

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>6</sup>

C07D239/04

# [12] 发明专利申请公开说明书

C07D239/06 C07D279/06

C07D277/06 A61K 31/495

[21] 申请号 97197545.0

[43]公开日 1999 年 9 月 15 日

[11]公开号 CN 1228771A

[22]申请日 97.8.22 [21]申请号 97197545.0

[30]优先权

[32]96.8.28 [33]US [31]60/024,830

[86]国际申请 PCT/US97/14550 97.8.22

[87]国际公布 WO98/08822 英 98.3.5

[85]进入国家阶段日期 99.3.1

[71]申请人 普罗克特和甘保尔公司

地址 美国俄亥俄州

[72]发明人 S·皮库尔 K·L·姆克道-邓纳姆

N·G·阿尔姆施塔德 B·德

M·G·纳切斯

Y·O·泰沃

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

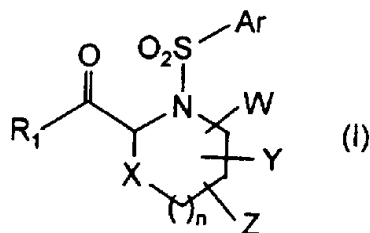
代理人 陈文青

权利要求书 2 页 说明书 40 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 1,3-二杂环金属蛋白酶抑制剂

[57]摘要

本发明提供了权利要求中所述的式(I)化合物,或其光学异构体、非对映体 或对映体,或其药学上可接受的盐,或其可生物水解的酰胺、酯或酰亚胺,它们可用作金属蛋白酶的抑制剂。还公开了药物组合物及用这些化合物或含有化 合物的药物组合物来治疗金属蛋白酶活性为特征的疾病、紊乱和失调的方法。



\*C1(C(C(C(C(C1X)C(=O)N(R2)OR1)N(Ar)C2)C2)C2)C2 (I)

$R_{10}$  是氢、烷基、芳基、杂芳基；

Z 可以没有，或是螺环部分或取代在杂环上的桥氧基；

n 为 1-4；

该结构也包括式(I)的光学异构体、非对映体或对映体、或其药学上可接受的

5 盐、或其可生物水解的酰胺、酯或酰亚胺。

2. 根据前述任一权利要求所述的化合物，其中 X 是 O、S、SO、SO<sub>2</sub> 或 NR<sub>5</sub>，其中 R<sub>5</sub> 独立选自氢、烷基、杂烷基、杂芳基、芳基、SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、COR<sub>8</sub>、CSR<sub>9</sub>。

3. 根据前述任一权利要求所述的化合物，其中 Ar 是 SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>，R<sub>4</sub> 是取代或未取代的烷基、杂烷基、芳基或杂芳基。

10 4. 根据前述任一权利要求所述的化合物，其中 Ar 是苯基或取代的苯基。

5. 根据前述任一权利要求所述的化合物，其中 Ar 取代的苯基，取代基采用羟基、烷氧基、硝基或卤素。

6. 根据前述任一权利要求所述的化合物，其中 W 是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基中的一种或多种。

15 7. 根据前述任一权利要求所述的化合物，其中 W 是季位的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基。

8. 根据前述任一权利要求所述的化合物，其中 Z 是取代在杂环上的氧代或螺环部分。

9. 前述任一权利要求所述的化合物在制备药物组合物中的应用。

## 说明书

### 1.3-二杂环金属蛋白酶抑制剂

5

#### 技术领域

本发明涉及用于治疗与不需要的金属蛋白酶活性相关的疾病的化合物。

#### 背景

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

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

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

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

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

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

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

#### 发明目的

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

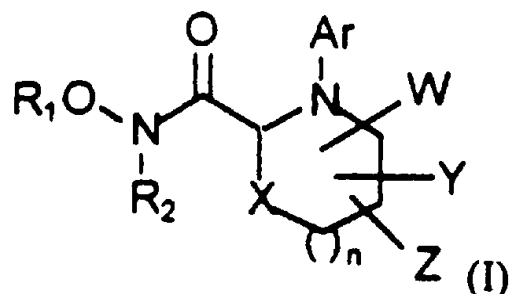
本发明另一个目的是提供有效的金属蛋白酶抑制剂。

本发明还有一个目的是提供含有这种抑制剂的药物组合物。

本发明另一个目的是提供一种治疗与金属蛋白酶相关的疾病的方法。

## 发明概述

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



5 其中

$R_1$  是 H；

$R_2$  是氢、烷基或酰基；

Ar 是  $COR_3$  或  $SO_2R_4$ ； 和

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

$R_4$  是取代或未取代的烷基、杂烷基、芳基或杂芳基；

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

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

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

$R_8$  是烷基、芳基、杂芳基、杂烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、芳氨基、二  
20 芳氨基和烷芳氨基；

$R_9$  是烷基、芳基、杂芳基、杂烷基；

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

Y 独立为氢、羟基、 $SR_{10}$ 、 $SOR_4$ 、 $SO_2R_4$ 、烷氧基、氨基中的一种或多种，  
25 其中氨基是  $NR_{11}$ 、 $R_{12}$ ，其中  $R_{11}$  和  $R_{12}$  独立选自氢、烷基、杂烷基、杂芳基、芳基、 $SO_2R_6$ 、 $COR_7$ 、 $CSR_8$ 、 $PO(R_9)_2$ ； 和

$R_{10}$  是氢、烷基、芳基、杂芳基；

Z 可以没有，或是杂环上取代的螺环部分或桥氧基。

n 为 1-4。

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

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

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

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

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

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

20

## 发明详述

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

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

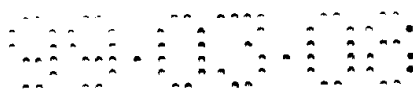
定义和术语的使用：

下面是本文所用术语的定义的清单。

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

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

“烷氧基酰基”是有烷氧基取代基(即-O-R)的酰基(-C(=O)-)，例如-C(=O)-



O-烷基。该基团可以指酯。

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

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

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

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

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

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

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

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

“烷氨基”是有一个(仲胺)或两个(叔胺)烷基取代基的氨基(即, -N-烷基)。例如, 甲氨基(-NHCH<sub>3</sub>)、二甲氨基(-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、甲基乙基氨基(-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

“氨酰基”是有氨基取代基的酰基(即, -C(=O)-N); 例如, -C(=O)-NH<sub>2</sub>。氨酰基的氨基可以未取代(即, 伯胺)或被一个(仲胺)或两个(叔胺)烷基取代。

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

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

“芳烷氨基”是被芳烷基取代的胺基(如-NH-苄基)。这些基团可被取代或未



一个或两个杂原子。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

对式(I)化合物的具体保护方式和其它衍生物的描述没有局限性。采用其它适

用的保护基团、盐形式等是本领域技术人员力所能及的。

本文所用的上文定义的取代基自身也可被取代。这些取代可以采用一个或多个取代基。这些取代基包括 C. Hansch 和 A. Leo 在 Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology(1979)中列举的那些，这些内容纳入

5 本文作参考。较佳的取代基包括(例如)烷基、链烯基、烷氧基、羟基、氧代、硝基、氨基、氨基烷基(如氨基甲基等)、氰基、卤素、羧基、烷氧基酰基(alkoxyacyl)(如乙氧羰基等)、硫羟基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基(如哌啶基、吗啉基、吡咯烷基等)、亚氨基、硫代、羟烷基、芳氧基、芳烷基及其组合。

