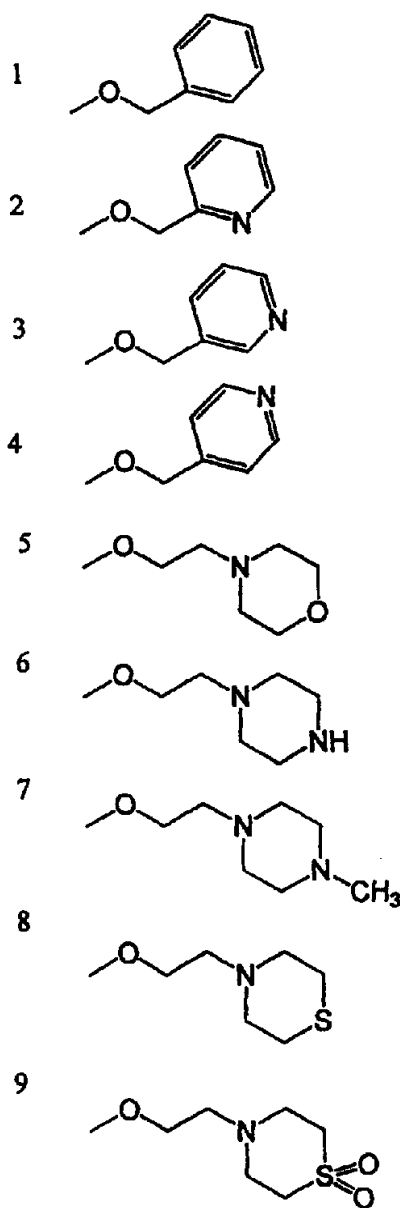
实施例	—R ¹	实施例	—R ¹
1		10	
2		11	
3		12	
4		13	
5		14	
6		15	
7			
8			
9			

表 4



实施例

—R¹



实施例

—R¹

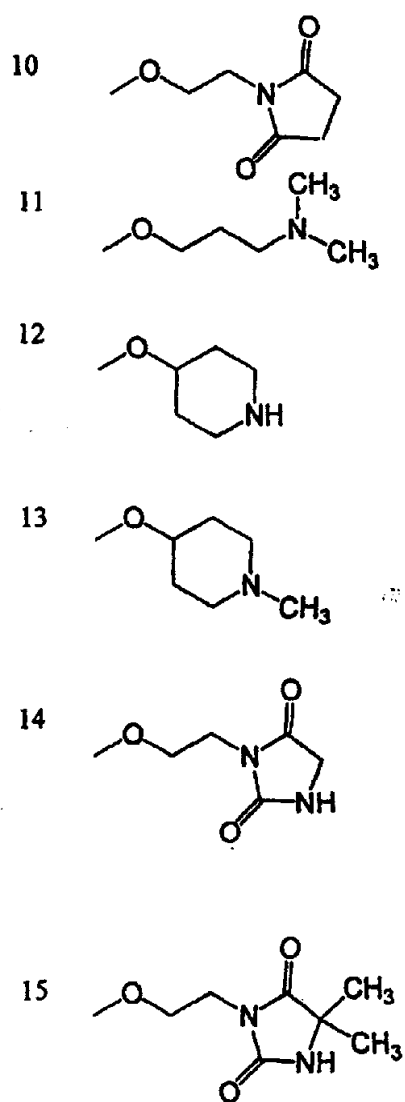


表 6

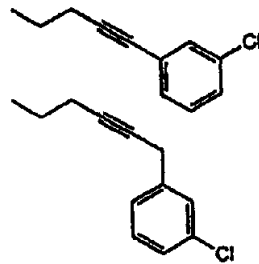
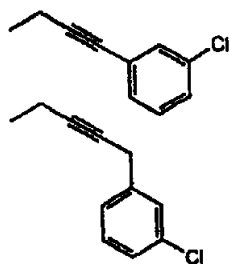
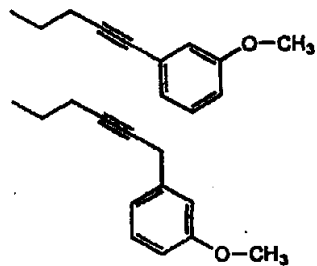
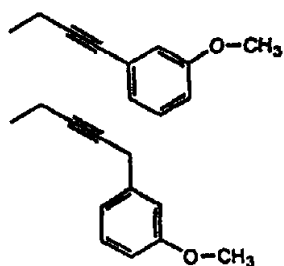
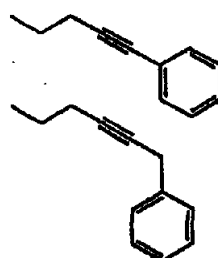
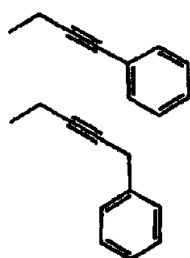
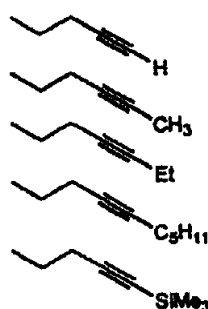
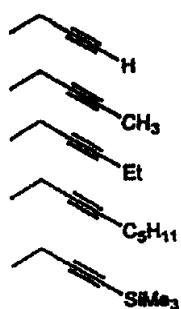
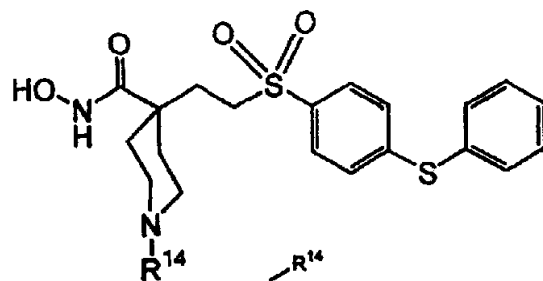
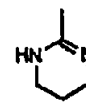
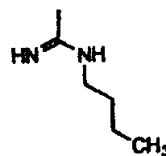
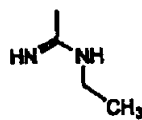
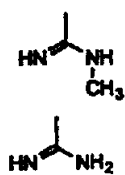
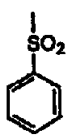
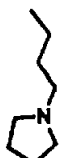
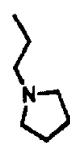
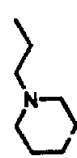
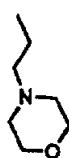
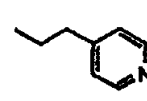
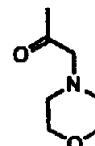
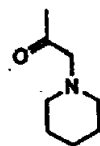
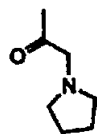
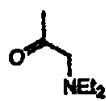
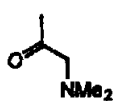
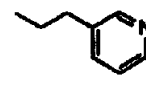
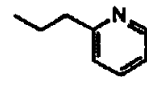
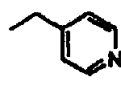
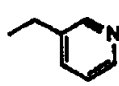
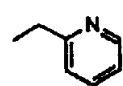
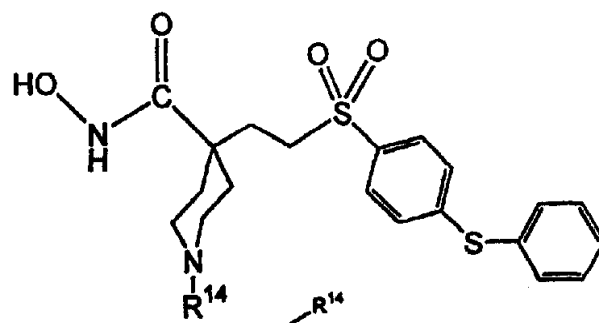


表 7

5



10

表 8

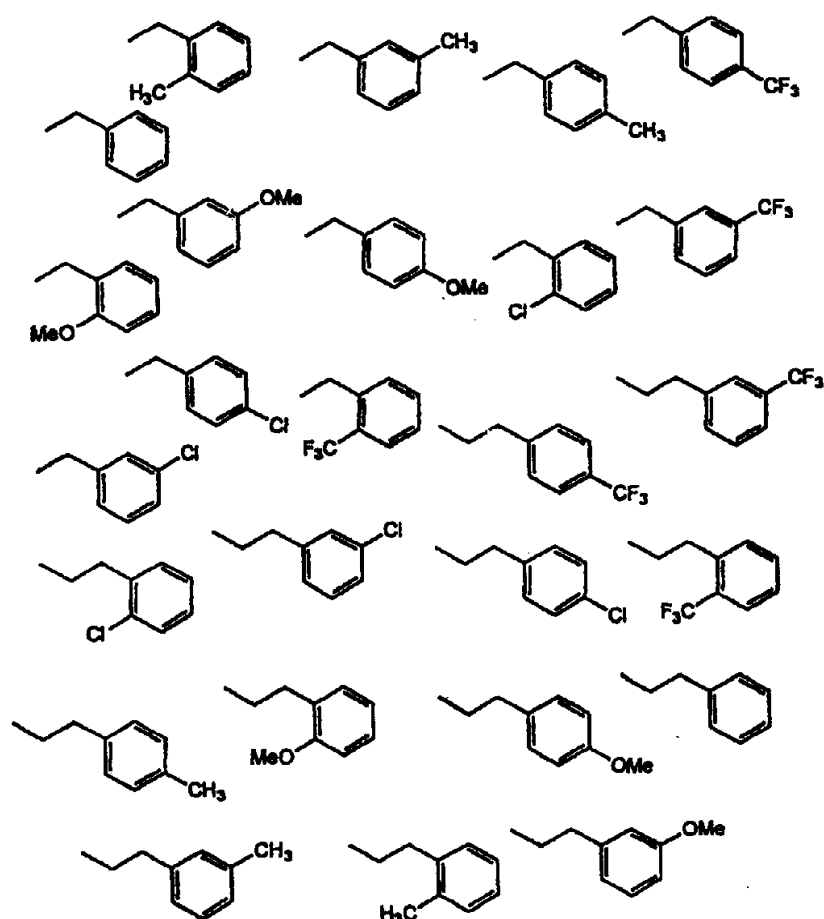
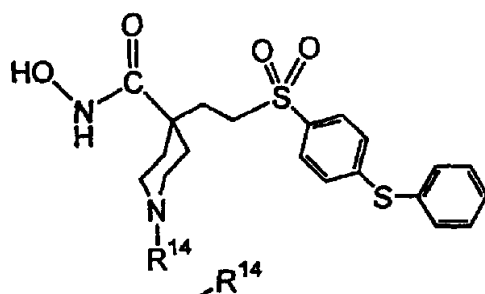


表 9

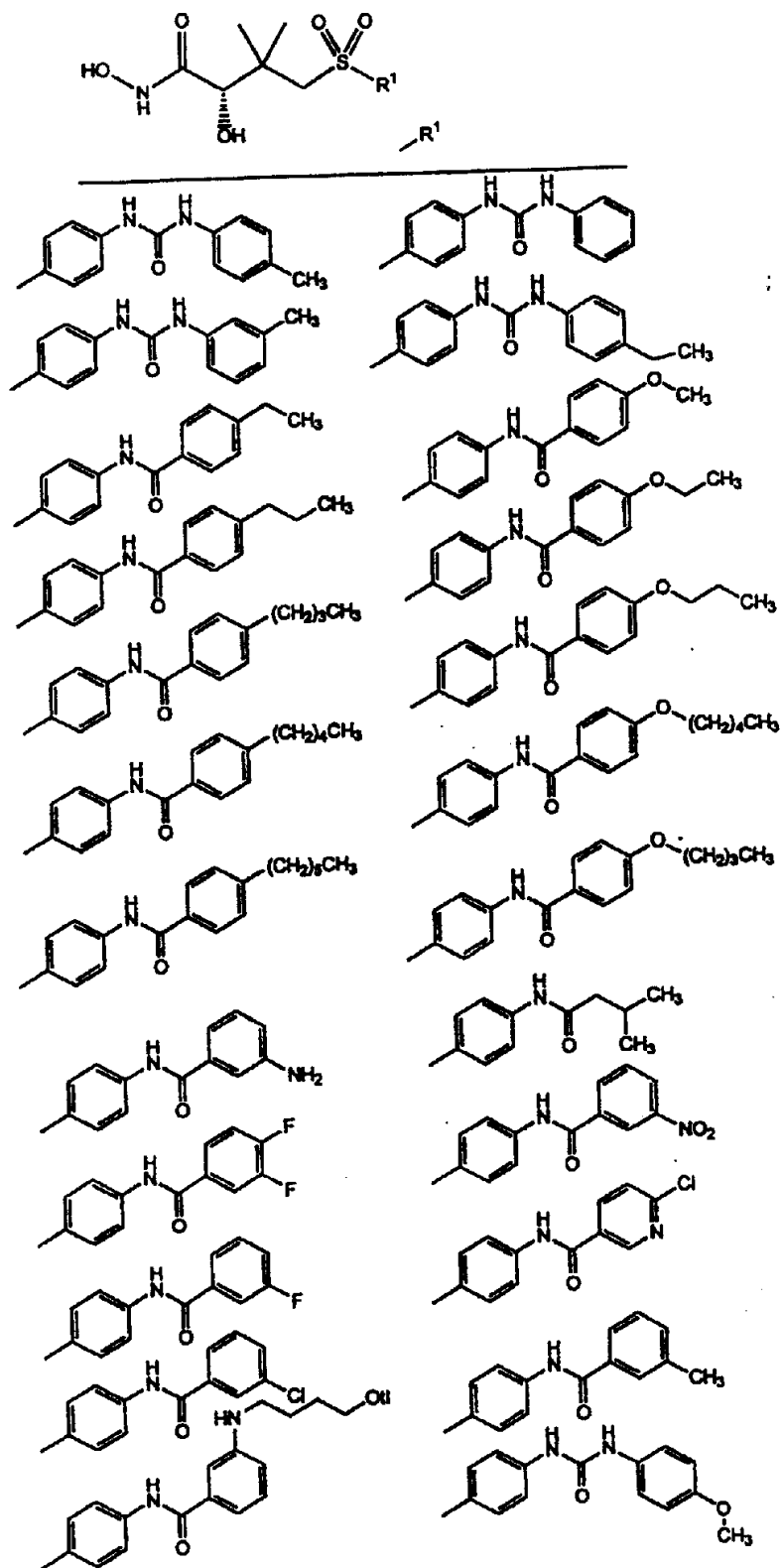
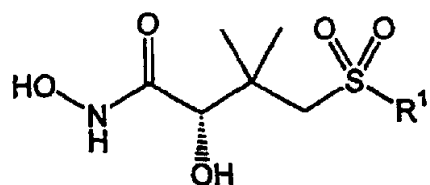
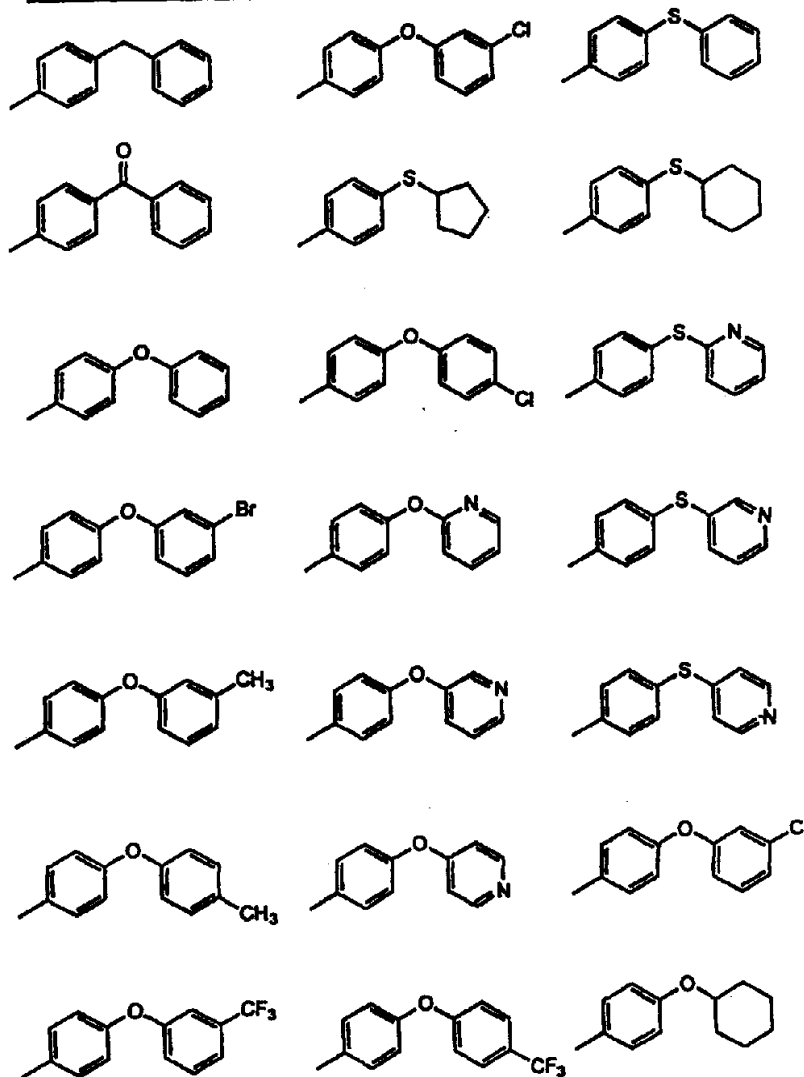
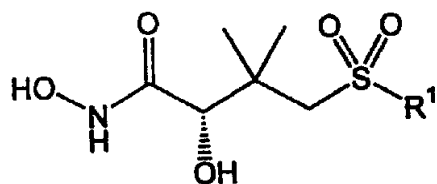


表 10

 $\underline{R}^1$ 

99-10-28

表 11



R^1

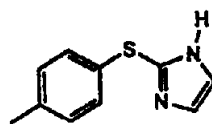
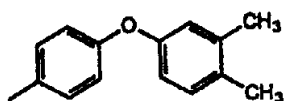
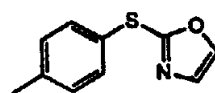
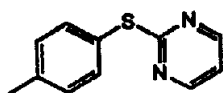
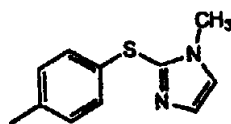
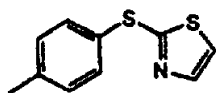
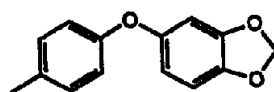
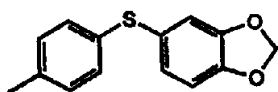
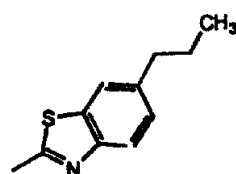
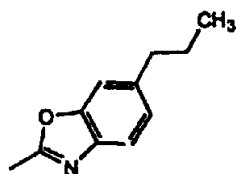
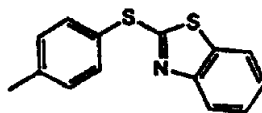
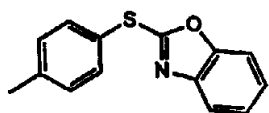


表 12

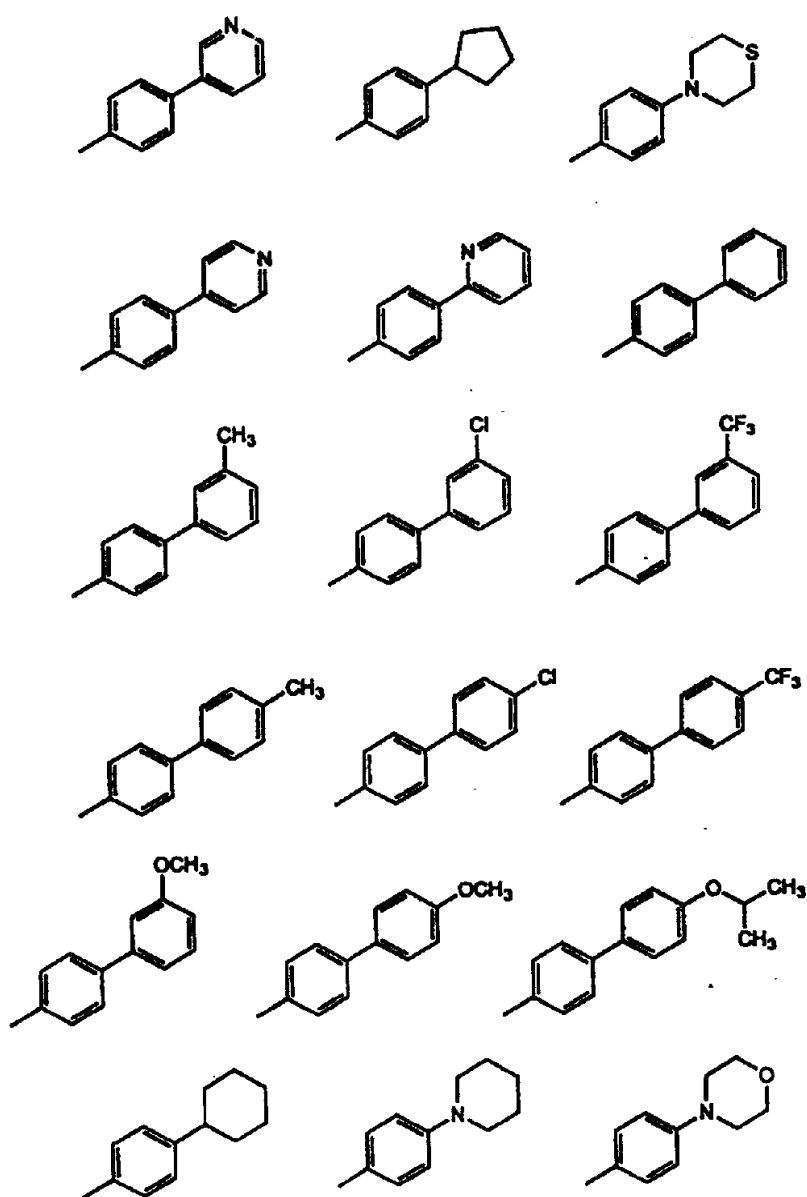
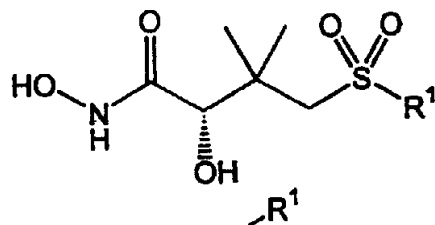
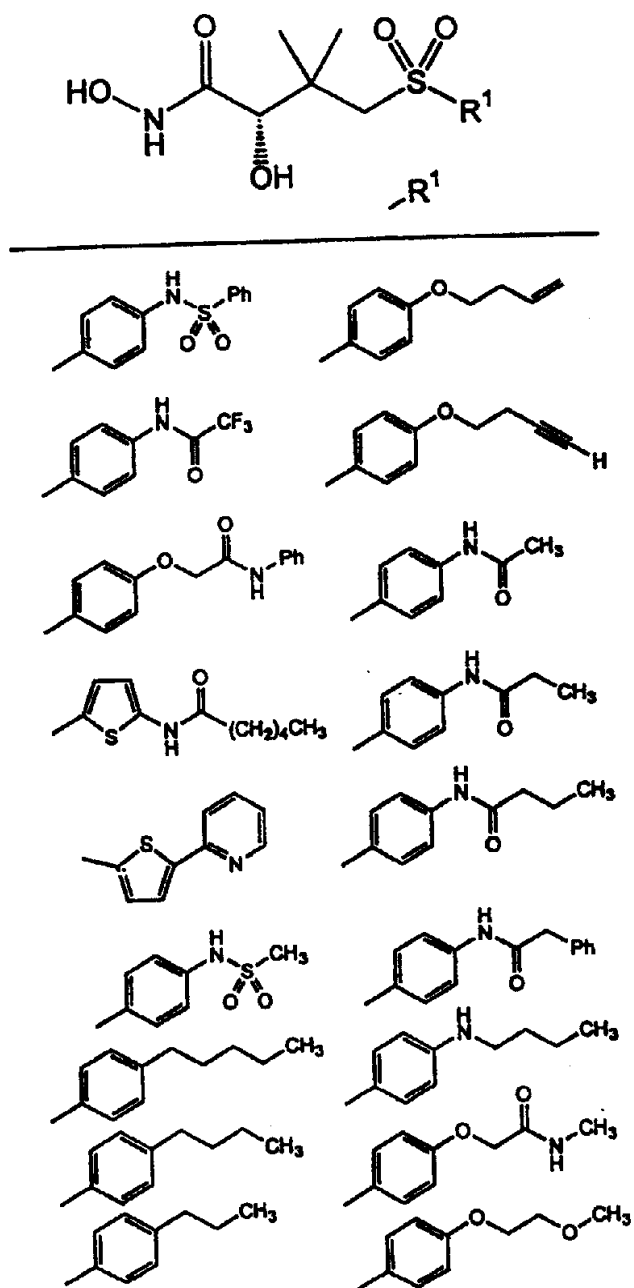
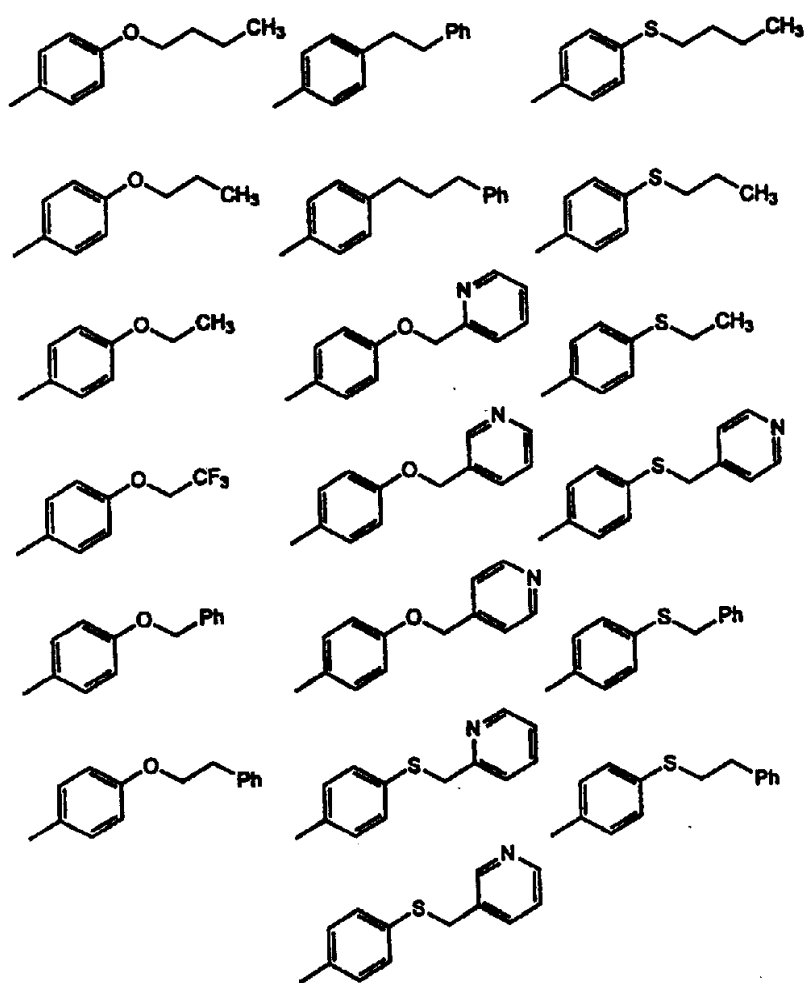
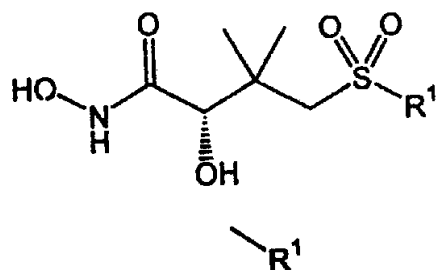


