

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D207/48

A61K 31/40 C07D413/14

C07D409/14

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99805010.5

[43] 公开日 2001 年 5 月 30 日

[11] 公开号 CN 1297436A

[22] 申请日 1999.4.9 [21] 申请号 99805010.5

[30] 优先权

[32] 1998.4.14 [33] US [31] 60/081,667

[86] 国际申请 PCT/US99/07826 1999.4.9

[87] 国际公布 WO99/52868 英 1999.10.21

[85] 进入国家阶段日期 2000.10.12

[71] 申请人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 陈萌洋 M·G·纳彻斯 B·德
N·G·阿尔姆施特德 Y·O·泰沃
S·皮库尔

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

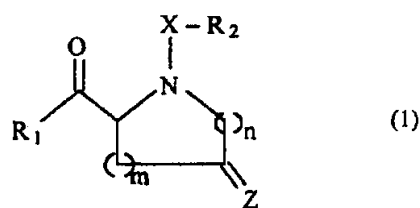
代理人 余 颖

权利要求书 2 页 说明书 45 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 取代的异羟肟酸吡咯烷酯金属蛋白酶抑制剂

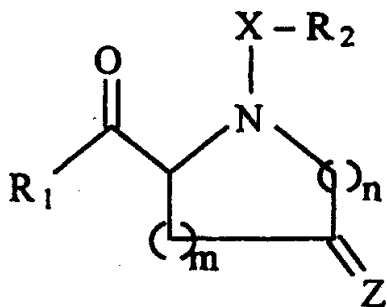
[57] 摘要

本发明提供了一类化合物,它们是金属蛋白酶的强抑制剂,能有效治疗以此类酶活性过渡为特征的病症。具体地说,本发明是关于通式(I)所示的化合物:其中 R_1 、 R_2 、 X 、 Z 、 m 和 n 在后文有所说明。本发明还包括通式(I)的光学异构体、非对映异构体和对映异构体,其药学上认可的盐,可生物水解的酰胺,酯和二酰亚胺。本发明化合物可用于治疗以金属蛋白酶活性过渡为特征的疾病和症状。所以,本发明还提供含此类化合物的药物组合物。本发明还提供用本发明化合物或含所述化合物的组合物治疗金属蛋白酶相关病症的方法。



ISSN 1008-4274

1. 一种具有以下结构的化合物，及其光学异构体、非对映异构体或对映异构体，其药学上认可的盐，溶剂化物、可生物水解的酰胺，酯和二酰亚胺，



其特征在于：

(a) R_1 是 OH、烷氧基或 NR_3OR_3 ，其中的 R_3 各自选自 H、低级烃基和酰基；

(b) X 是 SO_2 、CO、 CO_2 、 $CONR_5$ 、 POR_5 或共价键，其中的 R_5 选自 H、烃基、杂烃基、芳基、杂芳基、环烃基、杂环烃基、芳氧基和杂芳氧基；

10 (c) R_2 选自 H、烃基、杂烃基、芳基、杂芳基、环烃基、杂环烃基、芳氧基和杂芳氧基；

(d) Z 选自

(i) N-W，n 至少为 1，W 选自芳基、杂芳基、环烃基和杂环烃基；

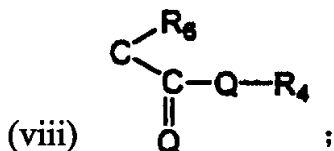
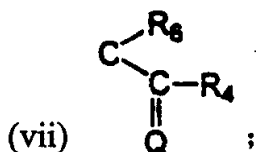
15 (ii) $N-OR_4$ 、 $N-SR_4$ 、 $N-NR_4R_4$ 或 $N-CR_4R_4R_4$ ，n 至少为 1， R_4 各自选自 H、烃基、杂烃基、芳基、杂芳基、环烃基和杂环烃基；

(iii) $N-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-Q-R_4$ ，n 至少为 1，Q 各自选自 S 和 O；

(iv) $N-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_4$ ，n 至少为 1；

(v) CR_6R_6 ， R_6 各自选自 H、卤素、烃基、杂烃基、芳基、杂芳基、环烃基、杂环烃基和氰基；

(vi) 环，该环选自环烃基和杂环烃基；



(ix) $C=CR_4R_4$; 和

(x) $C=V$, V 是环, 该环选自环烷基和杂环烷基;

(e) m 和 n 各自为整数 0-4, 而且, $m+n$ 等于 2-7。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中的 m 和 n 各自为整数 1-4, 而且,

5 $m+n$ 等于 2-7。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中的 Z 是 $N-OR_4$, R_4 是 H 或烷基。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中的 Z 是 CR_6R_6 , R_6 各自是 H、卤素或低级烷基。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中的 Z 是一个环, 该环选自环烷基和杂环烷基。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中的 R_2 是芳基或杂芳基。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中的 R_1 是 $NHOH$, X 是 SO_2 。

8. 一种药物组合物, 它包含

(a) 安全有效量的前述权利要求中任一项所述的化合物; 和

15 (b) 药学上认可的载体。

9. 权利要求 1、2、3、4、5、6 或 7 所述化合物在制造预防或治疗哺乳动物金属蛋白酶活性过度相关性疾病的药物中的用途。

10. 根据权利要求 9 所述的用途, 其中的金属蛋白酶活性过度相关性疾病选自: 关节炎、癌症、多发性硬化症、心血管疾病、皮肤病、眼病、炎症、肌肉及
20 骨骼疾病、恶病质和牙龈病。

说明书

取代的异羟肟酸吡咯烷酯金属蛋白酶抑制剂

5

技术领域

本发明涉及用于治疗金属蛋白酶活性相关性，尤其是锌金属蛋白酶活性相关性疾病的化合物。

背景

10 许多结构相关的金属蛋白酶能降解结构蛋白。这类金属蛋白酶通常作用于胞间基质，从而参与组织降解与重塑。此类蛋白称之为金属蛋白酶或 MP。根据序列同源性分类，有数个不同的 MP 家族。几个已知 MP 家族及其实例，已经公开在现有文献中。

这些 MP 包括：基质-金属蛋白酶(MMP)；锌金属蛋白酶；许多膜结合金属蛋白酶；TNF 转化酶；血管紧张肽转化酶(ACE)；去整合蛋白(disintegrin)，包括
15 ADAM(参见 Wolfsberg 等，131，*J. Cell. Bio.* 275-78，1995 年 10 月)；和脑啡肽酶。MP 的例子包括人皮肤成纤维细胞胶原酶，人皮肤成纤维细胞明胶酶，人痰液胶原酶，聚集蛋白聚糖酶和明胶酶，人溶基质素。胶原酶、溶基质素、聚集蛋白聚糖酶和相关酶被认为在许多疾病症状的介导中起重要作用。

现有文献对 MP 抑制剂可以治疗的适应症已有所论述。参见，例如美国专利
20 5,506,242(Ciba Geigy Corp.)；美国专利 5,403,952(Merck & Co.)；PCT 申请公开 WO96/06074(British Bio Tech Ltd.)；PCT 申请公开 WO96/00214(Ciba Geigy Corp.)；WO95/35275(British Bio Tech Ltd.)；WO95/35276(British Bio Tech Ltd.)；WO95/33731(Hoffman-LaRoche) ； WO95/33709(Hoffman-LaRoche) ；
WO95/32944(British Bio Tech Ltd.)；WO95/26989(Merck)；WO95/39893(DuPont
25 Merck)；WO95/24921(Inst. Opthamology)；WO95/23790(SmithKline Beecham)；WO95/22966(Sanofi Winthrop)；WO95/19965(Glycomed)；WO95/19956(British Bio Tech Ltd.)；WO95/19957(British Bio Tech Ltd.)；WO95/19961(British Bio Tech Ltd.)；WO95/13289(Chiroscience Ltd.)；WO95/12603(Syntex)；WO95/09633(Florida State Univ.) ； WO95/09620(Florida State Univ.) ； WO95/04033(Celltech) ；

WO94/25434(Celltech) ; WO94/25435(Celltech) ; WO93/1442(Merck) ;
WO94/0019(Glaxo); WO93/21942(British Bio Tech Ltd.); WO92/22523(Res. Corp.
Tech. Inc.); WO94/10990(British Bio Tech Ltd.); WO93/09090(Yamanouchi); 英国
专利 GB2282598(Merck)和 GB2268934(British Bio Tech Ltd.); 欧洲公开专利申请

5 EP95/684240(Hoffman-LaRoche) ; EP574758(Hoffman-LaRoche) ;
EP575844(Hoffman-LaRoche); 日本公开专利申请 JP08053403(Fujisawa Pharm. Co.
Ltd.); JP7304770(Kanebo Ltd.); Bird 等, J. Med. Chem., Vol.37, pp.158-69(1994)。

可用 MP 抑制剂治疗的例子包括: 类风湿关节炎(Mullins, D.E.等, Biochim.
Biophys. Acta.(1983) 695:117-214); 骨关节炎(Henderson, B.等, Drugs of the
10 Future(1990) 15:495-508); 癌症(Rasmussen 和 McCann, Pharmacol Ther. Vol.75
No.1, pp.69-75(1997)); 癌细胞转移(ibid, Brodhurst, M.J.等, 欧洲公开专利申请
276,436(1987 年公开), Reich, R.等, 48 Cancer Res., 3307-3312(1988); 多发性硬
化症(Gijbels 等, J. Clin. Invest., Vol.94, vpp.2177-2182(1994); 以及各种组织溃疡
或组织溃疡性病症。例如, 溃疡会发生在角膜, 例如因碱灼伤所致, 或因感染铜
15 绿假单孢菌、*Acanthamoeba*、单纯性疱疹和牛痘病毒所致。

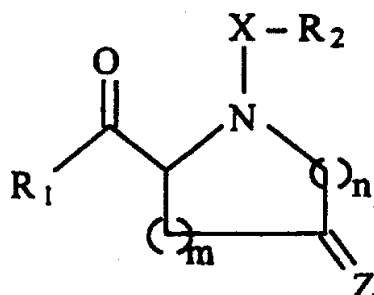
以金属蛋白酶活性过度为特征的病症的其他例子包括牙周病、大疱性表皮松
懈症、发热、炎症和巩膜炎(Cf. DeCicco 等, WO95/29892, 1995 年 11 月 9 日公
开)。

由于此类金属蛋白酶与许多疾病有关, 所以, 一直在努力制造此类酶的抑制
20 剂。许多此类抑制剂已记载在现有文献中。例如, 1993 年 2 月 2 日 Galardy 的美国
专利 5,183,900; 1991 年 2 月 26 日 Handa 等的美国专利 4,996,358; 1988 年 9
月 13 日 Wolanin 等的美国专利 4,771,038; 1988 年 5 月 10 日 Dickens 等的美国专
利 4,743,587; 1993 年 12 月 29 日公开的 Broadhurst 等的欧洲专利申请 575,844;
1993 年 5 月 13 日公开的 Isomura 等的国际专利申请 WO93/09090; 1992 年 10 月
25 15 日公开的 Markwell 等的国际专利申请 WO92/17460; 和 1992 年 8 月 12 日公
开的欧洲专利申请 498,665。

在金属蛋白酶活性过度相关疾病的治疗中, 抑制此类金属蛋白酶的活性将是
十分有利的。尽管已经制备了许多抑制剂, 但仍需要强效的金属蛋白酶抑制剂,
用于治疗与金属蛋白酶活性相关的疾病。

发明概述

本发明提供了一类化合物，它们是金属蛋白酶的强抑制剂，能够有效治疗以金属蛋白酶活性过度为特征的病症。具体地说，本发明涉及具有通式 I 所示结构的化合物，



后文对其中的 R_1 、 R_2 、 X 、 Z 、 m 和 n 进行了说明。

本发明还包括以上通式的光学异构体、非对映异构体和对映异构体，药学上认可的盐、可生物水解的酰胺、酯和二酰亚胺。

本发明化合物可用于治疗以金属蛋白酶活性过度为特征的疾病和症状。因此，本发明还提供包含所述化合物的药物组合物。本发明还提供用所述化合物或含所述化合物的药物组合物治疗金属蛋白酶相关疾病的方法。

详细描述

本发明的化合物是哺乳动物金属蛋白酶的抑制剂。

术语和定义：

以下是本文所用术语定义的一列表：

“烃基”指饱和或不饱和、具有 1-15 个(以 1-10 个为佳，1-4 个更好)碳原子的烃链。烃基可以是直链或分支链。较好的分支烃基具有 1 或 2 个支链，以 1 个支链为佳。优选饱和烃基。不饱和烃基有一个或一个以上双键和/或一个或一个以上三键。优选的不饱和烃基有 1-2 个双键或 1 个三键，更好的是一个双键。烃基链可以是非取代的，或被 1-4 个取代基所取代。优选一取代、二取代或三取代的取代烃基。烃基可被卤素、羟基、芳氧基(例如苯氧基)、杂芳氧基、酰氧基(例如乙酰氧基)、羧基、芳基(例如苯基)、杂芳基、环烃基、杂环烃基、螺环、氨基、酰氨基、酰基氨基、酮基、硫酮基、氰基，或以上所述的组合所取代。优选的烃

基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、乙烯基、烯丙基、丁烯基和挂甲烯基(exomethylenyl)。

而且，本文中，“低级”烃基(例如“低级烃基”)指具有 1-6 个原子的烃链，1-4 个原子更好，所述原子是碳原子和可能存在的杂原子。

- 5 “芳基”指芳性烃环。芳环指单环或稠合二环系统。单环芳环含 6 个环中碳原子。单环芳环也指苯环。二环芳环含 8-17 个环中碳原子，以 9-12 个为佳。二环芳环包括其中一环是芳环，另一环是芳环、环烷基或杂环烷基的环系统。优选二环芳环由一 5-、6-或 7-元环与另一 5-、6-或 7-元环稠合而成。芳环可以是非取代的，或被 1-4 个取代基在环上取代。芳环可被卤素、氰基、硝基、羟基、羧基、氨基、酰基氨基、烷基、杂烷基、卤代烷基、苯基、芳氧基、杂芳氧基，或其中
10 多个所取代。优选芳环包括萘基、甲苯基、二甲苯基和苯基。最好的芳环基团是苯基。