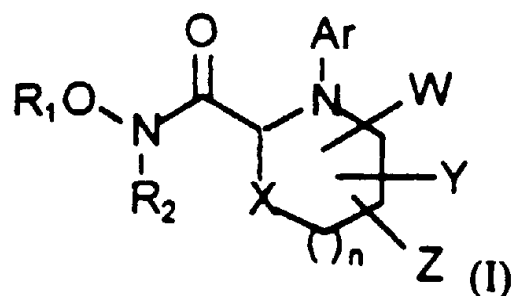
10 本文所用的术语“哺乳动物金属蛋白酶”指在哺乳动物中发现的、能在合适的测定条件下催化胶原、明胶或蛋白多糖降解的任何含有金属的酶。合适的测定条件例如可在美国专利 No. 4,743,587 中找到，该文参考了 Cawston 等在 Anal. Biochem.(1979) 99:340-345 中的步骤，并采用了 Weingarten, H.等在 Biochem. Biophys. Res.Comm. (1984) 139:1184-1187 中描述的合成底物。当然，可以用分析这些结构蛋白降解的任何标准方法。本文所指的金属蛋白酶是结构上相似的所有

15 含锌蛋白酶，例如人溶基质素或皮肤成纤维细胞胶原酶。当然，候选化合物抑制金属蛋白酶活性的能力可在上述测定中进行测试。可采用分离的金属蛋白酶或是含有一定范围的能分解组织的酶的粗提物来确认本发明化合物具有抑制活性。

化合物：

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

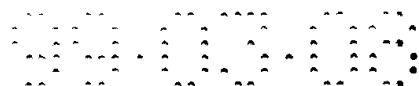
本发明提供了用作金属蛋白酶(尤其是基质金属蛋白酶)抑制剂的化合物，该化合物可有效地治疗这些酶的过量活性为特征的疾病。本发明特别涉及一种有式 (I)结构的化合物，



25

其中

R<sub>1</sub> 是 H；



$R_2$  是氢、烷基或酰基;

Ar 是  $COR_3$  或  $SO_2R_4$ ; 和

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

5  $R_4$  是取代或未取代的烷基、杂烷基、芳基或杂芳基;

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

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

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

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

15  $R_9$  是烷基、芳基、杂芳基、杂烷基;

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

Y 独立为氢、羟基、 $SR_{10}$ 、 $SOR_4$ 、 $SO_2R_4$ 、烷氧基、氨基中的一种或多种, 其中氨基是  $NR_{11}R_{12}$ , 其中  $R_{11}$  和  $R_{12}$  独立选自氢、烷基、杂烷基、杂芳基、芳基、 $SO_2R_6$ 、 $COR_7$ 、 $CSR_8$ 、 $PO(R_9)_2$ ; 和

$R_{10}$  是氢、烷基、芳基、杂芳基;

Z 可以没有, 或是螺环部分或取代在杂环上的桥氧基。

n 为 1-4.

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

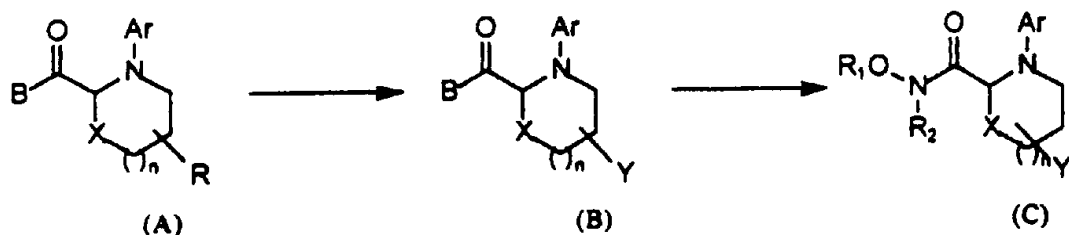
化合物的制备:

式(I)的异羟肟酸化合物可用各种方法制得。以下是通用方案。

Y 部分的制备

30 对于 Y 的制备, 本领域技术人员应当理解, Y 的制备可选择在制备杂环之前、之后或是同时进行。为了清楚起见, 下面没有示出 W 和 Z 部分。式(I)化合物中可以有一个以上的 Y 和 Z。对于 Y 不靠近环氮原子的化合物, 制备该化合

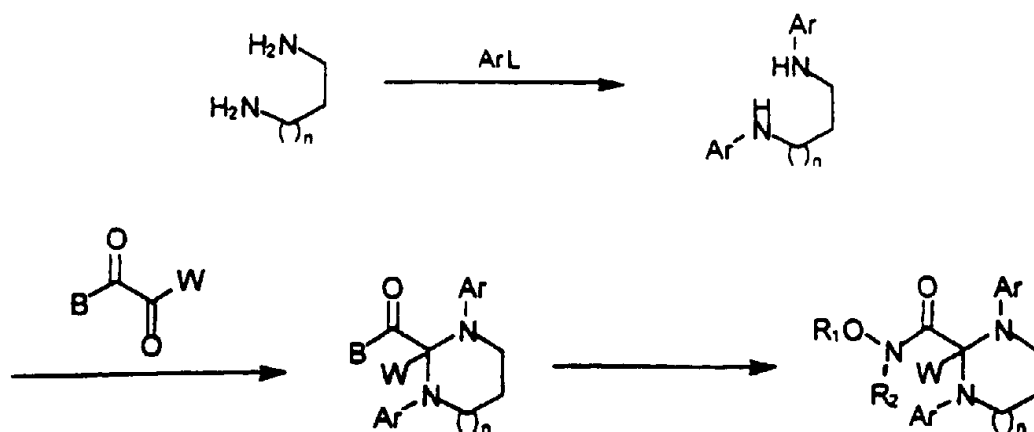
物的较佳方法如下:



方案 I

当 R 是可衍生的基团或是能对其进行官能团转化或取代时, 该化合物是已知的, 或可用已知的方法来制备。将(A)变成其类似的磺内酰胺酯, 在该步或随后的步骤中, 对 R 进行官能团转化以制得(B)。Y 和 Z 可以加入或作改变, 然后通过合适的反应提供 R<sub>1</sub>。例如, 该步可以包括在碱性条件下用羟胺处理以生成式 I 化合物(C)。

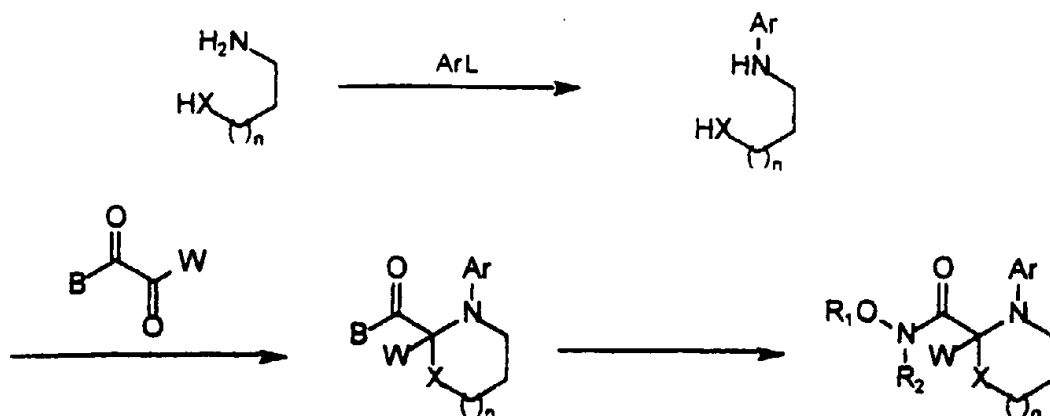
对于杂环的制备, 本领域技术人员应当理解, Y 的制备可选择在制备杂环之前、之后或是同时进行。为了清楚起见, 下面没有示出 W、Y 和 Z 部分。式(I)化合物中可以有一个以上的 W、Y 和 Z。对于 X 为氮的化合物, 下面示出了制备 R<sub>5</sub> 的较佳方法。在下面的方案中, L 是任何可接受的离去基团, B 是上述的保护基团。本领域技术人员应当理解, 保护基团的选择是有机化学领域的技术人员力所能及的。