表 13



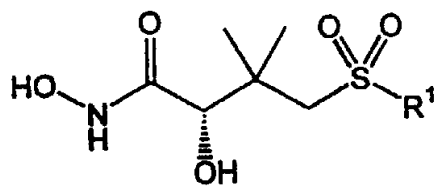
19.10.28

表 14



99.10.28

表 15



$-R^1$

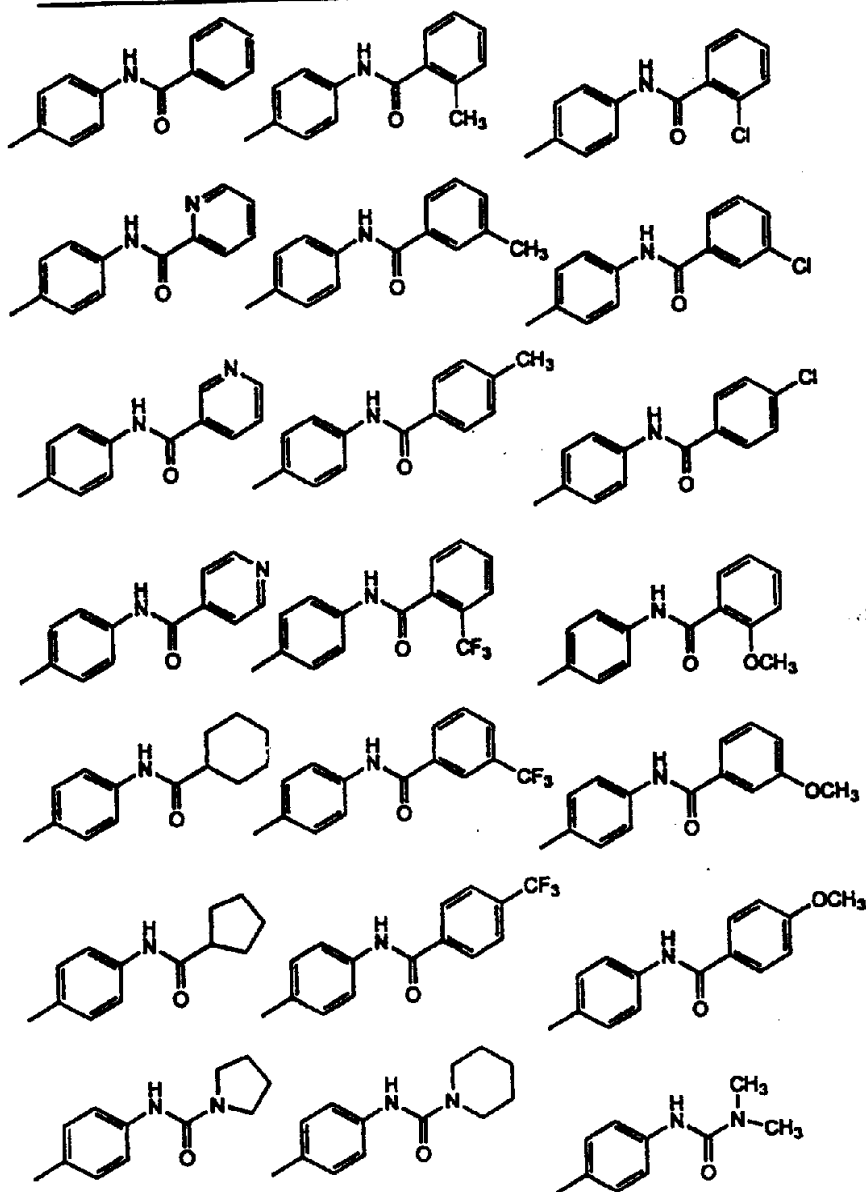


表 16

5

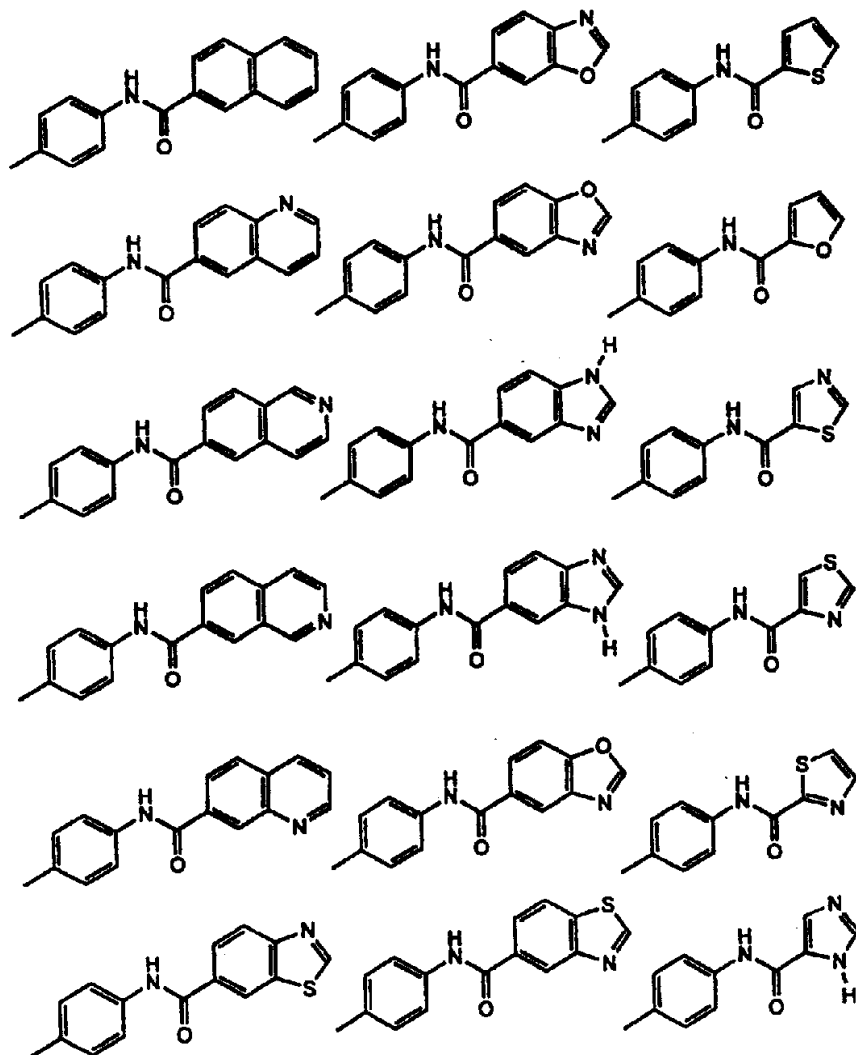
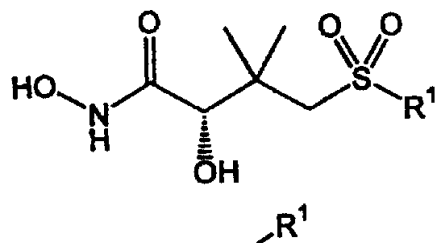
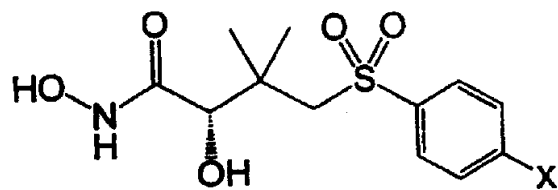
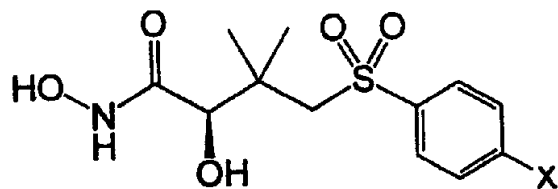


表 17



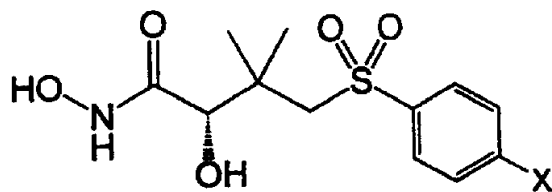
实施例	—X	实施例	—X
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	

表 18



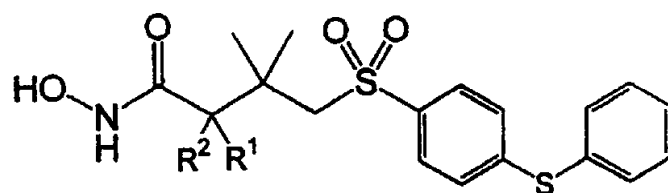
实施例	—X	实施例	—X
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	

表 19



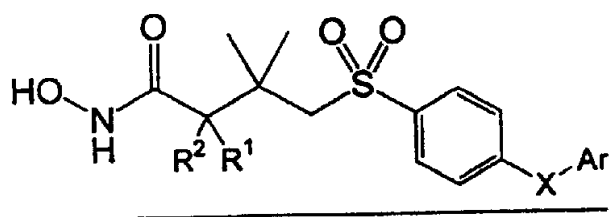
实施例	X	实施例	X
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6			

表 20



实施例	R ¹	R ²	实施例	R ¹	R ²	实施例	R ¹	R ²
1	-H	-H	12			18		
2	-H	-CH ₃						
3	-CH ₃	-CH ₃						
4	-H	-OH	13			19		
5	-CH ₃	-OH						
6	-CH ₃	-NH ₂	14					
7						20		
8			15					
9			16			21		
10								
11			17			22		

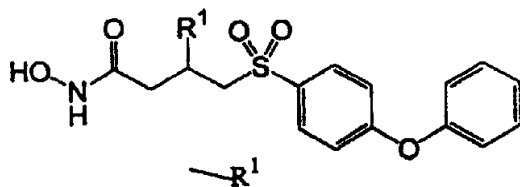
表 21



实施例	R ¹	R ²	X	Ar
1			O	
2			O	
3			O	
4			O	
5			O	
6			O	
7			O	
8			O	
9			S	
10			S	

表 22

5



实施例	—R ¹	实施例	—R ¹
1		9	
2		10	
3			
4			
5			
6			
7			
8			

10

表 23

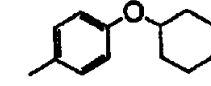
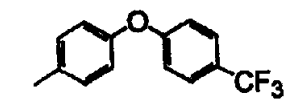
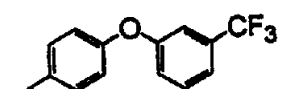
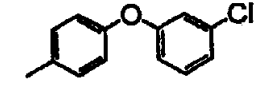
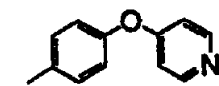
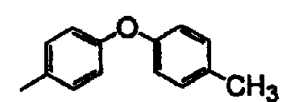
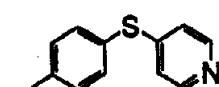
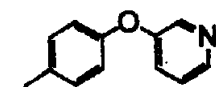
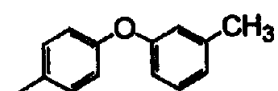
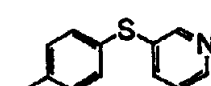
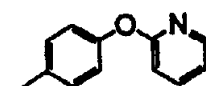
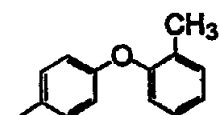
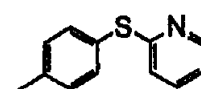
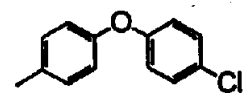
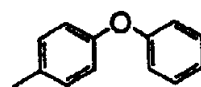
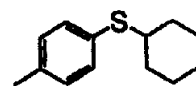
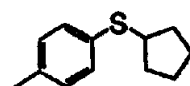
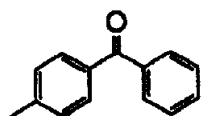
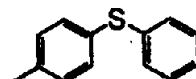
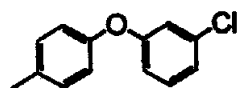
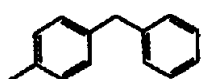
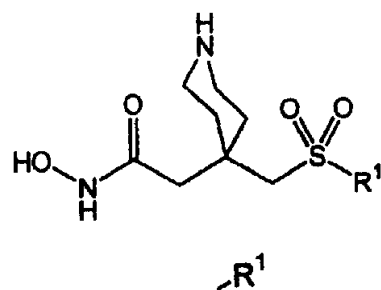


表 24

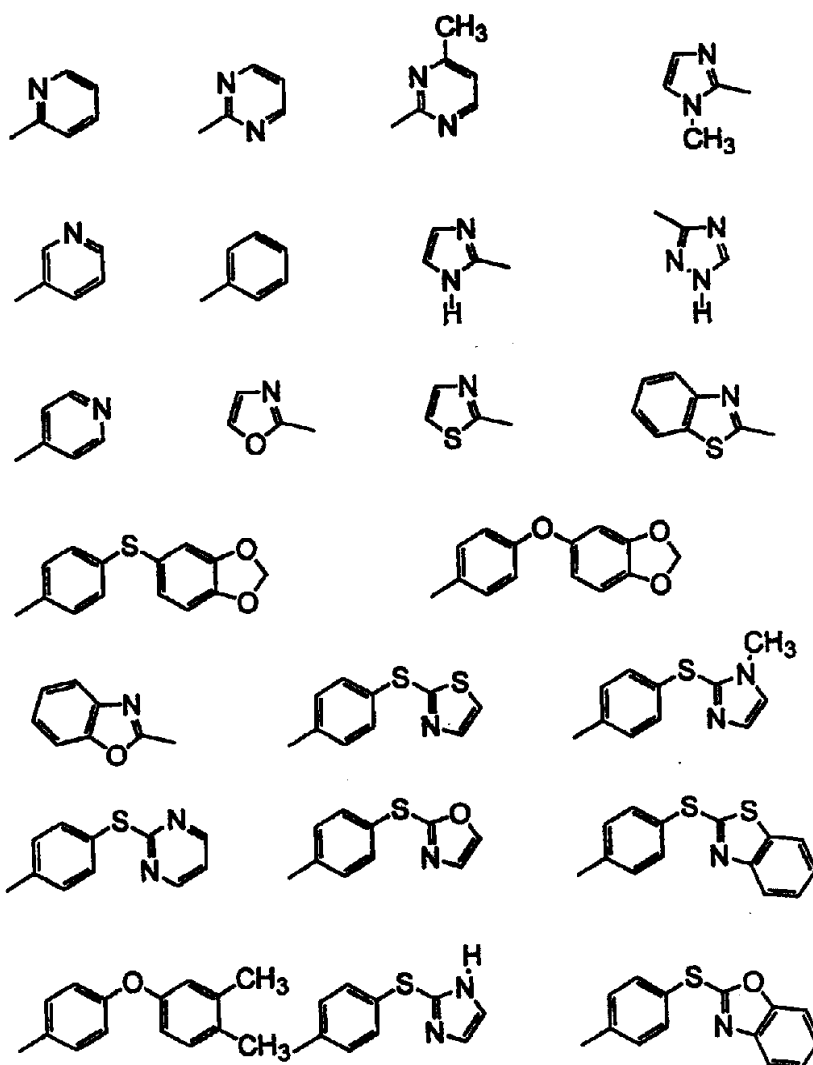
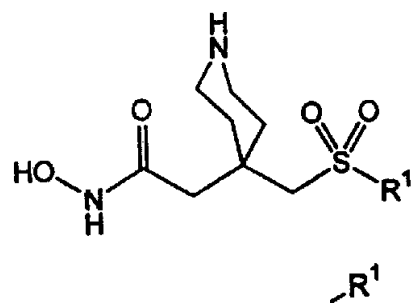
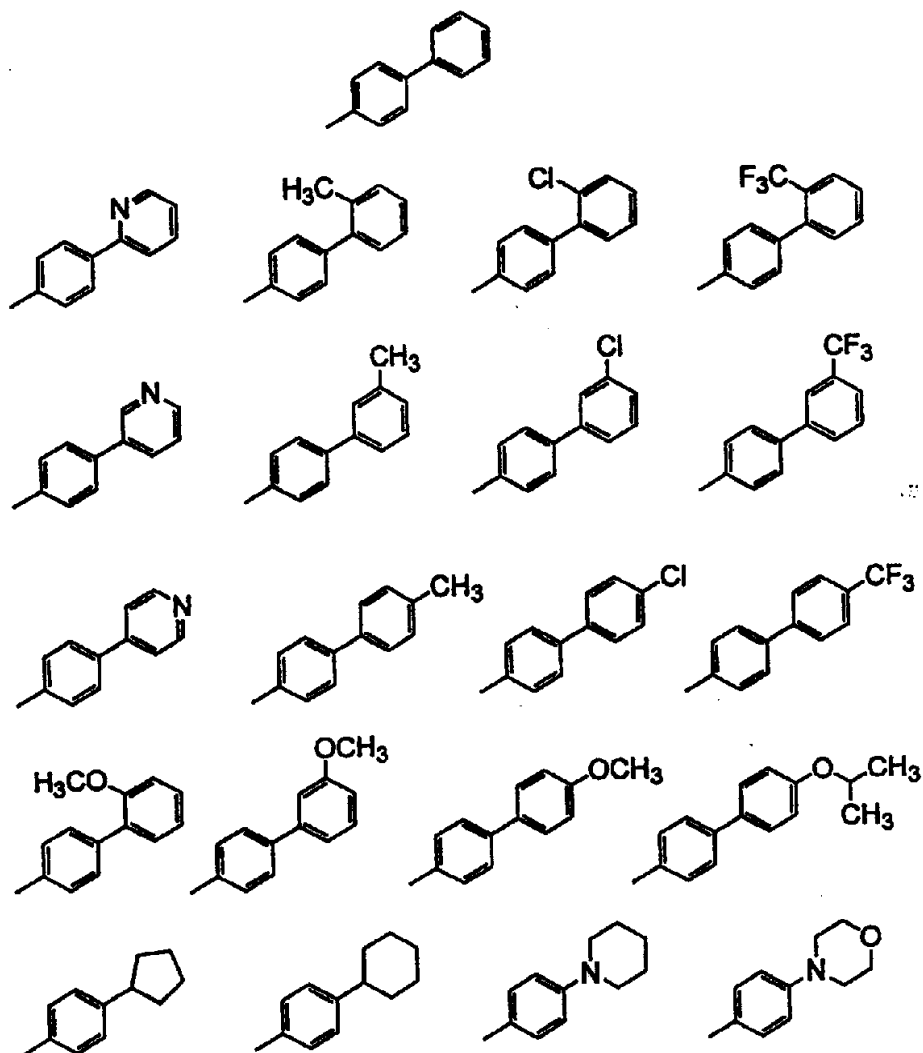
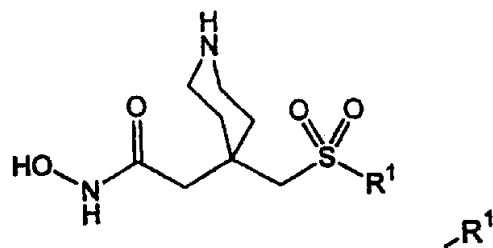
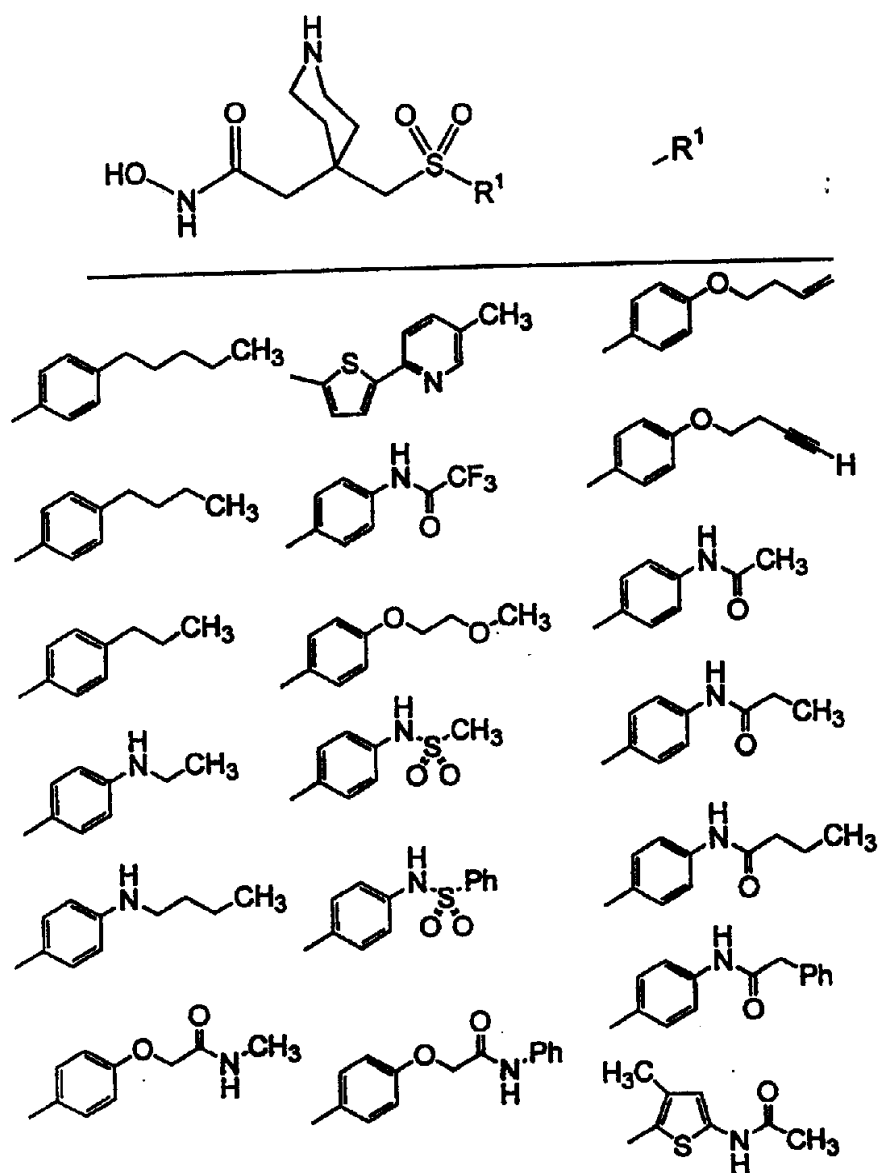


表 25



5

表 26



10

15

表 27

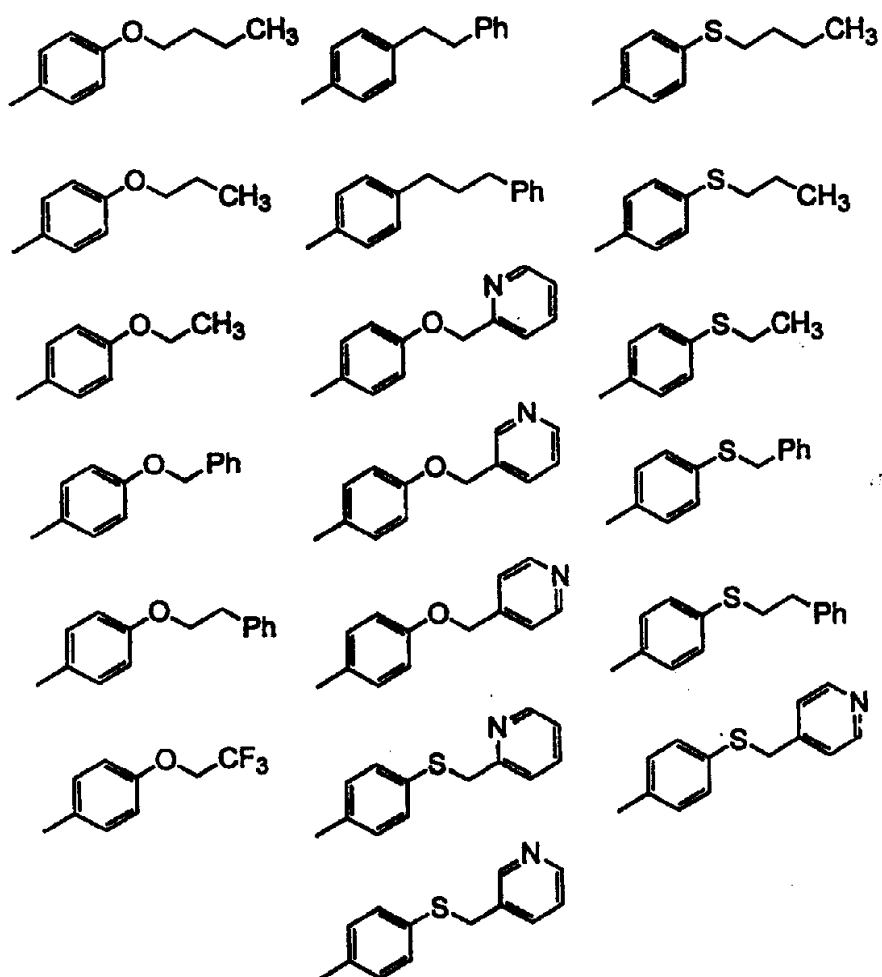
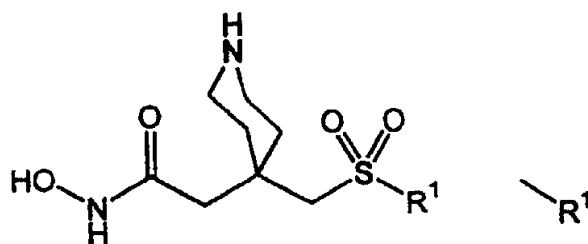


表 28

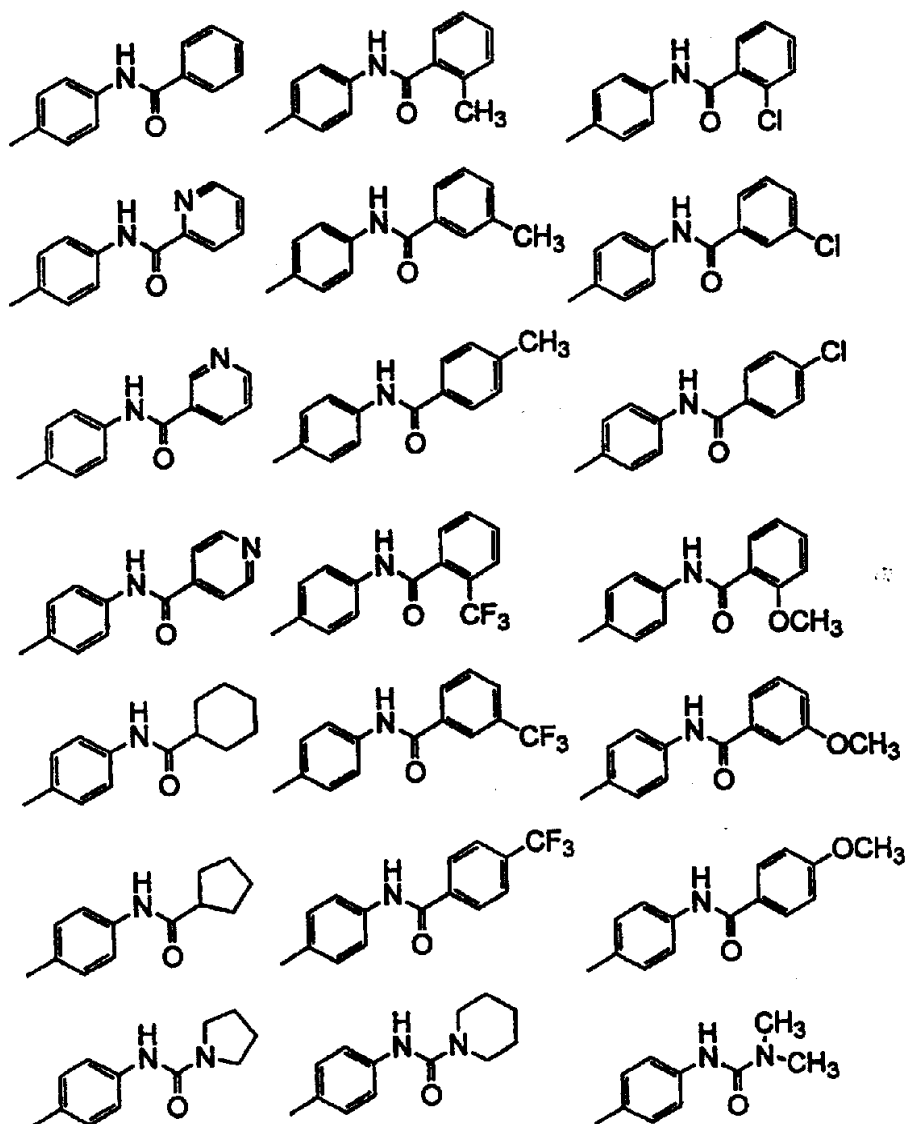
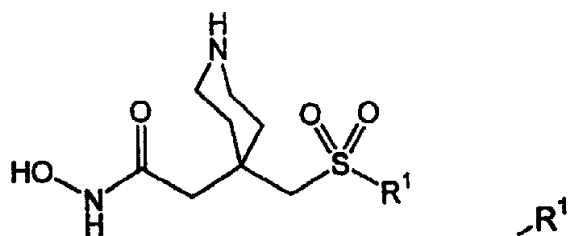
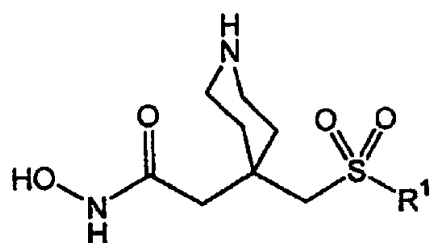
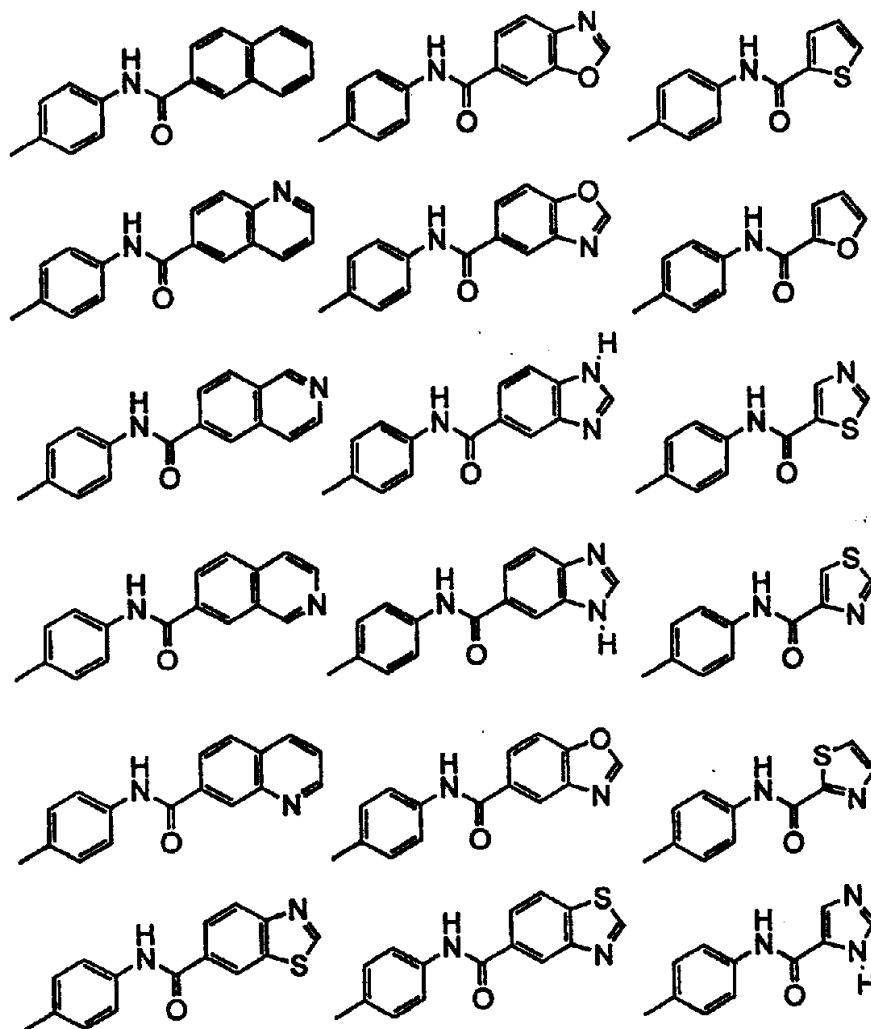