- “环烷基”指饱和或不饱和的烃环。环烷是非芳性的。环烷是单环，或是稠合、螺环或桥环二环系统。单环环烷含约 3-9 个环中碳原子，以 3-7 个为佳。二
15 环环烷含 7-17 个环中碳原子，以 7-12 个为佳。优选的二环环烷由一个 4-、5-、6-或 7-元环与另一 5-、6-或 7-元环稠合而成。环烷可以是非取代，或被 1-4 个取代基在环上取代。环烷基可被卤素、氰基、烷基、杂烷基、卤代烷基、苯基、酮基、羟基、羧基、氨基、酰基氨基、芳氧基、杂芳氧基，或其中多个所取代。优选环烷包括环丙基、环戊基和环己基。

- 20 “卤素”指氟、氯、溴或碘。优选卤素是氟、氯和溴；氯和溴更好，尤其是氟。

“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代基取代的直链、分支或环状烷基。优选 C_{1-12} 卤代烷基， C_{1-6} 的更好； C_{1-3} 的还要好。优选的卤素取代基是氟和氯。最好的卤代烷基是三氟甲基。

- 25 “杂烷基”指饱和或不饱和、含碳原子和至少一个杂原子的链，其中任意两个杂原子不相邻。杂烷基的链中含 2-15 个原子(碳原子和杂原子)，以 2-10 个为佳，2-5 个更好。例如，杂烷基包括烷氧基(例如-O-烷基或-O-杂烷基)。杂烷基可以是直链或分支的。优选的分支杂烷基有 1-2 个支链，以 1 个支链为佳。优选饱和的杂烷基。不饱和杂烷基有一个或一个以上双键和/或一个或一个以上三键。优选的
30 不饱和杂烷基有 1-2 个双键或 1 个三键，有 1 个双键的更好。杂烷基可以是非取

代的,或被 1-4 个取代基所取代。优选单取代、二取代或三取代的取代杂烃基。杂烃基可被低级烷基、卤素、羟基、芳氧基、杂芳氧基、酰氧基、羧基、单环芳基、杂芳基、环烃基、杂环烃基、螺环、氨基、酰基氨基、酰氨基、酮基、硫酮基、氰基,或其中多个所取代。

5 “杂原子”指 N、S 或 O。含一个或多个杂原子的基团可含不同的杂原子。

“杂芳基”是环中含碳原子和 1-6 个杂原子的芳环。杂芳环是单环或稠合二
10 环系统。单环杂芳环的环中含 5-9 个原子(碳原子和杂原子),以 5-6 个为佳。二环杂环的环中含 8-17 个原子,以 8-12 个为佳。二环杂环包括其中一环为杂芳基而另一环为芳基、杂芳基、环烃基或杂环烃基的环系统。优选的环系统由一个 4-、5-、6-或 7-元环与另一 5-、6-或 7-元环稠合而成。环烃可以是非取代,或被 1-4 个取代基在环上取代。环烃基可被卤素、氰基、烃基、杂烃基、卤代烃基、苯基、芳氧基、杂芳氧基,或它们的组合物所取代。优选杂芳环包括噻吩基、噻唑基、咪唑基、嘌呤基、嘧啶基、吡啶基和呋喃基。

“杂环烃基”指环中含碳原子和 1-4 个(以 1-3 个为佳)杂原子的饱和或不饱
15 和环,其中,环中任意两个杂原子不相邻,环中连有杂原子的碳原子不得同时连接羟基、氨基或巯基。杂环烃基是非芳性的。杂环烃基是单环,或稠合、桥环或螺环二环系统。单环杂环烃基的环中含 4-9 个原子(碳原子和杂原子),以 5-7 个为佳。二环杂环烃基的环中含 7-17 个原子,以 7-12 个为佳。二环杂环烃基含 7-17 个个原子,以 7-12 个为佳。二环杂环烃基可以是稠合、螺环或桥环环系统。优选
20 的二环杂环烃基由一个 5-、6-或 7-元环与另一 5-、6-或 7-元环稠合而成。杂环烃可以是非取代,或被 1-4 个取代基在环上取代。杂环烃基可被卤素、氰基、羟基、羧基、酮基、硫酮基、氨基、酰基氨基、酰基、酰氨基、烃基、杂烃基、卤代烃基、苯基、苯氧基或其中多个所取代。杂环烃基上的优选取代基是卤素和卤代烃基。

25 “螺环”指烃基或杂烃基的烃基或杂烃基类双基取代基,所述的双基取代基偕连接于同一碳原子上,所述双基形成一个含 4-8 个(以 5-6 个为佳)原子(碳原子或杂原子)的环。

虽然,如前所述,烃基、杂烃基、环烃基和杂环烃基可被羟基、氨基和酰氨基取代,但本发明不包括以下情况:

30 1. 烯醇(OH 连于带双键的碳原子上)。

2. 氨基连在带双键的碳原子上(插烯酰胺除外)。

3. 一个以上羟基、氨基或酰氨基连在一个碳原子上(2个N连在同一碳原子上以及3个原子都是杂环羟基的环原子时除外)。

4. 羟基、氨基或酰氨基连在另外连有杂原子的碳原子上。

5. 羟基、氨基或酰氨基连在另外连有卤原子的碳原子上。

“药学上认可的盐”指与任意酸基团(例如异羟肟酸)所成的阳离子盐, 或与任意碱基团(例如氨基)所成的阴离子盐。许多此类盐是本领域已知的, 参见1987年9月11日公开的Johnston等的国际专利申请87/05297。优选的阳离子盐包括碱金属盐(例如钠盐和钾盐), 碱土金属盐(例如镁盐和钙盐)和有机盐。优选的阴离子盐包括卤化物(例如氯化盐)、磺酸盐、羧酸盐、磷酸盐, 等。显然, 所述盐还包括加成盐, 它们可提供一个原先没有的光学中心。例如, 可由本发明化合物制备手性酒石酸盐, 所述盐包括手性盐。

上述盐是本领域技术人员所熟悉的, 并能够根据现有技术进行制备。而且, 可以看出, 出于溶解度、稳定性、配制方便等原因, 熟练技术人员可能相对偏好某种盐。以上盐的确定和优化属于熟练技术人员技能范围之内。

“可生物水解的酰胺”指金属蛋白酶抑制剂的酰胺, 它不影响化合物的抑制活性, 或者它可由动物, 较好的是哺乳动物, 更好的是人, 体内转化成活性的金属蛋白酶抑制剂。

“可生物水解的酯”指金属蛋白酶抑制剂的酯, 它不影响化合物的抑制活性, 或者它可由动物, 较好的是哺乳动物, 更好的是人, 体内转化成活性的金属蛋白酶抑制剂。

“可生物水解的羟基二酰亚胺”指金属蛋白酶抑制剂的二酰亚胺, 它不影响化合物的抑制活性, 或者它可由哺乳动物, 更好的是人, 体内转化成活性的金属蛋白酶抑制剂。

“溶剂化物”指溶质(例如金属蛋白酶抑制剂)与溶剂(例如水)形成的复合物。参见J. Honig等, The Van Nostrand Chemists Dictionary, p.650(1953)。本发明所说的药学上认可的溶剂包括不影响金属蛋白酶抑制剂生物活性的那些溶剂(例如, 水、乙醇、乙酸、N,N-二甲基甲酰胺, 以及其他已知或熟练技术人员熟悉的溶剂)。

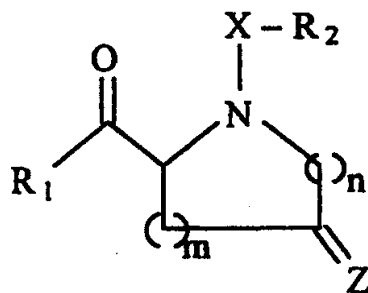
“光学异构体”、“立体异构体”和“非对映异构体”在此具有已认可的标

准含义(Cf., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 11 版)。有关本发明化合物特定保护形式及其他衍生物都不是限定性的。其他可用保护基、盐形式等的应用都是熟练技术人员所熟悉的。

本文中, “哺乳动物金属蛋白酶”指本申请“背景部分”所描述的那些蛋白酶。优选的“哺乳动物金属蛋白酶”包括存在于动物中, 最好是哺乳动物来源的各种含金属, 最好含锌的酶, 它们在适宜的试验条件下能催化胶原、明胶或蛋白聚糖的降解。适宜的试验条件可参见美国专利 4,743,587, 其中引用了 Cawston 等在 Anal. Biochem.(1979)99:340-345 中所述的方法, 使用 Weingarten, H.等在 Biochem. Biophys. Res. Commun.(1984)139:1184-1187 中所述的合成底物。当然, 用来分析以上结构蛋白降解的各种标准方法都可以使用。更好的金属蛋白酶是含锌金属蛋白酶, 它结构上类似于, 例如, 人溶基质素或皮肤成纤维细胞胶原酶。当然, 可以在上述试验中测定候选化合物抑制金属蛋白酶活性的能力。可用分离的金属蛋白酶确认本发明化合物的抑制活性, 或者也可用含各种能降解组织的酶的粗提物。

15 化合物:

本发明是关于具有以下结构的化合物:



式 (I)

其中, R₁ 是 OH、烃氧基或 NR₃OR₃, 其中的 R₃ 各自选自 H、低级烷基和酰基。优选的 R₁ 是 OH 和 NR₃OR₃。最好, R₁ 是 NHOH。

其中, X 是 SO₂、CO、CO₂、CONR₅、POR₅ 或共价键, 其中的 R₅ 是 H、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳氧基或杂芳氧基。优选的 R₅ 是 H 和低级烷基。优选的 X 是 SO₂ 和 POR₅。最好, X 是 SO₂。

其中, R₂ 是 H、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳氧基或杂芳氧基。优选的 R₂ 是芳基和杂芳基。

其中, Z 是(i)N-W, n 至少为 1, W 是芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、环烯基或杂环烯基; (ii)N-OR₄、N-SR₄、N-NR₄R₄或 N-CR₄R₄R₄, n 至少为 1, R₄各自是 H、烃基、杂烃基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、环烯基或杂环烯基;

(iii) $\text{N}-\overset{\text{Q}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{Q}-\text{R}_4$, n 至少为 1, Q 各自是 S 或 O; (iv) $\text{N}-\overset{\text{Q}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{R}_4$, n 至少

5 为 1; (v)CR₆R₆, R₆各自是 H、卤素、烃基、杂烃基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基; (vi)环, 该环是环烷基、杂环烷基、环烯基或杂

环烯基; (vii) $\begin{array}{c} \text{R}_6 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{Q} \end{array} - \text{R}_4$; (viii) $\begin{array}{c} \text{R}_6 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{Q} \end{array} - \text{Q} - \text{R}_4$; (ix) $\begin{array}{c} \text{Q} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{Q} \end{array} - \text{Q} - \text{R}_4$; (x)C=CR₄R₄;

或(xi)C=V, V 是环烷基、杂环烷基、环烯基或杂环烯基。Z 优选 N-OR₄、N-SR₄、

N-NR₄R₄、N-CR₄R₄R₄、 $\text{N}-\overset{\text{Q}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{R}_4$, 其中 n 至少为 1; CR₆R₆; 和环, 该环是环烷基、

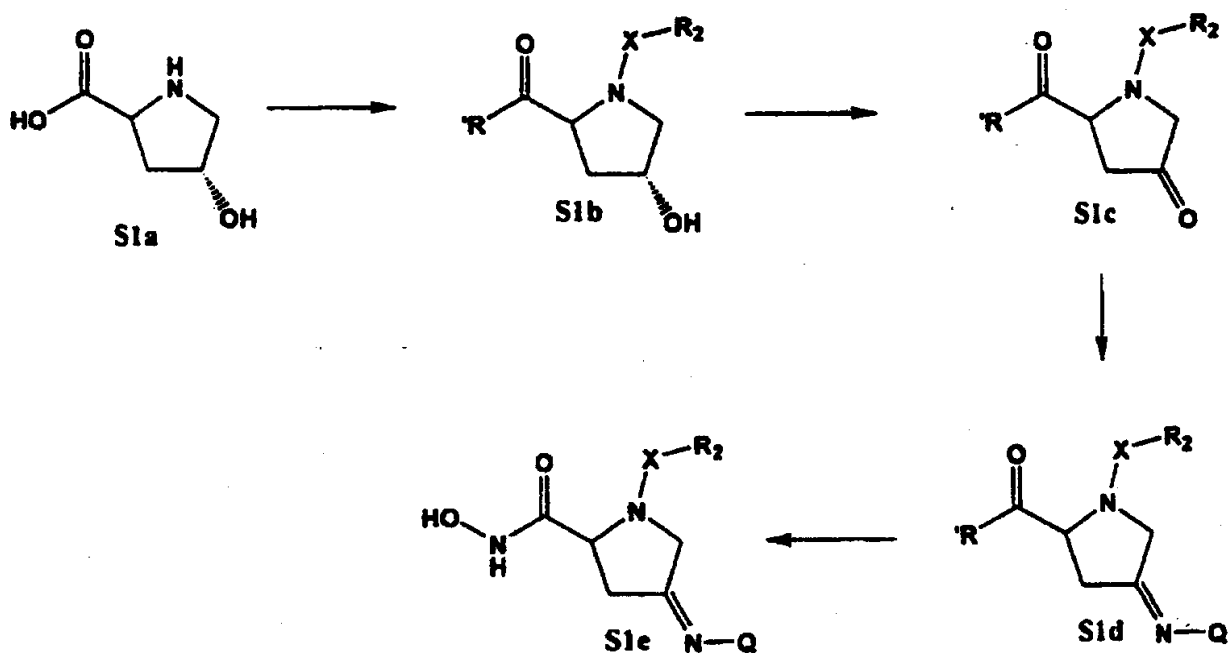
10 杂环烷基、环烯基或杂环烯基。以上结构中, m 和 n 各自为整数 0-4, 而且, m+n 等于 2-7。优选的 m 是 1, 优选的 n 是 1。最好, m+n 等于 2。