方案 II

对于环氮原子上连接有两个不同基团的化合物, 下面示出了制成环的较佳方法。对于杂环的制备, 本领域技术人员应当理解, Y 的制备可选择在制备杂环之前、之后或是同时进行。为了清楚起见, 下面没有示出 W、Y 和 Z 部分。式(I)化合物中可以有一个以上的 W、Y 和 Z。保护的二胺用磺酰卤化物处理, 除去

5 对于杂环中有氧或硫的化合物，下面示出了制成环的较佳方法。对于杂环的制备，本领域技术人员应当理解，Y的制备可选择在制备杂环之前、之后或是同时进行。为了清楚起见，下面没有示出W、Y和Z部分。式(I)化合物中可以有一个以上的W、Y和Z。如下所示，使双官能部分(例如氨基醇或氨基硫醇)与磺酰卤化物反应。卤素部分作为离去基团。在标准条件下加成人丙酮酸盐或乙醛酸盐基团使环闭合形成杂环。在形成环时，本发明的制备如上所述进行。



15 本领域技术人员当然会认识到, 适于制备 Y 的方案可按上述用于制备 Z。  
下面为读者提供其它的较佳方法,

当 Z 是酮缩醇或酮缩硫醇时, 本发明的化合物可以从环中有羰基的化合物制得。这些化合物可用已知的方法制得, 并且有许多是已知的或可从商业途径购得。因此, 本领域技术人员应理解, 羟基、氨基、亚氨基、烷氧基、氧代或其它任何基团可制成羰基化合物。制备酮缩醇、R<sub>1</sub> 或磺内酰胺酯的次序可以改变。

5        制备本发明的螺环化合物的一种较佳方法是用本领域已知的“保护基团”方法从羰基化合物制得, 如酮缩硫醇或酮缩醇等。酮缩醇、醛缩醇等可用本领域已知的方法从羰基化合物制得。这些羰基化合物可以由环状羟基亚烷基胺氧化成酮制得, 或是由提供 2-氨基螺环官能团的内酰胺制得。

根据上述方案的指导可用类似的方法制得各种化合物。

10       在上述方案中, 当 R' 是烷氧基或烷基硫醇时, 用标准的脱烷基化步骤(Bhatt 等, "Cleavage of Ethers", Synthesis, 1983, pp.249-281)从最终化合物衍生而得相应的羟基或硫醇化合物。

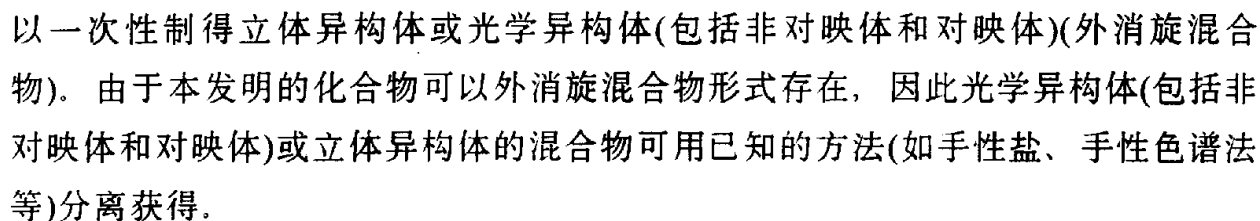
这些步骤可以作改变, 以提高所需产物的得率。本领域技术人员也应理解, 适当地选择反应物、溶剂和温度是合成成功的重要因素。尽管确定最优条件等是  
15       惯例, 但是应当理解, 根据上述方案的指导, 可以类似方式制得各种化合物。

用来制得本发明化合物的起始材料是已知的, 或可用已知方法制得或从商业途径购得作为起始材料。

可以认识到, 有机化学领域的技术人员无需进一步指导就能容易地实施有机化合物的标准官能团转化; 即, 这样的官能团转化是本领域技术人员完全能够实  
20       现的。这些官能团转化包括(但不局限于): 羰基化合物还原成其相应的醇、羟基等的氧化、酰基化、芳族取代(亲电和亲核)、醚化、酯化和皂化等。这些官能团转化的例子在标准书本中有所描述, 例如 March, Advanced Organic Chemistry(Wiley), Carey 和 Sunberg, Advanced Organic Chemistry(Vol. 2)以及 Keeting, Heterocyclic Chemistry(所有的 17 卷)。

25       本领域技术人员应理解, 某些反应最好是在分子中其它官能团被掩蔽或保护下进行, 以避免不希望的副反应和/或提高反应得率。本领域技术人员常用保护基团来提高得率或避免不希望的反应。这些反应可在文献中找到, 并且也是本领域技术人员熟知的。这些官能团转化中有许多例子可以在例如 T. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis 中找到。当然, 用有反应性侧链的氨基酸作为起始材  
30       料时最好进行保护, 以防止不必要的副反应。

本发明的化合物可以有一个或多个手性中心。因此, 可以选择性地从例如手性起始材料、催化剂或溶剂来制得光学异构体(包括非对映体和对映体), 或者可



5 另外, 应当理解, 一种光学异构体(包括非对映体和对映体)或立体异构体比其它具有更佳性质。因此, 在公开本发明时, 当揭示一种外消旋混合物时, 同时也明确地揭示和要求了基本上不含另一种的两种光学异构体(包括非对映体和对映体)或立体异构体。

## 10

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

- 组织的损坏，包括退行性疾病，如关节炎、多发性硬化症等；体内组织的转移或迁移；

- 组织的重建, 包括纤维化疾病、瘢痕、良性增生等。

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

- 损坏结构蛋白(即维持组织稳定性和结构的蛋白);

- 干扰细胞间/细胞内信息传递，包括涉及细胞因子上调的信息传递，和/或细胞因子加工和、或炎症、组织退化和其它疾病〔 Mohler KM, et al., Nature 370 (1994) 218-220, Gearing AJH, et al., Nature 370 (1994) 555-557, McGeehan GM, et al., Nature 370 (1994) 558-361 〕， 和/或

- 促进受治疗者不希望有的变化过程，例如精子成熟、卵细胞受精等。

本文所用的“MP 相关的失调”或“MP 相关的疾病”是涉及疾病或失调的生物学现象中、导致疾病的生物学级联反应中、或作为一种疾病症状的 MP 活性过度或升高的疾病。MP 的“涉及”包括:

- 30 • MP 活性过度或升高, 作为疾病或生物学现象的“原因”, 无论活性的升高是由于遗传、感染、自身免疫、外伤、生物力学的原因、生活方式(如肥胖)或一些其它的原因;

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

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

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

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

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

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

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

但是,熟练技术人员会容易地理解 MP 抑制剂直接给到受累区域对很多疾病都是有利的。例如,将 MP 抑制剂直接给到疾病区域或如下情况涉及的区域,如外科创伤(如血管成形术)受累区、瘢痕或烧伤(如局部到皮肤)受累区,可能是有益