表 29

5

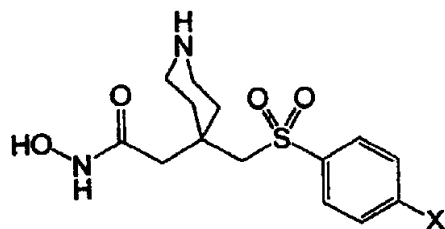


R^1



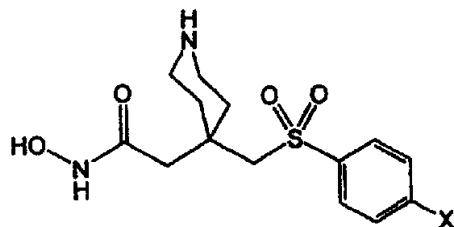
10

表 30



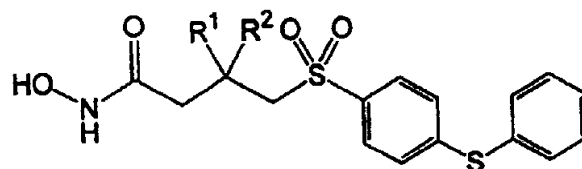
实施例	X	实施例	X
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	

表 31



实施例	X	实施例	X
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5			
6			
7			

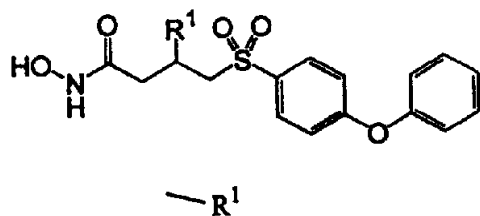
表 32



实施例	R ¹	R ²	实施例	R ¹	R ²	实施例	R ¹	R ²
1	-H	-H	12			18		
2	-H	-CH ₃						
3	-CH ₃	-CH ₃				19		
4	-H	-OH	13					
5	-CH ₃	-OH						
6	-CH ₃	-NH ₂	14					
7						20		
8			15					
9						21		
10			16					
11						22		
			17					

表 33

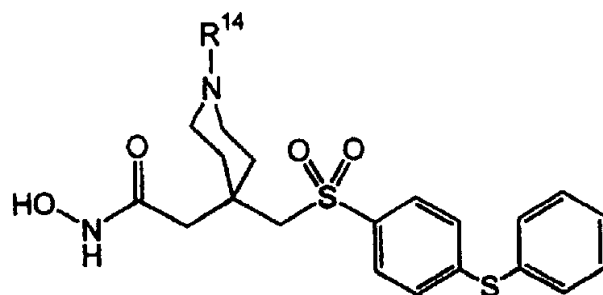
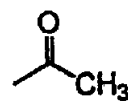
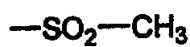
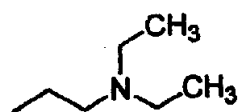
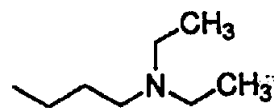
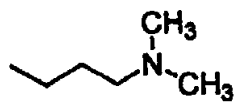
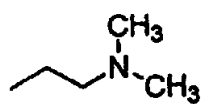
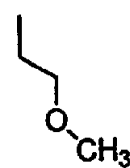
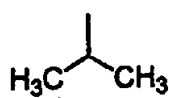
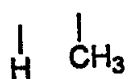
5



实施例	—R ¹	实施例	—R ¹
1		10	
2		11	
3		12	
4		13	
5		14	
6		15	
7			
8			
9			

5

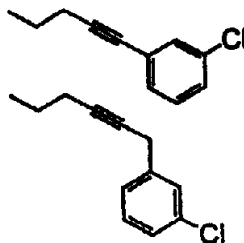
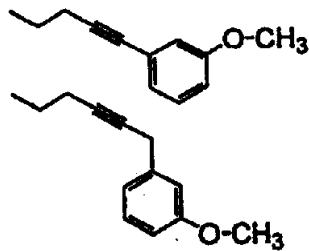
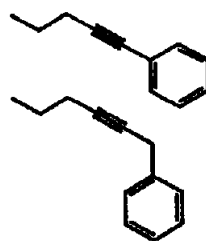
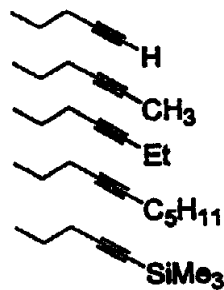
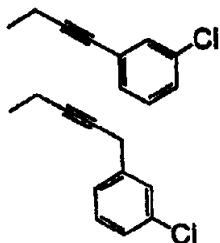
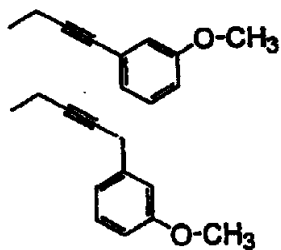
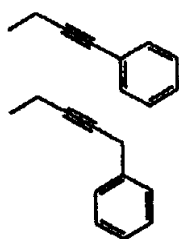
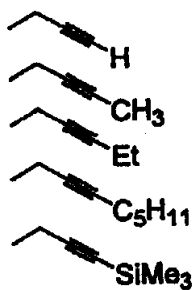
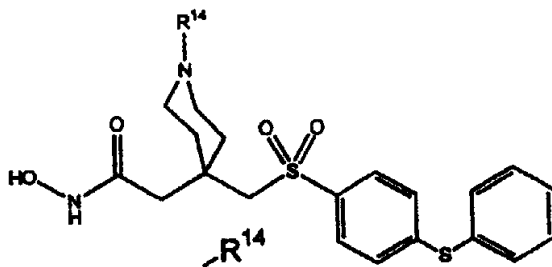
表 34

-R¹⁴

10

15

表 35



99.10.28

表 36

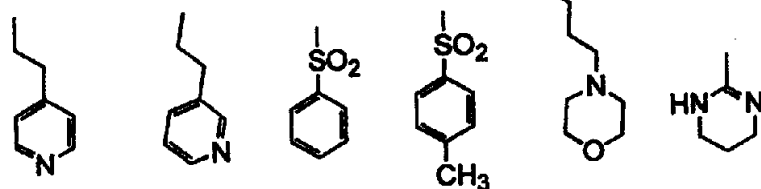
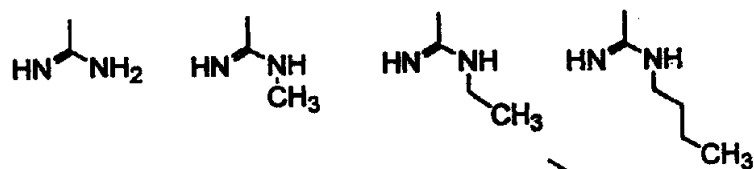
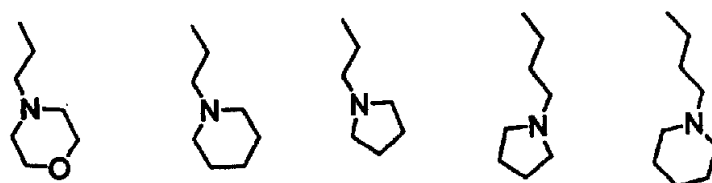
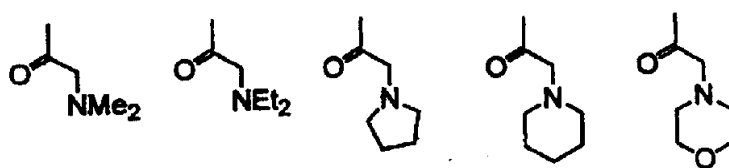
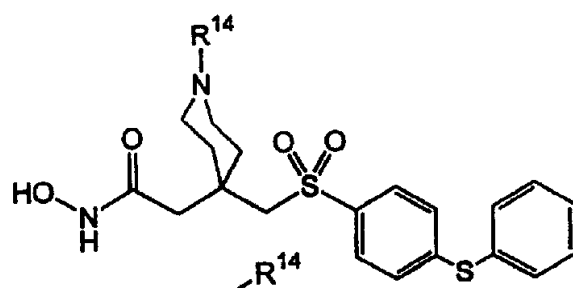
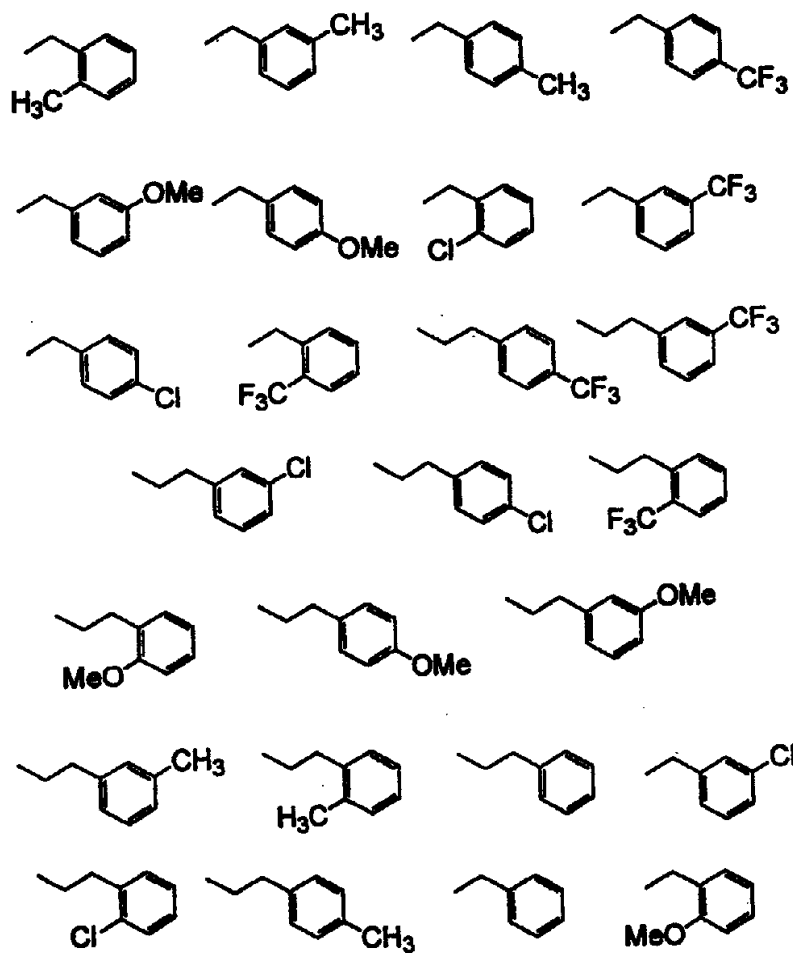
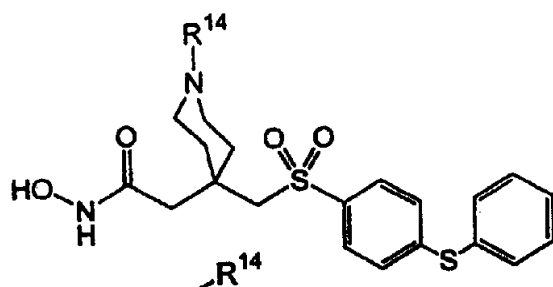


表 37



有用化合物的制备

可根据下列通用合成方案 A-D 制备本发明的化合物。注意除方案 D 外，这些方案中 R 上所示数字与具有罗马数字的结构式中所用的不同。该编号上的区别用以说明这些合成方案的通性。其后是用以说明特定化合物制备的特定合成方案。

5

10

15

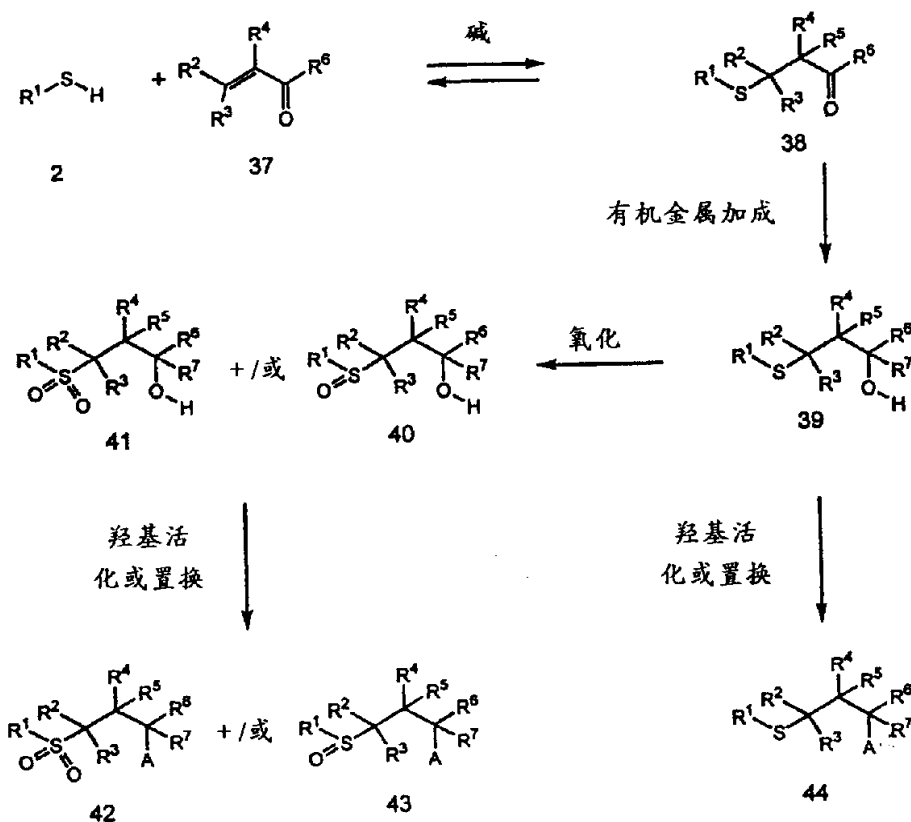
20

25

30

5

方案 A



10

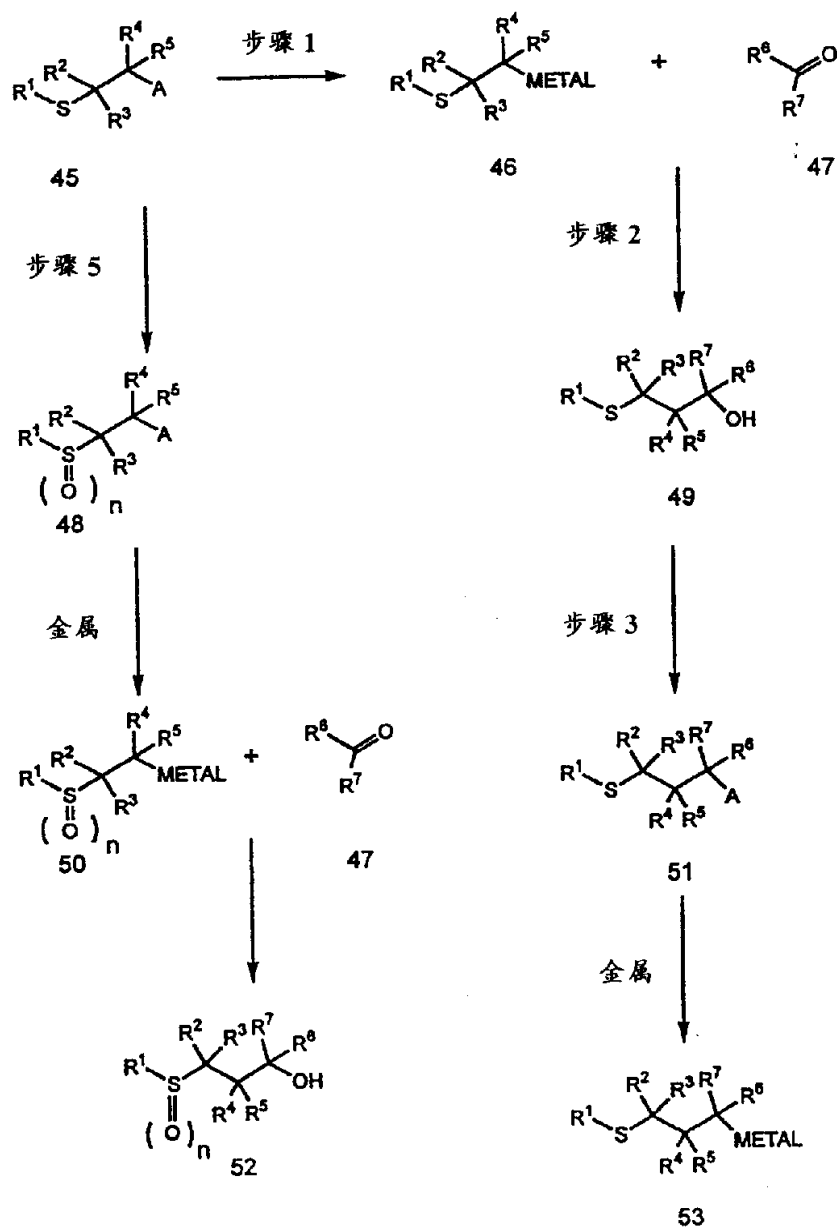
其中 A 是 Cl、Br、I、甲苯磺酸酯(Ts)、甲磺酸酯(Ms)、三氟甲磺酸酯等。

15

20

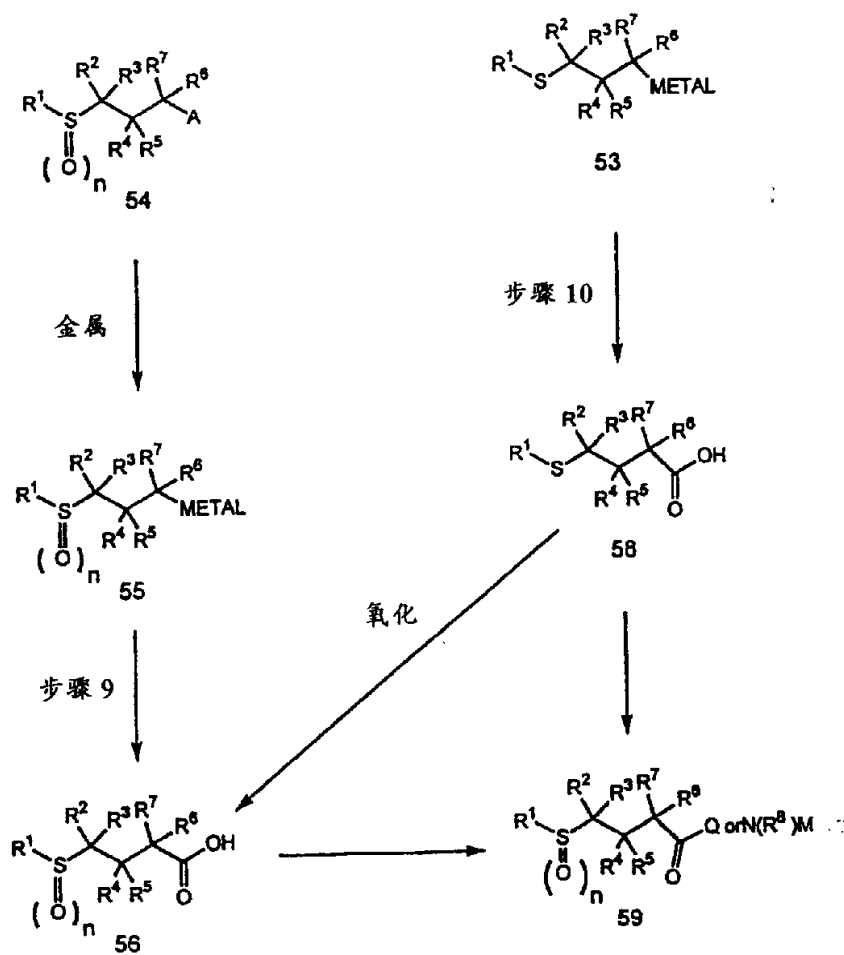
5

方案 B



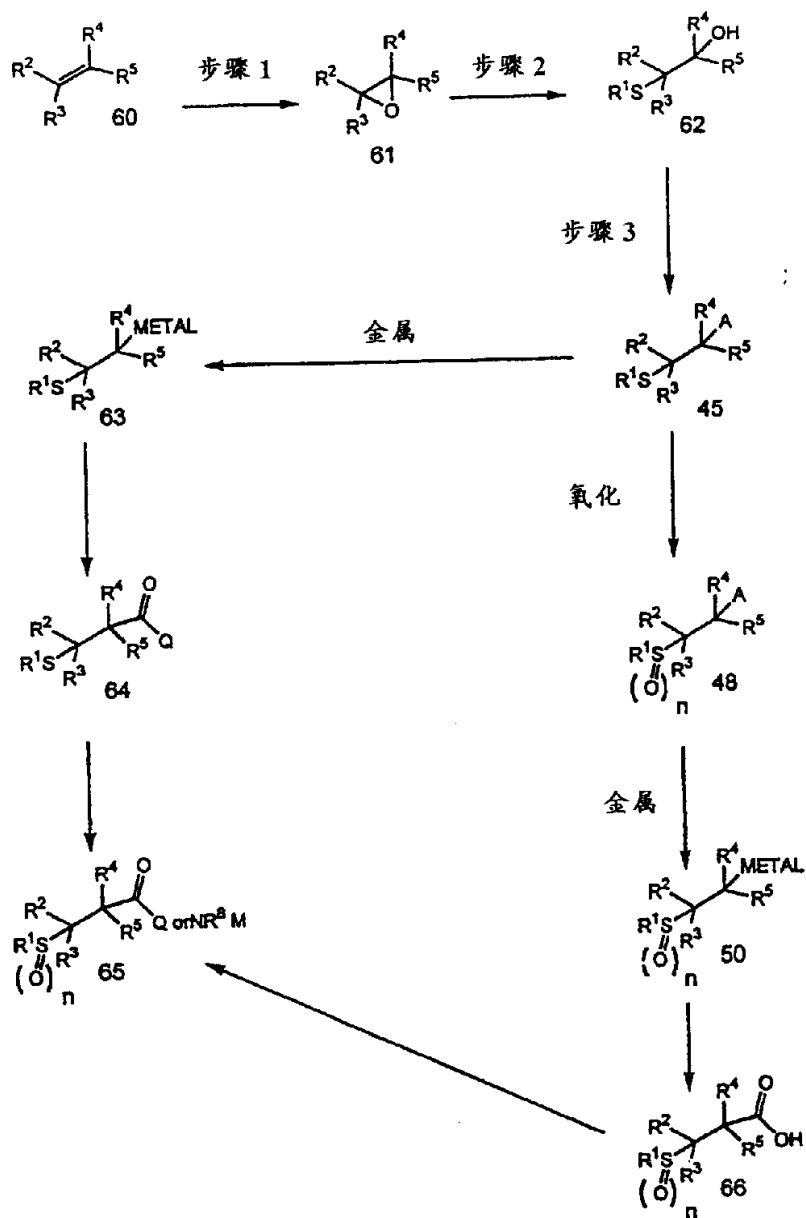
10

方案 B
续



A = Cl、Br、I、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯等。
n = 0, 1, 2
Q = 烷氧基、芳烷氧基、H、OH、氨基。
M = H、芳烷基、环烷氧基烷基。

方案 C



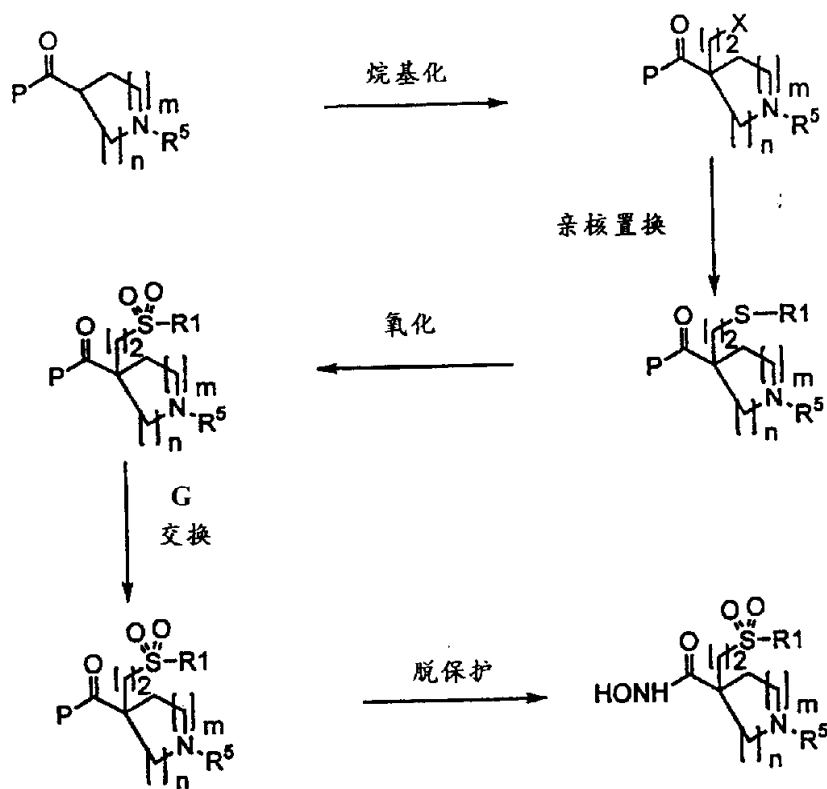
A = Cl、Br、I、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯等。

n = 0, 1, 2

Q = 烷氧基、芳烷氧基、H、OH、氨基。

M = H、芳烷基、环烷氧基烷基。

方案 D



R¹、R⁵、n 和 m 按式 I 中定义；X 是离去基团。

如果需要，以上的合成，如同在此所讨论的所有反应一样，可在干燥惰性气体如氮气或氩气下进行。本领域技术熟练人员熟知的所选反应可在干燥气体如干燥空气下进行，而其它合成步骤，如酯或酰胺的酸或碱水溶液的水解，可在实验室环境下进行。

5 以上说明了本发明化合物。该说明包括所定义的 4-磺异羟肟酸酯和异羟肟酸酯衍生物，其中 4 是指从该异羟肟酸基的羰基除去的磺酰基的位置。该硫的位置也可用 α 、 β 、 γ 或 ω 表示，其中 α 是相对于该羰基或羰基衍生物的羰基的 2-位， β 是相对于该羰基或羰基衍生物的羰基的 3-位， γ 是相对于该羰基或羰基衍生物的羰基的 4-位而 ω 是相对于该羰基或羰基衍生物的羰基的最后一位。 ω 是链的最后一位的统称，而不考虑该链的长度多少。

10 作为非限定的实例，可包括氧化、还原、有机金属加成、水解、 SN_2 反应、共轭加成、羰基加成、芳基取代反应等。本领域技术熟练人员可采用这些反应合成这些化合物或者方便地采纳或修改合成方法来制备所需的个别实施例。

15 总之，原料和反应条件的选择可以变化，这一点对于本领域技术熟练人员来讲是非常熟悉的。由于本领域技术人员按所要求和选择可对反应条件做调整，所以通常不限于一套反应条件。也可按要求选择反应条件以适于特殊的目的，如小规模制备或大规模生产。无论在那种情况下，通常要减少使用安全性低或对环境影响大的材料或试剂。这些不合要求的原料的实例是重氮甲烷、乙醚、重金属盐、甲硫醚、氯仿、苯等。