本发明还包括以上化合物的光学异构体、非对映异构体和对映异构体、药理学上认可的盐、溶剂化物、可生物水解的酰胺、酯或二酰亚胺。

15 化合物的制备:

本发明化合物可由许多方法来制备。制备本发明化合物所用的起始物是已知的, 它们可用已知方法来制备或购买得到。优选的合成方法是以下两种总反应方案:

方案 1



$R' = \text{OH}$ 或 OMe ,

$R' \neq \text{NHOH}$,

- 5 $Q =$ 与二酰亚氨基的氮原子相容的可衍生基团, 可对其进行其他操作, 只要最终得到的是本发明化合物。

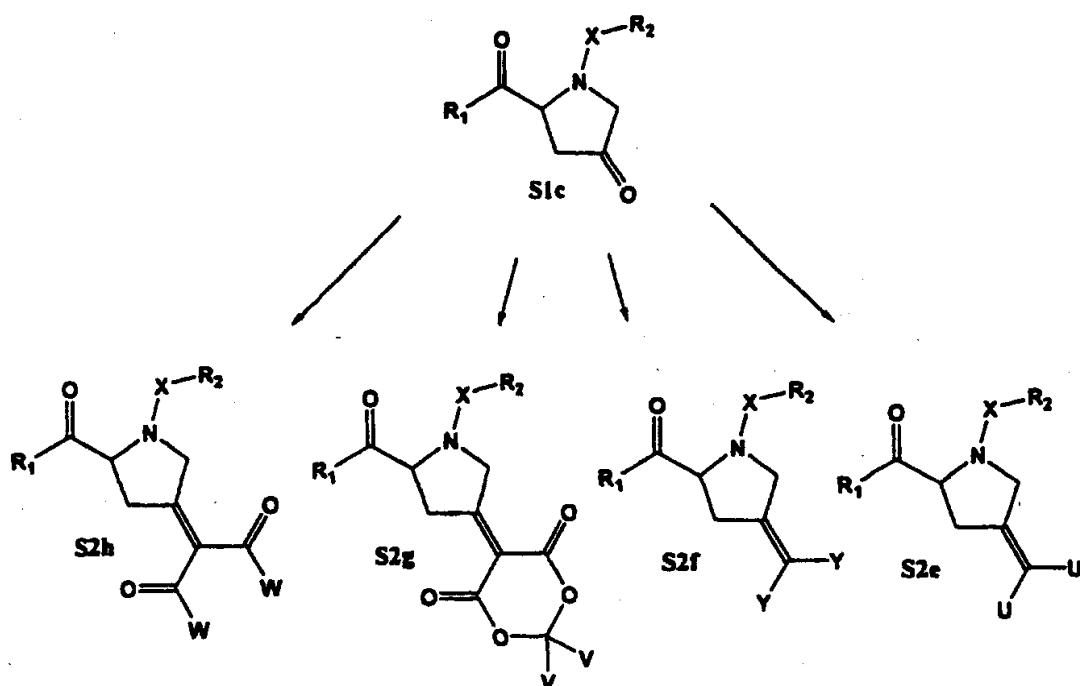
方案 1 中, R_1 、 R_2 和 X 如前所述。作为方案 1 中起始物的 4-羟基脯氨酸(S1a)是购得的(购自 Aldrich)。

- 10 以上方案 1 中, 用各种常规方法将 4-羟基脯氨酸(S1a)与选定的酰基衍生物偶合, 得到(S1b)。然后可用多种已知方法, 包括 Jones 氧化和 Swern 型操作, 氧化得到酮型 S1c。

- 15 根据具体所需的化合物, 可选用多种已知方法将酮 S1c 转化为 S1d 形式的化合物。例如, 当 $Q = \text{OH}$ 时, 将羟基胺衍生物(O-取代或非取代)与酮 S1c 在酸性条件下缩合, 得到所需的肟衍生物。当 $Q = \text{N}$ 时, 肼 $R''R'''N-NH_2$ 与酮 S1c 缩合, 得到脎 S1d。

可用多种已知方法最后转化得到 S1e, 包括用碱性羟基胺与甲基酯反应。

方案 2



V=H, 低级烷基,

Y=卤素,

U=H, 烷基, 杂烷基, 芳基, 杂芳基,

前文方案 1 中的酮 S1c 还可以转化成 S2e、S2f、S2g 和 S2h 型的化合物。S2e 型化合物用 Wittig, Peterson 或其他常用烯化法由酮 S1c 来制备。S2f 型化合物用已知方法, 例如 J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1972, 433 和 Tetrahedron Lett. 1990, 31, 5571 中所述, 由酮 S1c 来制备。S2g 和 S2h 型化合物用已知的与丙二酸酯型结构的缩合方法, 例如 Synthesis, 1978, 385 和 Tetrahedron, 1993, 49, 6821 中所述, 由酮 S1c 来制备。

$m+n>2$ 的化合物可用以上反应方案来制备, 其中, 以环大小相应的化合物取代 S1a、S1b 或 S1c。例如, 4-酮-2-哌啶酸可如 J-P.Obrecht 等在 Organic Synthesis(1992), p.2000 中所述来制备。

根据以上方案, 用类似方式, 可得到多种化合物。

众所周知, 在形成磺内酰胺酯(sultamester)的过程中, 最好用保护基将例如羧基、羟基等活泼官能团保护起来。这是一种标准操作, 属于本领域熟练技术人员技能范围之内。

以上方案中,当 R 是烃氧基或烃硫基时,通过标准去烷基过程,可由最终化合物衍生得到相应的羟基或巯基化合物(Bhatt 等,“醚的剪切”,Synthesis, 1983, pp.249-281)。

5 为了提高所需产物的得率,可对以上步骤进行改动。熟练技术人员不难看出,对于任何成功的合成方法来说,慎重选择反应物、溶剂和温度十分重要。最适条件的确定属于常规操作。因此,熟练技术人员可根据以上方案制得多种化合物。

10 众所周知,有机化学领域的熟练技术人员无需指导既可实施对有机化合物的各种标准操作;即,实施这些操作完全属于熟练技术人员的技能范围之内。所述操作包括但不限于:将羰基化合物还原成相应的醇,羟基等的氧化,酰化,亲电和亲核芳族取代,醚化,酯化和皂化等。以上标准操作的例子参见标准教科书,例如 March, Advanced Organic Chemistry(Wiley), Carey 和 Sundberg, Advanced Organic Chemistry(Vol.2), 以及熟练技术人员所知的其他文献。

15 熟练技术人员不难看出,某些反应最好在分子上其他潜在反应性基团被掩蔽或保护时进行,从而避免不需要的副反应和/或提高反应得率。通常,技术人员用保护基来提高得率或避免副反应。这些反应记载在现有文献中,而且是熟练技术人员所熟悉的。许多所述操作的实例可参见,例如, T. Green, Protecting Groups in Organic Synthesis。当然,用作起始物的氨基酸的反应性侧链最好已封闭,以免发生不需要的副反应。

20 本发明化合物可具有一个或多个手性中心。因此,可以选择性的制备一种光学异构体,包括非对映异构体和对映异构体,使之多于另一种,这可以通过例如采用手性起始物、手性催化剂或溶剂而实现;或者,可以同时制备两种立体异构体或光学异构体,包括非对映异构体和对映异构体(外消旋体混合物)。因为本发明化合物可能以外消旋混合物的形式存在,所以,可用手性盐、手性层析等已知
25 方法来拆分光学异构体混合物,包括非对映异构体和对映异构体。

此外,众所周知,光学异构体(包括非对映异构体和对映异构体)或立体异构体之一可能具有优于另一种的特性。因此,在公开本发明并提出权利要求时,在揭示一种外消旋混合物时,所揭示和要求保护的是两种光学异构体(包括非对映异构体和对映异构体)或立体异构体中的任一,各自基本上不含另一种。

使用方法

体内的金属蛋白酶(MP)至少在一定程度上通过降解含胞外蛋白和糖蛋白的胞外基质起作用。金属蛋白酶抑制剂可用于治疗至少在一定程度上因上述蛋白和糖蛋白降解所致的疾病。这些蛋白和糖蛋白对于维持机体组织的大小、形状、结构和稳定性具有重要意义。因此, MP 与组织重塑密切相关。

因为 MP 的活性, 它被认为在许多疾病中起作用, 这些疾病涉及: 1)组织降解, 这包括退化性疾病, 例如关节炎、多发性硬化症等; 体内组织的转移或迁移; 或 2)组织重塑, 这包括纤维化疾病、结疤、良性增生, 等。

本发明化合物可治疗以 MP 活性过度或提高为特征的紊乱、疾病和/或不良状况。例如, 此类化合物可用于抑制 MP, 所述的 MP:

1. 破坏结构蛋白(即保持组织稳定性及组织结构的蛋白);

2. 干扰胞内/胞间信号传导, 包括细胞因子上调和/或细胞因子加工和/或炎症, 组织降解, 以及其他病变(Mohler KM 等, Nature 370(1994) 218-220, Gearing AJH 等, Nature 370(1994)555-557 McGeehan GM 等, Nature 370(1994) 558-561)所涉及的传导; 和

3. 促进不希望在受治者体内发生的过程, 例如不希望的精子成熟过程, 卵细胞受精过程, 等。

本文中, “MP 相关疾病”指与疾病或失常等生物表现中、致病生物级联中、或表现为疾病症状的 MP 活性异常或过高相关的情况。与 MP “相关”包括:

1. MP 活性过高是生物异常表现的“原因”, 所述活性过高或因遗传、或因感染、或因自身免疫、创伤、生物力学原因、生活方式(例如肥胖)或其他原因所致;

2. MP 是可观察到的疾病表现的一部分。即, 疾病可由测定 MP 活性提高来确定。在临床上, MP 活性过高是患病提示, 但 MP 不一定是疾病的“标志”;

或

3. 过高的 MP 是导致相关疾病的生物化学或细胞级联的一部分。在这方面, 抑制 MP 活性就阻断了级联, 因而能控制疾病。

好在, 许多 MP 在身体各部分的分布并不是相等的。因此, 不同组织内表达的 MP 的分布往往具有组织特异性。例如, 降解关节内组织的金属蛋白酶的分布与其他组织内金属蛋白酶的分布是不同的。虽然对活性或疗效没有本质影响, 但

某些疾病、异常和不良状况最好用特异作用于机体患病组织或部位特定 MP 的化合物。例如，在治疗关节疾病、异常或不良状况时，对关节(例如软骨细胞)内 MP 表现出更高亲和性和抑制作用的化合物要优于其他非特异性的化合物。

此外，某些抑制剂被某些组织的生物利用度比其他组织高。选择被某组织生物利用度更高而且作用于该组织内特定 MP 的 MP 抑制剂可特异性地治疗某种疾病、异常或不良状况。例如，本发明化合物渗透进入中枢神经系统的能力不同，因此可以选择化合物通过只存在于中枢神经系统外的 MP 的介导而发生作用。

确定特定 MP 的抑制剂的特异性属于本领域技术人员技能范围之内。合适的试验条件可在文献中找到。例如，美国专利 4,743,587 引用了 Cawston 等在 Anal Biochem.(1979)99:340-345 中所述的方法。合成底物在试验中的应用参见 Weingarten H.等，Biochem Biophys Res Comm(1984)139:1184-1187。当然，分析 MP 对结构蛋白降解的各种标准方法均可使用。当然，可用文献中的方法或修改后测定本发明化合物抑制金属蛋白酶活性的能力。可用分离的金属蛋白酶确认本发明化合物的抑制活性，或用含多种可降解组织的酶的粗提物。

本发明化合物可用于预防性或急性治疗。医药领域的熟练技术人员可选择任意合适的路径给予本发明化合物。对熟练技术人员显而易见的是，优选给药途径取决于受治疾病状况和所选剂型。全身性给药的优选途径包括口服和胃肠外。

然而，熟练技术人员不难看出，最好是将 MP 抑制剂直接给到许多疾病、异常或不良状况的发作部位。例如，可能适宜将 MP 抑制剂直接给到疾病、异常或不良状况所在部位，例如手术创伤(例如血管成形术)、结疤或烧伤部位(例如局部给予皮肤)。

因为骨重塑与 MP 有关，所以本发明化合物可用于预防假体松动。已知，长期的假体松动会变得疼痛并可能导致进一步的骨损伤，因此需要进行置换。需要这种假体置换的例如关节置换(例如髋、膝盖和肩关节置换)，假牙修复术(包括假牙)，鼻梁和上颌或下颌修复术。

MP 还在心血管重塑中起作用(例如在充血性心力衰竭中)。已有人提出，血管成形术的长期失败率(长时间后重新闭合)高于预计，原因之一是机体将某些因素识别为对血管底膜的“损伤”，于是引起 MP 活性过高。因此，在肥大形心肌病、充血性心力衰竭、动脉硬化、斑破裂(plaque rupture)、浸润性损伤、局部缺血、慢性阻塞性肺病、心律不齐、血管成形术后再狭窄和动脉瘤等适应症中，调

节 MP 活性可提高其他疗法的长期成功率，或以本身作为治疗方法。

在皮肤护理方面，MP 与皮肤的重塑或“更新”有关。因此，调节 MP 可改善对皮肤某些状况的处理效果，这些状况包括但不限于：去皱，调理、避免和修复紫外线造成的皮肤损伤。所述的处理包括在生理表现还不明显时的预防性处理
5 或治疗。例如，可在接触紫外线前涂 MP 以避免损伤，和/或在接触过程中或接触后使用，以避免或尽可能减小接触后的损伤。此外，MP 还参与与异常更新产生的异常组织有关的皮肤病，所述的异常更新与 MP 活性有关，所述的皮肤病例如：大疱性表皮松懈症、牛皮癣、硬皮病和遗传性过敏性皮炎。本发明化合物还可用于治疗皮肤“一般”损伤，例如烧伤造成的例如结疤或组织“挛缩”。MP 抑制
10 还可用于涉及皮肤的手术过程，避免结疤，并促进正常组织生长，这包括在断肢连接和骨折手术(不论是激光手术还是切口手术)中的应用。