的。

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

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

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

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

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

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

由于 MP 破坏细胞外基质，因此考虑到这些酶的抑制剂可用作计划生育剂，例如阻止排卵、阻止精子渗入或通过卵子的细胞外环境、阻止受精卵的植入和阻

止精子成熟。

而且，它们还被考虑用于预防或终止早产和分娩。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

对于(但不限于)齿龈疾病(特别是牙周疾病和齿龈炎)的治疗较佳的化合物是



冲液。

与主题化合物合用的药学上可接受的载体基本上根据化合物的给药方式加以选择。

如果主题化合物是注射使用的，较佳的药学上可接受的载体是无菌生理盐

5 水、与血相容的悬浮剂，其 pH 调节为约 7.4。

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

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

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

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

可作为药学上可接受的载体或其组分的物质有例如糖类，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉类，如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，如羧甲基纤维素

钠、乙基纤维素和甲基纤维素；粉状黄耆胶；麦芽；明胶；滑石粉；固体润滑剂，如硬脂酸和硬脂酸镁；硫酸钙；植物油，如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和可可豆油；多醇类、如丙二醇、甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；海藻酸；乳化剂，如吐温；湿润剂，如十二烷基硫酸钠；着色剂；调味剂；压片剂；  
5 稳定剂；抗氧剂；防腐剂；无热原水；等渗盐水；和磷酸盐缓冲液。

与主题化合物合用的药学上可接受的载体基本上根据化合物的给药方式加以选择。

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

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

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

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

色剂。

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

5 素、Eudragit 包衣剂、蜡和虫胶。

本发明的组合物可任意地包含其它活性药物。

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

10 润滑剂、甜味剂、着色剂、抗氧剂和调味剂也可包含于其中。

本发明组合物还可给治疗对象外用，即，将组合物直接放在或涂在治疗对象的表皮或上皮组织上，或通过贴剂经皮给药。此类组合物包括例如洗剂、霜剂、溶液、凝胶和固体。这些外用组合物宜包含安全有效量(通常至少约为 0.1 %，最

15 好约为 1-5 %)的式(I)化合物。合适于外用的载体最好作为连续膜留在皮肤上并不会因出汗或在水中浸渍而除去。载体一般是有机质的并可将式(I)化合物分散或溶解在其中。载体可包括药学上可接受的润滑剂、乳化剂、增稠剂和溶剂等。

给药方法：

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

20 发作、和类风湿性关节炎等疾病。

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

25 化合物引入体内组织的任何方法，例如关节间(尤其在治疗类风湿性关节炎中)、鞘内、硬膜外、肌内、表皮内、静脉内、腹腔内、皮下、舌下、直肠和口服给药。本发明的式(I)化合物最好进行口服给药。

抑制剂给药的具体剂量、治疗时间与是局部治疗还是全身治疗之间是相互依赖的。剂量和治疗方案还取决于以下这些因素，例如采用的具体的式(I)化合物、治疗的适应征、式(I)化合物在抑制金属蛋白酶部位达到最低抑制浓度的能力、对

30 象的个人属性(如体重)、对治疗方案的顺应性、治疗存在的任何副作用及其严重程度。

通常，对于成年人(体重约为 70 公斤)，对于全身给药，每天应给予约 5-3000 毫克的式(I)化合物，较佳的为 5-1000 毫克，更佳的为 10-100 毫克。应当理解，这些剂量只是作为例子，而每天给药可以根据上述因素的不同来调节。

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

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

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

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

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

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

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

抗体的制备和应用:

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

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

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

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

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

下列非限制性实施例描述了本发明的化合物、组合物及其应用。

### 实施例

化合物用适宜的  $^1\text{H}$  和  $^{13}\text{C}$  NMR、元素分析、质谱法和/或红外光谱进行分析。

30 采用典型的惰性溶剂,最好是干的形式。例如,从钠和二苯甲酮中蒸馏出四氢呋喃(THF),从氢化钙中蒸馏出二异丙胺,其它所有溶剂按照合适级别购得。色谱法在合适的硅胶(70-230 目; Aldrich)或(230-400 目; Merck)上进行。薄层色



C. MS(ES): 514[M+H]<sup>+</sup>.

## 实施例 2

类似实施例 1 制得下列化合物:

5 N-羟基-1,3-二-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-1,3-咪唑啉-2-甲酰胺,  
MS(ES):472[M+H]<sup>+</sup>;

N-羟基-1,3-二-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-六氢化-嘧啶-2-甲酰胺,  
MS(ES):486[M+H]<sup>+</sup>;

10 N-羟基-1,3-二-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-1,3-二吡啶因-2-甲酰胺,  
MS(ES):500[M+H]<sup>+</sup>;

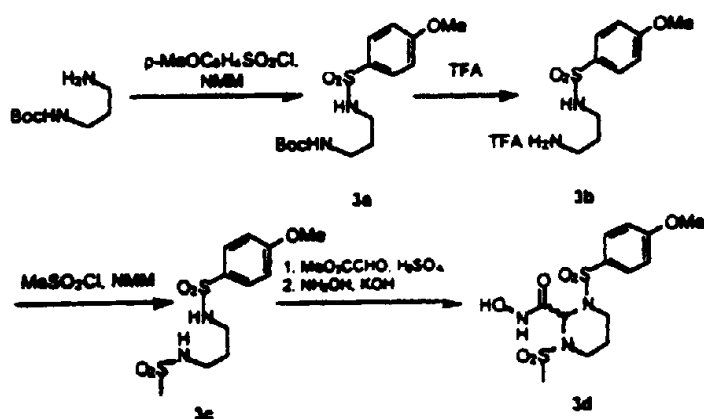
N-羟基-1,3-二-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-5-羟基-六氢化-嘧啶-2-甲酰胺,  
MS(ES):502[M+H]<sup>+</sup>;

N-羟基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2H-四氢噁嗪-2(R,S)-甲酰胺,  
MS(ES):317[M+H]<sup>+</sup>;

15 N-羟基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2H-1,4-二氢化-3,1-苯并噁嗪-2-甲酰胺,  
MS(ES):365[M+H]<sup>+</sup>.

## 实施例 3

20 N-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-3-[甲磺酰基]-六氢化-嘧啶-2(R,S)-甲酰胺  
(3d)的合成



25 1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-3-[叔丁氧基-羰基]-1,3-二氨基丙烷(3a): 将 N-BOC-1,3-二氨基丙烷(4.5g, 25.8mmol)溶解在 100ml 二氯甲烷中, 用冰浴冷却至 0℃。在其中仔细加入 4-甲氧基苯基磺酰氯(5.37g, 26mmol), 然后加入 4-甲基吗啉(7.2ml, 65mmol)。搅拌反应物 45 分钟, 温热至室温。用 100ml 以上的二氯甲烷稀释该混

合物，并用水洗。蒸发溶剂，将残余物置于 50ml 乙酸乙酯中。收集在加入己烷时形成的晶体，获得 1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-3-[叔丁氧基-羰基]-1,3-二氨基丙烷。

1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-1,3-二氨基丙烷(3b): 将 1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-3-[叔丁氧基-羰基]-1,3-二氨基丙烷(3g, 8.7mmol)溶解在 20ml 二氯甲烷中，在其中加入 7ml(90.9mmol)三氟乙酸。搅拌反应物 3 小时，此时 TLC(100 % 乙酸乙酯)表明反应完成。通过与甲苯共沸除去挥发物，获得无色固体 1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-1,3-二氨基丙烷三氟乙酸盐。