20 以上方案中说明的各种反应可通过使用催化量的某些碱而被碱调节，或者通过加入另外的试剂与等当量或过量的碱进行，或者将该硫醇试剂制成硫醇盐如硫酚的钠盐。可使用的碱包括，例如，金属的氢氧化物如钠、钾、锂或镁的氢氧化物，氧化物如钠、钾、锂、钙或镁的氧化物，金属的碳酸盐如钠、钾、锂、钙或镁的碳酸盐，金属的碳酸氢盐如碳酸氢钠或碳酸氢钾，伯(I°)、仲(II°)或叔(III°)

有机胺如烷基胺、芳烷基胺、烷基芳基烷基胺、杂环胺或杂芳胺，
氢氧化铵或氢氧化季铵。

5 作为非限定的实例，这些胺可包括三乙胺、三甲胺、二异丙基
胺、甲基二异丙基胺、二氮杂二环壬烷、三苄基胺、二甲基苄基胺、
吗啉、N-甲基吗啉、N,N'-二甲基哌嗪、N-乙基哌啶、1,1,5,5-四甲
基哌啶、二甲氨基吡啶、吡啶、喹啉、四甲基亚乙基二胺等。通常
由胺和水制成的氢氧化铵的非限定的实例包括氢氧化铵、氢氧化三
乙胺、氢氧化三甲胺、氢氧化甲基二异丙基胺、氢氧化三苄基胺、
10 氢氧化二甲基苄基胺、氢氧化吗啉鎓、氢氧化 N-甲基吗啉鎓、氢氧
化 N,N'-二甲基哌嗪鎓、氢氧化 N-乙基哌啶鎓等。作为非限定的实
例，氢氧化季铵可包括氢氧化四乙基铵、氢氧化四甲基铵、氢氧化
二甲基二异丙基铵、氢氧化苄基甲基二异丙基铵、氢氧化甲基二氮
杂二环壬烷基铵、氢氧化甲基三苄基铵、氢氧化 N,N-二甲基吗啉鎓、
15 氢氧化 N,N,N',N'-四甲基哌嗪鎓和氢氧化 N-乙基-N'-己基哌啶鎓
等。

金属氢化物、氮化物或醇化物如氢化钙、氢化钠、氢化钾、氢
化锂、甲醇钠、叔丁醇钾、乙醇钙、乙醇镁、氮化钠、氮化二异丙
基钾等也可以是适当的试剂。有机金属脱质子剂如烷基或芳基锂试
剂如甲基、苄基或丁基锂、格氏试剂如溴化甲基镁或氯化甲基镁、
20 organocadium 如 dimethylcadium 等也可用作碱促使盐的形成或催化
该反应。氢氧化季铵或混合盐也用于帮助相转移偶合或用作相转移
试剂。

该反应介质可包括单一溶剂、相同或不同类别的混合溶剂或者
在一单一或混合溶剂系统中用作试剂。这些溶剂可以是质子性、非
25 质子性或偶极非质子传递溶剂。质子溶剂的非限定的实例包括水、
甲醇(MeOH)、变性或 95%纯或无水乙醇、异丙醇等。典型的非质子
溶剂包括丙酮、四氢呋喃(THF)、二氧六环、乙醚、叔丁基甲醚
(TBME)、芳香化合物如二甲苯、甲苯或苯、乙酸乙酯、乙酸甲酯、

乙酸丁酯、三氯乙烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷(EDC)、己烷、庚烷、异辛烷、环己烷等。偶极非质子传递溶剂包括化合物如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMAc)、乙腈、硝基甲烷、四甲基脒、N-甲基吡咯烷酮等。

5 用作溶剂或混合溶剂系统部分的试剂的非限定的实例包括有机或无机单或多质子酸或碱，如盐酸、磷酸、硫酸、乙酸、甲酸、柠檬酸、琥珀酸、三乙胺、吗啉、N-甲基吗啉、哌啶、吡嗪、哌嗪、吡啶、氢氧化钾、氢氧化钠、制备酯或酰胺的醇或胺或者制备本发明产物的硫醇等。反应温度优选室温或稍低或适当温热(-10℃至 60
10 ℃)。如果需要，反应温度可以为约-76℃至反应溶剂的回流温度。

 可用两当量的氧化剂一步将中间体硫醚氧化成砜。该过程所用试剂的非限定的实例包括过一硫酸盐(OXONE®)、过氧化氢、间氯过苯甲酸、过苯甲酸、过乙酸、过乳酸、叔丁基过氧化物、叔丁基过氧化氢、次氯酸叔丁酯、次氯酸钠、次氯酸、偏高碘酸钠、高碘酸
15 等。可以选择纯的或者混合的质子、非质子、偶极非质子传递溶剂，如甲醇/水。

 氧化反应可在约-78℃至约 50℃下进行，一般选择-10℃至约 40℃的范围。制备所要求的砜可用两步方法进行，第一步在约 0℃下用约一当量的氧化剂形成亚砜。然后第二步氧化生成砜。

20 可将以上所列的溶剂用于这些选择性氧化反应，如甲醇或甲醇/水，优选单一溶剂，反应温度约-10℃至 30℃。就活性较强的氧化剂来说(但不需要)，反应可在惰性气体下，在或无脱气溶剂中进行是最理想的。

 在室温或以上温度下，在溶剂如以上所列的溶剂中，用对应的
25 酯通过该酯与一或多当量的盐酸羟胺反应可制备异羟肟酸酯。该交换过程还可通过加入另外的酸催化。

 另外，可以使用用作溶剂的碱如醇的盐，例如，甲醇钠的甲醇液，形成羟胺，其可就地与酯或酰胺交换。该交换可用被保护的羟

基胺进行，如四氢吡喃基羟胺(THPONH₂)、苄基羟胺(BnONH₂)等，在这些情况下的化合物，其酯是四氢吡喃基(THP)或苄基(Bn)酯。

5 当需要除去保护基时，例如在分子的另一部分进行进一步转化或者保存时，其可通过本领域熟知的标准方法完成，如 THP 基团的酸水解或者用氢气和金属催化剂如钨、铂、钨碳或镍还原除去苄基。

本领域技术人员很容易识别能氧化的官能团，故可以应用另外的合成如保护/脱保护程序。

10 可用本领域(包括肽和蛋白质合成以及氨基酸偶合或钶合领域)熟知的试剂将酸转化成活性羰基化合物。这些试剂的实例包括亚硫酰氯、草酰氯、三氯氧化磷、HOBT、氯甲酸异丁基酯等。然后可将这些重要的活性羰基中间体转化成异羟肟酸或异羟肟酸衍生物如 H、苄基或 THP。可由本领域技术人员使用以上所讨论的方法或通过其它技术进行羟胺或羟胺衍生物化合物即酸或酰胺或酯之间的相互转化来制备。

15 中间体化合物中的胺的官能团使用保护基以利于转化。本领域技术熟练人员可作出选择保护基的决定。蛋白质、肽和氨基酸偶合及转化化学中所用的技术和试剂特别有用。叔丁氧基羰基(BOC)、苄氧基羰基(Z)和 N,N-二苄基的应用以及其合成和除去是这些保护方案的实例。

20 氨基酸、氨基酯、氨基酸异羟肟酸酯或异羟肟酸酯衍生物和前体(中间体)化合物的氨基酸酰胺与如其它氨基酸、胺、醇、酰胺或酸的偶合也可通过本领域熟知的方法进行，如活性酯或混酐与优选的碱偶合，如果需要可以是适当的叔胺如 N-甲基吗啉。除去也用作保护基的先基团如乙酰基等也可用标准水解条件完成，如碱水解或
25 交换或者酸交换或水解。

如果化合物具有胺基，有时使用酸性条件用如过氧化氢的试剂和/或结合用酸性试剂如高碘酸、过乙酸等是比较合适的。本领域技术人员还应该注意：乙酰基的水解或交换可能或不能影响酯、酰

胺或异羟肟酸酯官能团的水解或交换。

5 另一类含有 α -羟基羰基官能团的本发明化合物的制备一般使用 SN_2 反应类型。双分子亲核性取代(SN_2)反应在其中卤原子被硫醇化合物或硫醇化合物的盐取代的步骤中说明。该硫醇的阴离子可源于预形成的盐，或者可就地通过加入碱形成的该盐。

优选的碱是那些有立体障碍而使在两步反应中与硫醇盐阴离子竞争降低的碱。所讨论的溶剂、混合溶剂或溶剂/试剂混合物是符合反应要求的，但优选类别的实例为非质子或偶极非质子传递溶剂如丙酮、乙腈、DMF 等。

10 也可应用于 α -羟基上的保护基 P。这些保护基可包括酰基、氨基甲酰基、醚、烷氧基烷基醚、环烷氧基醚、芳基烷基、三取代的硅烷基等。这些保护基的实例包括乙酰基、THP、苄基、Z、叔丁基二甲基硅烷基(TBDMS)。这些被保护醇的制备以及该保护基的除去对本领域以及专业人员是熟知的。

15 这些方案以及其它方案的反应气体介质的选择一般依据许多本领域技术人员所知的因素。可以选择惰性气体，如氮气、氩气、氦气等或正常空气或干燥空气。如果存在不确定因素，为达到反应要求，优选使用惰性气体介质。

20 技术人员特别需要注意的其中一个可变因素是控制通过空气或其它方法将硫醇或该硫醇盐氧化成对应的二硫化物或混合的二硫化物。在进行需要的有机金属化合物的合成时，使用潮湿的气体介质对经济或安全原因都是不理想的，而应用空气对水溶液的水解或交换反应是正常的，但对如氧化反应是不可能的。

25 在方案如方案 A、B 和 C 中说明了将有机金属试剂如格氏试剂、有机金属锂试剂、有机金属锌试剂、有机金属 cadmium 试剂、有机金属钠试剂或有机金属钾试剂加入到羰基化合物如醛、酮、酯、酰胺(伯、仲、叔)、酰氯、酸酐、混酐、异羟肟酸酯衍生物(单-或双-)、碳酸酯、氨基甲酸酯或二氧化碳中的反应。这些有机金属化合物与羰基化合

物的反应产物对本领域技术人员来讲是熟悉的。熟悉的实例包括通过与醛的反应制备醇、通过与二氧化碳的反应制备酸以及通过与碳酸酯的反应制备酯。

5 例如，在方案 A 中，该反应的产物可以是醇如化合物 39 或酯、酰胺、酮或醛。本领域技术人员还了解该羰基化合物和该有机金属化合物可被交换或互换或用其它方式合成相同或类似的化合物。例如，虽然并不是本发明所设计，在方案 A 中羰基化合物 38 其中 R^6 是甲基(或乙基)可与溴化乙基镁(或溴化甲基镁)反应形成化合物 39 其中 R^7 是乙基(或甲基)，而在方案 B 中有机金属化合物 53(其中 R^6 和
10 R^7 之一是甲基，另一个是乙基)可用水处理也形成化合物 39。

也可将醇转化成卤素或磺酸酯。各产物如硫醚可被氧化或，氧化后被还原成原硫醚或亚砷。另外，该醇与氧化的硫也可被转化成，如其对应的卤素或磺化的酯。

15 如方案 A、B 和 C 中的卤化物及有或无氧化的硫可与金属反应形成如以上所提的有机金属试剂。然后使该有机金属化合物与含有碳-氧双键的分子反应生成本发明化合物的前体，包括同系的酸、酯、酰胺(伯、仲、叔)、酮、醛等。

20 如果有有机金属化合物与羰基化合物的反应产物本身是另一含有羰基的化合物，例如由方案 C 中化合物 64 或 65 的合成所示，该产物可能或者是本发明抑制金属蛋白酶的产物，或者可能是合成本发明抑制同源金属蛋白酶的化合物的中间体。如以上有关醇的讨论以及这些方案的说明所见，在进一步修饰之前或之后，可在硫处将这些羰基产物氧化。

25 其中所包括的同上定义的 R^2 - R^7 的内酯环可用硫醇盐阴离子开环得到 4-硫代酸(ω -硫代酸、 γ -硫代酸)或盐。优选的硫醇的实例是 4-苯氧基苯硫酚。然后按以上所述或说明的方法以及本领域熟悉的方法，将形成的硫醚氧化成对应的砷，再转化成异羟肟酸酯或被保护的异羟肟酸酯，如果需要再脱保护。

另外，可以在硫醇存在下使用路易斯酸形成该硫代酸。在亚硫酰溴或亚硫酰氯的存在下，用路易斯酸如溴化锌或氯化锌打开内酯环可以得到 ω -卤代酰卤(活化的羰基)。可制备这些需要的羰基碳上的中间体衍生物以得到被保护的羰基化合物如酯或酰胺或者用于直接形成异羟肟酸或被保护的异羟肟酸；如 ω -卤代酯、酰胺、异羟肟酸或被保护的异羟肟酸酯。

用-SR¹试剂通过亲核取代反应(SN₂)可将4-氯或4-溴基团置换得到硫代化合物，然后按以上概述将其氧化生成所要求的化合物。优选的内酯可包括2-甲基丁内酯、2-羟基-3,3-二甲基丁内酯和2-哌啶基丁内酯。优选的 ω -卤代酯包括2,2-二甲基-4-氯丁酸甲酯和4-溴丁酸乙酯。

可利用 α -卤代内酯制备本发明的化合物，其中该产物异羟肟酸的 α -碳被亲核试剂如羟基、醚、叠氮化物或胺取代。当对反应条件稳定时，这些适当被保护的或在以后步骤中转化为所要求的官能基的中间体可以提供以上所讨论的内酯有关反应的作用物。溴代丁内酯是优选的卤代内酯。

可用本领域已知的方法，通过由被保护的羧酸产生的阴碳离子(亲核试剂)的烷基化制备本发明化合物。保护羧基官能基的基团包括，例如酯，如叔丁基酯。用于形成阴离子的碱可以是有机金属试剂如叔丁基锂、金属氮化物如二异丙基氮化锂(LDA)或醇盐如叔丁醇钾。其它所选的碱在以上讨论过。

阴离子形成期间或其后，加入该烷基化试剂(亲电试剂)以进行亲核取代反应。用于取代的亲电作用物可包括，例如，二卤代烷如1,2-二卤代烷，或者单卤代单硫酸化烷烃或二磺酸化烷烃酯。这些双亲电试剂的实例为1,2-二溴乙烷、1-氯-2-溴乙烷、1-氯-2-甲苯磺酰基乙烷和1,2-二甲苯磺酰基乙烷。1-溴-2-氯乙烷是优选的亲电试剂。

活性酯基在本领域是熟知的，其可包括能进行羰基加成反应的例如，二酯如丙二酸酯、酯-酮如乙酰乙酸酯或酯-醛。与一当量的烷

基化试剂烷基化，接着使新的 ω 羰基与如有机金属试剂进行衍生化或还原形成醇，然后将其衍生化形成碳卤键或活性酯如硫酸酯。这些 ω 被取代的化合物可用作以上所讨论的硫醇盐取代及氧化反应的作用物而形成羧酸化合物或本发明的中间体。

- 5 使用以上所讨论的另一种合成程序，可用 ω -卤代醇作为原料制备本发明化合物。它们可作为 R^1 硫醇盐取代(SN_2)的作用物用于制备4-硫化物(硫醚)，然后将其氧化成所需要的砜。可按以下讨论制备 $HS-R^1$ 化合物，再按以上所述氧化。可通过中间体如氟代硫酚制备 R^1 ，接着将该氟化物与另一亲核试剂置换生成本发明化合物或中间体。
- 10 氟代硫酚以及苯酚和 2,3-二甲基苯酚分别是优选的硫酚和苯酚的实例。该砜醇可被氧化成对应的羧酸及对应的醛。

- 可按在此所提出的那样利用羧酸或被保护的羧酸。醛作为有用的同系中间体可用于形成 α -羟基砷酸化合物，后者可作为制备本发明的异羟肟酸或异羟肟酸酯的作用物。通过向同系的醛中加入氟化物使其形成 α -氟基 ω -砷(氟醇)，然后将其用如以上所讨论的酸水解形成用于合成本发明化合物的 α -羟基羧酸化合物。氟醇可通过本领域熟知的方法制备，如将醛用金属氟化物、氟化氢或氟化三甲基硅烷处理的方法。氟化三甲基硅烷是优选的试剂。
- 15

- 讨论及介绍了用 α -氧取代的化合物(如羟基)制备本发明的化合物的方法，该方法在本领域是熟知的。本发明醇的保护或本发明中所用的中间体醇的保护也是熟知的。
- 20

- 醚的制备可通过形成醇盐，然后将该亲核试剂用亲电试剂如卤化物或活性酯(如硫酸酯)处理来进行。通过将醇用如上所讨论的碱处理制备该醇盐。该碱的实例为烷基锂、金属氢化物或胺的金属盐如 LDA。
- 25

 卤化物可以是氟化物、溴化物或碘化物，硫酸酯可以是，如苯磺酸酯、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯。优选的亲电试剂的实例是 2-氟甲基吡啶，优选的碱是氢化钠。另外，另外可将该醇

转化成离去基团(亲电试剂), 然后再用亲核试剂处理。这些离去基团的实例包括其制法如上所述的硫酸酯、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯和三氟甲磺酸酯。三氟甲磺酸酯是优选的离去基团。

5 这些基团与亲核试剂的取代在本领域是非常熟悉的并在以上进行了讨论和/或说明。这些亲核试剂可以是能进行立体化学转化的氢氧化物、能形成醚的醇盐、能形成取代胺的胺或氨或者能形成叠氮化物的叠氮阴离子。优选的亲核试剂是叠氮化四(正丁基)铵。如可将叠氮基化合物还原形成氨基酸。还原反应在以上讨论过, 并在本领域是非常熟悉的。优选的方法是用钨碳催化剂氢化。

10 可用本领域熟悉的方法将本发明的胺(包括氨基酸)酰基化或烷基化。所形成的酰胺可被认为是被保护的胺或本发明的终产物。以上讨论能形成如叔丁氧基羰基和羰基苯甲氧基羰基类衍生物的酰基化反应。其它酰基(Ac)可以是, 如乙酰基、卤代乙酰基、芳酰基、取代的芳酰基、杂芳酰基、取代的杂芳酰基或其它需要的基团。可用酸酐、混酐、酰氯或活性酯将胺酰基化。这些酰基化通常在碱例如以上所讨论的碱或本领域熟悉的碱的存在下进行。实例为 N-甲基-吗啉、三乙胺等。

可按以上所示和/或所讨论的方法, 将具有酰胺取代基的此处所用的羧基化合物处理、转化或互变形成本发明的产物。另外, 可将卤代乙酰基化合物如优选的 2-氯乙酰胺衍生物用亲核试剂胺处理得到氨基酸。而且这些反应在本领域是非常熟悉的。优选的胺是吗啉。

20 用于制备所要求化合物的环氨基酸可用本领域技术人员熟悉的方法制备。可以将杂芳基或不饱和或部分不饱和的杂环还原。例如, 可通过将对应的 2-、3-或 4-吡啶羧酸、2-或 3-吡唑羧酸或其衍生物还原而合成六元环化合物。可在催化剂存在下通过氢化进行还原, 或者用氢负离子转移剂如氢化铝锂进行氢化物还原。原料氨基酸或其衍生物, 如异哌啶甲酸乙酯(ethyl isonipecotate)、3-哌啶甲酸乙酯、2-哌啶酸、脯氨酸或其异构体、焦谷氨酸酯或其异构体, 是能够用来

制备本发明化合物的起始原料。

可使用这些氨基酸的 R、S 和 RS 异构体。某些原料可从商业上得到。优选的起始原料是异哌啶甲酸乙酯。

5 将羰基的 α -碳上的氨基酸烷基化形成有用的化合物可首先通过用碱形成阴离子来进行。碱的实例在别处讨论。优选的碱是具有立体屏障和/或非亲核性的强碱，如氯化锂、金属的氢化物或烷基锂。优选的碱是在偶极非质子传递溶剂或 THF 中的二异丙基氯化锂 (LDA)。

10 在形成阴离子之后或其间，加入烷基化试剂(亲电试剂)进行亲核取代反应。这些非限定的烷基化试剂的实例为 1,2-二卤代烷烃或由活性酯基取代的卤代烷烃。活性酯基在本领域是非常熟悉的，其包括，例如，2-卤代醇的酯如溴-、碘-或氯-乙烷的对甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯或甲磺酸酯。优选的烷基化试剂是 1-溴-2-氯乙烷。

15 本发明化合物的环氨基酸部分上的氮取代基是可以变化的。另外，它可能随着制备本发明化合物的过程中，根据技术人员的要求和目的在合成过程的不同阶段进行改变。

20 N-侧链的变化可包括将氮取代基用烷基、芳基烷基、链烯基或链炔基取代。它可通过本领域熟悉的方法完成，例如用亲电试剂如所要求侧链的卤化物或硫酸酯(活性酯)衍生物将该胺烷基化。它可在以上所讨论的纯或混合溶剂中，在如以上所讨论的那些碱的存在下完成。优选的碱是碳酸钾，优选的溶剂是 DMF。

25 如果需要，可将链烯和链炔还原，例如用金属催化剂和氢气氢化，得到本发明的烷基或芳烷基化合物，可在如上讨论的催化氢化条件下或者用减活化的金属催化剂将链炔或芳基链炔还原成带有烷烃的链烯。催化剂包括，例如，Pd、钨碳、Pt、PtO₂ 等。不耐用的催化剂包括如 BaCO₃ 上的 Pd 或者混有喹啉和/或硫的 Pd。

另一种将胺上的氮烷基化的方法是还原烷基化。该方法在本领域是非常熟悉的，是在还原剂如甲硼烷、甲硼烷:THF、甲硼烷:吡啶、

氢化铝锂存在下，将仲胺用醛或酮处理。另外，还原氢化可在金属催化剂存在下的氢化条件下进行。催化剂、氢气压力和温度在以上进行了讨论并且在本领域是非常熟知的。优选的还原烷基化催化剂是甲硼烷:吡啶复合物。

5 本发明化合物包括其中如上所列的环氨基酸的氮上的取代基可提供氨基酸的氨基甲酸酯的化合物。这些氨基甲酸酯的非限定实例包括苄氧基羰基(Z、CBZ、苄氧基羰基)、异丁氧基羰基和叔丁氧基羰基(BOC、t-BOC)化合物。这些物质可按以上所述，根据技术人员的需要和决定，用本领域熟悉的方法在合成过程的不同阶段制备。

10 实用的合成技术和试剂包括那些用于蛋白质、肽和氨基酸合成、偶合和转化化学中的技术和试剂。应用叔丁氧基羰基(BOC)和苄氧基羰基(Z)以及其合成及除去方法是以上所讨论的这些保护或合成方案的实例。本发明的氨基酸、氨基酯、氨基酸异羟肟酸酯、氨基酸异羟肟酸酯衍生物和氨基酸酰胺或者本发明所用化合物的转化可按以上所讨论的和/或介绍的方法进行。其包括，如活性酯或混酐偶合，
15 其中优选的碱，如果需要，可以是叔胺如 N-甲基吗啉。

 用于保护被保护的氨基酸的胺基的试剂包括苄氧基酰氯、氯甲酰异丁酯、叔丁氧基甲酰氯、二碳酸二叔丁基酯等，其能与胺在非质子或偶极非质子传递溶剂如 DMF 或 THF 或混合溶剂中进行反应。
20 优选的试剂是二碳酸二叔丁基酯，优选的溶剂是 THF。本发明的环氨基酸的进一步转化，包括烷基化、用硫醇或硫醇盐置换、氧化成砷，以及转化成异羟肟酸或异羟肟酸酯衍生物，都可按此处所讨论的方法进行。

 砷化合物如其中 R^1 是硝基芳基的化合物可作为本发明的化合物，通过合成硫醇或硫醇盐亲核试剂，用亲核的硫醇或硫醇盐置换亲电试剂(X)，然后再将该产物硫醚(硫化物)氧化成该砷制备。例如，
25 将亲电基团 X 用硝基苯硫酚置换可得到其中 R^1 是硝基苯的化合物，再将其还原得到有用的氨基化合物其中 R^1 是苯胺。应该注意到硝基

苯硫酚仅是一实例，并不作为限制或认为必须是其。硫醚产物的氧化需要时可按以下讨论进行。

硝基还原成胺是本领域非常熟悉的反应，优选的方法是氢化。通常用金属催化剂，如 Rh、Pd、Pt、Ni 等，有或无另外的载体如炭、碳酸钡等存在下。溶剂可以是所需的质子或非质子纯溶剂或混合溶剂。还原反应可在常压至多个大气压下进行，优选常压至约每平方英寸 40 磅(psi)。如果要求，可将氨基用如芳酰基氯、杂芳基氯或其它形成胺羰基的试剂烷基化或酰基化形成 R¹ 酰胺。

也可以使该氨基砜或硫醚与碳酸酯氯化物、磺酰氯、氨基甲酸氯或异氰酸酯反应生成对应的氨基甲酸酯、磺酰胺或脲。这种类型的胺的酰化在本领域是熟知的，该试剂也是非常熟悉的。

通常，在非质子传递溶剂中，在惰性或/和干燥气体中，在约 45℃ 至约 -10℃ 下进行这些反应。通常使用一当量非竞争性碱与磺酰氯、酰氯试剂反应。在该酰基化步骤之后或之前，可按所讨论方法进行合成本发明的异羟肟酸产物。

还可使用其它硫醇试剂制备本发明的化合物。实例为氟代芳基、氟代杂芳基、叠氮基芳基或叠氮基杂芳基或杂芳基硫醇试剂。可将这些硫醇用作亲核试剂用于以上讨论的反应之中。然后氧化成对应的砜。在所要求的压力下，可将该氟取代的砜用亲核试剂如氨、伯胺、季铵或叠氮化金属盐处理得到叠氮基、氨基或取代的氨基，然后使其与活化的苯甲酸或取代的苯甲酸衍生物反应形成苯甲酰胺。如在金属催化剂或金属螯合物催化剂存在下用氢气或者通过活化的氢负离子转移剂可将叠氮化物还原成氨基。可将亚胍基化合物氧化成偶氮化合物，而偶氮化合物也可被还原成亚胍基化合物。按以上所述可将这些胺酰基化。

制备本发明的胺硫醇中间体的优选方法包括用三苯甲基氯保护芳基或杂芳基硫醇而生成三苯甲基硫醇衍生物，将该胺用试剂如芳基或杂芳基酰氯处理形成酰胺，用酸除去三苯甲基形成硫醇。优选

的酰基化试剂包括苯甲酰氯，优选的除去三苯甲基的试剂包括三氟乙酸和三异丙基硅烷。

氟代砜中间体上的氟也可用其它芳基或杂芳基亲核试剂置换形成本发明化合物。这些亲核试剂实例包括酚盐、硫酚盐、含有-OH的芳杂环化合物的盐或含有-SH的杂芳基化合物的盐。

这些偶氮基、亚肼基、-OH 或-SH 的互变异构体具体地被包括在有用的异构体中。制备取代砜合成中的中间体的优选方法是将由氟代苯乙酮制得的适当的苯乙酮用如过一硫酸盐氧化形成对应的酚醚。可用二甲基硫代氨基甲酰氯将该酚-醚转化成其二甲基硫代氨基甲酰基衍生物，接着加热下二甲基硫代氨基甲酰基衍生物重排得到制备硫醚中间体所需的硫醇。

本发明化合物或中间体的盐可按一般制法制备，其中使酸性化合物与碱如以上所讨论的那些碱反应生成含有金属或氮的阳离子盐。可将碱性化合物如胺用酸处理形成胺盐。优选的胺盐是通过游离碱与 HCl 或盐酸反应而形成的盐酸盐。

本发明化合物可具有一或多个不对称碳原子，因此能够以光学异构体形式以及以其外消旋体或非外消旋体混合物的形式存在。可根据本领域熟知的常用方法通过拆分外消旋混合物获得光学异构体，例如通过用光学活性的酸或碱处理形成非对映异构体的盐。适当的酸的实例为酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二甲苯甲酰基酒石酸和樟脑磺酸，然后通过结晶分离该非对映异构体的盐，接着从这些盐中释放出光学活性的碱。一种分离光学异构体的不同方法是使用最佳选择的手性色谱柱最大限度地分离该对映体。