此外，MP 还与其他组织(例如骨)或特定器官重塑异常疾病有关，例如耳硬化和/或骨质疏松，肝硬化和纤维化肺病。与在多发性硬化症中类似，MP 可能参与血脑屏障和/或神经组织髓磷脂鞘的异常模塑。因此，可将调节 MP 活性作为治
15 疗、预防和控制此类疾病的一种方法。

MP 还被认为参与了许多感染，包括巨细胞病毒；CMV 视网膜炎；HIV 及其导致的综合征 AIDS。

MP 可能还参与外部血管化，即周围组织需要被降解以允许新血管的生长，就象在血管纤维瘤和血管瘤中那样。

20 因为 MP 降解胞外基质，所以此类酶的抑制剂被考虑用作生育控制剂，例如，用于阻止排卵，阻止精子进入卵子或穿过卵子外围，阻止受精卵的植床和阻止精子的成熟。

此外，它们还被考虑用于避免或终止早产。

因为 MP 与炎症和细胞因子加工有关，所以这些化合物还可用作消炎药，用
25 于以炎症为主的疾病，例如肠炎、Crohn 氏病、溃疡性结肠炎、胰腺炎、憩室炎、哮喘或相关肺病、类风湿关节炎、痛风 and Reiter 氏综合征。

当病因是自身免疫时，免疫反应常激发 MP 和细胞因子的活性。在治疗这些病时，调节 MP 活性是一种有效的方法。因此，可用 MP 抑制剂治疗红斑狼疮、僵硬性脊椎炎和自身免疫角膜炎等疾病。有时，自身免疫疗法的副作用造成 MP
30 介导的某些病情的恶化，此时，MP 抑制剂治疗也有效，例如在自身免疫疗法诱

导的纤维化中。

此外，其他纤维化疾病也可用此类疗法治疗，这包括肺病、支气管炎、肺气肿、囊性纤维化、急性呼吸窘迫综合征(特别是急性反应期)。

当 MP 与外源性物质引起不希望的组织降解时，可用 MP 抑制剂进行治疗。

- 5 例如，它们是有有效的响尾蛇咬后解毒剂、消泡剂，可有效治疗变应性炎症、败血症和休克等。此外，它们还被认为可用于治疗或预防病毒感染，包括会造成疱疹，“感冒”(例如鼻病毒感染)、脑脊膜炎、肝炎的感染，HIV 感染和 AIDS。

- 10 MP 抑制剂还被认为可用于治疗早老性痴呆、萎缩性四肢僵硬(ALS)、肌营养不良、糖尿病并发症(特别是与组织活性丧失有关的)、凝聚、移植物抗宿主疾病、白血病、恶病质、厌食症、蛋白尿症，还可能用于调节毛发生长。

对有些疾病来说，MP 抑制被认为是优选治疗方法。这类疾病包括关节炎(包括骨关节炎和类风湿关节炎)、癌症(特别是避免和阻止肿瘤的生长和转移)、眼病(特别是角膜溃疡、角膜愈合不良、斑点退化(macular degeneration)和翼状胬肉眼)和牙龈病(特别是牙周病和牙龈炎)。

- 15 优选但不限于治疗关节炎(包括骨关节炎和类风湿关节炎)的是对基质金属蛋白酶和去整合蛋白具有选择性的化合物。

优选但不限于治疗癌症(特别是避免和阻止肿瘤的生长和转移)的是优先抑制明胶酶和 IV 型胶原酶的化合物。

- 20 优选但不限于治疗眼病(特别是角膜溃疡、角膜愈合不良、斑点退化和翼状胬肉眼)的是广泛抑制各种金属蛋白酶的化合物。此类化合物以局部给药为佳，滴剂或凝胶剂型更好。

优选但不限于治疗牙龈病(特别是牙周病和牙龈炎)的是优先抑制胶原酶的化合物。

25 组合物：

本发明的组合物包含：

- a)安全有效量的本发明化合物；和
- b)药学上认可的载体。

- 30 如前所述，已知许多疾病是因金属蛋白酶活性过高引起的。这包括肿瘤转移、骨关节炎、类风湿关节炎、溃疡(特别是角膜溃疡)、对感染的反应、牙周炎

等。因此，本发明化合物可用于治疗与这种活性过高相关的疾病。

所以，可将本发明化合物配制成药物组合物，用于治疗或预防上述疾病。所用的是标准药物配制方法，例如 Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 最新版中所述。

5 “安全有效量”的通式(I)化合物指，当以本发明所述方式使用时，该量能在动物的响应部位有效抑制金属蛋白酶的活性但没有不良副作用(例如毒性、刺激或变应反应)，因而具有合理的效/险比，所述的动物最好是哺乳动物，是人则更好。显然，确切的“安全有效量”因许多因素而不同，例如具体的受治疾病、患者身体状况、治疗持续期、联合疗法(如果采用)的性质、所用的具体剂型、所用载体、
10 通式(I)化合物在其中的溶解度和根据组合物的用药分案。

除所述化合物之外，本发明的组合物还含有药学上认可的载体。“药学上认可的载体”在此表示适合给予动物，特别是哺乳动物，尤其是人的相容的一种或多种固体或液体填充剂、稀释剂或成胶囊剂。“相容”表示组合物的各组分能够彼此混合并与本发明化合物混合，正常使用时不发生严重降低组合物药效的相互
15 作用。当然，药学上认可的载体必须具有足够高的纯度和足够低的毒性，使之适合给予接受治疗的动物，特别是哺乳动物，尤其是人。

可作为药学上认可的载体或其组分的有：糖，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，例如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和甲基纤维素；粉状黄芪胶；麦芽；明胶；滑石粉；固体润滑剂，例如
20 硬脂酸和硬脂酸镁；硫酸钙；植物油，例如花生油、棉籽油、麻油、橄榄油、玉米油和可可油；多元醇，例如丙二醇、甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；藻酸；乳化剂，例如 Tween；保湿剂，例如十二烷基硫酸钠；色素；香精；制片剂，稳定剂；抗氧化剂；防腐剂；无热原水；等渗盐溶液；和磷酸盐缓冲液。

选择与本发明化合物联用的药学上认可的载体主要根据化合物的给药途径
25 确定。

如果化合物是注射给予，较好的药学上认可的载体是无菌生理盐水，其中含与血液相容的悬浮剂，pH 约为 7.4。

具体的说，适合全身性给药的药学上认可的载体包括糖、淀粉、纤维素及其衍生物、麦芽、明胶、滑石、硫酸钙、植物油、合成油、多元醇、藻酸、磷酸盐
30 缓冲液、乳化剂、等渗盐溶液和无热原水。胃肠外给药的优选载体包括丙二醇、

油酸乙酯、吡咯烷酮、乙醇和麻油。较好的是，药学上认可的载体占胃肠外给药组合物总重至少约 90%。

5 本发明组合物以单位剂型给药为宜。本文中，“单位剂型”表示如下所述的本发明组合物：其中含一定量的通式 I 化合物；适合给予动物，尤其是哺乳动物，特别是人；是单独的一次剂量；符合良好的医学实践。这样的组合物一般含约 5-1000mg 通式 I 化合物，约 10-500mg 更好，约 10-300mg 还要好。

10 本发明化合物可以多种形式适合口服、直肠、局部、鼻内、眼内或胃肠外给药。根据具体的给药途径，可选用多种已知的药学上认可的载体。其中包括固体或液体填充剂、稀释剂、助水溶剂、表面活性剂、和成胶囊剂。还可以包含一些或选性的药学活性物质，这类物质对通式 I 化合物的抑制活性没有明显影响。与通式 I 化合物联用的载体的量需足以满足给予单位剂量通式 I 化合物所需。在本发明方法中用于制造剂型的技术和组合物可参见以下文献：Mondern
Pharmaceutics, 第 9 和 10 章(Banker & Rhodes, 1979); Lieberman 等, Pharmaceutical
Dosage Forms: Tablets(1981); 和 Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage
15 Forms 第 2 版(1976)。

可使用各种口服剂型，包括片剂、胶囊、丸剂和散剂等固体剂型。这些口服剂型含安全有效量的通式 I 化合物，一般至少约 5%，以 25-50%为佳。片剂可以是压制片、研碎片、肠衣片、糖衣片、膜衣片或多层压制片，其中含合适的粘合剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、色素、香精、流动诱导剂和助熔剂。液体口服剂
20 型包括水溶液、乳剂、悬浮剂、由非泡腾剂再生而成的溶液和/或悬浮剂，和由泡腾剂再生而成的泡腾剂。其中含合适的溶剂、防腐剂、乳化剂、悬浮剂、稀释剂、甜味剂、助熔剂、色素和香精。

适合制备口服单位剂型的药学上认可的载体是本领域熟知的。片剂一般包含常规的药学上相容的佐剂，象惰性稀释剂，例如碳酸钙、碳酸钠、甘露醇、乳糖
25 和纤维素；粘合剂，如淀粉、明胶和蔗糖；崩解剂，如淀粉、藻酸和聚羧甲醚纤维素；润滑剂，如硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。二氧化硅等助流剂可用来改善粉末状混合物的流动性。色素，例如 FD&C 染料，可用来改善外观。甜味剂和香精，例如阿司巴滕、糖精、苧醇、薄荷和水果香精，可用于咀嚼片。胶囊一般含一种或多种以上所述的固体稀释剂。载体成分的选择取决于口味、成本和保存期等对
30 本发明目的无关紧要的次要因素，本领域熟练技术人员可方便地做出选择。

口服组合物还包括液体溶液、乳液、悬浮液等。适合制备此类组合物的药学上认可的载体是本领域熟知的。糖浆、酞剂、乳液和悬浮液的载体的常用组分包括乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、液体蔗糖、山梨醇和水。对悬浮液来说，常用悬浮剂包括甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、Avicel RC-591、黄芪胶和藻酸钠；
5 常用保湿剂包括卵磷脂和聚山梨酯 80；常用防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯和苯甲酸钠。口服液体组合物还包括一种或多种上述甜味剂、香精和色素等组分。

此类组合物还可用常规方法进行包裹，一般用 pH 或时间依赖性包衣，这样，化合物可在胃肠道内靠近局部使用的部位释放，或者在不同时刻释放以延长作用时间。此类剂型一般包括，但不限于，一种或多种纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、
10 聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙基纤维素、Eudragit 包衣、蜡和虫漆。

本发明组合物还可以或选性地包含其他药物活性成分。

用于全身性输送本发明化合物的其他组合物包括舌下、口颊和鼻剂型。此类组合物一般包含一种或多种可溶性填充剂，例如蔗糖、山梨醇和甘露醇；粘合剂，
15 例如阿拉伯树胶、微晶纤维素、羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。还可以包含前文所述的助流剂、润滑剂、甜味剂、色素、抗氧化剂和香精。

本发明组合物还可以局部给药，例如将组合物直接涂在或分散在受主的表皮或上皮组织，或通过“膏药”进行透皮传递。此类组合物包括，例如，洗液、膏剂、溶液、凝胶和固体。这些局部用组合物宜包含安全有效量的通式 I 化合物，
20 一般至少含 0.1%，以 1-5% 为佳。局部剂型的合适载体最好留在皮肤上的原处，成为连续的膜，并能不因出汗或遇水而消除。通常，载体是有机物，能够让通式 I 化合物分散或溶解在其中。载体还可以包含药学上认可的柔软剂、乳化剂、增稠剂、溶剂，等。

25 给药方法：

本发明还提供治疗或预防人或其他动物与金属蛋白酶活性过度有关的疾病的方法，即给予安全有效量的通式 I 化合物。在此，“与金属蛋白酶活性过度有关的疾病”指以基质蛋白降解为特征的各种疾病。本发明的方法可用于治疗前文所述的疾病。

30 本发明组合物可局部或全身性给予。全身性给药包括将通式 I 化合物引入机

体组织的各种方法,例如,关节内(特别是治疗类风湿关节炎时)、膜内、硬膜外、肌内、经皮、静脉内、鞘内、皮下、舌下、直肠和口服。本发明的通式 I 化合物最适合口服给予。

5 所给抑制剂的具体剂量、疗程与是局部还是全身性治疗,这些相互关联。剂量和治疗方案还取决于以下因素:具体所用的通式 I 化合物,治疗适应症,通式 I 化合物在需要抑制金属蛋白酶的部位达到最低抑制浓度的能力,受主的具体状况(例如体重),对治疗方案的顺应性,以及治疗是否有副作用及其程度。

通常,对成年人(体重约 70kg)来说,若是全身性给药,每日约 5-3000mg,约 5-1000mg 为佳,约 10-100mg 更好。众所周知,以上剂量只是举例,日用剂量可
10 根据前文所述的因素进行调整。

治疗类风湿关节炎的较好的给药方法是口服或通过关节内注射的胃肠外给药。根据本领域的常识和实践,用于胃肠外给药的制剂都必须是无菌的。对哺乳动物尤其是人来说,假设体重约 70kg,一次(individual)剂量以约 10-1000mg 为佳。

全身性给药的优选方法是口服。一次剂量以约 10-1000mg 为佳,约 10-300mg
15 更好。

可通过局部给药而全身性传递通式 I 化合物,或对受主进行局部治疗。通式 I 化合物的局部给药量取决于以下因素:皮肤敏感性、受治组织的类型和部位、所给的组合物和载体(如果有)、具体所给的通式 I 化合物,受治的具体疾病,以及全身性效果(区别于局部效果)所要达到的程度。

20 可用定向配体将本发明抑制剂导向特定部位即积累了金属蛋白酶的部位。例如,为了将抑制剂定向于肿瘤内所含的金属蛋白酶,可将抑制剂与抗体或其片段结合,所述抗体或其片段与肿瘤标志具有免疫反应性,这些是免疫毒素制备领域所公知的。定向配体也可以是肿瘤内受体的适宜配体。与靶定组织的标志特异性反应的各种定向配体均可使用。将本发明化合物与定向配体结合的方法是熟知
25 的,而且与后文就结合载体所述的方法类似。如前所述地配制和给予所述复合物。