1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-3-[甲基磺酰基]-1,3-二氨基丙烷(3c): 将 1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-1,3-二氨基丙烷三氟乙酸盐(500mg, 1.4mmol)溶解在 15ml 二氯甲烷中，用冰浴冷却至 0 °C。其中加入 4-甲基吗啉(0.46ml, 4.2mmol)，然后加入甲烷磺酰氯(0.11ml, 1.5mmol)。搅拌反应物 30 分钟，此时 TLC(己烷: 乙酸乙酯, 1: 1)表明反应完成。用水洗涤反应物，干燥并蒸发。粗品用快速色谱(乙酸乙酯: 己烷, 7: 3)纯化，获得无色固体 1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-3-[甲磺酰基]-1,3-二氨基丙烷，MS(ES): 394[M+H]<sup>+</sup>。

N-羟基 1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-3-[甲基磺酰基]-六氢化-嘧啶-2(R,S)-甲酰胺(3d)。根据实施例 1 将 1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-3-[甲基磺酰基]-1,3-二氨基丙烷转变成 N-羟基 1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-3-[甲基磺酰基]-六氢化-嘧啶-2(R,S)-甲酰胺。MS(ES): 448[M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例 4

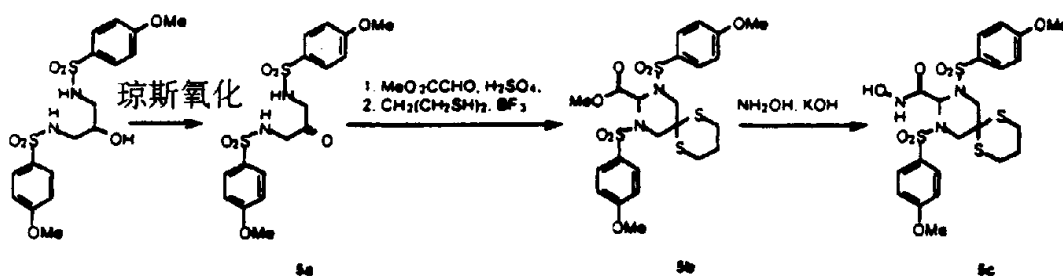
类似实施例 3 制得下列化合物:

N-羟基 1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-3-乙酰基-六氢化-嘧啶-2(R,S)-甲酰胺，MS(ES): 358[M+H]<sup>+</sup>;

N-羟基 1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-3-苯甲酰基-六氢化-嘧啶-2(R,S)-甲酰胺，MS(ES): 420[M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例 5

N-羟基 -1,5-二硫代-8,10-二氮杂-螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(5c)的合成



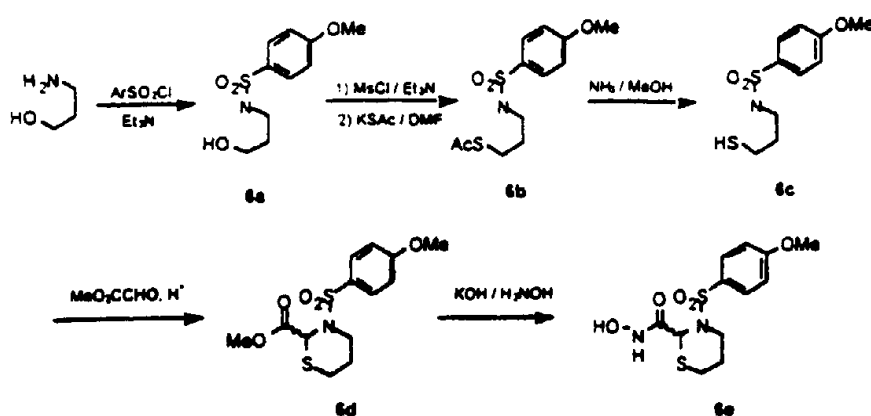
1,3-二-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2-氧代-丙烷(5a): 将根据实施例 1 从 2-羟基-1,3-丙二胺制得的 1,3-二-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2-羟基-丙烷(1.0g, 2.3mmol)溶解在 20ml 丙酮中, 用冰浴将溶液冷却至 0℃。然后加入琼斯试剂直至桔黄色持续存在, 使反应物在室温下搅拌过夜。用 100ml 水稀释反应物, 用乙酸乙酯(3x)萃取产物。用水(1x)和 10% 碳酸氢钠溶液(1x)洗涤有机萃取物, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩。粗品用快速硅胶色谱(乙酸乙酯: 己烷, 6:4)纯化, 获得 1,3-二-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2-氧代-丙烷。

1,5-二硫代-8,10-二氮杂-螺[5.5]十一烷-9-甲酸甲酯(5b): 将根据实施例 1 从 1,3-二-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2-氧代-丙烷制得的甲基酯(105mg, 0.2mmol)溶解在 20ml 二氯甲烷中, 在溶液中加入 1,3-丙二硫醇(0.042ml, 0.4mmol), 然后加入三氟甲硼烷与乙醚的配合物(0.01ml, 0.08mmol)。室温下搅拌反应物 40 小时, 用 1M 氢氧化钠水溶液将 pH 调至 8, 用乙酸乙酯(2x)洗涤混合物。用 10% 氯化铵溶液洗涤合并的有机相一次, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 减压浓缩。粗品用快速硅胶色谱(乙酸乙酯: 己烷, 6:4)纯化, 获得 1,5-二硫代-8,10-二氮杂-螺[5.5]十一烷-9-甲酸甲酯。

N-羟基-1,5-二硫代-8,10-二氮杂-螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(5c): 类似实施例 1 的方法, 将 1,5-二硫代-8,10-二氮杂-螺[5.5]十一烷-9-甲酸甲酯变成目标异羟肟酸。MS(ES): 590[M+H]<sup>+</sup>。

# 实施例 6

## 3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-[1,3]-噻嗪烷(thiazinane)-2(R,S)-甲酰胺(6e)的合成



3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-丙-1-醇(6a): 在室温下搅拌 1,4-二噁烷(75ml)和水(75ml)中的 3-氨基丙醇(8.0g, 106.5mmol)、三乙胺(21.6g, 213mmol, 2.0 当量), 然后加入 4-甲氧基苯基磺酰氯(23.1g, 111.8mmol, 1.05 当量)。室温下搅拌获得的溶液 4 小时, 然后用 1N HCl 酸化至 pH 约为 1。将溶液倒入水中, 然后用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)有机萃取物, 浓缩成油。油用色谱(己烷/EtOAc, 1/1)纯化, 获得无色油状 3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-丙-1-醇。

1-S-乙酰基-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]丙烷(6b): 室温下搅拌 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250ml)中的 3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-丙-1-醇(26.0g, 106mmol), 然后加入甲烷磺酰氯(13.4g, 117mmol, 1.1 当量)和三乙胺(16.0g, 159mmol, 1.5 当量)。室温下搅拌所得溶液 1 小时, 然后倒入水中。用 EtOAc 萃取溶液, 干燥有机萃取物(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 减压浓缩成油。将油溶解在 DMF(300ml), 然后加入巯基乙酸钾(18g, 159mmol, 1.5 当量)。所得溶液在室温下搅拌过夜, 然后倒入水中。混合物用 EtOAc 萃取, 干燥有机萃取物(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 然后减压浓缩成油。所得的油在硅胶上进行色谱纯化(己烷/EtOAc, 7/3), 获得 1-S-乙酰基-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]丙烷, 其为亮黄色油状, 放置一定时间后会固化。MS(CI): 304[M+H]<sup>+</sup>。