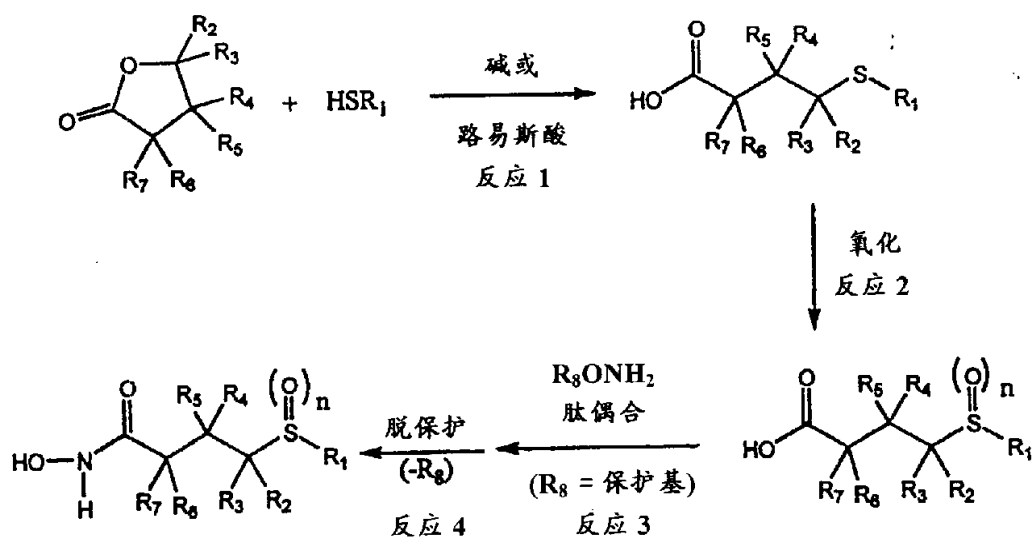
还有其它可用的方法，通过使式 I 化合物与活性形式的活性酸、光学活性的二醇或光学活性的异氰酸酯反应合成共价非对映异构体分子，如酯、酰胺、缩醛、缩酮等。所合成的非对映异构体可通过常用的方法如层析、蒸馏、结晶或升华分离，然后水解得到纯对映

体化合物。在某些情况下，在给患者服用之前，不必水解成光学活性的母体药物，因为该化合物可作为前药应用。同样地，可利用光学活性的原料获得光学活性的式 I 化合物。

除以上所讨论的光学异构体或潜在的光学异构体外，其它类型的异构体按特性也包括在本说明及本发明之内。实例包括顺式异构体、反式异构体、E 异构体、Z 异构体、syn-异构体、anti-异构体、互变异构体等。芳基、杂环基或杂芳基互变异构体、杂原子异构体和邻、间或对位取代异构体也包括在异构体之内。溶剂化物或溶剂加合化合物如水合物或醇化物也具体地包括在本发明的化学物质及给药的制剂或药用组合物之中。

5

方案 1



$n = 1 \text{ 或 } 2$

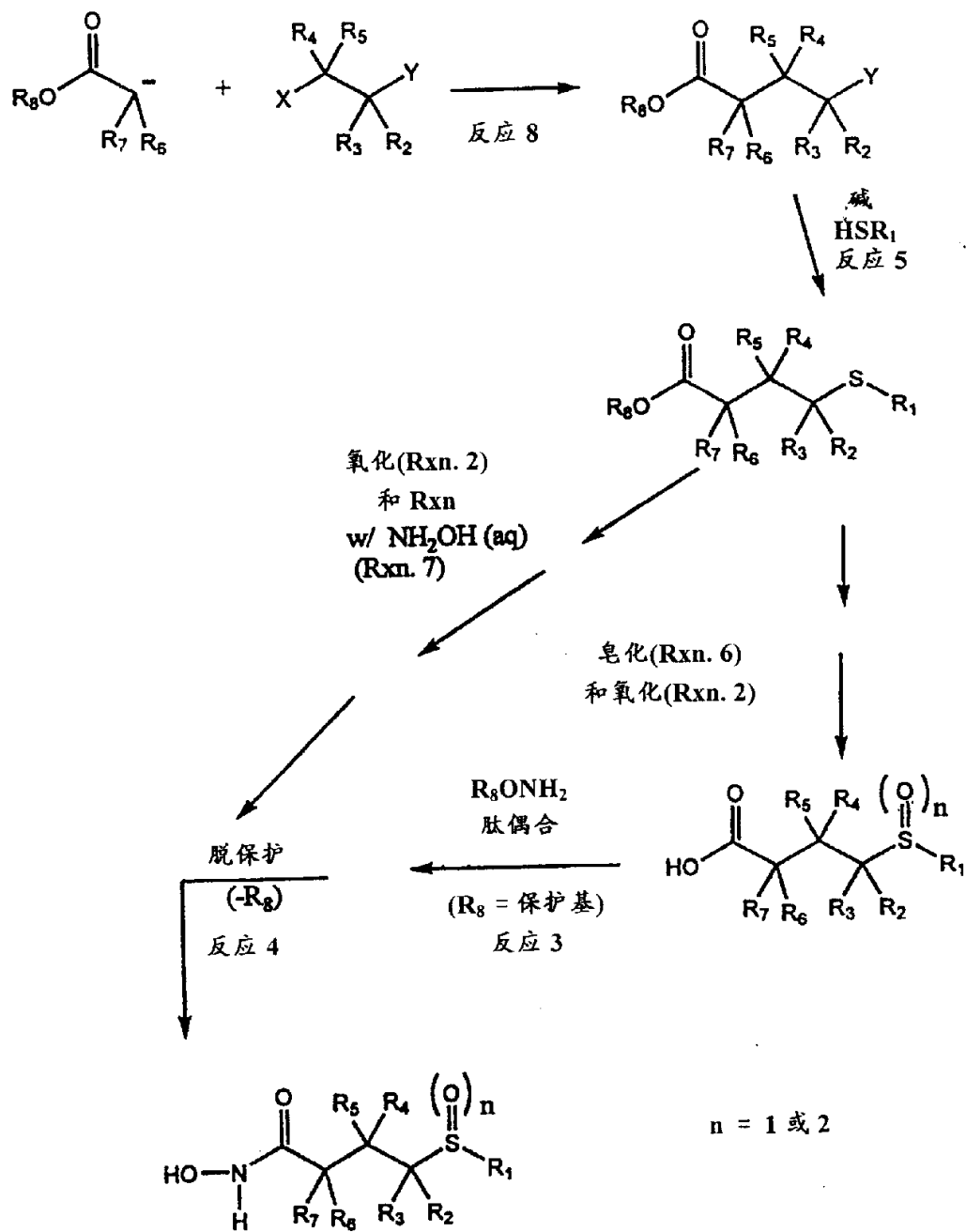
10

15

20

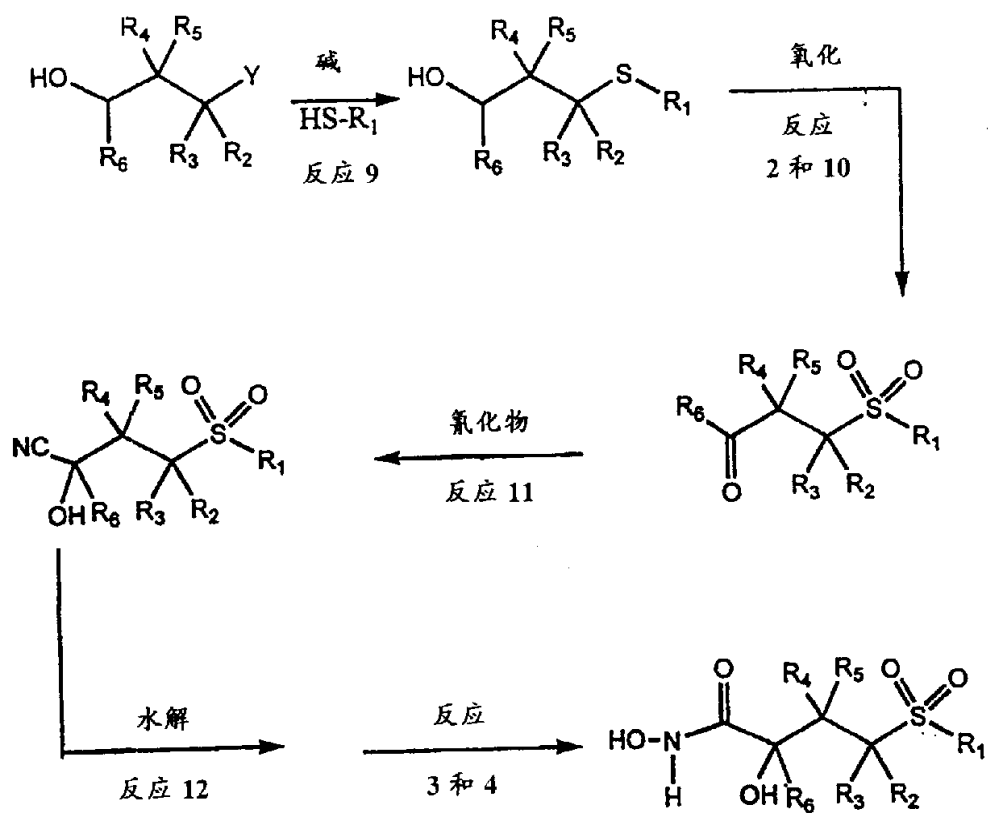
25

方案 2



5

方案 3



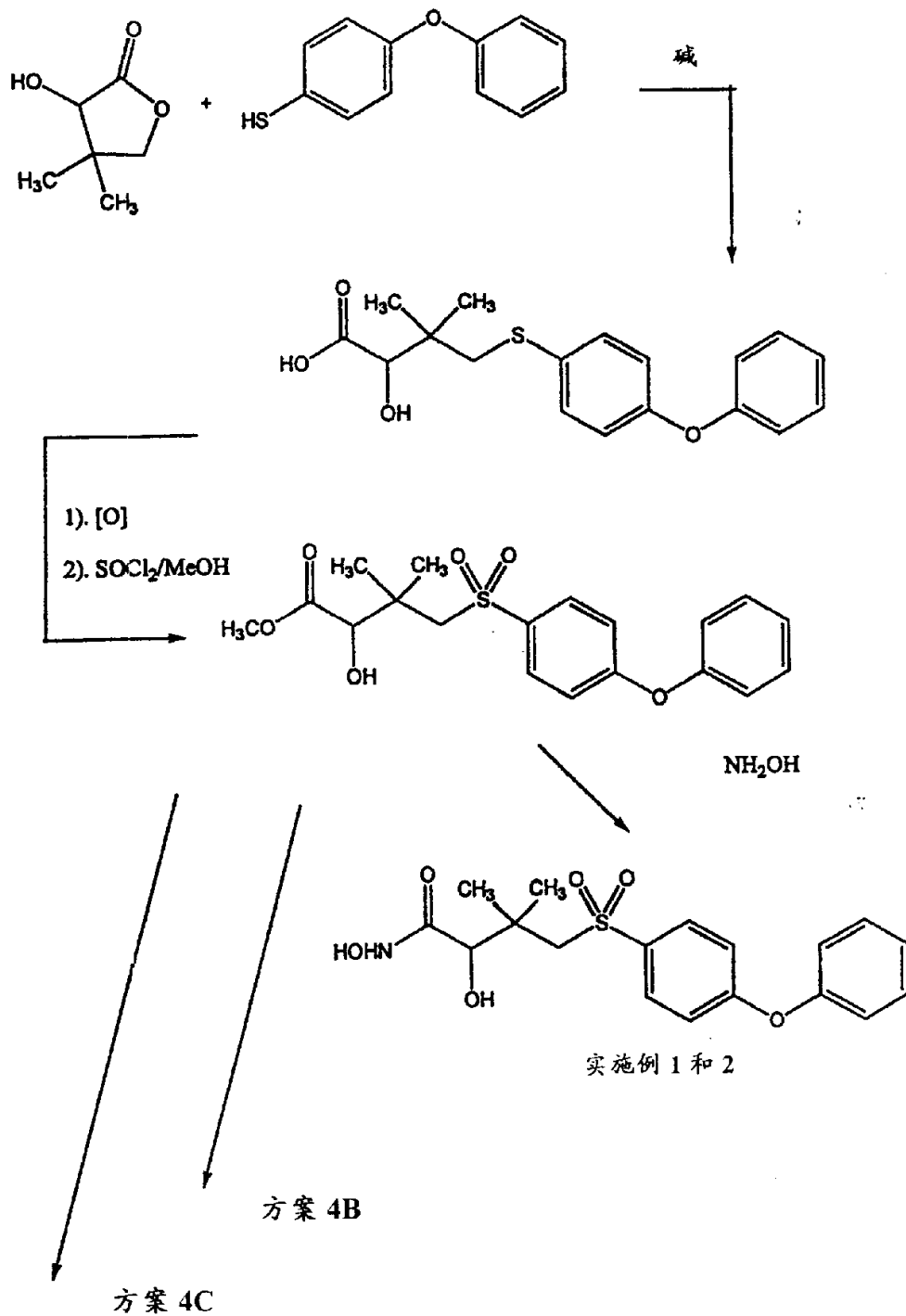
10

15

20

方案 4A

5

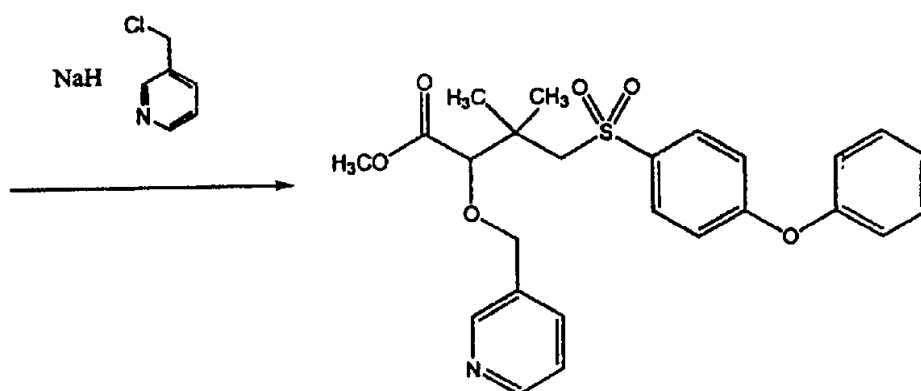


实施例 1 和 2

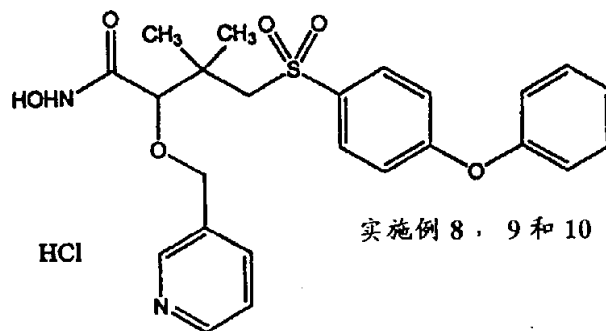
10

5

方案 4B



1. H^+
 2. HOBt/EDC/O=C1CCOC1
 3. H^+



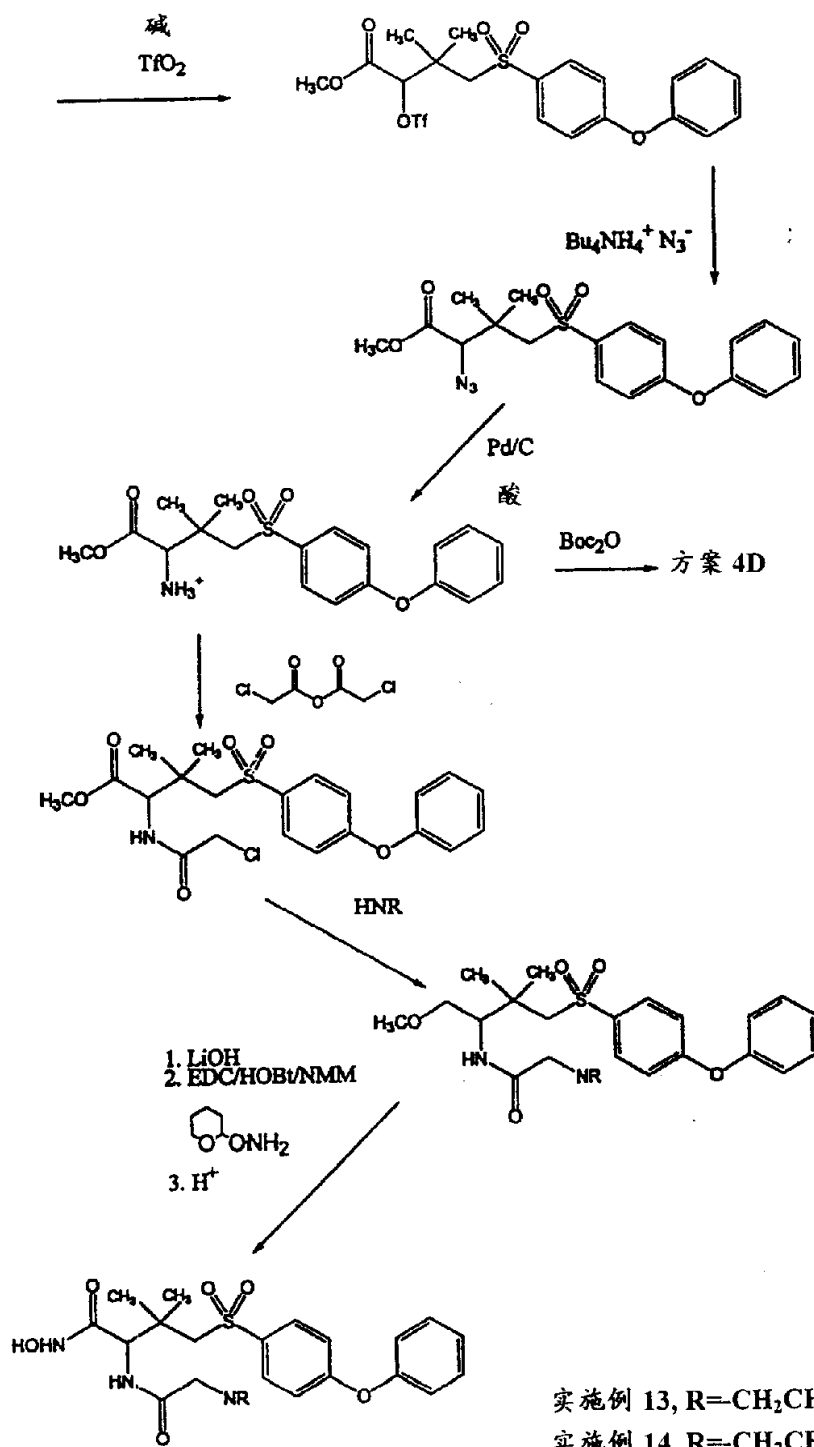
实施例 8, 9 和 10

10

15

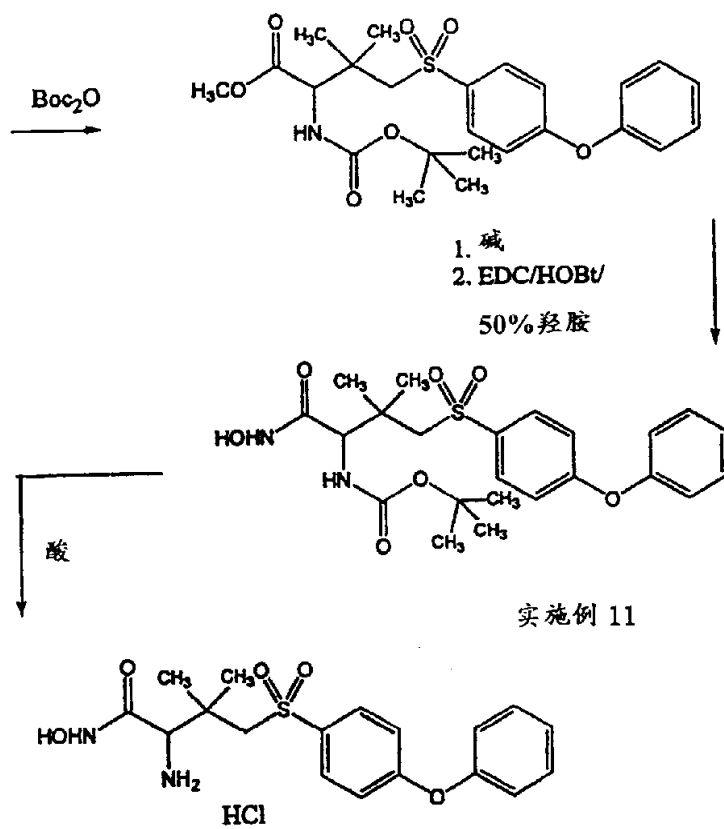
方案 4C

5



方案 4D

5

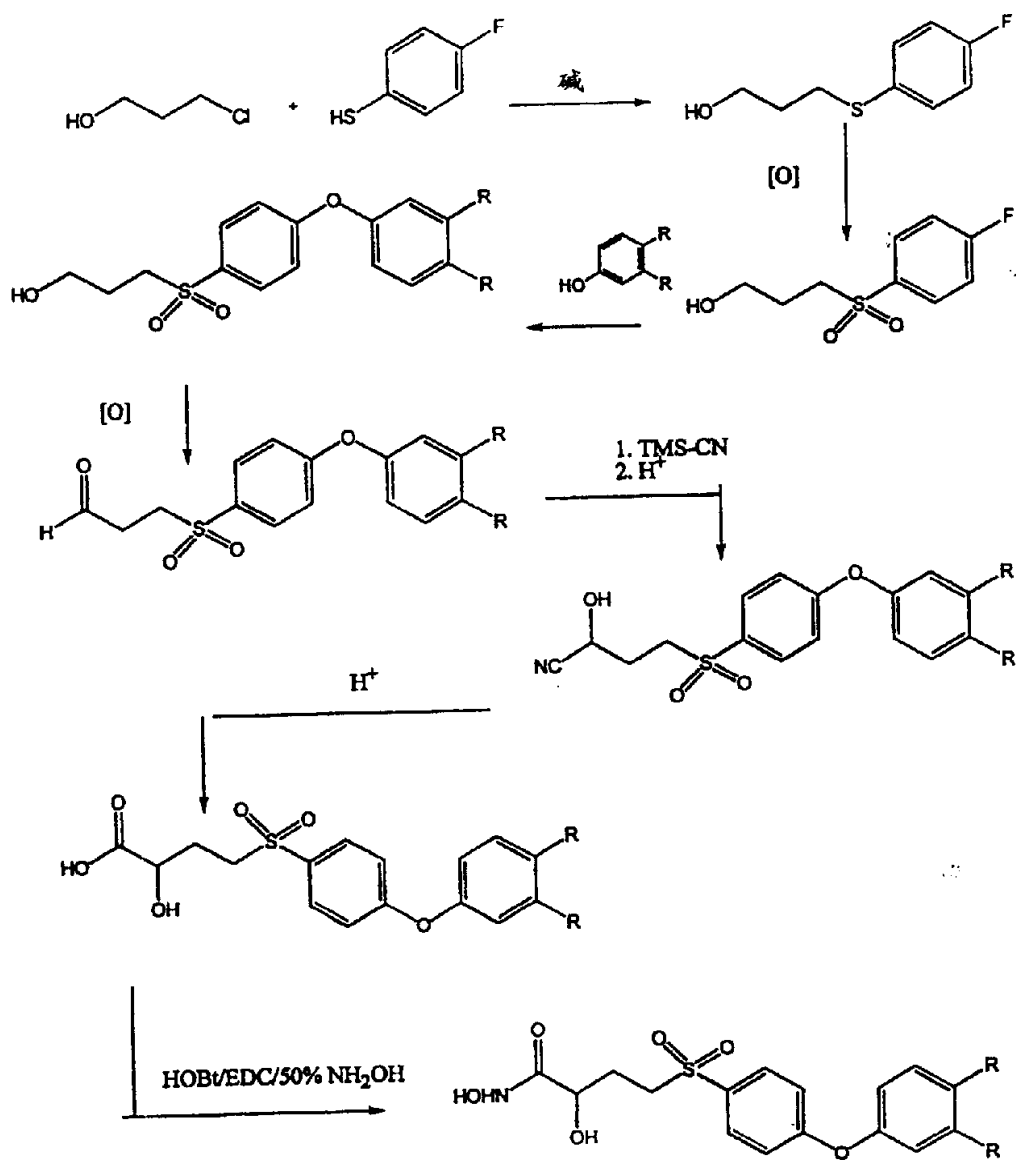


10

15

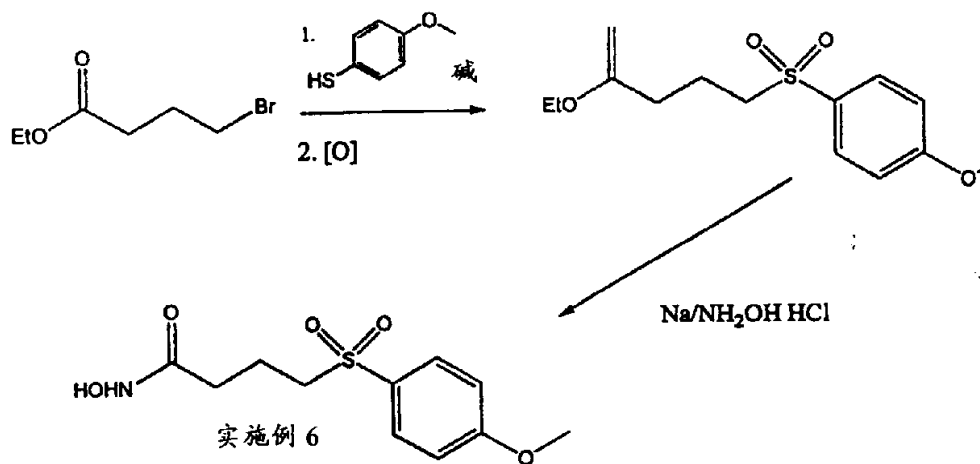
20

方案 5A

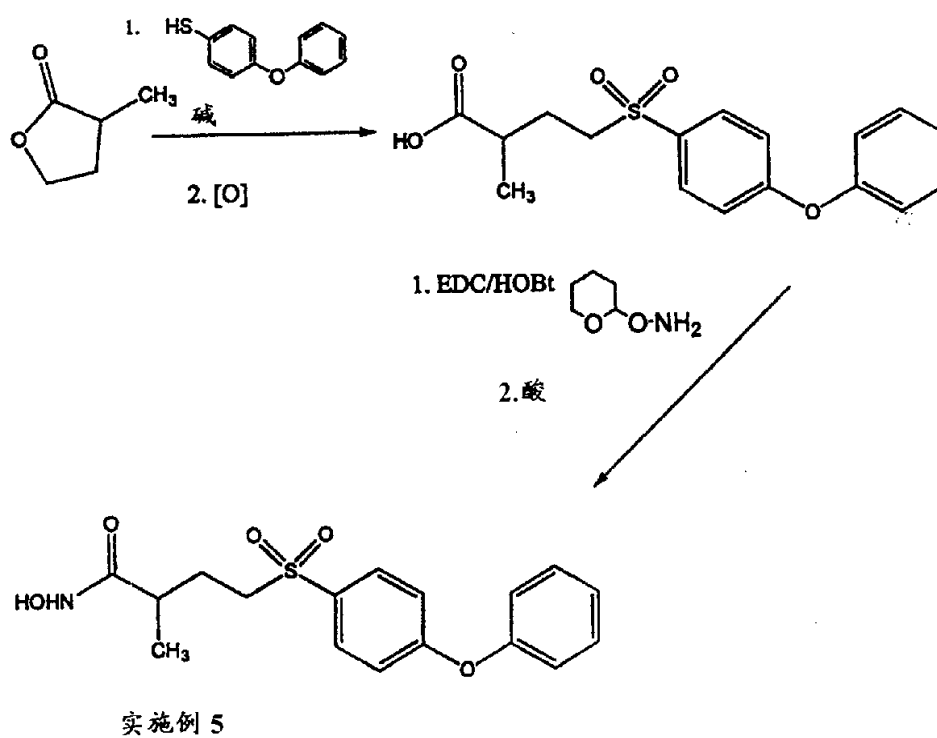
实施例 4, $\text{R} = \text{H}$ 实施例 7, $\text{R} = \text{CH}_3$