对局部性病情来说优选的是局部给药。例如,为了治疗角膜溃疡,可采用滴眼液或喷雾剂等制剂直接给药于眼部。对治疗角膜来说,还可以将本发明化合物配制成凝胶、滴液或软膏,或者可将化合物掺入明胶或亲水性聚合物包层中。所
30 述药物还可以作为接触透镜或贮药库或作为结膜制剂植入眼内。对治疗皮肤炎症

来说，本发明化合物以凝胶、糊剂、药膏或软膏的形式局部给药。因此，治疗方法反映了病症的特性，各种选定途径的适合制剂都是本领域的已知技术。

当然，在以上所述中，本发明化合物可以单独使用，或混合使用，而且，所述组合物还可以包含适合适应症的其他药物或赋形剂。

- 5 本发明的某些化合物还抑制细菌金属蛋白酶。某些金属蛋白酶对抑制剂的立体化学的依赖性较小，但却发现非对映异构体灭活哺乳动物蛋白酶的能力有显著差异。因此，可用这一活性方式来区分哺乳动物和细菌的酶。

抗体的制备和使用：

- 10 金属蛋白酶在特定的不需要其活性的部位(例如器官或某种类型的细胞)活化，可以通过将本发明化合物与一定向配体(例如抗体或其片段或受体配体)结合来制导，所述定向配体对所述部位的标志具有特异性。结合方法是本领域所熟知的。

- 15 本发明还包括利用本发明化合物独特特性的其他方法。因此，在另一方面，本发明是关于结合于固体支持物的通式 I 化合物。这些复合物可用作亲和试剂，用于纯化所需的金属蛋白酶。

另一方面，本发明是关于与标记结合的通式 I 化合物。当本发明化合物与至少一个金属蛋白酶结合时，可在体内或在体外细胞培养物中利用该标记检测是否存在高水平的金属蛋白酶。

- 20 此外，通式 I 化合物可以与载体结合，从而可在免疫过程中用于制备本发明化合物的特异性免疫反应性抗体。经典结合方法是本领域所熟知的。然后，这些抗体可用于治疗和控制抑制剂的剂量。

- 25 本发明化合物还可以通过标准结合方法与例如锝 99 或 1-131 等闪烁扫描标记等标记结合。将标记化合物给予受主，从而体内检测一种或多种金属蛋白酶过量的部位。于是，就可借助这些酶的原位分布图发挥抑制剂选择性结合金属蛋白酶的能力。该技术还可用于组织学方法中，经标记的本发明化合物还可用于竞争性免疫试验。

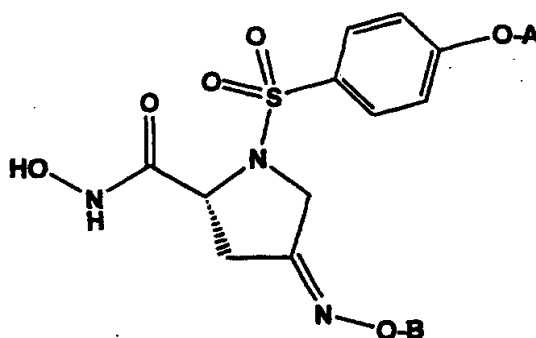
以下非限定性实施例说明了本发明的化合物、组合物及应用。

化合物以 ^1H 和 ^{13}C NMR、元素分析、质谱和/或 IR 光谱进行相应分析。

通常，由钠和联苯酮蒸馏四氢呋喃(THF)，由氢化钙蒸馏二异丙胺，其他溶剂均为适当级别的商品。视情况，在硅胶(70-230 目；Aldrich)或(230-400 目；Merk)上进行层析。在玻璃上的硅胶板(200-300 目；Baker)上进行薄层层析(TLC)，用 5 UV 或 5%磷钼酸乙醇溶液观察。

实施例 1-13

以下显示的是实施例 1-13 所列举化合物的结构：



实施例	A	B
1	-CH ₃	-H
2	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-H
3	-CH ₃	-CH ₃
4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃
5	-CHCH ₂ CH ₃	-CH ₃
6	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃
7	-Ph	-CH ₃
8	-4-C ₆ H ₄ F	-CH ₃
9	-4-Pyr	-CH ₃
10	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
11	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₃
12	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₃
13	-4-C ₆ H ₄ F	-CH(CH ₃) ₃

10 -Ph: 苯基；

C_6H_4 : 苯基二基;

-O-A: 通式 I 中, R 是苯基时 R_2 的取代基;

-O-B: 通式 I 中, Z 是 $N-OR_4$, R_4 的取代基。

5

实施例 1

N-羟基-1*N*-(4-甲氧基苯基)磺酰基-4-(*Z,E-N*-羟基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酰胺的制备:

a. 1*N*-(4-甲氧基苯基磺酰基)-4(*R*)-羟基-吡咯烷-2*R*-羧酸甲酯(1a):

10 将顺-羟基-*D*-脯氨酸(50g, 0.38mol)溶于水: 二噁烷(1:1, 300ml)和三乙胺(135ml, 0.96mol)。将 4-甲氧基苯基磺酰氯(87g, 0.42mol)与 2,6-二甲基氨基吡啶一同加入, 混合物室温搅拌 14 小时。然后浓缩混合物, 以 EtOAc 稀释。分层, 有机层以 1N HCl 洗涤 2 次, 以盐水洗涤 1 次, $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 蒸发得到固体物质, 将其溶于 MeOH(500ml)。滴加亚硫酸氯(50ml), 所得混合物搅拌 14 小时。然后将混合物蒸发干燥, 以 $CHCl_3$ 研磨, 得到 1a, 其纯度无需纯化即可用于
15 以后步骤。

b. 1*N*-(4-甲氧基苯基磺酰基)-4-氧-吡咯烷-2*R*-羧酸甲酯(1b):

制备 0.76M 的 Jones 试剂。将醇 1a(10.0g, 31.7mmol)溶于 175ml 丙酮, 冷却至 0°C。加入 Jones 试剂(20ml, 317mmol), 混合物室温搅拌 14 小时。反应混合物用水稀释, 用 EtOAc 萃取 3 次。有机层用水洗涤 3 次, 用氯化钠洗涤 1 次,
20 $MgSO_4$ 干燥, 蒸发。在硅胶柱上以 EtOAc:己烷(1:1)层析纯化: 得到酮 1b。

c. 将化合物 1b(0.2g, 0.6mmol)溶于 NH_2OK (3ml, 5.1mmol, 以甲醇配制成 1.7M, 参见 Fieser 和 Fieser, Vol.1, p.478), 室温搅拌过夜。以 1N HCl 酸化, 混合物以 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层, 以 $MgSO_4$ 干燥, 减压浓缩。粗产物以反相制备 HPLC(60A40B, A: 95% H_2O , 5%乙腈, 0.1%甲酸; B: 80%, 20% H_2O ;
25 19×300mmwaters SymmetryPrepC18 柱)纯化, 得实施例 1 化合物。

实施例 2

羟基-1*N*-(4-正丁氧基苯基)磺酰基-4-(*Z,E-N*-羟基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酰胺的制备:

30 a. 1*N*-(4-正丁氧基苯基磺酰基)-(4*R*)-羟基-吡咯烷-(2*R*)-羧酸甲酯(2a):

将顺-羟基-*D*-脯氨酸(14.8g, 112.95mmol)溶于水: 二噁烷(1:1, 90ml)、三乙胺(39.3ml, 282mmol)和 *N*-二甲基氨基吡啶(1.3g, 11.3mmol)。加入 4-正丁氧基苯基磺酰氯(29.5g, 118.6mmol), 混合物室温搅拌 14 小时。然后浓缩混合物, 以 EtOAc 和 1N HCl 稀释。分层, 有机层以 1N HCl 洗涤 2 次, 以盐水洗涤 1 次, MgSO₄ 干燥, 过滤, 蒸发得到固体物质, 将其溶于 MeOH(200ml)。滴加亚硫酸酐(20ml, 272mmol), 所得混合物搅拌 14 小时。然后将混合物蒸发干燥, 得到 2a, 其纯度无需纯化即可用于以后步骤。

b. 1*N*-(4-丁氧基苯基磺酰基)-4-氧-吡咯烷-2*R*-羧酸甲酯(2b):

制备 8N 的 Jones 试剂(参见, 例如, 有机化学中的氧化反应, P273)。将醇 2a(40g, 112mmol)溶于 300ml 丙酮, 冷却至 0°C。加入 Jones 试剂(120ml, 960mmol)(颜色由橙红变绿), 混合物室温搅拌 14 小时。反应混合物用水稀释, 用 EtOAc 萃取 3 次。有机层用水洗涤 3 次, 用氯化钠洗涤 1 次, MgSO₄ 干燥, 蒸发。以 EtOAc 结晶, 得到 2b。

c. 将化合物 2b(0.29g, 0.8mmol)与 NH₂OK(4ml, 6.4mmol, 以甲醇配制成 1.7M)混合, 室温搅拌过夜。以 1N HCl 酸化, 混合物以 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层, 以 MgSO₄ 干燥, 减压浓缩。粗产物以反相制备 HPLC(60A40B, A: 95%H₂O, 5%乙腈, 0.1%甲酸; B: 80%, 20%H₂O; 19×300mmwaters SymmetryPrepC18 柱)纯化, 得实施例 2 化合物。

20

实施例 3

N-羟基 1*N*-(4-甲氧基苯基)磺酰基-4-(*Z,E-N*-甲氧基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酰胺的制备:

a. 1*N*-(4-甲氧基苯基)磺酰基-4-(*Z,E-N*-甲氧基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酸甲酯(3a):

将 1a(15.0g, 47.88mmol)溶于二噁烷(140ml)、甲醇(70ml)和水(40ml), 向该溶液中加入盐酸甲氧基胺(12.2g, 144mmol)和乙酸钠(39.2g, 479mmol)。混合物室温搅拌过夜, 然后以水稀释。反应混合物用 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层, 盐水洗涤, MgSO₄ 干燥, 减压蒸发。得到 3a 异构体的混合物(*Z/E*)。

b. 将化合物 3a(16.3g, 47.8mmol)与 NH₂OK(125ml, 225mmol, 以甲醇配制成 1.7M)混合, 室温搅拌过夜。以 1N HCl 酸化, 混合物以 EtOAc 萃取 3 次。合

并 EtOAc 层，以 MgSO_4 干燥，减压浓缩。粗产物以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}(95:5)$ 洗脱的柱纯化，得实施例 3 化合物。

实施例 4

5 *N*-羟基 1*N*-(4-乙氧基苯基)磺酰基-4-(*Z,E-N*-甲氧基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酰胺的制备：

a. 1*N*-(4-乙氧基苯基磺酰基)-4 氧-吡咯烷-(2*R*)-羧酸甲酯(4a)：

10 换用相应的起始物，以基本类似于制备中间体 1a 的方法制备中间体 4a。熟练技术人员可相应改变温度、压力、气氛、溶剂或反应顺序。而且，还可利用保护基来封闭侧链反应或提高得率。有机化学领域的熟练技术人员能方便地做出以上修改，因此，这些都属于本发明范围之内。

b. *N*-(4-乙氧基苯基)磺酰基-4-(*Z,E-N*-甲氧基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酸甲酯(4b)：

15 将酮 4a(1.2g, 3.67mmol)溶于二噁烷(10ml)、甲醇(5ml)和水(5ml)，向该溶液中加入盐酸甲氧基胺(0.77g, 9.16mmol)和乙酸钠(2.9g, 36mmol)。混合物室温搅拌过夜，然后以水稀释。反应混合物用 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层盐水洗涤， MgSO_4 干燥，减压蒸发。得到 4b 异构体的混合物(*Z/E*)。

20 c. 将化合物 4b(1.2g, 3.37mmol)与 NH_2OK (11.0ml, 18.7mmol，以甲醇配制成 1.7M)混合，室温搅拌过夜。以 1*N* HCl 酸化，混合物以 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层，以 MgSO_4 干燥，减压浓缩。粗产物经 EtOAc:己烷(7:3)洗脱的柱纯化，得实施例 4 化合物。

实施例 5

25 *N*-羟基 1*N*-(4-丙氧基苯基)磺酰基-4-(*Z,E-N*-甲氧基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酰胺的制备：

a. 1*N*-(4-丙氧基苯基磺酰基)-4 氧-吡咯烷-(2*R*)-羧酸甲酯(5a)：

30 换用相应的起始物，以基本类似于制备中间体 1a 的方法制备中间体 5a。熟练技术人员可相应改变温度、压力、气氛、溶剂或反应顺序。而且，还可以保护基来封闭侧链反应或提高得率。有机化学领域的熟练技术人员能方便地做出以上修改，因此，这些都属于本发明范围之内。

b. 1*N*-(4-正丙氧基苯基)磺酰基-4-(*Z,E-N*-甲氧基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酸甲酯 (5b):

将酮 5a(0.8g, 2.34mmol)溶于二噁烷(8ml)和甲醇(4ml), 向该溶液中加入盐酸甲氧基胺(2ml, 7mmol, 以水配制的 30%溶液)和乙酸钠(1.9g, 23.4mmol)。混合物室温搅拌过夜, 然后以水稀释。反应混合物用 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层盐水洗涤, MgSO₄ 干燥, 减压蒸发。得到 5b 异构体的混合物(*Z/E*)。

c. 将化合物 5b(0.9g, 2.43mmol)与 NH₂OK(7.2ml, 12.1mmol, 以甲醇配制成 1.7M)混合, 室温搅拌过夜。以 1*N* HCl 酸化, 混合物以 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层, 以 MgSO₄ 干燥, 减压浓缩。粗产物经 EtOAc:己烷(2:1)洗脱的柱纯化, 得实施例 5 化合物。