3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]丙-1-硫醇(6c): 在室温下氩气氛中搅拌甲醇(125ml)中的 1-S-乙酰基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]丙烷(8.91g, 29.4mmol)。然后在室温下向溶液中吹入氨气 20 分钟, 然后用氩气吹扫。减压除去溶剂, 残留下无色油。用色谱法(己烷/EtOAc, 8/2)来纯化油, 获得 3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]丙-1-硫醇。MS(ES): 262[M+H]<sup>+</sup>。

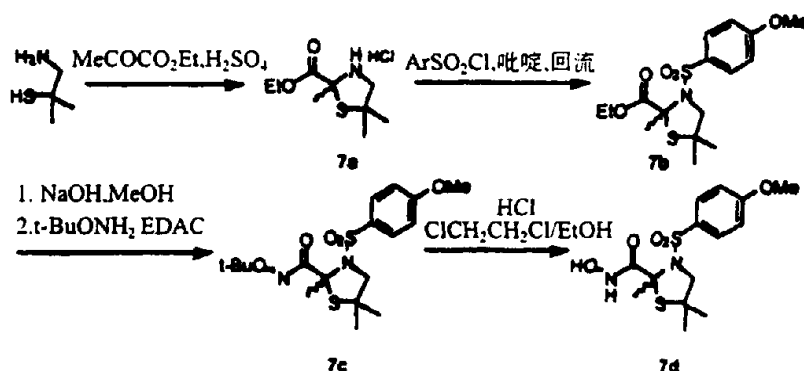
1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-[1,3]噻嗪烷-2(R,S)-甲酸甲酯(6d): 在减压下将 3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]丙-1-硫醇(6.90g, 26.4mmol)和乙醛酸甲酯(158ml,

79.2mmol, 3.0 当量, 0.5M 在乙醚中)浓缩成油。然后用苯(100ml)稀释所得稠油, 并加入 0.1g *p*-TsOH。将溶液加热至回流, 靠 Dean-Stark 分水器来除去反应混合物中的水分。将溶液冷却至室温, 然后倒入稀释的碳酸氢钠溶液(50ml)中。用乙酸乙酯萃取溶液, 干燥有机萃取物( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 然后减压浓缩成油。产物在硅胶上进行层析纯化(己烷/乙酸乙酯, 8/2), 获得 1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-[1,3]噻嗪烷-2(R,S)-甲酸甲酯, 其呈无色油状, 静置后会固化。MS(CI): 332[M+H]<sup>+</sup>。

1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-[1,3]噻嗪烷-2(R,S)-甲酰胺(6e): 在室温下搅拌甲醇(15ml)中的 1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-[1,3]噻嗪烷-2(R,S)-甲酸甲酯(0.5g, 1.51mmol), 然后加入 KONH<sub>2</sub> 溶液(0.868M 在 MeOH 中, 3.5ml, 3.02mmol, 2 当量)。在室温下搅拌所得溶液 24 小时, 然后用 1N HCl 酸化至 pH 约为 2。将溶液倒入水中, 用二氯甲烷萃取。干燥有机萃取物( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 然后减压浓缩, 获得白色固体 1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-[1,3]噻嗪烷-2(R,S)-甲酰胺。MS(ES): 333[M+H]<sup>+</sup>。

## 实施例 7

N-羟基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2,5,5'-三甲基-噻唑烷-2(R,S)-甲酰胺(7d)的合成



2,5,5'-三甲基-噻唑烷-2(R,S)-甲酸乙酯(7a): 将 1-氨基-2-甲基-2-丙硫醇(25.11g, 177mmol)和丙酮酸乙酯(20.58g, 177mmol)悬浮在苯(300ml)中, 并在装由 Dean-Stark 分水器的烧瓶中加热至回流。加入两滴硫酸。使反应继续在回流下搅拌 3 小时。除去挥发物, 获得 2,5,5'-三甲基-噻唑烷-2(R,S)-甲酸乙酯白色固体。

3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2,5,5'-三甲基-噻唑烷-2(R,S)-甲酸乙酯(7b): 将 2,5,5'-三甲基-噻唑烷-2(R,S)-甲酸乙酯(40.39g, 168mmol)和 4-甲氧基苯基磺酰氯(35.13g, 170mmol)溶解在吡啶(138ml)中, 回流加热 1 小时。在冷却至室温后, 用

1M 盐酸水溶液稀释溶液，将产物萃取入二乙醚(3x)中。干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )合并的有机相，减压浓缩获得红色油状 3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2,5,5'-三甲基-噻唑烷-2(R,S)-甲酸乙酯。

N-叔丁氧基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2,5,5'-三甲基-噻唑烷-2(R,S)-甲酰胺  
 5 (7c): 将 3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2,5,5'-三甲基-噻唑烷-2(R,S)-甲酸乙酯 (53.26g, 143mmol)溶解在 1M 氢氧化钠水溶液(285ml)和乙醇(500ml)中，加热至回流 5 小时。将反应物冷却至室温，进一步搅拌混合物 16 小时。然后用 1M 盐酸水溶液中和反应物，减压除去挥发物，获得 3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2,5,5'-三甲基-噻唑烷-2(R,S)-甲酸。将酸溶解在 N, N-二甲酰胺(500ml)中，用冰浴将溶液冷  
 10 却至 0 °C。在其中加入 1-羟基苯并三唑(38.4g, 284mmol)、4-甲基吗啉(46.7ml, 425mmol)以及 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺(40.8g, 213mmol)，30 分钟后加入邻叔丁基羟胺盐酸盐(18g, 143mmol)。在室温下搅拌反应物 16 小时，加入水(750ml)，用乙酸乙酯萃取(2x)产物，干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，减压浓缩，获得油状 N-叔丁氧基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2,5,5'-三甲基-噻唑烷-2(R,S)-甲酰胺。

N-羟基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2,5,5'-三甲基-噻唑烷-2(R,S)-甲酰胺  
 15 (7d): 将 N-叔丁氧基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2,5,5'-三甲基-噻唑烷-2(R,S)-甲酰胺(49.0g, 118mmol)溶解在二氯乙烷(700ml)和乙醇(50ml)中，将溶液冷却至 0 °C。向溶液中吹入氯化氢气体 20 分钟。然后使反应密闭搅拌 16 小时。再次向溶液中吹入氯化氢气体 1 小时。使反应密闭搅拌 72 小时。减压除去挥发物，获得稠的  
 20 黑色油。粗品用硅胶快速色谱纯化，获得 N-羟基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2,5,5'-三甲基-噻唑烷-2(R,S)-甲酰胺白色固体。MS(ES): 361[M+H]<sup>+</sup>。