5

方案 5B



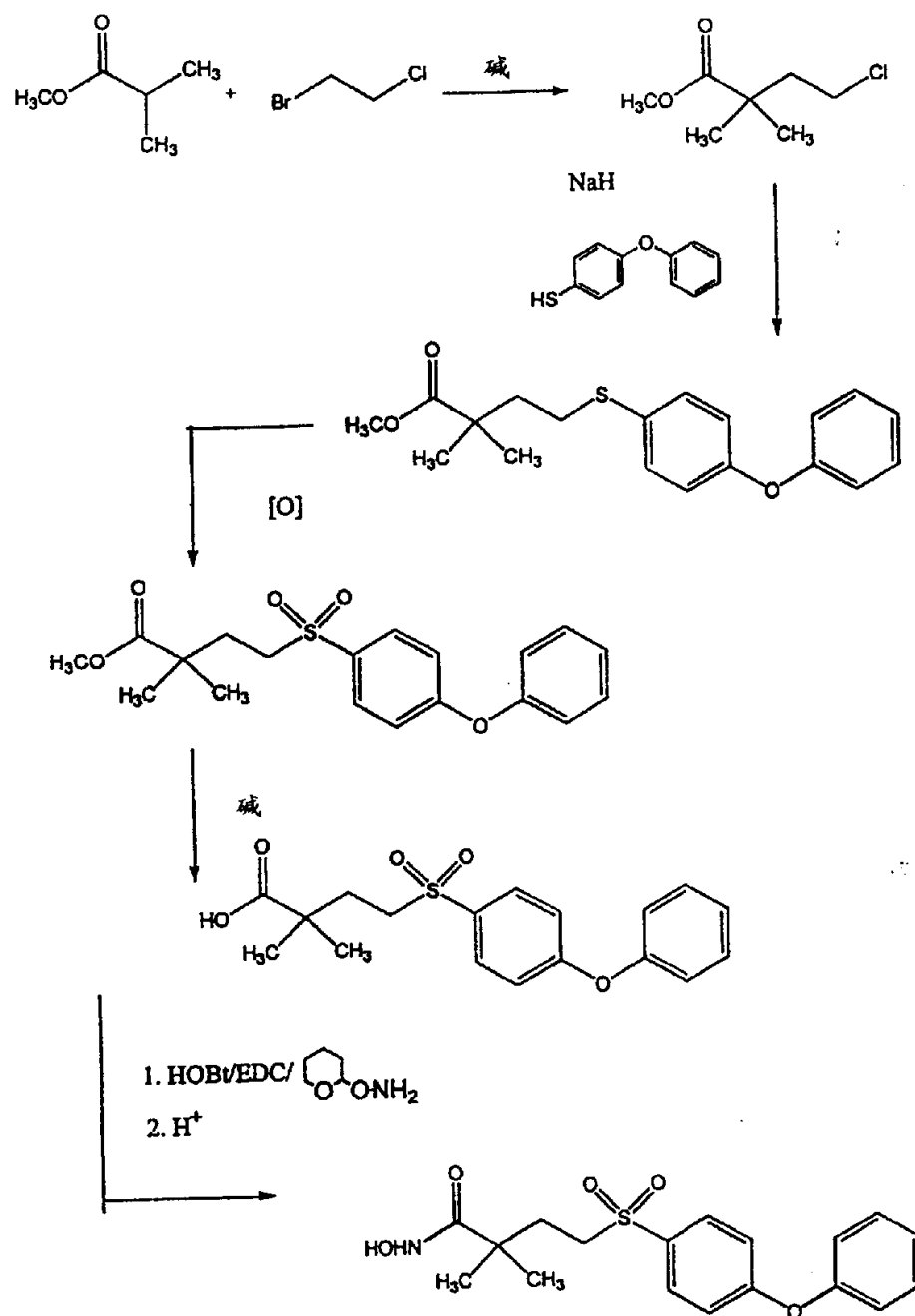
方案 5C



10

方案 6A

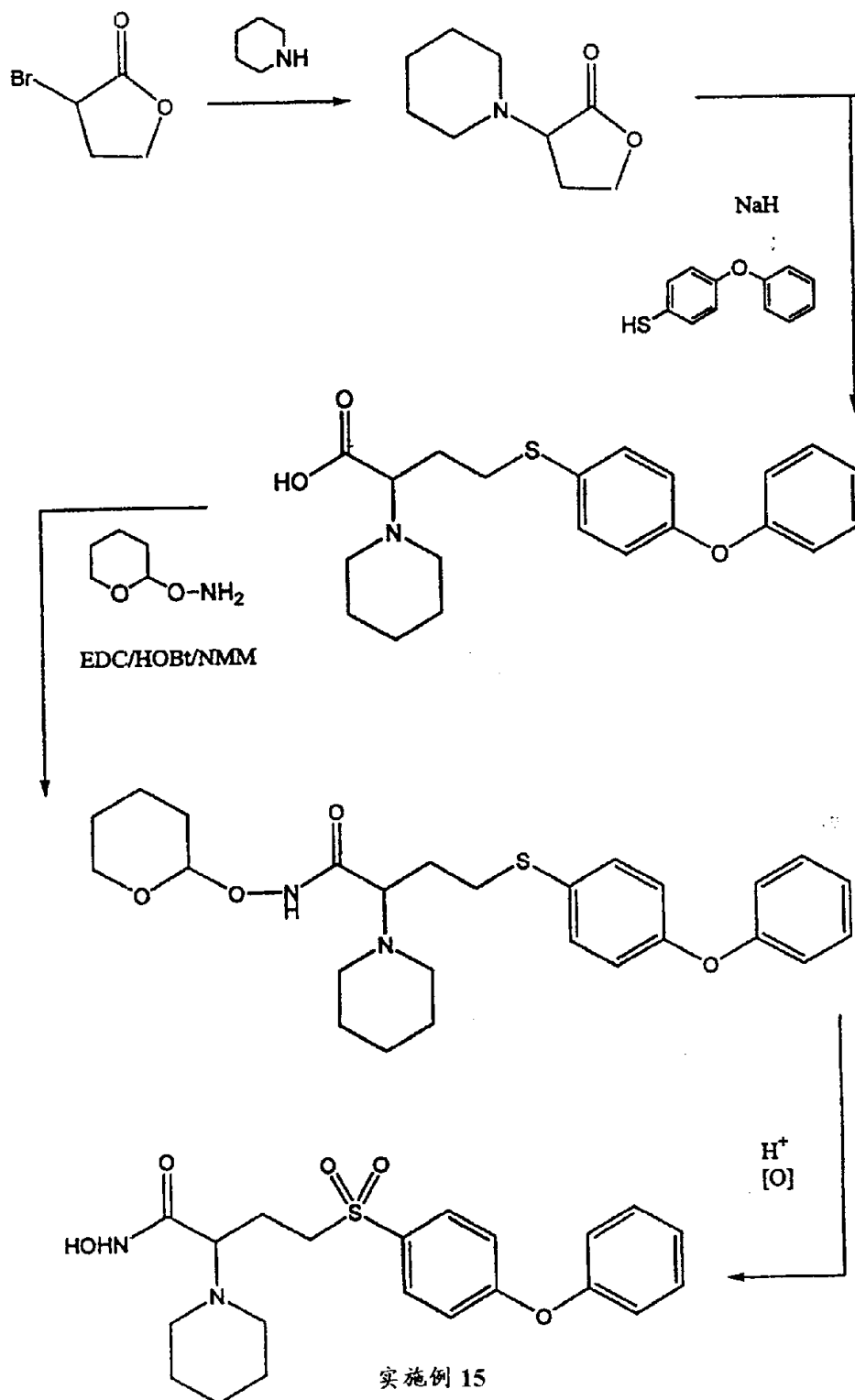
5



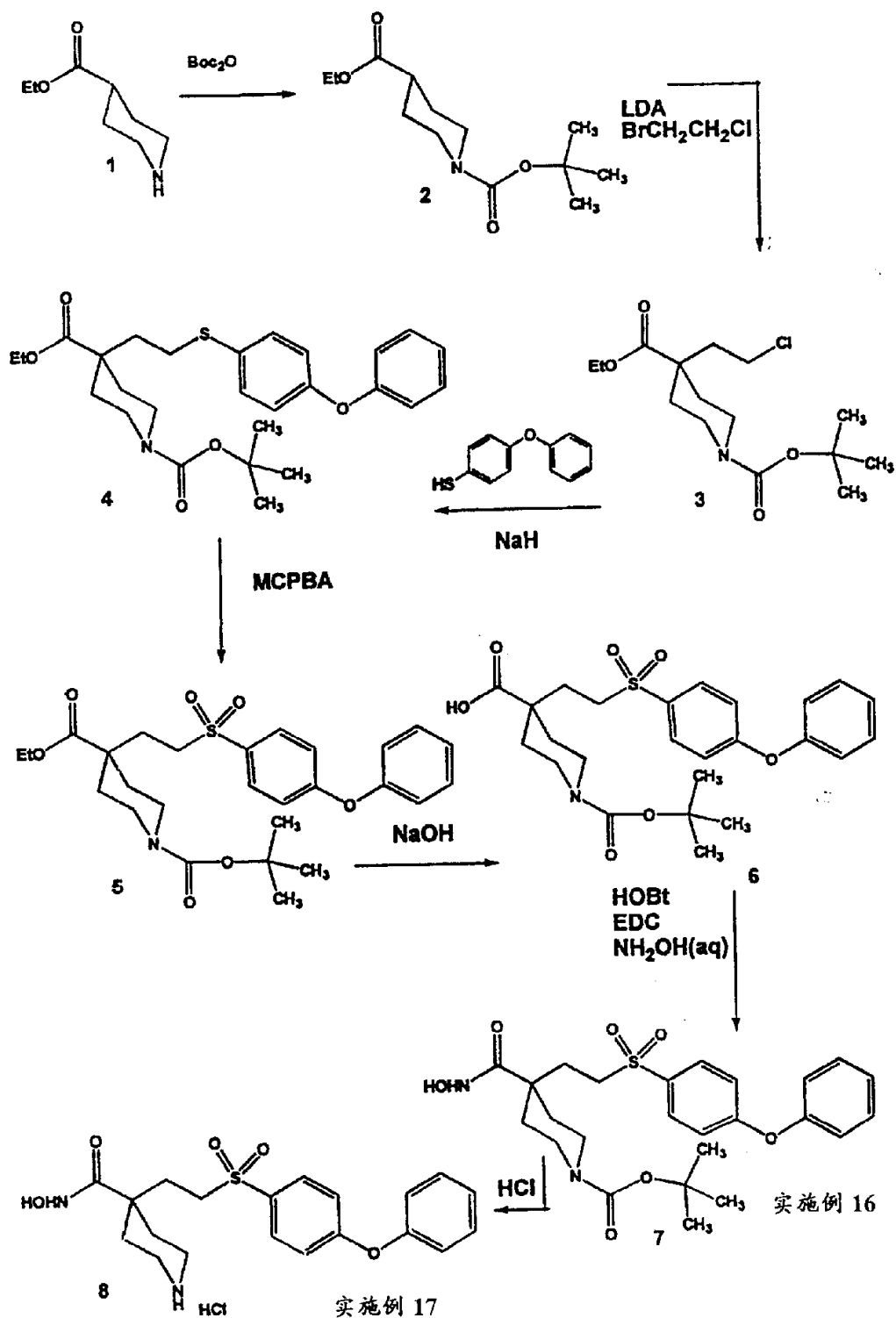
实施例 3

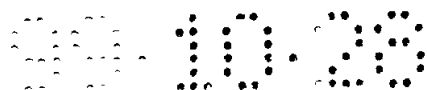
10

方案 6B



方案 7





治疗方法

治疗患有与病理基质金属蛋白酶活性有关疾病的宿主哺乳动物的方法也在本发明之内。该方法包括给予具有此症状的哺乳动物宿主抑制 MMP 酶有效量的以上所述的化合物。特别计划应用多次重复给药。

可使用所设计的化合物治疗患有与病理基质金属蛋白酶活性有关疾病的宿主哺乳动物，如小鼠、大鼠、兔、狗、马、灵长类如猴、黑猩猩或人。

还计划类似地应用所设计的化合物治疗受金属蛋白酶如 TNF- α 转化酶的活性所影响的疾病状态。这些疾病状态的实例包括休克和脓毒症急性期反应、凝固反应、出血及心血管影响、发热和炎症、厌食和恶病质。

在治疗与病理基质金属蛋白酶活性有关的疾病症状时，可使用所设计的 MMP 抑制剂化合物，在适当时可用由无机或有机酸制得的胺盐形式。酸的盐的实例包括，但不限于以下：乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、环戊基丙酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、扑酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐和十一烷酸盐。

含氮的碱性基团也可以用以下试剂季铵化以增强水溶性，例如，低级烷基(C₁-C₆)卤如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物；硫酸二烷基酯如硫酸的二甲基、二乙基、二丁基和二戊基酯；长链(C₈-C₂₀)卤化物如癸基、月桂基、十四烷基和十二烷基的氯化物、溴化物和碘化物；芳烷基卤化物如苄基和苯乙基的溴化物以及其它

试剂。因此，可以按要求得到水或油溶性或分散性产物。可通过将碱性化合物与所要求的酸结合而形成这些盐。

用于本发明中是酸的其它化合物也可以形成盐。实例包括与碱金属或碱土金属如钠、钾、钙或镁所成的盐，或者与有机碱所成的盐或碱性季铵盐。

在某些情况下，也可用这些盐帮助分离、纯化或拆分本发明的化合物。

以抑制 MMP 酶有效量的单剂量或分次剂量给予宿主哺乳动物的每日总剂量可以是，例如每日每 kg 体重约 0.001-约 100mg，优选每日每 kg 体重约 0.001-约 30mg，更常用约 0.01-约 10mg。单位剂量组合物可含有这些量或组成每日剂量的亚剂量。可以以每日多次亚剂量的形式给予适当的剂量。每日多剂量也可以增加全日的总剂量，该剂量由开此药的医生决定。

用本发明化合物和/或组合物治疗疾病的剂量方案要根据许多因素选择，包括患者的类型、年龄、体重、性别、饮食以及医疗状况、疾病的严重程度、给药途径、药理因素如活性、有效性、所用具体化合物的药物动力学和毒理学情况、能否利用药物的传递系统以及该化合物能否联合用药等。因此，实际所用的剂量方案可有很大变化，所以可能偏离以上所提的优选的剂量方案。

可将本发明所用的化合物制成药用组合物。然后将这些组合物以根据需要含有常用的非毒性的药学上可接受的载体、辅助剂和溶媒的剂量单位剂型形式通过口服、非肠道、吸入喷雾、直肠或局部给药。局部给药还可包括应用透皮给药如透皮药贴或离子电渗疗法装置。此处所用术语非肠道给药包括皮下注射、静脉内、肌肉、胸骨内注射或输注技术。例如，在 Hoover, John E. 的 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (Easton, Pennsylvania: 1975) 和 Liberman, H. A. 和 Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, (New York, N. Y.: 1980) 中讨论了药物剂型。

可根据已知的技术，用适当的分散剂或湿润剂以及悬浮剂制备注射制剂，如无菌注射水溶液或含油悬浮液。该无菌注射制剂也可以是溶于无毒的非肠道可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液，如 1,3-丁二醇的溶液。能够应用的可接受的溶媒和溶剂为水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。另外，常用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此可利用任何温和的固定油，包括合成的一或二甘油酯。另外，可用脂肪酸如油酸制备注射剂。还可用二甲基乙酰胺、表面活性剂包括离子型或非离子型去垢剂、聚乙二醇。如以上讨论的溶剂和湿润剂的混合液也可应用。

用于直肠给药的栓剂可通过将药物与适当的非刺激性的赋形剂如可可酯、合成的单、双或三甘油酯、脂肪酸和聚乙二醇混合而制备，该赋形剂在常温下是固体但在直肠温度下是液体，因此它将在直肠中融化并释放出药物。

用于口服的固体剂型可包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉末剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，一般将本发明化合物与一或多种辅助剂混合以适于所需要的给药途径。如果口服给药，可将该化合物与乳糖、蔗糖、淀粉、链烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠和钙盐、明胶、阿拉伯胶、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇混合，然后为方便给药再压成片或制成胶囊。这些胶囊或片剂可包括控释制剂，其可通过将活性化合物分散在羟丙基甲基纤维素中制得。就胶囊剂、片剂和丸剂来讲，这些剂型也可包含缓冲剂如柠檬酸钠、镁或钙的碳酸盐或碳酸氢盐。另外还可用肠溶衣制备片剂和丸剂。

为达到治疗目的，非肠道给药的剂型可以是水或非水的等渗无菌注射溶液或悬浮液的形式。可用含有一或多种所提用于口服给药剂型的载体或稀释剂的无菌粉末或颗粒制备这些溶液和悬浮液。可将这些化合物溶于水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化钠和/或各种缓冲液中。其它辅助剂

和给药方式在制药领域也是众所周知的。

用于口服给药的液体剂型包括含有本领域常用的惰性稀释剂(如水)的药学上可接受的乳剂、溶液剂、悬浮剂、糖浆剂和酏剂。这些组合物还可包含辅助剂, 如润湿剂、乳化剂和悬浮剂以及甜味剂、矫味剂和香味剂。

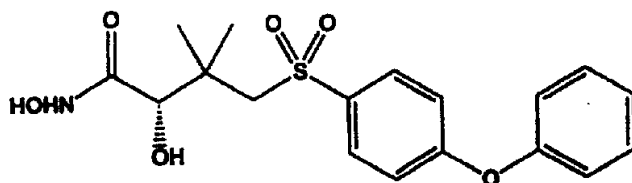
可与载体物质混合生成单一剂型的活性成分的量依据所治疗的哺乳动物宿主和特定的给药方式而变化。

实施本发明的最佳方式

无需进一步详细描述, 利用以上说明, 相信本领域技术人员可以最大程度的利用本发明。因此, 以下优选的特定实施方案仅供说明之用, 对本发明的其余部分不作任何限制。

实施例 1: (S)-N,2-二羟基-3,3-二甲基-4-[(苯氧基苯基)磺酰基]丁

酰胺

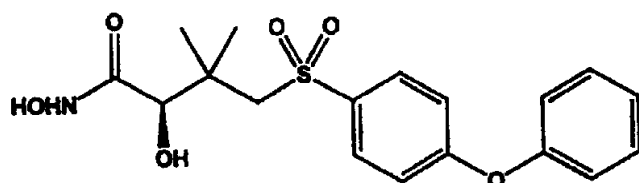


A 部分: 向 4-(苯氧基)苯磺酰(13.3g, 65.8mmol)的 DMF (100 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (9.1g, 65.8mmol)。向该溶液中加入 S-戊内酯 (8.5g, 65.3mmol), 将该溶液加热至 $100^\circ C$ 4 小时。真空浓缩溶液, 将残留物在乙酸乙酯和 1N HCl 之间分配。有机层用饱和 NaCl 洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥。向该粗品硫化物的甲醇(200 mL)和 H_2O (50 mL)溶液中加入 Oxone[®] (121 g), 将该混合液搅拌 18 小时。过滤该混合液, 将滤液在乙酸乙酯和 H_2O 之间分配。有机层经 $MgSO_4$ 干燥。将粗品磺的甲醇溶液用亚硫酸氯(4.8mL, 65.8mmol)处理, 再将混合液加热至回流 1 小

时。真空浓缩得到甲酯砜，为白色固体(13.0 g, 53%)。

B 部分：向 A 部分的该甲酯砜(780 mg, 2.06 mmol)的 THF (10 mL) 和甲醇(10 mL)溶液中加入 50% NH_2OH 水溶液(2.4 mL, 41.2 mmol)。将该溶液搅拌 3 天，然后真空浓缩。反相层析(硅胶，乙腈/ H_2O)得到标题化合物，为白色固体(300 mg, 38%)。HPLC 纯度：98.8%。MS(CI) MH^+ $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}$ 计算值：380，实测值：380。

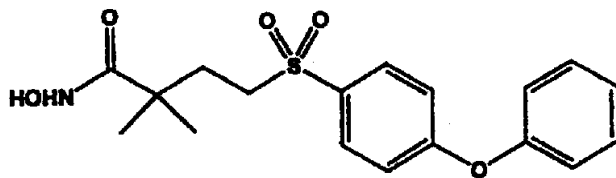
实施例 2：(R)-N,2-二羟基-3,3-二甲基-4-[(4-苯氧基苯基)磺酰基]丁酰胺



A 部分：向 4-(苯氧基)苯磺酰氯(9.8g, 48.5mmol)的 DMF 溶液中加入 K_2CO_3 (6.7g, 48.5mmol)，接着加入 R-戊内酯(6.3g, 48.4mmol)。将该溶液加热至 100°C 3 小时，然后真空浓缩。将残留物在乙酸乙酯和 1N HCl 之间分配。有机层经 MgSO_4 干燥，真空浓缩。向该粗品硫化物的甲醇(200 mL)和 H_2O (50 mL)溶液中加入 Oxone[®] (90g, 145mmol)，将该混合液搅拌 18 小时。过滤该混合液，将滤液浓缩，再在乙酸乙酯和 H_2O 之间分配。将有机层浓缩，经 MgSO_4 干燥。真空浓缩后，将残留物溶于甲醇中，用亚硫酸氯(3.54mL, 48.5mmol)处理。将混合液加热至回流 1 小时。真空浓缩得到甲酯砜，为白色固体(8.45 g, 54%)。

B 部分：向 A 部分的该甲酯砜(460 mg, 1.2 mmol)的 THF (5 mL) 和甲醇(5 mL)溶液中加入 50% NH_2OH 水溶液(1 mL)。将该溶液室温下搅拌 4 天，再在 50°C 下搅拌 3 天。真空浓缩，接着反相层析(硅胶，乙腈/ H_2O)得到标题化合物，为白色固体(95 mg, 21%)。MS(CI) MH^+ $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}$ 计算值：380，实测值：380。

实施例 3: 2,2-二甲基-N-羟基-4-[(4-苯氧基苯基)磺酰基]丁酰胺



5 A 部分: 用 2 分钟向冷却至 0℃ 的二异丙基胺(2.24mL, 16mmol) 的四氢呋喃(15 mL)溶液中加入正丁基锂(1.6M 己烷液, 10 mL)。将该溶液冷却至-78℃, 加入异丁酸甲酯(1.60 mL, 14 mmol)。30 分钟后, 加入 1-溴-2-氯乙烷(1.3 mL, 16 mmol)。移去冷浴, 室温下将混合液搅拌 2.5 小时。将溶液浓缩, 用 1N HCl 稀释, 再用氯仿提取。有机层经 MgSO₄ 干燥, 再通过硅胶过滤。真空浓缩得到粗品氯化物, 为挥发性油状物(431 mg, 19%), 不经进一步纯化可直接使用。

10 B 部分: 向冷却至 0℃ 的氢化钠(60% 矿油中分散体, 104 mg, 2.6 mmol) 的乙腈(10 mL)溶液中加入 4-(苯氧基)苯硫酚(0.53 g, 2.6 mmol)。将该溶液搅拌 10 分钟后, 加入 A 部分的氯化物(431 mg, 2.6 mmol)。移去外浴, 室温下将反应混合液搅拌过夜。真空浓缩, 接着层析得到硫化物, 为油状物(474 mg, 54%)。

15 C 部分: 向 B 部分的该硫化物(474 mg, 1.4 mmol)的冰醋酸 (5 mL) 溶液中加入 30% 过氧化氢(0.6 mL, 6 mmol), 将混合液在蒸汽浴上加热 40 分钟。冷冻干燥, 接着层析(己烷/乙酸乙酯)得到砒, 为油状物(469 mg, 90%)。

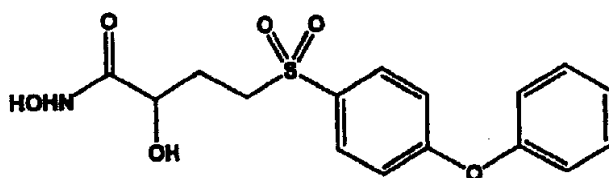
20 D 部分: 向 C 部分的砒(460mg, 1.3mmol)的 95%乙醇(5 mL)溶液中加入 KOH (150mg), 将该溶液加热至回流。1.5 小时后, 将反应物冷却至室温, 用浓 HCl 调节 pH 至 4-5。将混合液用乙腈稀释, 然后浓缩至干。将得到的酸用乙腈(4 mL)稀释, 加入 O-四氢吡喃基羟胺(176 mg, 1.5 mmol), 接着加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸

25

盐(0.288g, 1.5 mmol)。将混合物搅拌过夜，然后用水稀释，用氯仿提取。有机层经 MgSO_4 干燥，真空浓缩。层析得到酯，为油状物(421 mg, 73%)。

E 部分：向 D 部分的酯(421mg, 0.95mmol)的甲醇(10 mL)溶液中加入甲苯磺酸(56mg)，室温下将该溶液搅拌 90 分钟。真空浓缩，接着层析(硅胶，氯仿/甲醇/氢氧化铵)得到标题化合物，为白色玻璃状物(237 mg, 69%)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 分析计算值：C, 56.68; H, 6.08; N, 3.67。实测值：C, 56.34; H, 5.52; N, 3.61。

实施例 4：N,2-二羟基-4-[(4-苯氧基苯基)磺酰基]丁酰胺



A 部分：向 4-氟代硫酚(10.0g, 78.02mmol)和 3-氯-1-丙醇(7.2 mL, 85.82 mmol)的 DMF (80 mL)溶液中加入 K_2CO_3 (32.4g, 234.06mmol)。室温下将该溶液搅拌 2 小时。真空浓缩后，将残留物在乙酸乙酯和 H_2O 之间分配，有机层用饱和 NaCl 洗涤，经 MgSO_4 干燥。真空浓缩得到无色油状物。向该油状物的甲醇(300 mL)和 H_2O (60 mL)溶液中加入 Oxone[®]。将该溶液搅拌 2 小时。过滤除去过量 Oxone[®]后，真空浓缩滤液，将残留物溶于 H_2O 中，用乙酸乙酯提取。将合并的有机层用饱和 NaHCO_3 和饱和 NaCl 洗涤，经 MgSO_4 干燥。真空浓缩得到砒，为无色油状物(15.7 g, 92%)。

B 部分：向 A 部分的该砒(12.7g, 58.2 mmol)和苯酚(16.4g, 174.6 mmol)的 THF (100 mL)溶液中加入 K_2CO_3 (24.1 g, 174.6 mmol)，在 100 $^\circ\text{C}$ 下将该浆状液搅拌 18 小时。真空浓缩该浆状液，将残留物在乙酸乙酯和 H_2O 之间分配。将有机层用 1N HCl 、饱和 NaHCO_3 和饱和 NaCl

洗涤，经 MgSO_4 干燥。层析(硅胶，乙酸乙酯/己烷)得到苯氧基化合物，为带粉红色固体(12.3g, 72%)。

5 C 部分：向冷却至 0°C 的 B 部分的该苯氧基化合物(13.0 g, 44.5 mmol)的二氯甲烷(60 mL)溶液中加入三乙胺(25 mL, 18.0 mmol)。向该溶液中滴加 $\text{SO}_3 \cdot \text{吡啶}$ (28.3 g, 177.9 mmol)的 DMSO (60 mL)溶液。 0°C 下将该溶液搅拌 2 小时。将该溶液在冰中骤冷，用乙酸乙酯提取。将有机层用 5% KHSO_4 和饱和 NaCl 洗涤，经 MgSO_4 干燥。真空浓缩得到该醛，为棕黄色固体(12.7 g, 98%)。

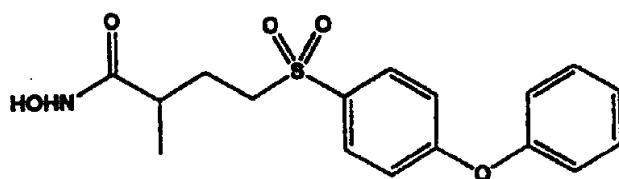
10 D 部分：向冷却至 0°C 的 C 部分的该醛化合物(12.9 g, 44.43 mmol)的二氯甲烷(150mL)溶液中加入氰化三甲基硅烷(6.6g, 66.65 mmol)和溴化锌(15.0 g, 66.65 mmol)。将该溶液搅拌 3 小时。真空浓缩该混合液，再在乙酸乙酯和 2N HCl 之间分配。将有机层用饱和 NaHCO_3 和饱和 NaCl 洗涤，经 MgSO_4 干燥。层析(硅胶，乙酸乙酯/ CH_2Cl_2)得到该氰基化合物，为白色固体(10.3 g, 73%)。

15 E 部分：向 D 部分的该氰基化合物(10.3 g, 32.3 mmol)的冰醋酸(30 mL)溶液中加入 6N HCl (100 mL)。在 90°C 下将该溶液加热 2 小时。将该溶液真空浓缩至干得到该酸，为棕黄色固体(9.1 g, 71%)。

20 F 部分：向 E 部分的该酸化合物(2.0 g, 5.9 mmol)和 N-羟基苯并三唑(1.0g, 7.14 mmol)的 DMF 溶液中加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(1.3g, 6.54 mmol)。室温下搅拌 1 小时后，加入 50% NH_2OH (1.1 mL, 17.8 mmol)和 4-甲基吗啉(2.0 mL, 17.8 mmol)。将该溶液搅拌 1 小时。真空浓缩该溶液，再在乙酸乙酯和 1N HCl 之间分配，将有机层用饱和 NaHCO_3 和饱和 NaCl 洗涤，经 Na_2SO_4 干燥。反相层析(硅胶，乙腈/ H_2O)得到该标题化合物，为白色固体(100 mg, 5%)。MS(Cl) MH^+ $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S}$ 计算值：352，实测值：352。

25

实施例 5：N-羟基-2-甲基-4-[(4-苯氧基苯基)磺酰基]丁酰胺



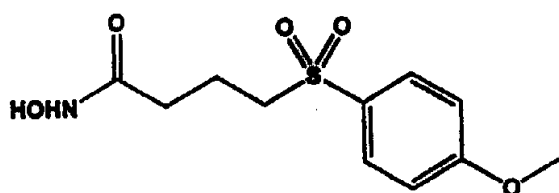
A 部分：向冷却至 0℃ 的 NaH(60% 矿物油中的混悬液，0.88g, 22 mmol) 的 THF (20 mL) 溶液中加入 4-(苯氧基)苯硫酚(4.04 g, 20 mmol)。10 分钟后，加入乙醇(5mL)，接着加入 α -甲基- γ -丁内酯(2.38 g, 25 mmol)，再将反应混合液加热至回流。20 小时后，将混合液冷却，浓缩。将残留物用水稀释，用浓 HCl 酸化。用氯仿提取该混合物水溶液，有机层经 MgSO_4 干燥并真空浓缩。层析(硅胶，己烷/乙酸乙酯)得到硫化物，为油状物(3.74 g, 62%)。MS(CI) MH^+ $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$ 计算值：303，实测值：303。