实施例 6

N-羟基 1*N*-(4-正丁氧基苯基)磺酰基-4-(*Z,E-N*-甲氧基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酰胺的制备:

a. 1*N*-(4-正丁氧基苯基)磺酰基)-4-(*Z,E-N*-甲氧基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酸甲酯 (6a):

将 2a(2.0g, 5.63mmol)溶于二噁烷(20ml)、甲醇(4ml)和水(5ml), 向该溶液中加入盐酸甲氧基胺(1.41g, 16.9mmol)和乙酸钠(4.6g, 56.3mmol)。混合物室温搅拌过夜, 然后以水稀释。反应混合物用 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层盐水洗涤, MgSO₄ 干燥, 减压蒸发。得到 6a 异构体的混合物(*Z/E*)。

b. 将化合物 6a(1.0g, 4.95mmol)与 NH₂OK(13.8ml, 24.7mmol, 以甲醇配制成 1.7M)混合, 室温搅拌过夜。以 1*N* HCl 酸化, 混合物以 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层, 以 MgSO₄ 干燥, 减压浓缩。粗产物经 CH₂Cl₂:CH₃OH(95:5)洗脱的柱纯化, 得实施例 6 化合物。

实施例 7

N-羟基 1*N*-(4-苯氧基苯基)磺酰基-4-(*Z,E-N*-甲氧基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酰胺的制备:

a. 1*N*-(4-苯氧基苯基)磺酰基-4*R*-羟基-吡咯烷-2*R*-羧酸(7a):

向顺-4-羟基-D-脯氨酸(5.85g, 44.7mmol)在二噁烷(20ml)、水(20ml)、三乙胺

(15.6ml, 111.7mmol)和 4-二甲基氨基吡啶(0.54g, 4.4mmol)中所成的 0℃ 溶液中缓慢加入 4-苯氧基苯磺酰氯(11.5g, 43mmol)。混合物室温搅拌过夜, 用 1N HCl 稀释。反应混合物用 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层, 用盐水洗涤, MgSO₄ 干燥, 减压浓缩得 7a。

5 b. 1*N*-(4-苯氧基苯基)磺酰基-4*R*-羟基-吡咯烷-2*R*-羧酸甲酯(7b):

向酸 7a(14.6g, 40.19mmol)的甲醇(75ml)溶液中滴加亚硫酸氯(7.3ml, 100mmol)。混合物在 45℃ 搅拌 1 小时, 然后室温搅拌过夜。减压去除溶剂, 得粘稠油 7b。

c. 1*N*-(4-苯氧基苯基)磺酰基-4 氧-吡咯烷-2*R*-羧酸甲酯(7c):

10 向醇 7b(14.8g, 39.mmol)的丙酮(110ml)溶液中加入 Jones 试剂(28ml, 224mmol, 8N 溶液, 制备参见, 有机化学中的氧化反应, Vol.186, P273)。混合物室温搅拌过夜。过滤去除绿色固体, 减压去除溶剂。然后, 将反应混合物溶于水, 用 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层, 用水洗涤 2 次, 用盐水洗涤 1 次, MgSO₄ 干燥, 减压浓缩得 7c。

15 d. 1*N*-(4-苯氧基苯基)磺酰基-4-(*Z,E-N*-甲氧基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酸甲酯(7d):

向酮 7c(1.5g, 4mmol)在二噁烷(15ml)、甲醇(5ml)和水(5ml)中所成的溶液加入盐酸甲氧基胺(1.02g, 12mmol)和乙酸钠(3.28g, 40mmol)。混合物室温搅拌过夜, 然后用水稀释。反应混合物以 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层, 用水洗涤 20 次, 用盐水洗涤 1 次, MgSO₄ 干燥, 减压浓缩。粗产物经己烷:EtOAc(4:1)洗脱的柱纯化, 得到 7d 的异构体混合物(*Z/E*)。

e. 将化合物 7d(0.6g, 1.49mmol)与 NH₂OK(4.2ml, 7.4mmol, 以甲醇配制成 1.7M)混合, 室温搅拌过夜。以 1N HCl 酸化, 混合物以 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层, 以 MgSO₄ 干燥, 减压浓缩。粗产物经反相制备 HPLC(55A45B, A: 25 95%H₂O, 5%乙腈, 0.1%甲酸; B: 80%, 20%H₂O; 19×300mmwaters SymmetryPrepC18 柱)纯化, 得实施例 7 化合物。

实施例 8

30 *N*-羟基 1*N*-[4-(4-氟苯氧基)苯基]磺酰基-4-(*Z,E-N*-甲氧基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酰胺的制备:

a. 1*N*-[4-(4-氟苯氧基)苯基]磺酰基-4*R*-羟基-吡咯烷-2*R*-羧酸(8a):

向顺-4-羟基-D-脯氨酸(4.97g, 37.9mmol)在二噁烷(20ml)、水(20ml)、三乙胺(23ml, 165mmol)和 4-二甲基氨基吡啶(0.43g, 3.6mmol)中所成的 0℃ 溶液中缓慢加入 4-苯氧基苯磺酰氯(10g, 36.1mmol)。混合物室温搅拌过夜, 用 1*N* HCl 稀释。

5 反应混合物用 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层, 用盐水洗涤, MgSO₄ 干燥, 减压浓缩得 8a。

b. 1*N*-[4-(4-氟苯氧基)苯基]磺酰基-4*R*-羟基-吡咯烷-2*R*-羧酸甲酯(8b):

向酸 8a(11.5g, 30.1mmol)的甲醇(100ml)溶液中滴加亚硫酸氯(13ml, 180mmol)。混合物在 50℃ 搅拌 1 小时, 然后室温搅拌过夜。减压去除溶剂, 得 8b。

10 c. 1*N*-[4-(4-氟苯氧基)苯基]磺酰基-4 氧-吡咯烷-2*R*-羧酸甲酯(8c):

向醇 8b(10g, 25.3mmol)的丙酮(80ml)溶液中加入 Jones 试剂(13ml, 101mmol, 8*N* 溶液, 制备参见, 有机化学中的氧化反应, Vol.186, P273)。混合物室温搅拌过夜。过滤去除绿色固体, 减压去除溶剂。然后, 将反应混合物溶于水, 用 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层, 用水洗涤 2 次, 用盐水洗涤 1 次, MgSO₄ 干燥, 减压
15 浓缩得 8c。

d. 1*N*-[4-(4-氟苯氧基)苯基]磺酰基-4-(*Z,E*-*N*-甲氧基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酸甲酯(8d):

向酮 8c(0.9g, 2.29mmol)在二噁烷(8ml)、甲醇(5ml)和水(5ml)中所成的溶液加入盐酸甲氧基胺(0.6g, 6.86mmol)和乙酸钠(1.9g, 22.9mmol)。混合物室温搅拌
20 过夜, 然后用水稀释。反应混合物以 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层, 用盐水洗涤, MgSO₄ 干燥, 减压浓缩。粗产物经己烷:EtOAc(3:1)洗脱的柱纯化, 得到 8d 的异构体混合物(*Z/E*)。

e. 将化合物 8d(0.63g, 1.46mmol)与 NH₂OK(8ml, 7.4mmol, 以甲醇配制成 1.7*M*)混合, 室温搅拌过夜。以 1*N* HCl 酸化, 混合物以 EtOAc 萃取 3 次。合并
25 EtOAc 层, 以 MgSO₄ 干燥, 减压浓缩。粗产物经 CH₂Cl₂ 至 5%CH₃OH/CH₂Cl₂ 洗脱的柱纯化, 得实施例 8 化合物。

实施例 9

N-羟基-1*N*-(4-吡啶氧基苯基)磺酰基-4-(*Z,E*-*N*-甲氧基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酰胺的制备:

30

a. 顺-羟基-D-脯氨酸甲酯(9a):

向顺-羟基-D-脯氨酸(6g, 45.8mmol)的甲醇(50ml)溶液中滴加亚硫酸氯(17g, 229mmol)。混合物室温搅拌过夜。减压蒸发去除溶剂, 得 9a。

b. 1*N*-(4-吡啶氧基苯基)磺酰基-4*R*-羟基-吡咯烷-2*R*-羧酸甲酯(9b):

5 向顺-4-羟基-D-脯氨酸甲酯 9a(8.5g, 45.8mmol)在二噁烷(50ml)、水(50ml)和三乙胺(26ml, 184mmol)中所成的 0℃ 溶液中缓慢加入 4-吡啶氧基苯磺酰氯(13.0g, 48mmol)。混合物室温搅拌过夜, 用 1*N* HCl 稀释。反应混合物用 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层, 用盐水洗涤, MgSO₄ 干燥, 减压浓缩得 9b。

c. 1*N*-(4-吡啶氧基苯基)磺酰基-4-氧-吡咯烷-2*R*-羧酸甲酯(9c):

10 向醇 9b(1.0g, 2.6mmol)的丙酮(10ml)溶液中加入 Jones 试剂(2ml, 16mmol, 8*N* 溶液, 制备参见, 有机化学中的氧化反应, Vol.186, P273)。混合物室温搅拌过夜。过滤去除绿色固体, 减压去除溶剂。然后, 将反应混合物溶于 NaHCO₃ 水溶液, 用 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层, 用盐水洗涤, MgSO₄ 干燥, 减压浓缩得 9c。

15 d. 1*N*-(4-吡啶氧基苯基)磺酰基-4-(*Z,E-N*-甲氧基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酸甲酯(9d):

向酮 9c(0.35g, 0.93mmol)在二噁烷(5ml)、甲醇(2ml)和水(2ml)中所成的溶液加入盐酸甲氧基胺(0.35g, 2.79mmol, 以 H₂O 配制成 30w/w%)和乙酸钠(0.76g, 9.3mmol)。混合物室温搅拌过夜, 然后用水稀释。反应混合物以 EtOAc 萃取 3 次。20 合并 EtOAc 层, 用水洗涤 2 次, 用盐水洗涤 1 次, MgSO₄ 干燥, 减压浓缩, 得产物 9d, 呈白色固体。

e. 将化合物 9d(0.38g, 0.93mmol)与 NH₂OK(4.4ml, 7.4mmol, 以甲醇配制成 1.7*M*)混合, 室温搅拌过夜。以 1*N* HCl 酸化, 混合物以 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层, 以 MgSO₄ 干燥, 减压浓缩。粗产物经反相制备 HPLC(90A10B, A: 25 95% H₂O, 5% 乙腈, 0.1% 甲酸; B: 80%, 20% H₂O; 19×300mm waters SymmetryPrepC18 柱)纯化, 得实施例 9 化合物, 呈白色泡沫固体。

实施例 10

N-羟基 1*N*-(4-正丁氧基苯基)磺酰基-4-(*Z,E-N*-乙氧基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酰胺的制备

30

a. 1*N*-(4-正丁氧基苯基)磺酰基-4-(*Z,E-N*-乙氧基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酸甲酯 (10a):

向 2a(1.0g, 2.82mmol)在二噁烷(10ml)和甲醇(5ml)中所成的溶液中加入盐酸 *o*-乙基羟基胺(0.82g, 8.45mmol)和乙酸钠(2.3g, 28.2mmol)。混合物室温搅拌过夜, 然后用水稀释。反应混合物以 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层, 用水洗涤 2 次, 用盐水洗涤 1 次, MgSO₄ 干燥, 减压浓缩, 得 10a 的异构体混合物(*Z/E*)。

b. 将化合物 10a(0.5g, 1.26mmol)与 NH₂OK(6.7ml, 10mmol, 以甲醇配制成 1.7M)混合, 室温搅拌过夜。以 1*N* HCl 酸化, 混合物以 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层, 以 MgSO₄ 干燥, 减压浓缩。粗产物经反相制备 HPLC(45A55B, A: 95%*H*₂O, 5%乙腈, 0.1%甲酸; B: 80%, 20%*H*₂O; 19×300mmwaters SymmetryPrepC18 柱)纯化, 得实施例 10 化合物。

实施例 11

N-羟基 1*N*-(4-甲氧基苯基)磺酰基-4-(*Z,E-N*-叔丁氧基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酰胺的制备:

a. 1*N*-(4-甲氧基苯基)磺酰基-4-(*Z,E-N*-叔丁氧基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酸甲酯 (11a):

向 1a(5.0g, 15.96mmol)在二噁烷(50ml)、甲醇(15ml)和水(5ml)中所成的溶液中加入盐酸 *o*-叔丁基羟基胺(5.0g, 40mmol)和乙酸钠(13g, 160mmol)。混合物室温搅拌过夜, 然后用水稀释。反应混合物以 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层, 用盐水洗涤, MgSO₄ 干燥, 减压浓缩, 得 11a 的异构体混合物(*Z/E*)。

b. 将化合物 11a(0.4g, 1.04mmol)与 NH₂OK(6ml, 8mmol, 以甲醇配制成 1.7M)混合, 室温搅拌过夜。以 1*N* HCl 酸化, 混合物以 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层, 以 MgSO₄ 干燥, 减压浓缩。粗产物经反相制备 HPLC(45A55B, A: 95%*H*₂O, 5%乙腈, 0.1%甲酸; B: 80%, 20%*H*₂O; 19×300mmwaters SymmetryPrepC18 柱)纯化, 得实施例 11 化合物。

实施例 12

N-羟基 1*N*-(4-正丁氧基苯基)磺酰基-4-(*Z,E-N*-叔丁氧基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酰胺的制备:

a. 1*N*-(4-正丁氧基苯基)磺酰基-4-(*Z,E-N*-叔丁氧基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酸甲酯(12a):