## 实施例 8

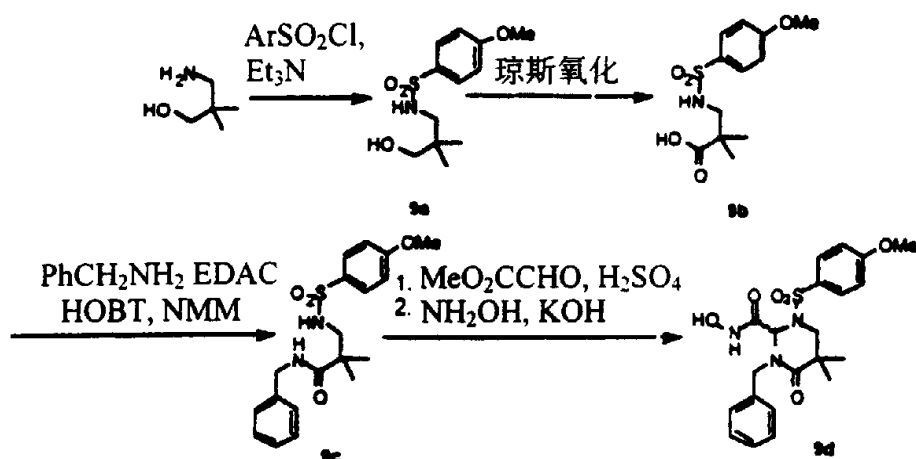
类似实施例 7 制备下列化合物:

25 N-羟基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-5,5'-二甲基-噻唑烷-2(R,S)-甲酰胺, MS(ES)347[M+H]<sup>+</sup>;

N-羟基-3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-噻唑烷-2(R,S)-甲酰胺, MS(ES)319[M+H]<sup>+</sup>。

## 实施例 9

30 N-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-3-苯甲基-4-氧代-5,5'-二甲基-六氢化-嘧啶-2-甲酰胺(9d)的合成



3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2,2-二甲基-丙醇(9a): 将 3-氨基-2,2-二甲基丙醇(5.16g, 50mmol)溶解在 1: 1 的二噁烷-水(500ml)中, 冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 然后加入三乙胺(17.4ml, 125mmol)和 4-甲氧基苯磺酰氯(10g, 48.39mmol)。搅拌反应物 1 小时, 加入水 (250ml), 用乙酸乙酯(2x)萃取混合物。用盐水洗涤合并的有机相, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 并减压浓缩, 获得 3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2,2-二甲基-丙醇白色固体。

3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2,2-二甲基-3-氨基丙酸(9b): 将 3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2,2-二甲基-丙醇(5g, 18.3mmol)溶解在丙酮(150ml)中。然后加入琼斯试剂直至桔黄色持续存在, 使反应物在室温下搅拌过夜。用 300ml 水稀释反应物, 将产物萃取入乙酸乙酯(3x)中。用水(1x)和 10 % 碳酸氢钠溶液(1x)洗涤有机萃取物, 用硫酸钠干燥, 减压浓缩成 3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2,2-二甲基-3-氨基丙酸。

3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2,2-二甲基-3-氨基丙酸苯甲酰胺(9c): 将 3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2,2-二甲基-3-氨基丙酸(863mg, 3mmol)、1-羟基苯并三唑(1.37g, 9mmol)和 4-甲基吗啉(1ml, 9mmol)溶解在  $\text{N,N}$ -二甲基甲酰胺(10ml)中, 将溶液冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 并加入 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺(690mg, 3.6mmol)。搅拌溶液 30 分钟, 加入苄基胺(322mg, 3mmol), 并在室温下搅拌溶液 2 小时。加入水(10ml), 用乙酸乙酯(2x)萃取产物。用 10 % 碳酸氢钠和盐水洗涤合并的有机相, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 减压浓缩获得 3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2,2-二甲基-3-氨基丙酸苯甲酰胺。

$\text{N}$ -羟基-1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-3-苯甲基-4-氧代-5,5-二甲基-六氢化-嘧啶-2-甲酰胺(9d): 如实施例 1 所述, 将 3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2,2-二甲基-3-氨基丙酸苯甲酰胺转变成目标产物异羟肟酸。MS(ES):  $448[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

# 实施例 10

类似实施例 9 制备下列化合物:

N-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-3-甲基-4-氧代-5,5-二甲基-六氢化-嘧啶-2-甲酰胺, MS(ES) 372[M+H]<sup>+</sup>;

5 N-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-3-(2-苯乙基)-4-氧代-5,5-二甲基-六氢化-嘧啶-2-甲酰胺, MS(ES)462[M+H]<sup>+</sup>;

N-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-3-异丙基-4-氧代-5,5-二甲基-六氢化-嘧啶-2-甲酰胺, MS(ES) 400[M+H]<sup>+</sup>;

10 N-羟基-1-[(4-丁氧基苯基)磺酰基]-3-异丙基-4-氧代-5,5-二甲基-六氢化-嘧啶-2-甲酰胺, MS(ES)442[M+H]<sup>+</sup>;

N-羟基-1-[(4-丁氧基苯基)磺酰基]-3-苯基-4-氧代-5,5-二甲基-六氢化-嘧啶-2-甲酰胺, MS(ES) 476[M+H]<sup>+</sup>;

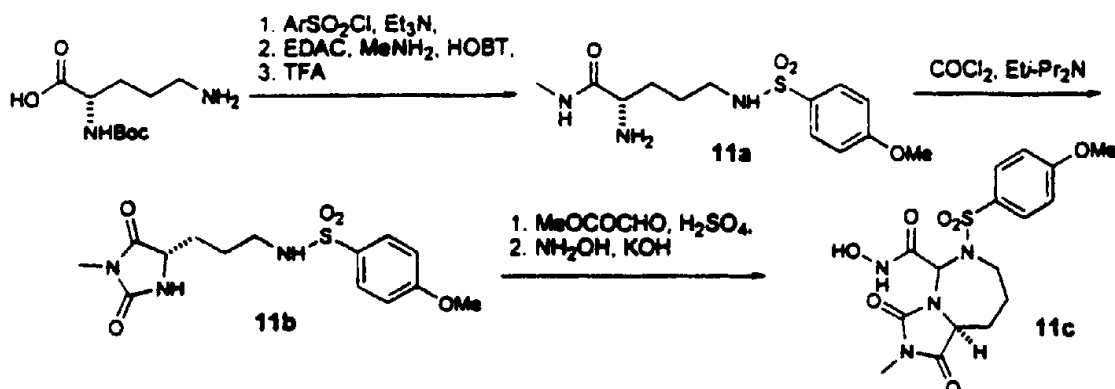
N-羟基-1-[(4-丁氧基苯基)磺酰基]-3-(2-噻吩基甲基)-4-氧代-5,5-二甲基-六氢化-嘧啶-2-甲酰胺, MS(ES) 496[M+H]<sup>+</sup>;

15 N-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-3-甲基-4-氧代-重氮(diazolidine)-2-甲酰胺, MS(ES)330[M+H]<sup>+</sup>.

# 实施例 11

N-羟基-2,4-二氧代-3-甲基-9-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-1,3,9-三氮杂[3.5.0]<sup>1,5</sup>

20 二环癸烷-10-甲酰胺(11c)的合成



2S-氨基-5-[(4-甲氧基苯基)磺酰基氨基]己酸甲酰胺(11a). 将 N-(叔丁氧基羰基)-L-鸟氨酸(4.5g, 19.4mmol)溶解在 1,4-二噁烷和水(200ml)(1:1, v/v). 用冰浴将混合物冷却至 0℃, 加入三乙胺(3.6ml, 28mmol), 然后再加入 4-甲氧基苯磺酰氯(4.2g, 20mmol). 移去冰浴, 搅拌溶液 1 小时. 然后用 1M 盐酸水溶液将溶液酸化至 pH5,