B 部分：向 A 部分的硫化物(3.74g, 12.4 mmol)的冰醋酸(25 mL)溶液中加入 30% 过氧化氢(4.8 mL, 48 mmol)。将该溶液在蒸汽浴上加热 40 分钟。冷冻干燥，接着层析得到砒，为蜡状物(3.62g, 89%)。

C 部分：向 B 部分的该砒(2.40 g, 7.2 mmol)的乙腈(10 mL)溶液中加入 O-四氢吡喃基羟胺(0.90 g, 7.7 mmol)，接着加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(1.48g, 7.7 mmol)。将该混合液搅拌过夜，然后用水稀释，再用氯仿提取。有机层经 MgSO_4 干燥，真空浓缩。层析得到酯，为油状物(2.23 g, 71% 收率)。

D 部分：向 C 部分的酯(2.23 g, 5.11 mmol)的甲醇(60mL)溶液中加入对甲苯磺酸(1.2 g)，将该溶液搅拌 40 分钟。用浓氢氧化铵中和后，层析(硅胶，氯仿/甲醇/氢氧化铵)得到标题化合物，为白色蜡状物(981 mg, 54%)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ 分析计算值：C, 56.97; H, 5.62; N, 3.91。实测值：C, 56.90, H, 5.22, N, 4.02。

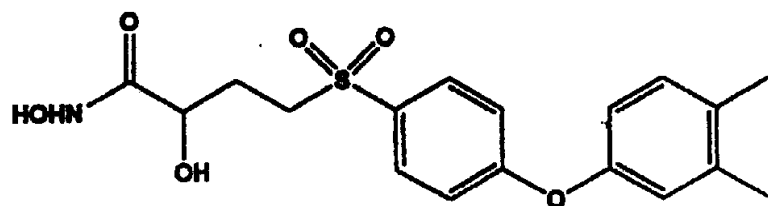
实施例 6：N-羟基-4-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]丁酰胺



A 部分：将 4-甲氧基苯磺酚(2.5 g, 17.83 mmol)和 4-溴丁酸乙酯
(3.5 g, 17.83 mmol)的乙醇(50 mL)溶液冰浴冷却，加入三乙胺(2.73 mL,
19.61 mmol)。室温下将该溶液搅拌 6 小时。向该溶液中加入 H₂O (10
5 mL)和 Oxone[®] (22 g, 35.7 mmol)，将该溶液搅拌 20 小时。过滤该溶
液除去过量 Oxone[®]，再将滤液真空浓缩。将残留物溶于 H₂O 中，用
乙酸乙酯提取。将合并的有机层用饱和 NaHCO₃ 和饱和 NaCl 洗涤，
经 MgSO₄ 干燥。层析(硅胶，乙酸乙酯/己烷)得到砵，为白色固体(2.41
g, 47%)。HPLC 纯度：97%。

10 B 部分：向冷却至 0℃ 的 A 部分砵(2.41 g, 8.42 mmol)和盐酸羟
胺(700 mg, 10.10 mmol)的甲醇(50 mL)溶液中加入金属 Na (470 mg,
20.20 mmol)。室温下搅拌 2 小时后，加入干冰至 pH=7 骤冷该反应物。
真空浓缩后，将残留物溶于 H₂O 中，用 2N HCl 酸化至 pH=3。用乙
酸乙酯提取该溶液，将合并的有机层用饱和 NaCl 洗涤，经 Na₂SO₄
15 干燥。层析(硅胶，乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物，为白色固体(300 mg,
13%)。HPLC 纯度：98.7%。HRMS C₁₁H₁₅NO₅S 计算值：274.0749，
实测值：274.0779。

20 实施例 7： (+/-)-4-[[4-(3,4-二甲基苯氧基)苯基]-磺酰基]-N,2-二羟基丁
酰胺



A 部分：向 4-氯代苯磺酚(20 g, 156 mmol)的 DMF (100 mL)溶液中加入 3-氯-1-丙醇(11.5 g, 121 mmol)和 K_2CO_3 (64.7g, 468 mmol), 将该混合液搅拌 18 小时。真空浓缩除去溶剂, 将残留物分配于乙酸乙酯和水之间。用乙酸乙酯萃取合并的有机层 3 次, 将合并的有机物用饱和 NaCl 洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥。真空浓缩得到硫化物, 为琥珀色油状物(30.53 g)。

B 部分：向 A 部分硫化物(30.5 g)的甲醇(450 mL)和 H_2O (50 mL)溶液中加入 Oxone[®] (262 g, 426 mmol), 将该混合液搅拌 18 小时。过滤混合液收集过量固体, 再将滤液真空浓缩。将残留物在乙酸乙酯和 H_2O 之间分配, 将有机层用 5% $NaHCO_3$ 和饱和 NaCl 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥。真空浓缩得到砜, 为琥珀色油状物(22.04 g, 83%, 2 步收率)。

C 部分：向 B 部分砜(22.04 g, 101 mmol)的 DMF (50 mL)溶液中加入 3,4-二甲基苯酚(18.62 g, 152 mmol)的 DMF (50 mL)溶液, 接着加入 K_2CO_3 (43.13g, 312 mmol), 再在 $110^\circ C$ 将溶液加热 17 小时。将溶液在乙酸乙酯和 H_2O 之间分配, 将有机层用 1N HCl、5% $NaHCO_3$ 和 NaCl 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥。层析(硅胶, 乙酸乙酯/己烷)得到二甲基苯氧基苯酚, 为白色固体(15.17 g, 47%)。

D 部分：向 C 部分的二甲基苯氧基苯酚(15.17 g, 47.4 mmol)的二氯甲烷(80 mL)溶液中加入三乙胺(20ml), 接着滴加吡啶· SO_3 (22.46 g, 141 mmol)的 DMSO (80mL)溶液。将该溶液搅拌 1 小时。再加入碎冰猝灭该反应, 真空浓缩除去该溶剂。将该溶液用乙酸乙酯提取, 再将有机层用饱和 NaCl 洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥。真空浓缩得到醛, 为橙色油状物(15.03 g)。

E 部分：向 D 部分的醛(15.6 g)的二氯甲烷(100 mL)溶液中加入

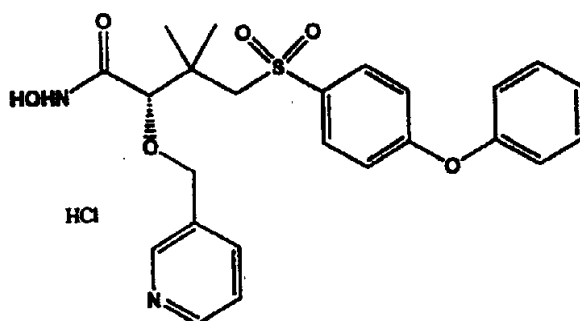
氯化三甲基硅烷(7.3 mL, 71.1 mmol), 接着加入碘化锌(2.27 g, 7.1 mmol), 在冰浴中将该溶液搅拌 17 小时。将该溶液在乙酸乙酯和 2M HCl 之间分配。将有机层用 H₂O 和饱和 NaCl 洗涤, 经 MgSO₄ 干燥。通过硅胶垫过滤得到腈, 为琥珀色油状物(14.13 g)。

5 F 部分: 将 E 部分的腈(14.13 g)的冰醋酸(50 mL)和浓 HCl(50 mL)溶液加热至 110℃ 2 小时, 再搅拌 18 小时。真空浓缩该溶液得到酸, 为棕色油状物(13.53 g, 75%, 三步收率)。

10 G 部分: 向冷却至 0℃ 的 F 部分的酸(13.5 g, 35.7 mmol)的甲醇(100mL)溶液中滴加亚硫酸氯(4.1 mL, 56.2 mmol), 再在室温下将该溶液搅拌 72 小时。真空浓缩该溶液, 将残留物溶于乙酸乙酯中, 用 5% NaHCO₃ 和饱和 NaCl 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥。层析(硅胶, 乙酸乙酯/己烷)得到甲酯, 为白色固体(14.51 g, 定量收率)。

15 H 部分: 向 G 部分的甲酯(630 mg, 1.6 mmol)的 THF(30mL)溶液中加入 50% 羟胺水溶液(1 mL), 再将该溶液搅拌 140 小时。浓缩该溶液, 将残留物溶于乙酸乙酯中, 用 5% NaHCO₃ 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥。真空浓缩得到标题化合物, 为白色固体(450 mg, 69%)。MS(Cl) MH⁺ C₁₈H₂₁NO₆S 计算值: 380, 实测值: 380。

20 实施例 8: (S)-N-羟基-3,3-二甲基-4-[(4-苯氧基苯基)磺酰基]-2-(3-吡啶基甲氧基)丁酰胺单盐酸盐



A 部分：向 4-(苯氧基)苯硫酚(13.3 g, 65.8 mmol)的 DMF (100 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (9.1 g, 65.8 mmol)。向该溶液中加入 S-戊内酯(8.5 g, 65.3 mmol)，再将该溶液加热至 100℃ 4 小时。真空浓缩该溶液，将残留物在乙酸乙酯和 1N HCl 之间分配。将有机层用饱和 NaCl 洗涤，
5 经 $MgSO_4$ 干燥。向该粗品硫化物的甲醇(200 mL)和 H_2O (50 mL)溶液中加入 Oxone® (121 g)，将该混合液搅拌 18 小时。过滤该混合液，将滤液在乙酸乙酯和 H_2O 之间分配。有机层经 $MgSO_4$ 干燥。将该粗品砜的甲醇溶液用亚硫酸氯(4.8 mL, 65.8 mmol)处理，再将溶液加热至回流 1 小时。真空浓缩得到甲酯砜，为白色固体(13.0 g, 53%)。

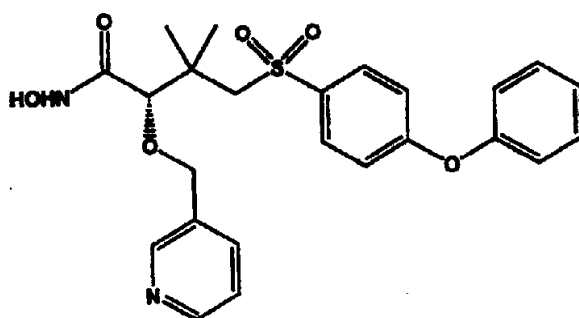
10 B 部分：向 DMF (12 mL)中加入 NaH (60%矿物油的混悬液，255 mg, 10.6 mmol)，接着加入 A 部分的甲酯砜(2.00 g, 5.28 mmol)。向 3-吡啶甲基氯盐酸盐(868 mg, 5.28 mmol)的 DMF(12 mL)溶液中加入 NaH (60%矿物油的混悬液，257 mg, 10.7 mmol)。5 分钟后，将该砜溶液加入到该氯化物的溶液中，室温下将该混合物搅拌 18 小时。加入 H_2O 猝灭该反应，将溶液真空浓缩。将残留物溶于乙酸乙酯和 H_2O
15 中，水溶液用乙酸乙酯提取两次。将合并的有机层用饱和 $NaHCO_3$ 和饱和 NaCl 洗涤，经 Na_2SO_4 干燥。层析(硅胶，乙酸乙酯/己烷)得到醚，为固体(950 mg, 38%)。

20 C 部分：向 B 部分醚(950 mg, 2.0 mmol)的冰醋酸(15 mL)的溶液中加入浓 HCl(15 mL)，将溶液加热至回流 3 小时。真空浓缩该溶液得到酸，为白色泡沫状物(1.05 g, 定量收率)。

D 部分：向 C 部分酸(1.03 g, 2.00 mmol)的 DMF (10 mL)溶液中加入 N-羟基苯并三唑(301 mg, 2.2 mmol)、4-甲基吗啉(1.02 mL, 10 mmol)、O-四氢吡喃基羟胺(725 g, 6.2 mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(500 mg, 2.6 mmol)。室温下将该溶液搅拌 20
25 小时。将该溶液在乙酸乙酯和 H_2O 之间分配，将有机层用饱和 NaCl 洗涤，经 Na_2SO_4 干燥。层析(硅胶，乙酸乙酯/己烷)得到酯，为白色固体(890 mg, 82%)。

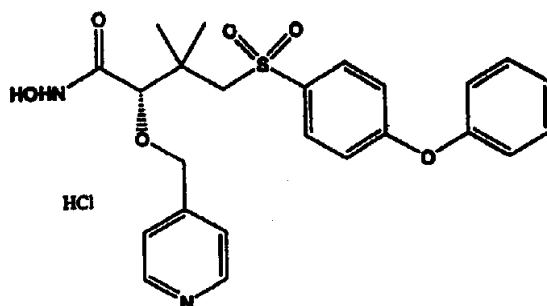
E 部分：向 D 部分酯(890 mg, 1.6 mmol)的 4M HCl 的二氧六环 (5mL)溶液中加入甲醇(12 滴)，再将该溶液搅拌 30 分钟。真空浓缩该溶液后，反相层析(硅胶，乙腈/H₂O)得到标题化合物，为白色固体 (540 mg, 66%)。MS(Cl) MH⁺ C₂₄H₂₆N₂O₆S 计算值：471，实测值：471。

5 实施例 8a：制备(S)-N-羟基-3,3-二甲基-4-[(4-苯氧基苯基)磺酰基]-2-(3-吡啶基甲氧基)丁酰胺



10 将实施例 8 的 HCl 盐的饱和 NaHCO₃ 溶液用乙酸乙酯提取。将有机层用饱和 NaCl 洗涤，经 Na₂SO₄ 干燥。真空浓缩得到标题化合物。

实施例 9：(S)-N-羟基-3,3-二甲基-4-[(4-苯氧基苯基)磺酰基]-2-(4-吡啶基甲氧基)丁酰胺单盐酸盐



15 A 部分：向 4-(苯氧基)苯硫酚(13.3 g, 65.8 mmol)的 DMF (100 mL)溶液中加入 K₂CO₃ (9.1 g, 65.8 mmol)。向该溶液中加入 S-戊内酯(8.5 g, 65.3 mmol)，再将该溶液加热至 100℃ 4 小时。真空浓缩该溶液，将残留物在乙酸乙酯和 1N HCl 之间分配。将有机层用饱和 NaCl 洗涤，

经 MgSO_4 干燥。向该粗品硫化物的甲醇(200 mL)和 H_2O (50 mL)溶液中加入 Oxone[®] (121 g), 将该混合液搅拌 18 小时。过滤该混合液, 将滤液在乙酸乙酯和 H_2O 之间分配。有机层经 MgSO_4 干燥。将该粗品砷的甲醇溶液用亚硫酸氯(4.8 mL, 65.8 mmol)处理, 再将溶液加热至回流 1 小时。真空浓缩得到甲酯砷, 为白色固体(13.0 g, 53%)。

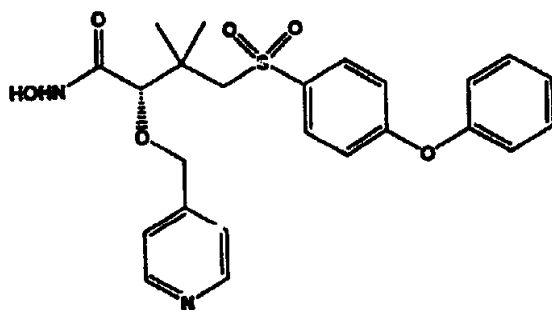
B 部分: 向 DMF (12 mL) 中加入 NaH (60%矿物油的混悬液, 253 mg, 10.6 mmol), 接着加入 A 部分的甲酯砷(2.00 g, 5.28 mmol)。向 4-吡啶甲基氯盐酸盐(868 mg, 5.28 mmol)的 DMF(12 mL)溶液中加入 NaH (60%矿物油中的混悬液, 255 mg, 10.7 mmol)。5 分钟后, 将该砷溶液加入到该氯化物的溶液中, 室温下将该混合物搅拌 18 小时。加入 H_2O 猝灭该反应, 将溶液真空浓缩。将残留物溶于乙酸乙酯和 H_2O 中, 水溶液用乙酸乙酯提取两次。将合并的有机层用饱和 NaHCO_3 和饱和 NaCl 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥。层析(硅胶, 乙酸乙酯/己烷)得到醚, 为固体(1.07 mg, 43%)。

C 部分: 向 B 部分所述醚(1.07 mg, 2.15 mmol)的冰醋酸(15 mL)溶液中加入浓 HCl(15 mL), 将溶液加热至回流 3 小时。真空浓缩该溶液得到酸, 为白色泡沫状物(1.09 g, 定量收率)。

D 部分: 向 C 部分酸(1.09 g, 2.0 mmol)的 DMF (10 mL)溶液中加入 N-羟基苯并三唑(301 mg, 2.2 mmol)、4-甲基吗啉(1.02 mL, 10 mmol)、O-四氢吡喃基羟胺(725 g, 6.2 mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(500 mg, 2.6 mmol)。室温下将该溶液搅拌 20 小时。将该溶液在乙酸乙酯和 H_2O 之间分配, 将有机层用饱和 NaCl 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥。层析(硅胶, 乙酸乙酯/己烷)得到酯, 为白色固体(840 mg, 77%)。

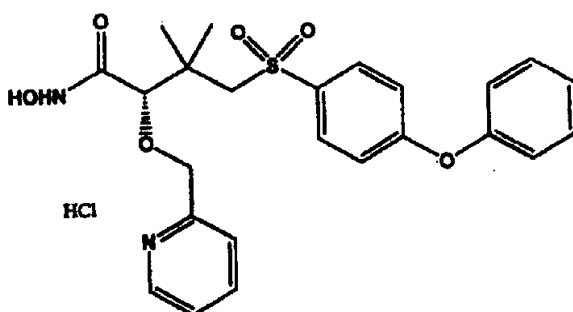
E 部分: 向 D 部分酯(840 mg, 1.5 mmol)的 4M HCl 的二氧六环(5mL)溶液中加入甲醇(12 滴), 再将该溶液搅拌 30 分钟。真空浓缩该溶液后, 反相层析(硅胶, 乙腈/ H_2O)得到标题化合物, 为白色固体(350 mg, 45%)。MS(CI) MH^+ $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 计算值: 471, 实测值: 471。

实施例 9a: (S)-N-羟基-3,3-二甲基-4-[(4-苯氧基苯基)磺酰基]-2-(4-吡啶基甲氧基)丁酰胺



5 将实施例 9 的 HCl 盐的饱和 NaHCO_3 溶液用乙酸乙酯提取。将有机层用饱和 NaCl 洗涤，经 Na_2SO_4 干燥。真空浓缩得到标题化合物。

实施例 10: (S)-N-羟基-3,3-二甲基-4-[(4-苯氧基苯基)磺酰基]-2-(2-吡啶基甲氧基)丁酰胺单盐酸盐



10

A 部分: 向 4-(苯氧基)苯硫酚(13.3 g, 65.8 mmol)的 DMF (100 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (9.1 g, 65.8 mmol)。向该溶液中加入 S-戊内酯(8.5 g, 65.3 mmol)，再将该溶液加热至 100°C 4 小时。真空浓缩该溶液，将残留物在乙酸乙酯和 1N HCl 之间分配。将有机层用饱和 NaCl 洗涤，
15 经 MgSO_4 干燥。向该粗品硫化物的甲醇(200 mL)和 H_2O (50 mL)溶液中加入 Oxone[®] (121 g)，将该混合液搅拌 18 小时。过滤该混合液，将滤液在乙酸乙酯和 H_2O 之间分配。有机层经 MgSO_4 干燥。将该粗

品砒的甲醇溶液用亚硫酸氯(4.8 mL, 65.8 mmol)处理, 再将溶液加热至回流 1 小时。真空浓缩得到甲酯砒, 为白色固体(13.0 g, 53%)。

B 部分: 向该甲酯砒(21.1 g, 57.8 mmol)的甲醇(120 mL)溶液中加入亚硫酸氯(5.1 mL, 69.5 mmol), 再将该溶液加热至回流 1 小时。浓缩该溶液, 将残留物溶于乙酸乙酯中, 用饱和 NaHCO_3 、 H_2O 和饱和 NaCl 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥。层析(硅胶, 乙酸乙酯/己烷)得到甲醚, 为固体(13.3 g, 61%)。

C 部分: 向 NaH (60%矿物油中的混悬液, 253 mg, 6.32 mmol)的 DMF (12 mL)浆状液中慢慢加入 B 部分的醇(2.0 g, 5.28 mmol), 将混合物搅拌 30 分钟。向 NaH (60%矿物油中的混悬液, 253 mg, 6.32 mmol)的 DMF (12 mL)浆状液中加入 2-吡啶甲基氯盐酸盐(868 mg, 5.28 mmol)。将该溶液滴加到第一个混合液中, 将溶液搅拌 18 小时。加入 H_2O 猝灭该反应, 真空浓缩除去溶剂。将残留物在乙酸乙酯和 H_2O 之间分配。将有机层用饱和 NaHCO_3 和饱和 NaCl 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥。层析(硅胶, 乙酸甲酯/己烷)得到醚, 为油状物(1.32 g, 53%)。

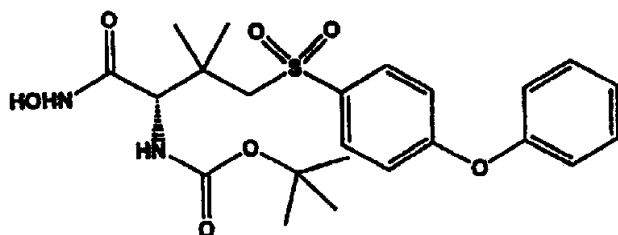
D 部分: 将 C 部分醚(1.0 g, 2.0 mmol)的醋酸(15 mL)和浓 HCl (15 mL)溶液加热至回流 3.5 小时。真空浓缩该溶液得到酸, 为灰白色泡沫状物(910 mg, 92%)。

E 部分: 向 D 部分酸(910 mg, 1.86 mmol)的 DMF (10 mL)溶液中加入 N-羟基苯并三唑(301 mg, 2.23 mmol)、4-甲基吗啉(1.02 mL, 9.3 mmol)、O-四氢吡喃基羟胺(675 mg, 5.7 mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(499 mg, 2.60 mmol), 室温下将该溶液搅拌 18 小时。真空浓缩该溶液, 将残留物在乙酸乙酯和 H_2O 之间分配。将有机层用 H_2O 和饱和 NaCl 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥。层析(硅胶, 乙酸乙酯/己烷)得到酯, 为泡沫状物(910 mg, 88%)。

F 部分: 将 E 部分酯(910 mg, 1.64 mmol)的 4M HCl (5 mL)和甲醇(12 滴)溶液搅拌 30 分钟。真空浓缩该溶液。反相层析(硅胶, 乙腈/ H_2O)得到标题化合物, 为白色固体(260 mg, 33%)。MS(CI) MH^+ $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$

计算值：471，实测值：471。

实施例 11： [1-[(羟基氨基)-羰基-2,2-二甲基-3-[(4-苯氧基苯基)-磺酰基]丙基]氨基甲酸(S)-1,1-二甲基乙酯



5

10

15

A 部分：向 4-(苯氧基)苯磺酰(9.8 g, 48.5 mmol)的 DMF 溶液中加入 K_2CO_3 (6.7 g, 48.5 mmol)，然后加入 R-戊内酯(6.3 g, 48.4 mmol)。将该溶液加热至 100℃ 3 小时，然后真空浓缩。将残留物在乙酸乙酯和 1N HCl 之间分配。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。向该粗品硫化物的甲醇(200 mL)和 H_2O (50 mL)溶液中加入 Oxone® (90 g, 145 mmol)，将该溶液搅拌 18 小时。过滤该混合液，将滤液浓缩，再在乙酸乙酯和 H_2O 之间分配。将有机层浓缩，经 $MgSO_4$ 干燥。真空浓缩后，将残留物溶于甲醇中，用亚硫酸氯(3.54 mL, 48.5 mmol)处理。将溶液加热至回流 1 小时。真空浓缩得到甲酯磺，为白色固体(8.45 g, 54%)。

20

B 部分：向 A 部分该甲酯磺(4.0 g, 10.57 mmol)的二氯甲烷(50 mL)溶液中加入吡啶(1.1 mL, 13.33 mmol)，再将该溶液冷却至 -75℃。向该溶液中滴加入三氟甲磺酸酐(2.0 mL, 11.63 mmol)。室温下将该溶液搅拌 2 小时。真空浓缩该溶液，将残留物在乙酸乙酯和 H_2O 之间分配。将有机层用饱和 $NaHCO_3$ 和饱和 $NaCl$ 洗涤，经 Na_2SO_4 干燥。真空浓缩得到三氟甲磺酸酯，为有色油状物(5.4 g, 定量收率)。

C 部分：向 B 部分的三氟甲磺酸酯(5.4 g, 10.58 mmol)的甲苯(100 mL)溶液中加入叠氮化正丁基铵(3.3 g, 11.64 mmol)，室温下将该溶液

搅拌 20 小时。真空浓缩该溶液，将残留物在乙酸乙酯和 H_2O 之间分配。将有机层用饱和 $NaHCO_3$ 、5% 柠檬酸和饱和 $NaCl$ 洗涤，经 Na_2SO_4 干燥。真空浓缩得到叠氮化物，为橙色油状物(7.4 g)。

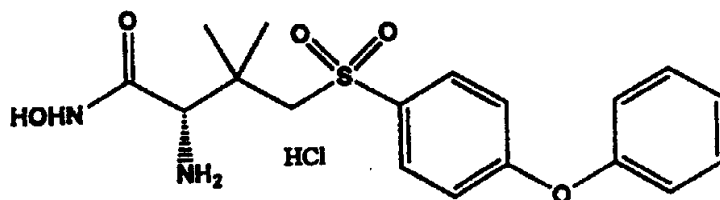
5 D 部分：向 C 部分叠氮化物(4.3 g, 10.58 mmol)和对甲苯磺酸单水合物(2.0 g, 10.58 mmol)的甲醇(80 mL)溶液中加入 4% Pd/C，在 50 psi 的 H_2 下，将该溶液搅拌 1 小时。再将该溶液继续搅拌 18 小时。通过 Celite 过滤混合液，真空浓缩滤液得到粗品胺的对甲苯磺酸盐，为无色油状物(9.3 g)。

10 E 部分：向 D 部分的粗品胺盐(5.8 g, 10.55 mmol)的 THF (100 mL)溶液中加入二碳酸二叔丁酯(2.5 g, 11.61 mmol)和三乙胺(3.2 mL, 23.21 mmol)。室温下将该溶液搅拌 18 小时。真空浓缩该溶液，将残留物在乙酸乙酯和 H_2O 之间分配。将有机层用 5% $KHSO_4$ 和饱和 $NaCl$ 洗涤，经 $MgSO_4$ 干燥。层析(硅胶，乙酸乙酯/己烷)得到被保护的胺，为白色泡沫状物(4.0 g, 87%)。

15 F 部分：向 E 部分被保护的胺(1.0 g, 2.09 mmol)的 THF(10mL)溶液中加入 LiOH (400 mg, 8.38 mmol)的 H_2O (10mL)溶液，室温下将该溶液搅拌 6 小时。真空浓缩该溶液，将残留物在乙酸乙酯和 5% $KHSO_4$ 之间分配。将有机层用饱和 $NaCl$ 洗涤，经 Na_2SO_4 干燥。真空浓缩得到酸，为白色泡沫状物(1.0 g, 定量收率)。

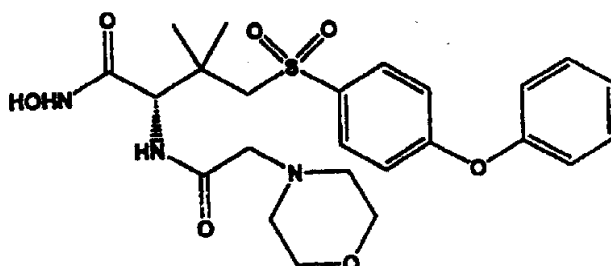
20 G 部分：向 F 部分酸(1.0 g, 2.16 mmol)的 DMF (10 mL)溶液中加入 N-羟基苯并三唑(450 mg, 3.24 mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(500 mg, 2.59 mmol)和 50% 羟胺水溶液(2.5 mL)，室温下将该溶液搅拌 1 小时。真空浓缩该溶液，将残留物在乙酸乙酯和饱和 $NaHCO_3$ 之间分配。将有机层用饱和 $NaCl$ 洗涤，经 Na_2SO_4 干燥。反相层析(硅胶，乙腈/ H_2O)得到标题化合物，为白色泡沫状物
25 (700 mg, 70%)。HPLC 纯度：95%。MS(Cl) MH^+ $C_{23}H_{30}N_2O_7S$ 计算值：479，实测值：479。

实施例 12: (S)-2-氨基-N-羟基-3,3-二甲基-4-[(4-苯氧基苯基)磺酰基]
丁酰胺单盐酸盐



5 A 部分: 室温下, 将实施例 11 的 G 部分的异羟肟酸酯(700 mg, 1.46 mmol)的 4M HCl (10 mL) 溶液搅拌 1 小时。真空浓缩该溶液, 用乙醚研磨得到标题化合物, 为白色泡沫状物(600 mg, 定量收率)。HPLC 纯度: 93%。MS(Cl) MH^+ $C_{18}H_{22}N_2O_5S$ 计算值: 379, 实测值: 379。