向 2a(1.50g, 4.23mmol)在 1,4-二噁烷(15ml)、甲醇(5ml)和水(5ml)中所成的溶液中加入盐酸叔丁氧基胺(1.59g, 12.7mmol)和乙酸钠(3.49g, 42.5mmol)。混合物
5 室温搅拌过夜,然后用水稀释。反应混合物以 EtOAc 萃取 3 次。合并有机萃取物,用 NaCl 饱和水溶液洗涤, MgSO₄ 干燥,过滤,减压浓缩。粗产物经柱层析(硅胶, 15%EtOAc/己烷)得 12a 的异构体混合物(*Z/E*)。

b. 将化合物 12a(1.07g, 2.51mmol)与 NH₂OK 溶液(11.1ml, 20mmol, 以甲醇配制成 1.8M)混合,室温搅拌 4 小时。冰浴冷却反应,以 1*N* HCl 水溶液酸化,
10 混合物以 EtOAc 萃取 3 次。合并有机萃取物,以 Na₂SO₄ 干燥,过滤,减压浓缩。粗产物经柱层析(硅胶, 4%CH₃OH/CH₂Cl₂)纯化,得实施例 12 化合物的异构体混合物(*Z/E*)。

实施例 13

15 *N*-羟基 1*N*-[(4-氟苯氧基)苯基]磺酰基-4-(*Z,E-N*-叔丁氧基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酰胺的制备:

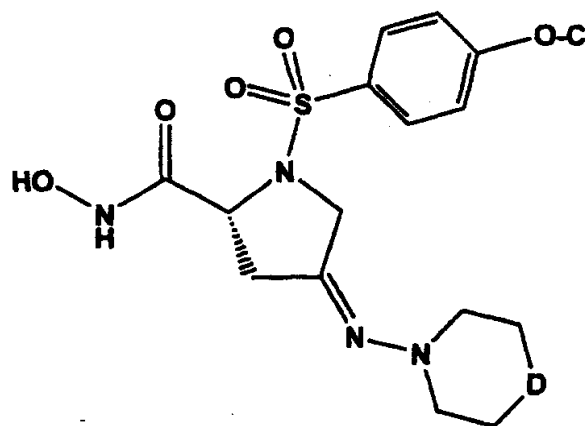
a. 1*N*-[(4-氟苯氧基)苯基]磺酰基-4-(*Z,E-N*-叔丁氧基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酸甲酯(13a):

向 8c(0.82g, 2.08mmol)在二噁烷(8ml)、甲醇(5ml)和水(5ml)中所成的溶液中加入盐酸 *o*-(叔丁基)羟基胺(0.78g, 6.25mmol)和乙酸钠(1.7g, 20.8mmol)。混合物
20 室温搅拌过夜,然后用水稀释。反应混合物以 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层,用盐水洗涤, MgSO₄ 干燥,减压浓缩,得 13a 的异构体混合物(*Z/E*)。

b. 将化合物 13a(0.95g, 2.08mmol)与 NH₂OK(10ml, 16.6mmol, 以甲醇配制成 1.7M)混合,室温搅拌过夜。以 1*N* HCl 酸化,混合物以 EtOAc 萃取 3 次。合
25 并 EtOAc 层,以 MgSO₄ 干燥,减压浓缩。粗产物经 5% CH₃OH/CH₂Cl₂ 洗脱的柱层析纯化,得实施例 13 化合物。

实施例 14-15

以下显示的是实施例 14 和 15 所列举化合物的结构:



实施例	C	D
14	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2$
15	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{O}$

-O-C: 通式 I 化合物中, R_2 是苯基时 R_2 的取代基。

D: 通式 I 的 Z 是 N-W 且 W 是杂环烷基时, 杂环烷基环中的一元。

5

实施例 14

N-羟基-1*N*-(4-正丁氧基苯基)磺酰基-4-(*Z,E*-*N*-哌啶基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酰胺的制备:

a. 1*N*-(4-正丁氧基苯基)磺酰基-4-(*Z,E*-*N*-哌啶基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酸甲酯 (14a):

10 向 2a(2.5g, 7.04mmol)在二噁烷(20ml)和甲醇(15ml)中所成的溶液中加入 1-氨基哌啶(1.14g, 10.56mmol)和乙酸钠(5.7g, 70mmol)。混合物室温搅拌过夜, 然后用水稀释。反应混合物以 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层, 用盐水洗涤, MgSO_4 干燥, 减压浓缩, 得 14a。

15 b. 将化合物 14a(0.65g, 1.49mmol)与 NH_2OK (4.4ml, 7.45mmol, 以甲醇配制成 1.7M)混合, 室温搅拌过夜。以 1N HCl 酸化, 混合物以 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层, 以 MgSO_4 干燥, 减压浓缩。粗产物经 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5:95)洗脱的柱层析纯化, 得实施例 14 化合物。

实施例 15

20 *N*-羟基 1*N*-(4-正丁氧基苯基)磺酰基-4-(*Z,E*-*N*-吗啉基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酰

胺的制备:

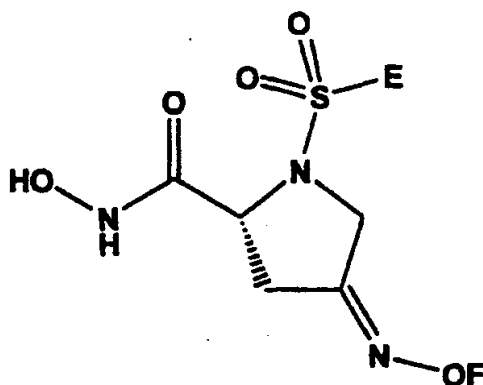
a. 1*N*-(4-正丁氧基苯基)磺酰基-4-(*Z,E-N*-吗啉基亚氨基)吡咯烷-2*R*-羧酸甲酯 (15a):

向 2a(1.5g, 4.2mmol)在二噁烷(20ml)、甲醇(5ml)和水(5ml)中所成的溶液中
5 加入 1-氨基吗啉(0.52g, 5.04mmol)和乙酸钠(3.4g, 42mmol)。混合物室温搅拌过夜, 然后用水稀释。反应混合物以 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层, 用盐水洗涤, MgSO_4 干燥, 减压浓缩, 得 15a。

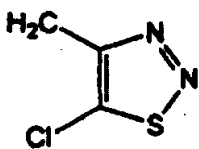
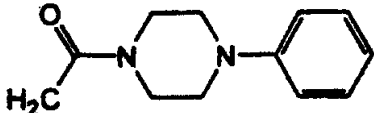
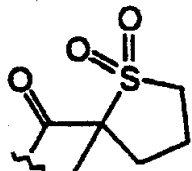
b. 将化合物 15a(2g, 4.2mmol)与 NH_2OK (13ml, 22mmol, 以甲醇配制成 1.7M)
混合, 室温搅拌过夜。以 1N HCl 酸化到 pH7 左右, 减压浓缩混合物。粗产物经
10 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5:95)洗脱的柱层析纯化, 得实施例 15 化合物。

实施例 16-49

以下所示的实施例 16-49 所列举的化合物的结构:



实施例	E	F
16	4- NO_2 - C_6H_4 -	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$
17	4- <i>i</i> -BuO- C_6H_4 -	CH_2 - C_6H_4 - <i>p</i> - CF_3
18	4-(C_6H_5)O- C_6H_4 -	CH_2 - C_6H_4 - <i>m</i> -Cl
19	4-(4-F- C_6H_4)O- C_6H_4 -	CH_2 - C_6H_4 - <i>o</i> -Cl- <i>p</i> -F
20	4-(4-Cl- C_6H_4)O- C_6H_4 -	CH_2 - C_6H_4 - <i>o</i> - NO_2
21	4-(4-Br- C_6H_4)O- C_6H_4 -	CH_2 - C_6H_4 - <i>o</i> -OMe
22	4-(C_6H_4)O- C_6H_4 -	CH_2 - C_6H_4 - <i>p</i> -Cl
23	4-(O- C_6H_4)O- C_6H_4 -	CH_2CH_2 - C_6H_5

24	4-(4-CN-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	
25	4-(N-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	C(O)CH(Ph)CH=CHPh
26	4-i-PrO-C ₆ H ₄ -	
27	4-n-PrO-C ₆ H ₄ -	CH ₂ C(O)NHC ₆ H ₄ -p-Cl
28	4-Br-C ₆ H ₄ -	CH ₂ C(O)吗啉基
29	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ -	CH ₂ C(O)NHC ₆ H ₄ -o-OMe
30	4-(4-F-C ₆ H ₅)O-C ₆ H ₄ -	CH ₂ C(O)NHCH ₂ C ₆ H ₄ -p-Cl
31	4-(4-Br-C ₆ H ₅)O-C ₆ H ₄ -	
32	4-(4-Me ₂ N-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	CH ₂ N
33	4-(4-CN-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	CH ₂ C ₆ H ₅
34	4-(4-MeO-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	CH ₂ C ₆ H ₄ -p-NO ₂
35	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
36	4-(3-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	CH(CH ₃) ₂
37	4-(2-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	CH ₂ CH=CH ₂
38	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -	CH ₂ -C ₆ H ₄ -p-CF ₃
39	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₂ -C ₆ H ₄ -m-Cl
40	(4-C ₅ H ₄ N)CH ₂ CH ₂ -	CH ₂ -C ₆ H ₄ -o-Cl-p-F
41	(2-C ₅ H ₄ N)CH ₂ CH ₂ -	CH ₂ -C ₆ H ₄ -o-NO ₂
42	4-(C ₆ H ₁₁)O-C ₆ H ₄ -	CH ₂ -C ₆ H ₄ -o-MeO
43	4-(C ₅ H ₁₁)O-C ₆ H ₄ -	CH ₂ -C ₆ H ₄ -p-Cl
44	4-(C ₆ H ₁₃)O-C ₆ H ₄ -	CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₅
45	4-(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)O-C ₆ H ₄ -	CH ₂ CN
46	5-(2-吡啶基)-2-噻吩基	CH ₂ C ₆ H ₅
47	5-(3-异噁唑基)-2-噻吩基	CH ₂ -C ₆ H ₄ -p-NO ₂

48	5-(2-甲硫基)嘧啶-4-基)-2-噻吩基	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
49	5-(3-(1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑基)-2-噻吩基	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

E: 通式 I 中的 R_2 。

F: 通式 I 中 Z 是 N-OR 时的 R_4 。

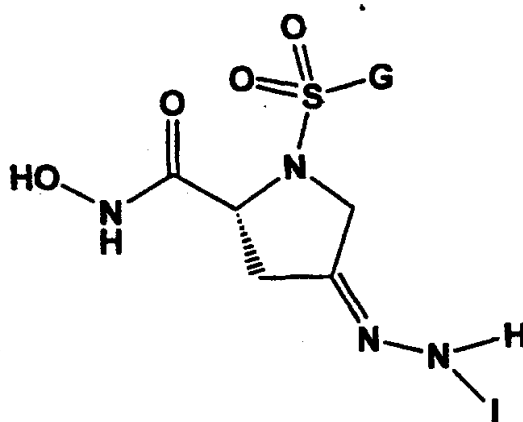
Me: 甲基(CH_3)。

- 5 换用相应的起始物, 用与实施例 3-13 基本相同的方法制备实施例 16-49 的化合物。熟练技术人员可改变温度、压力、气氛、溶剂或反应顺序。而且, 熟练技术人员可根据需要用保护基封闭侧链反应或提高得率。有机化学领域的熟练技术人员可方便地实施上述修改, 因此, 这些都包含在本发明范围之内。

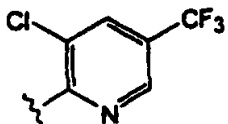
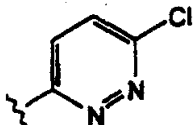
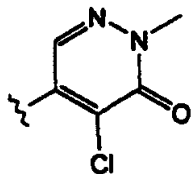
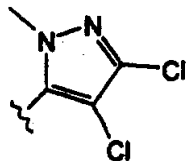
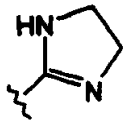
10

实施例 50-72

以下所示是实施例 50-72 所列举的化合物的结构:



化合物	G	H	I
50	4- NO_2 - C_6H_4 -	- CH_3	- CH_3
51	4-i-BuO- C_6H_4 -	- CH_3	-Ph
52	4-n-PrO- C_6H_4 -	-Ph	- CH_2Ph
53	4-n-PrO- C_6H_4 -	- CH_2Ph	- CH_2Ph
54	4-n-PrO- C_6H_4 -	- CH_3	-C(S) NH_2
55	4-n-PrO- C_6H_4 -	- CH_3	-C(S) NCH_3

56	4-n-PrO-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	
57	4-(C ₆ H ₅)O-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	
58	4-(C ₆ H ₅)O-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	
59	4-n-PrO-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	
60	4-n-PrO-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	
61	4-(C ₆ H ₅)O-C ₆ H ₄ -	-H	-C(O)C ₆ H ₄ -p-OH
62	4-n-PrO-C ₆ H ₄ -	-H	-C(O)CH ₃
63	4-n-PrO-C ₆ H ₄ -	-H	-C(S)NHCH ₃
64	4-(C ₆ H ₅)O-C ₆ H ₄ -	-H	-2-吡啶基
65	5-(2-吡啶基)-2-噻吩基	-H	-Ph
66	4-n-PrO-C ₆ H ₄ -	-H	-CH ₂ C ₆ H ₅
67	5-(2-吡啶基)-2-噻吩基	-H	-C(O)-2-呋喃基
68	5-(2-吡啶基)-2-噻吩基	-H	-C(O)-2-噻吩基
69	4-n-PrO-C ₆ H ₄ -	-H	-C(O)-2-吡啶基
70	4-n-PrO-C ₆ H ₄ -	-H	-C ₆ H ₄ -p-SO ₂ CH ₃
71	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	-H	-C(O)C ₆ H ₅
72	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	-Ph	-Ph

G: 通式 I 中的 R₂。

H 和 I: 通式 I 中 Z 是 N-NR₄R₄ 时的 R₄。

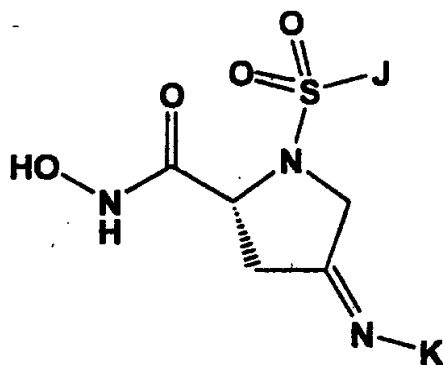
换用相应的起始物，用与实施例 14 和 15 基本相同的方法制备实施例 50-72