10 实施例 13: (S)-N-[1-[(羟基氨基)-羰基]-2,2-二甲基-3-[(4-苯氧基苯基)-
磺酰基]-丙基]-4-吗啉乙酰胺



A 部分: 室温下, 将实施例 11 的 E 部分的甲酯(1.84 g, 3.85 mmol)的 4M HCl (20 mL) 溶液搅拌 1.5 小时。真空浓缩该溶液得到胺的盐酸盐, 为白色泡沫状物(1.7 g, 定量收率)。

15 B 部分: 向冷却至 0℃ 的 A 部分胺的盐酸盐(1.74 g, 4.20 mmol)和二异丙基乙胺(1.7 mL, 9.46 mmol)的二氯甲烷(30 mL)溶液中加入氯乙酸酐(800 mg, 4.62 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液, 再在室温下将该溶液搅拌 18 小时。真空浓缩该溶液, 将残留物在乙酸乙酯和饱和 $NaHCO_3$ 之间分配。将有机层用 5% 柠檬酸、 H_2O 和饱和 $NaCl$ 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥。层析(硅胶, 乙酸乙酯/己烷)得到氯代化合物, 为灰

20

白色泡沫状物(1.5 g, 79%)。

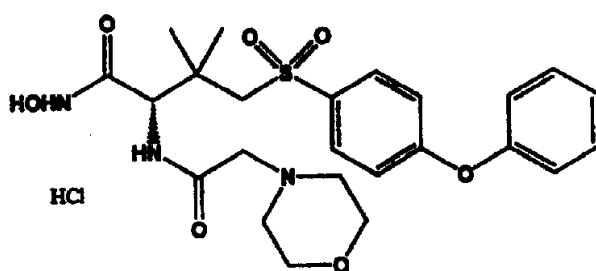
C 部分：向 B 部分的氯代化合物(1.5 g, 3.30 mmol)的 THF (10 mL) 和 H₂O (5 mL)溶液中加入吗啉(1.7 mL, 19.83 mmol)，室温下将该溶液搅拌 18 小时。真空浓缩该溶液，将残留物在乙酸乙酯和饱和 NaHCO₃ 之间分配，再将有机层用饱和 NaCl 洗涤，经 Na₂SO₄ 干燥。真空浓

D 部分：向 C 部分吗啉化合物(1.6 g, 3.17 mmol)的 THF (10 mL) 溶液中加入 LiOH (530 mg, 12.68 mmol)的 H₂O (10 mL)溶液，室温下将该溶液搅拌 2 小时。真空浓缩该溶液。用干冰和 5% KHSO₄ 将残留物酸化至 pH=6，用乙酸乙酯提取。将有机层用饱和 NaCl 洗涤，经 Na₂SO₄ 干燥。真空浓缩得到酸，为白色固体(1.4 g, 88%)。

E 部分：向 D 部分酸(700 mg, 1.43 mmol)的 DMF (10 mL)溶液中加入 N-羟基苯并三唑(300 mg, 2.14 mmol)、4-甲基吗啉(0.5 mL, 4.28 mmol)、O-四氢吡喃基羟胺(500 mg, 4.42 mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(400 mg, 2.14 mmol)，室温下将该溶液搅拌 6 小时。真空浓缩该溶液，将该残留物在乙酸乙酯和 H₂O 之间分配，再将有机层用饱和 NaCl 洗涤，经 Na₂SO₄ 干燥。层析(硅胶，乙酸乙酯/己烷/甲醇)得到酯，为白色泡沫状物(600 mg, 75%)。

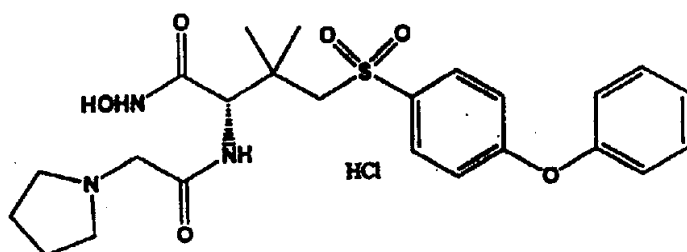
F 部分：向 E 部分酯(600 mg, 1.02 mmol)的 1,4-二氧六环(2 mL)溶液中加入 4M HCl 的二氧六环(5 mL)溶液，再将该溶液搅拌 30 分钟。真空浓缩该溶液后。反相层析(硅胶，乙腈/H₂O)得到标题化合物，为灰白色固体(400 mg, 72%)。HPLC 纯度：100%。MS(Cl)MH⁺ C₂₄H₃₁N₃O₇S 计算值：506，实测值 506。HRMS C₂₄H₃₁N₃O₇S 计算值：506.1961，实测值：506.1955。

实施例 13a：(S)-N-[1-[(羟基氨基)-羰基]-2,2-二甲基-3-[(4-苯氧基苯基)-磺酰基]-丙基]-4-吗啉乙酰胺单盐酸盐



向实施例 13 的 F 部分的异羟肟酸酯(360 mg, 0.72 mmol)的乙腈(10 mL)溶液中加入浓 HCl(0.15 mL)，将该溶液搅拌 10 分钟。真空浓缩，接着用乙醚研磨得到盐酸盐，为粉色固体(260 mg, 67%)。HPLC 纯度：99.6%。

实施例 14：(S)-N-[1-[(羟基氨基)-羰基]-2,2-二甲基-3-[(4-苯氧基)磺酰基]丙基]-1-吡咯烷乙酰胺单盐酸盐



A 部分：向实施例 13 的 B 部分的氟代化合物(870 mg, 1.9 mmol)的 THF (10 mL)和 H₂O (0.5 mL)溶液中加入吡咯烷(0.95 mL, 11.4 mmol)，将溶液搅拌 2 小时。真空浓缩该溶液，将残留物溶于乙酸乙酯中。真空浓缩得到吡咯烷化合物，为白色泡沫状物(930 mg, 93%)。

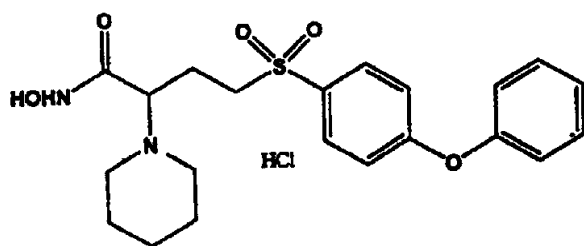
B 部分：向 A 部分吡咯烷化合物(930 mg, 1.9 mmol)的 THF (10 mL)溶液中加入三甲基硅烷醇钾(300 mg, 2.3 mmol)，室温下将该溶液搅拌 18 小时。真空浓缩该溶液得到该酸的钾盐，为白色泡沫状物(1.03 g, 定量收率)。

C 部分：向冷却至 0℃ 的 B 部分该酸盐(1.02 g, 2.0 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入 4-甲基吗啉(0.61 mL, 6.0 mmol)、O-四氢吡喃基羟胺(240 mg, 2.04 mmol)和 PyBroP®(1.03 g, 2.2 mmol)，室温下将该

溶液搅拌 18 小时。真空浓缩该溶液。层析(硅胶, 乙酸乙酯/THF), 接着用乙醚研磨得到酯, 为白色泡沫状物(250 mg, 22%)。

D 部分: 将 C 部分酯(250 mg, 0.44 mmol)的 4M HCl 的二氧六环(1 mL)和甲醇(0.5 mL)溶液搅拌 30 分钟。真空浓缩该溶液得到标题化合物, 为白色固体(250 mg, 定量收率%)。[数据在 2/26 附上]

实施例 15: N-羟基-a-[2-[(4-苯氧基苯基)磺酰基]-乙基]-1-哌啶乙酰胺单盐酸盐



A 部分: 室温下, 将 α -溴代- γ -内酯(10.13 g, 61.4 mmol)的吡啶(15.2 mL, 153 mmol)溶液搅拌 2 天。向该溶液中加入二氯甲烷(50 mL), 接着加入 NaOH (2.46 g, 61.4 mmol)的 H₂O (20 mL)溶液。该溶液用二氯甲烷提取, 用饱和 NaCl 洗涤, 经 MgSO₄ 干燥。真空蒸馏得到吡啶基内酯, 为黄色油状物(7.093 g, 68%)。

B 部分: 向冷却至 0°C 的 NaH (60%矿物油中的混悬液)的 DMF (44 mL)浆状液中加入 4-(苯氧基)苯硫酚(5.87 g, 29.0 mmol)。15 分钟后, 加入 A 部分吡啶基内酯(3.78 g, 22.3 mmol), 再将该溶液加热至 87°C 16 小时。真空浓缩该溶液, 将残留物在 2N HCl 和乙醚之间分配, 将水溶液用乙酸乙酯提取。真空浓缩水层, 放置结晶得到的油状物以得到硫化物的盐酸盐, 为白色固体(4.07 g, 45%)。

C 部分: 向 B 部分硫化物(1.206 g, 2.96 mmol)的 DMF (10 mL)溶液中加入 4-甲基吗啉(1.30 mL, 11.8 g)、N-羟基苯并三唑(480 mg, 3.55 mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(737 mg, 3.84 mmol)和 O-四氢吡喃基羟胺(485 g, 4.14 mmol), 室温下将该溶液搅拌

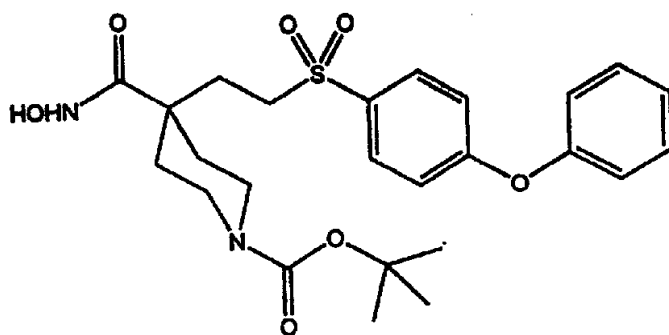
18 小时。真空浓缩该溶液，将残留物在二氯甲烷和 H_2O 之间分配。

将有机层用 H_2O 和饱和 $NaCl$ 洗涤，经 Na_2SO_4 干燥。层析(硅胶，甲醇(NH_3)/二氯甲烷)得到酯，为无色油状物(1.08 g, 77%)。MS(CI) MH^+ $C_{26}H_{34}N_2O_4S$ 计算值：471，实测值：471。 $C_{26}H_{34}N_2O_4S$ 分析计算值：
5 C, 66.35; H, 7.28; N, 5.95; S, 6.81。实测值：C, 65.97; H, 7.51; N, 5.98; S, 6.91。

D 部分：向 C 部分酯(234 mg, 0.50 mmol)的二氯甲烷(3 mL)溶液中加入对甲苯磺酸(95 mg, 0.50 mmol)，接着加入 3-氯代过苯甲酸(57-86%, 257 mg, 1.50 mmol)，室温下将该溶液搅拌 1.5 小时。将该溶液用
10 二氯甲烷稀释，用 10% Na_2CO_3 、饱和 $NaHCO_3$ 、 H_2O 和饱和 $NaCl$ 洗涤，经 Na_2SO_4 干燥。层析(硅胶，甲醇(NH_3)/二氯甲烷)得到砒，为无色油状物(101 mg, 40%)。MS(CI) MH^+ $C_{26}H_{34}N_2O_6S$ 计算值：503，实测值：503。

E 部分：向 D 部分砒(100 mg, 0.20 mmol)的甲醇(2 mL)溶液中加入
15 乙酰氯(0.038 mL, 0.60 mmol)，室温下将该溶液搅拌 17 小时。真空浓缩该溶液，将残留物用乙酸乙酯稀释。将得到的沉淀用乙酸乙酯洗涤，得到标题化合物，为白色固体(62 mg, 69%)。MS(CI) MH^+ $C_{21}H_{26}N_2O_5S$ 计算值：419，实测值：419。 $C_{21}H_{26}N_2O_5S \cdot HCl$ 分析计算值：C, 55.44; H, 5.98; N, 6.16; Cl, 7.79。实测值：C, 55.60;
20 H, 6.24; N, 6.03; Cl, 7.65。

实施例 16: 4-[(羟基氨基)-羰基]-4-[2-[(4-苯氧基苯基)磺酰基]-乙基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯



A 部分：用 20 分钟，向异哌啶甲酸乙酯(15.7 g, 0.1 mol)的四氢呋喃(100 mL)溶液中滴加二碳酸二叔丁酯(21.8 g, 0.1 mol)的 THF (5 mL)溶液。室温下将该溶液搅拌过夜，真空浓缩得到一轻油。将该油通过硅胶过滤(7:3 乙酸乙酯/己烷)，真空浓缩得到 BOC-哌啶化合物，为澄清、无色油状物(26.2 g, 定量收率)。

B 部分：向冷却至 -50°C 的 A 部分 BOC-哌啶(5.14 g, 20.0 mmol)的 THF (60 mL)溶液中加入二异丙基氯化锂(1.8M 的 THF 液, 11.1 mL, 20.0 mmol)。将该溶液搅拌 1 小时，接着加入 1-溴-2-氯乙烷(1.66 mL, 20.0 mmol)。于 -40°C 下搅拌 15 分钟后，将溶液升回室温 4 小时。用 H_2O 猝灭反应，用乙酸乙酯提取，将有机层用 H_2O 和饱和 NaCl 洗涤，经 MgSO_4 干燥。真空浓缩得到氯化化合物，为黄色油状物(5.98 g, 93%)。

C 部分：向冷却至 0°C 的 NaH (120 mg 60%矿物油中的混悬液, 3.0 mmol)的 DMF (4 mL)混悬液中加入 4-(苯氧基)苯硫酚(607 mg, 3.0 mmol)的 DMF (2 mL)液将该溶液搅拌 15 分钟。向该溶液中加入 A 部分氯化化合物(960 mg, 3.0 mmol)的 DMF (5 mL)液，室温下将该溶液搅拌 4 小时。将该溶液在乙酸乙酯和 H_2O 之间分配，有机层用 15% KHSO_4 和饱和 NaCl 洗涤，经 MgSO_4 干燥。层析(1:9 乙酸乙酯/己烷)得到硫化物，为油状物(1.26 g, 87%)。

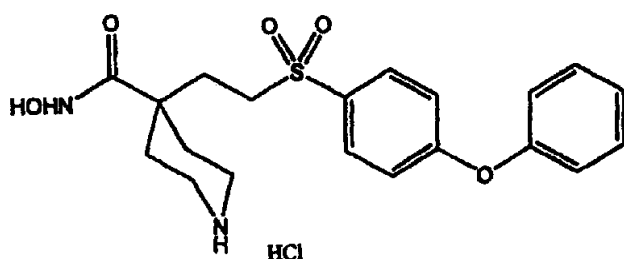
D 部分：向冷却至 0°C 的 C 部分硫化物(1.25 g, 2.6 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中加入 3-氯过苯甲酸(80%, 1.11 g, 5.1 mmol)。室温下将该溶液搅拌 2.5 小时。再加入二氯甲烷，将有机层用 H_2O 、饱和

NaHCO₃ 和饱和 NaCl 洗涤，经 MgSO₄ 干燥。层析(20 乙酸乙酯/80 己烷)得到砜，为固体(740 mg, 56%)。MS(CI) MH⁺ C₂₇H₃₅NO₇S 计算值：518，实测值：518。HRMS C₂₇H₃₅NO₇S 计算值：518.2212，实测值：518.2222。

5 E 部分：向 D 部分砜(708 mg, 1.37 mmol)的 THF (5 mL)和乙醇(5 mL)溶液中加入氢氧化钠(547 mg, 13.7 mmol)的 H₂O (7 mL)溶液。将该溶液加热至 65℃ 18 小时。真空浓缩该溶液，将残留物混溶于 H₂O 中，用 2N HCl 酸化。将溶液用乙酸乙酯提取，有机层用饱和 NaCl 洗涤，经 MgSO₄ 干燥。真空浓缩得到酸，为亮黄色泡沫状物(500 mg, 10 75%)。MS(CI) MH⁺ C₂₅H₃₁NO₇S 计算值：，实测值：。HRMS C₂₅H₃₁NO₇S 计算值：，实测值：。C₂₅H₃₁NO₇S · 0.3H₂O 分析计算值：C, 60.66; H, 6.43; N, 2.83; S, 6.48。实测值：C, 60.20; H, 6.59; N, 2.63; S, 5.85。

15 F 部分：向 E 部分酸(475 mg, 0.97 mmol)的 DMF (10 mL)溶液中加入 N-羟基苯并三唑 · H₂O (157 mg, 1.16 mmol)，接着加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(260 mg, 1.36 mmol)。室温下搅拌 5 分钟后，加入 4-甲基吗啉(0.32 mL, 2.91 mmol)，接着加入 50% NH₂OH 水溶液(0.192 mL, 2.91 mmol)。将该溶液搅拌 7 小时。再加入 N-羟基苯并三唑 · H₂O (157 mg)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二 20 亚胺盐酸盐(260 mg)、4-甲基吗啉(0.32 mL)和 50% NH₂OH 水溶液，将该溶液搅拌 48 小时。将该溶液用 H₂O 稀释，用乙酸乙酯提取，再用饱和 NaCl 洗涤，经 MgSO₄ 干燥。反相 HPLC(乙腈/H₂O)得到标题化合物，为白色固体(228 mg, 47%)。HPLC 纯度：>99%。MS(CI) MH⁺ C₂₅H₃₂N₂O₇S 计算值：505，实测值：505。C₂₅H₃₂N₂O₇S · 0.25H₂O 分 25 析计算值：C, 58.98; H, 6.43; N, 5.50。实测值：C, 58.87; H, 6.40; N, 5.38。

实施例 17：N-羟基-4-[2-[(4-苯氧基苯基)磺酰基]-乙基]-4-哌啶甲酰

胺，单盐酸盐

5 A 部分：用 20 分钟，向异哌啶甲酸乙酯(15.7 g, 0.1 mol)的四氢呋喃(100 mL)溶液中滴加二碳酸二叔丁酯(21.8 g, 0.1 mol)的 THF (5 mL)溶液。室温下将该溶液搅拌过夜，真空浓缩得到一轻油。将该油通过硅胶过滤(7:3 乙酸乙酯/己烷)，真空浓缩得到 BOC-哌啶化合物，为澄清、无色油状物(26.2 g, 定量收率)。

10 B 部分：向冷却至 -50°C 的 A 部分 BOC-哌啶(5.14 g, 20.0 mmol)的 THF (60 mL)溶液中加入二异丙基氯化锂(1.8M 的 THF 液, 11.1 mL, 20.0 mmol)。将该溶液搅拌 1 小时，接着加入 1-溴-2-氯乙烷(1.66 mL, 20.0 mmol)。于 -40°C 下搅拌 15 分钟后，将溶液升回室温 4 小时。用 H_2O 猝灭反应，用乙酸乙酯提取，将有机层用 H_2O 和饱和 NaCl 洗涤，经 MgSO_4 干燥。真空浓缩得到氯化化合物，为黄色油状物(5.98 g, 15 93%)。

C 部分：向冷却至 0°C 的 NaH (120 mg 60%矿物油中的混悬液, 3.0 mmol)的 DMF (4 mL)混悬液中加入 4-(苯氧基)苯(607 mg, 3.0 mmol)的 DMF (2 mL)液将该溶液搅拌 15 分钟。向该溶液中加入 A 部分氯化化合物(960 mg, 3.0 mmol)的 DMF (5 mL)液，室温下将该溶液搅拌 4 小时。将该溶液在乙酸乙酯和 H_2O 之间分配，有机层用 15% KHSO_4 和饱和 NaCl 洗涤，经 MgSO_4 干燥。层析(1:9 乙酸乙酯/己烷)得到硫化物，为油状物(1.26 g, 87%)。

D 部分：向冷却至 0°C 的 C 部分硫化物(1.25 g, 2.6 mmol)的二氯

甲烷(20 mL)溶液中加入 3-氯代过苯甲酸(80%, 1.11 g, 5.1 mmol)。室温下将该溶液搅拌 2.5 小时。再加入二氯甲烷, 将有机层用 H_2O 、饱和 $NaHCO_3$ 和饱和 $NaCl$ 洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥。层析(20 乙酸乙酯/80 己烷)得到砒, 为固体(740 mg, 56%)。HRMS $C_{27}H_{35}NO_7S$ 计算值:

5 518.2212, 实测值: 518.2222。

E 部分: 向 D 部分砒(708 mg, 1.37 mmol)的 THF (5 mL)和乙醇(5 mL)溶液中加入氢氧化钠(547 mg, 13.7 mmol)的 H_2O (7 mL)溶液。将该溶液加热至 $65^\circ C$ 18 小时。真空浓缩该溶液, 将残留物混溶于 H_2O 中, 用 2N HCl 酸化。将溶液用乙酸乙酯提取, 有机层用饱和 $NaCl$ 10 洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥。真空浓缩得到酸, 为亮黄色泡沫状物(500 mg, 75%)。 $C_{25}H_{31}NO_7S \cdot 0.3H_2O$ 分析计算值: C, 60.64; H, 6.43; N, 2.83; S, 6.48。实测值: C, 60.20; H, 6.59; N, 2.63; S, 5.85。

F 部分: 向 E 部分酸(475 mg, 0.97 mmol)的 DMF (10 mL)溶液中加入 N-羟基苯并三唑 $\cdot H_2O$ (157 mg, 1.16 mmol), 接着加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(260 mg, 1.36 mmol)。室温下 15 搅拌 5 分钟后, 加入 4-甲基吗啉(0.32 mL, 2.91 mmol), 接着加入 50% NH_2OH 水溶液(0.192 mL, 2.91 mmol)。将该溶液搅拌 7 小时。再加入 N-羟基苯并三唑 $\cdot H_2O$ (157 mg)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(260 mg)、4-甲基吗啉(0.32 mL)和 50% NH_2OH 水溶液, 20 将该溶液搅拌 48 小时。将该溶液用 H_2O 稀释, 用乙酸乙酯提取, 再用饱和 $NaCl$ 洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥。反相 HPLC(乙腈/ H_2O)得到异羟肟酸酯, 为白色固体(228 mg, 47%)。 $C_{25}H_{32}N_2O_7S \cdot 0.25H_2O$ 分析计算值: C, 58.98; H, 6.43; N, 5.50。实测值: C, 58.87; H, 6.40; N, 5.38。

G 部分: 向冷却至 $0^\circ C$ 的 F 部分的 BOC-异羟肟酸酯(205 mg, 0.41 mmol)溶液中通入 5 分钟 HCl 气体, 然后放置 1 小时。浓缩后, 用乙醚研磨得到标题化合物, 为白色固体(183 mg, 定量收率)。MS(CI) MH^+ $C_{20}H_{24}N_2O_5S$ 计算值: 405, 实测值: 405。HRMS $C_{20}H_{24}N_2O_5S$ 计算

值：405.1484，实测值：405.1484。 $C_{20}H_{24}N_2O_5S \cdot HCl \cdot H_2O$ 分析计算值：C, 52.34; H, 5.97; N, 6.10; Cl, 7.72。实测值：C, 52.07; H, 5.97; N, 5.85; S, 8.04。

5 实施例 18：体外金属蛋白酶抑制作用

按 Knight 等, FEBS Lett. 296(3): 263 (1992)的方法, 对几个按实施例 1-17 中所述方法制备的化合物进行体外活性测试。简单地说, 是在室温下, 将乙酸 4-氨基苯基汞(APMA)或胰蛋白酶活化的 MMPs 与不同浓度的抑制剂化合物一起孵育 5 分钟。

10 更准确地讲, 是在受让人实验室中制备重组人体 MMP-13 和 MMP-1 酶。MMP-13 作为酶原表达在杆状病毒上, 其首先经肝素琼脂糖柱纯化, 然后经螯合型氯化锌柱纯化。通过 APMA 激活酶原以用于试验。MMP-1 表达在由 Washington University, St. Louis, MO 的 Howard Welgus 博士提供的转染的 HT-1080 细胞中。该酶也可用
15 APMA 激活, 然后经异羟肟酸柱纯化。

该酶的底物是具有以下序列的包含多肽的甲氧基香豆素：
MCA-ProLeuGlyLeuDpaAlaArgNH₂, 其中 MCA 是甲氧基香豆素, Dpa 是 3-(2,4-二硝基苯基)-L-2,3-二氨基丙酰基丙氨酸。该底物由 Baychem 以产品 M-1895 形式在商业上提供。

20 测试中所用的缓冲液含有 100 mM Tris-HCl、100 mM NaCl、10 mM CaCl₂ 和 0.05% 聚乙二醇(23)十二烷基醚, pH 值为 7.5。测试在室温下进行, 用最终浓度 1% 的二甲亚砜(DMSO)溶解抑制剂化合物。

用 MicrofluorTM White Plates (Dynatech), 将 DMSO/缓冲液溶液中的测试抑制剂化合物与作为对照的不含抑制剂的等量 DMSO/缓冲液溶液作比较。将抑制剂或对照溶液在板中保留 10 分钟, 加入底物
25 使最终浓度为 4 μM。

在没有抑制剂活性时, 荧光肽在 gly-leu 肽键处断裂, 从 2,4-二硝基苯基猝灭剂中分离出高荧光的肽, 导致荧光强度增加(328 nm 处

激发/415 nm 处发射)。使用 Perkin Elmer L550 平板读数计，以荧光强度减弱作为抑制剂浓度的函数来测定抑制作用。从这些值中计算 IC_{50} 值。结果在以下的抑制作用表中列出， IC_{50} 值为三个有效数字。

5

表 37
抑制作用表
(IC_{50} 值用 nM 表示)

实施例	MMP-13	MMP-1	MMP-2
1	1.9	6300	0.3
2	8.8	>10,000	2.0
3	2600	>10,000	1000
4	54.4	>10,000	15.8
5	1.8	>10,000	3.2
6	2000		
7	400	>10,000	120
8a	5.0	>10,000	2.2
9a	3.0	7000	1.3
10	2.4	10,000	1.5
11	<0.1	50	<0.1
12	1.6	3300	0.3
13	1.4	770	0.3
13a	1.8	1800	0.6
14	2.4	>10,000	1.8
15	13.9	>10,000	7.7
16	400	>10,000	169
17	169	>10,000	70

10

实施例 19: 体内血管发生测试

血管发生研究以对新血管响应刺激和抑制的可信性和重现性模式为依据。角膜微囊测试提供小鼠角膜中的血管发生的模型。见, A

Model of Angiogenesis in the Mouse Cornea; Kenyon, BM 等,
Investigative Ophthalmology & Visual Science, 1996 年 7 月, 37 卷, 第
8 期。

在该试验中, 制备含有 bFGF 和硫酸铝的均匀大小的 Hydron™
5 颗粒, 再将其手术移植入临近颞角膜缘的小鼠角膜基质中。该颗粒
由含有 10 μg 重组 bFGF、10 mg 硫酸铝和 10 μL 12% Hydron™ 乙醇
液的 20 μL 无菌盐水的混悬液制成。然后将该浆状液沉积于 10 x 10
mm 无菌尼龙筛网上。干燥后, 分离该筛网的尼龙纤维得到所述颗粒。

将 7 周龄的 C57B1/6 雌性小鼠麻醉, 然后用 jeweler 氏镊将眼球
10 突出来制备角膜囊。使用解剖显微镜, 用 #15 手术刀片在平行于外直
肌的插入处, 进行约 0.6 mm 长度的中心内基质线性角膜切开术。用
改进的白内障刀将层状微囊解剖至颞角膜缘。将该囊延伸至颞角膜
缘内 1.0 mm 处。用 jeweler 氏镊将一单个颗粒体置于该囊底的角膜
表面上。然后将该颗粒体推入囊的颞端。再将抗菌软膏加入眼中。

15 试验期间, 每日以基础量给小鼠服药。动物所服用的剂量以生
物利用度和该化合物的总效价为基础, 标准剂量是每日二次, 口服 50
mg/kg。角膜基质新血管形成约在第三天开始, 并可在所测试的化合
物影响下持续至第五天。第五天, 用狭缝灯显微镜通过观察新血管
进展来记录血管生成抑制的程度。

20 将小鼠麻醉, 再次将研究的眼球突出。测定从角膜缘血管丛延
伸至所述颗粒的新血管形成的最大血管长度。另外, 测定新血管形
成邻近的周缘区, 以钟小时(clock hour)计, 其中 30 度弧等于 1 钟小
时。血管生成的面积如下计算。

$$(0.4 \times \text{钟小时} \times 3.14 \times \text{血管长度(mm)})$$

25 面积=

2

然后将所研究的小鼠与对照小鼠对比, 记录新血管形成面积的
差异。所设计的化合物一般呈现约 25-约 75%抑制作用, 而溶媒对照
组呈现出零抑制。

从以上所述可以看到，在不背离本发明的实质精神和新概念的范围内，可以进行大量的修饰和改变。需理解的是有关所给的特定实施例并不作任何限制之用。所公开的内容被附带的权利要求书所覆盖，所有这类修改均在权利要求书的范围内。