的化合物。熟练技术人员可改变温度、压力、气氛、溶剂或反应顺序。而且，熟练技术人员可根据需要用保护基封闭侧链反应或提高得率。有机化学领域的熟练技术人员可方便地实施上述修改，因此，这些都包含在本发明范围之内。

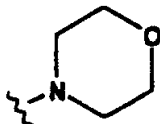
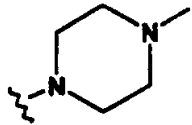
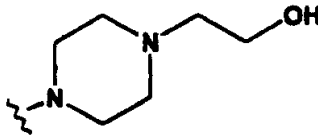
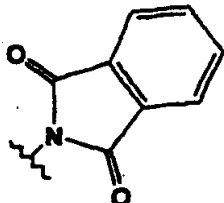
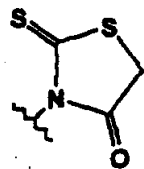
5

实施例 73-83

以下所示是实施例 50-72 所列举的化合物的结构：



实施例	J	K
73	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	
74	4-i-BuO-C ₆ H ₄ -	
75	4-n-PrO-C ₆ H ₄ -	
76	4-n-PrO-C ₆ H ₄ -	
77	4-n-PrO-C ₆ H ₄ -	
78	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	

79	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	
80	4-n-PrO-C ₆ H ₄ -	
81	4-n-PrO-C ₆ H ₄ -	
82	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	
83	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	

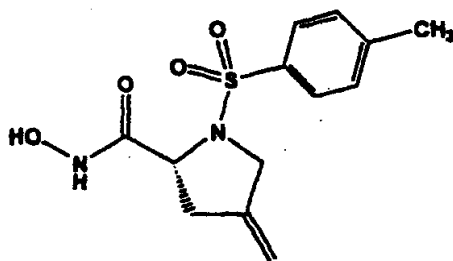
J: 通式 I 中的 R₂。

K: 通式 I 中 Z 是 N-NR₄R₄ 且 R₄ 之一是 H 时的 R₄。

5 换用相应的起始物，用与实施例 14 和 15 基本相同的方法制备实施例 73-83 的化合物。熟练技术人员可改变温度、压力、气氛、溶剂或反应顺序。而且，熟练技术人员可根据需要用保护基封闭侧链反应或提高得率。有机化学领域的熟练技术人员可方便地实施上述修改，因此，这些都包含在本发明范围之内。

实施例 84

N-羟基 1*N*-(4-甲氧基苯基)磺酰基-4-亚甲基-吡咯烷-2*R*-羧酰胺的制备：



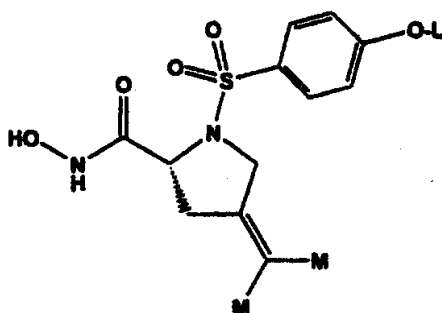
a. 1*N*-(4-甲氧基苯基)磺酰基-4-亚甲基-吡咯烷-2*R*-羧酸甲酯(84a):

在氩气氛下, 向溴化甲基三苯基磷(1.75g, 4.78mmol)在 10ml 无水 THF 中所成的 0℃ 溶液中滴加二(三甲基硅烷基)氨基化锂(5.74ml, 5.74mmol, 以 THF 配制成 1.0M 溶液), 搅拌 15 分钟。然后, 缓慢加入 1a(1.5g, 4.78mmol)的 THF(25ml)溶液。混合物室温搅拌过夜, 用氯化铵稀释。反应混合物用 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层, 用 1N HCl、水、NaHCO₃ 水溶液、盐水洗涤, MgSO₄ 干燥, 减压浓缩成油状物, 经 EtOAc/己烷(3/7)洗脱的柱层析, 得挂甲烯基化合物 (exomethylene)84a。

b. 将化合物 84a(0.26g, 0.83mmol)溶于 NH₂OK(3.7ml, 6.64mmol, 以甲醇配制成 1.7M), 室温搅拌过夜。以 1N HCl 中和, 混合物以 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层, 以 MgSO₄ 干燥, 减压浓缩。粗产物经 CH₂Cl₂/CH₃OH(95:5)洗脱的柱层析, 得实施例 84 的化合物。

实施例 85-91

以下所示是实施例 85-91 所列举的化合物的结构:



实施例	L	M
85	4-PhO-C ₆ H ₄ -	-H
86	4-n-PhO-C ₆ H ₄ -	-H
87	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	-CH ₃
88	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	-Cl
89	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	-F
90	4-n-PhO-C ₆ H ₄ -	-CO ₂ Me
91	4-n-PhO-C ₆ H ₄ -	-CN

-O-L: 通式 I 中 R₂ 是苯基时 R₂ 的取代基。

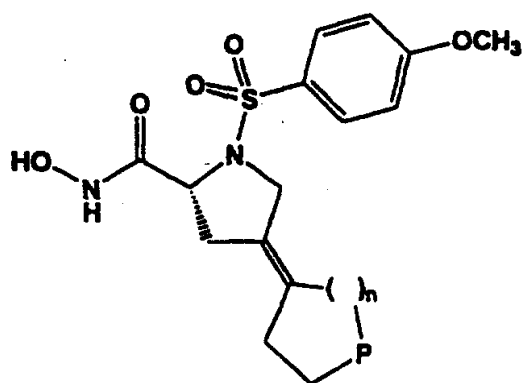
M: 是通式 I 中 Z 是 CR₆R₆ 时的 R₆。

换用相应的起始物,用与实施例 84 基本相同的方法制备实施例 85-87 的化合物。熟练技术人员可改变温度、压力、气氛、溶剂或反应顺序。而且,熟练技术人员可根据需要用保护基封闭侧链反应或提高得率。有机化学领域的熟练技术人员可方便地实施上述修改,因此,这些都包含在本发明范围之内。实施例 88 的制备采用 J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1972, 443 所述的包括烯化步骤的程序。实施例 89 的制备采用 Tetrahedron Lett., 1990, 31, 5571 中所述包括烯化步骤的程序。实施例 90 的制备采用 Tetrahedron, 1993, 49, 6821 所述包括烯化步骤的程序。实施例 91 的制备采用 J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 3370 所述包括烯化步骤的程序。

10

实施例 92-96

以下所示是实施例 92-96 所示化合物的结构:



实施例	n	P
92	1	-CH ₂
93	2	-CH ₂
94	2	-O
95	2	-S
96	2	-SO ₂

-O-P: 通式 I 中 Z 是环时的成环原子。

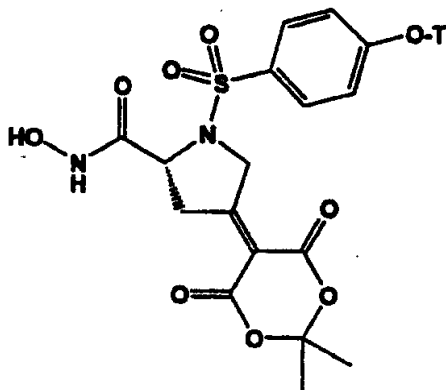
15

采用相关溴化物前体经适当官能化而得的内盐,用与实施例 84 基本相同的方法制备实施例 92-96 的化合物。熟练技术人员可改变温度、压力、气氛、溶剂或反应顺序。而且,熟练技术人员可根据需要用保护基封闭侧链反应或提高得率。有机化学领域的熟练技术人员可方便地实施上述修改,因此,这些都包含在

本发明范围之内。

实施例 97-98

以下所示是实施例 97-98 所列举化合物的结构：



实施例	T
97	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
98	$-\text{Ph}$

-O-T: 通式 I 中 R_2 是苯基时 R_2 的取代基。

实施例 97 和 98 的制备采用 Synthesis, 1978, 385 所述的包括烯化步骤的程序。

组合物和应用实施例

本发明化合物可用于制备治疗疾病等所用的组合物。以下组合物和方法实施例并不限定本发明，而是为熟练技术人员制备和使用本发明化合物、组合物和方法提供指导。在个例中，都可用效果类似的本发明化合物代替实施例中的化合物。熟练技术人员可以看出，实施例提供的是指导，可根据受治情况和患者进行改动。

实施例 A

本发明的口服片剂组合物，其中包含：

组分	量
实施例 2 的化合物	15.0mg

乳糖	120.0mg
玉米淀粉	70.0mg
滑石	4.0mg
硬脂酸镁	1.0mg

体重 60kg 的女性患者，患类风湿关节炎，用本发明方法治疗。具体地说，给予患者片剂，每日 3 片，持续 2 年。

疗程最后，患者经检查发现，炎症减轻，活动能力改善，没有伴随性疼痛。

5 实施例 B

本发明的口服胶囊组合物，其中包含：

组分	量(w/w%)
实施例 3 的化合物	15%
聚乙二醇	85%

体重 90kg 的男性患者，患骨关节炎，用本发明方法治疗。具体地说，给予患者片剂，每日一粒含 70mg 本发明实施例 3 化合物的胶囊，持续 5 年。

疗程最后，患者经水检眼镜检查发现，关节软骨没有继续销蚀/纤维化。

10

实施例 C

本发明的局部使用、盐溶液配制的组合物，其中含：

组分	量(w/w%)
实施例 6 的化合物	15%
聚乙烯醇	15%
盐溶液	80%

严重角膜挫伤患者，每眼每日滴 2 次。愈合加速，没有视觉后遗症。

15 实施例 D

本发明的局部使用的外用组合物，其中含：

组分	组成(w/v%)
实施例 9 的化合物	0.20
氯化苯甲羟胺	0.02

乙基汞硫代水杨酸钠	0.002
d-山梨醇	5.00
甘氨酸	0.35
香精	0.075
纯化水	余量
总量	100.00

化学灼伤患者，每次换纱布时涂用该组合物(b.i.d.)。基本消除了疤痕。

实施例 E

本发明的一种吸入型气雾剂组合物，其中含：

<u>组分</u>	<u>组成(w/v%)</u>
实施例 14 的化合物	5.0
酒精	33.0
抗坏血酸	0.1
孟醇	0.1
糖精钠	0.2
推进剂(F12, F114)	余量
总量	100.0

- 5 一哮喘患者，每日用一推进式给药器向口内喷 0.01ml，并吸入。哮喘症状减轻。

实施例 F

本发明的局部眼用组合物，其中含：

<u>组分</u>	<u>组成(w/v%)</u>
实施例 84 化合物	0.10
氯化苯甲烃胺	0.01
EDTA	0.05
羟乙基纤维素(NATROSOL M)	0.50
偏亚硫酸氢钠	0.10
氯化钠(0.9%)	余量

总量

100.0

体重 90kg 的男性患者，患角膜溃疡，用本发明方法治疗。具体地说，用含实施例 84 化合物的盐溶液滴入病眼，每日 2 次，持续 2 个月。

实施例 G

5 胃肠外制剂组合物，含：

组分	量
实施例 53 的化合物	100mg/ml 载体
载体：	
含以下成分的柠檬酸钠缓冲液	占载体的重量百分比
卵磷脂	0.48%
羧甲基纤维素	0.53
聚烯吡酮	0.50
对羟基苯甲酸甲酯	0.11
对羟基苯甲酸丙酯	0.011

混合以上组分，形成悬浮液。给未转移肿瘤患者注射约 2.0ml。注射部位就在肿瘤患处。每日重复注射 2 次，持续约 30 天。30 天后，疾病症状减退，逐渐将剂量减少到维持剂量。

10

实施例 H

制备漱口液组合物：

组分	%w/v
实施例 73 的化合物	3.00
SDA 40 醇	8.00
香精	0.08
乳化剂	0.08
氟化钠	0.05
甘油	10.00
甜味剂	0.02
苯甲酸	0.05

氢氧化钠	0.20
色素	0.04
水	补足 100%

牙龈病每日用 1ml 漱口，预防口腔健康的进一步恶化。

实施例 I

制备锭剂组合物：

组分	%w/v
实施例 92 的化合物	0.01
山梨醇	17.50
甘露醇	17.50
淀粉	13.60
甜味剂	1.20
香精	11.70
色素	0.10
玉米糖浆	补足 100%

5 患者用该糖浆预防上颌假牙的松动。

实施例 J

口胶组合物：

组分	%w/v
实施例 2 的化合物	1.00
山梨醇晶体	38.44
Paloja-T 胶基	20.00
山梨醇(70%水溶液)	22.00
甘露醇	10.00
甘油	7.56
香精	1.00

患者咀嚼此口胶以预防假牙松动。

实施例 K

组分	%w/v
实施例 3 化合物	4.0
USP 水	50.656
对羟基苯甲酸甲基	0.05
对羟基苯甲酸丙基	0.01
黄芪胶	0.12
瓜尔胶	0.09
碳酸钙	12.38
消泡剂	1.27
蔗糖	15.0
山梨醇	11.0
甘油	5.0
芊醇	0.2
柠檬酸	0.15
清凉剂	0.0088
香精	0.064
色素	0.0012

以上组合物的制备：先将 80kg 甘油与全部芊醇混合，加热至 65℃，然后缓慢边混合边加入对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、水、黄芪胶和瓜尔胶。用 Silverson 内套式混合机将个组分混合约 12 分钟。然后依次加入以下成分：剩余的甘油、山梨醇、消泡剂 C、碳酸钙、柠檬酸和蔗糖。单独将香精与色素混合，然后缓慢加到其余组分中。混合约 40 分钟。患者使用该制剂预防结肠炎的发作。

文中提到的参考文献都被本文所引用。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但对熟练技术人员来说，显而易见的是，可在本发明的精神和范围内进行多种改变。这些改变都包括在后文权利要求书的范围内。