用乙酸乙酯(500ml)萃取产物。用水(2X150ml)洗涤乙酸乙酯混合物。用硫酸钠干燥有机相，减压浓缩获得所需的磺胺白色固体。MS(ESI) 403 (M+H)<sup>+</sup>。

将磺胺溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(250ml)中，将该溶液冷却至 0 °C。在其中加入 1-羟基苯并三唑(2.84g, 21mmol)、4-甲基吗啉(3.1ml, 28mmol)和 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺(1.59g, 8.3mmol)。搅拌反应物 10 分钟，然后加入盐酸甲胺(500mg, 7.4mmol)。移去冰浴，在室温下搅拌混合物 16 小时。然后加入 200ml 水，用乙酸乙酯(500ml)萃取产物。用水(3X 各 150ml)洗涤乙酸乙酯溶液。然后用硫酸钠干燥乙酸乙酯混合物并减压浓缩，获得所需的甲酰胺白色固体。MS(ESI) 416 (M+H)<sup>+</sup>。

将酰胺(2.247g, 5.4mmol)溶解在二氯甲烷(25ml)中，并在其中加入三氟乙酸(1.7ml, 22mmol)。搅拌反应物 4 小时，然后减压除去挥发物，获得油。粗品进一步用真空泵进行干燥 16 小时，获得 2S-氨基-5-[(4-甲氧基苯基)磺酰基氨基]己酸甲酰胺。MS(ESI) 316(M+H)<sup>+</sup>。

3-甲基-5S-[3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基氨基]丙基]-乙内酰脲(11b)。将 2S-氨基-5-[(4-甲氧基苯基)磺酰基氨基]-己酸甲酰胺(1.7g, 5.4mmol)溶解在二氯甲烷(150ml)中并冷却至-20 °C。在其中加入 N,N-二异丙基乙胺(2.5ml, 14mmol)，再加入三光气(964mg, 3.3mmol)。用冰浴代替-20 °C 浴，搅拌反应物 45 分钟。将混合物倒在冰上，用乙酸乙酯萃取产物。用水和盐水洗涤乙酸乙酯溶液，然后用硫酸钠干燥，减压浓缩。粗品用硅胶快速色谱纯化，获得 3-甲基-5S-[3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基氨基]丙基]-乙内酰脲。MS(ESI) 342 (M+H)<sup>+</sup>。

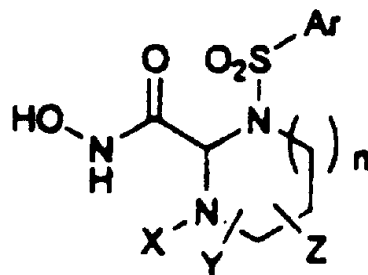
N-羟基 2,4-二氧化-3-甲基-9-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-1,3,9-三氮杂[3.5.0]二环癸烷-10-甲酰胺(11c)。将 3-甲基-5S-[3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基氨基]丙基]-乙内酰脲(200mg, 0.6mmol)溶解在装有 Dean-Stark 分水器的圆底烧瓶中的苯(75ml)中。在其中加入乙醛酸甲酯(287mg, 3.68mmol)，然后加入催化量的硫酸。使混合物回流 30 分钟，用 Dean-Stark 分水器除去水分。使反应物冷却至室温，并用乙酸乙酯(100ml)稀释反应混合物。用水(25ml)洗涤乙酸乙酯混合物一次，然后用硫酸钠干燥，在减压下蒸发，获得所需的甲酯粗品。ME(ESI) 411 (M+H)<sup>+</sup>。

用 2.1ml NH<sub>2</sub>OK(1.76M 在甲醇中，溶液的制备如 Fieser and Fieser, Vol. 1, p.478 中所述)处理甲酯(220mg, 0.53mmol)。在室温下搅拌反应物 3 小时。用 1M HCl 水溶液中和反应物，将非对映体萃取入乙酸乙酯中。用硫酸钠干燥有机物，并减压除去挥发物。粗品用高压液相色谱纯化，获得 N-羟基 2,4-二氧化-3-甲基-9-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-1,3,9-三氮杂[3.5.0]<sup>1,5</sup> 二环癸烷-10-甲酰胺无色固体。

MS(ESI) 413 (M+H)<sup>+</sup>、430(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>、435 (M+Na)<sup>+</sup>。

### 实施例 12-65

用上述列举的方法制备下列化合物。



5

|        | X                                                                       | Y  | Z                                   | Ar                                                                         | n |
|--------|-------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---|
| 实施例 12 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                           | CO | -                                   | 4-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -        | 2 |
| 实施例 13 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                           | CO | -                                   | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                                       | 2 |
| 实施例 14 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                           | CO | -                                   | 4-正丁氧基-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                                     | 2 |
| 实施例 15 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                           | CO | -                                   | 4-硝基-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                                       | 2 |
| 实施例 16 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                           | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 4-硝基-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                                       | 1 |
| 实施例 17 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                           | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 4-正丁氧基-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                                     | 1 |
| 实施例 18 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                           | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 4-异丁氧基-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                                     | 1 |
| 实施例 19 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                           | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 4-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -        | 1 |
| 实施例 20 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                           | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 4-(4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -    | 1 |
| 实施例 21 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                           | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 4-(4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -   | 1 |
| 实施例 22 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                           | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 4-(4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -   | 1 |
| 实施例 23 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                           | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 4-(4-甲基-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -   | 1 |
| 实施例 24 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                           | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 4-(4-甲氧基-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -  | 1 |
| 实施例 25 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                           | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 4-(4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -   | 1 |
| 实施例 26 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                           | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 4-(4-二甲氨基-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - | 1 |
| 实施例 27 | 4-乙氧基-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -                   | -  | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 4-乙氧基-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                                      | 1 |
| 实施例 28 | 4-异丙氧基-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -                  | -  | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 4-异丙氧基-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                                     | 1 |
| 实施例 29 | 4-正丙氧基-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -                  | -  | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 4-正丙氧基-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                                     | 1 |
| 实施例 30 | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -                    | -  | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                                       | 1 |
| 实施例 31 | 2-CH <sub>3</sub> -4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> - | -  | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2-CH <sub>3</sub> -4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -                    | 1 |
| 实施例 32 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                           | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -           | 1 |
| 实施例 33 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                           | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 4-(4-F-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -     | 1 |

|        |                                                                 |    |                                                         |                                                                                         |   |
|--------|-----------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 实施例 34 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                     | 4-(4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                 | 1 |
| 实施例 35 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                     | 4-(4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                 | 1 |
| 实施例 36 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                     | 4-(4-二甲氨基-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -               | 1 |
| 实施例 37 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                     | 4-(4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                 | 1 |
| 实施例 38 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                     | 4-(甲氧基-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                  | 1 |
| 实施例 39 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                     | 4-(4-C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                  | 1 |
| 实施例 40 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                     | 4-(3-C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                  | 1 |
| 实施例 41 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                     | 4-(2-C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                  | 1 |
| 实施例 42 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                     | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                         | 1 |
| 实施例 43 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | CO | -                                                       | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -                                         | 2 |
| 实施例 44 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                   | CO | -                                                       | (4-C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> N)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                    | 2 |
| 实施例 45 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                   | CO | -                                                       | (2-C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> N)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                    | 2 |
| 实施例 46 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                   | CO | -                                                       | 4-(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                    | 2 |
| 实施例 47 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                   | CO | -                                                       | 4-(C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                    | 2 |
| 实施例 48 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                   | CO | -                                                       | 4-(C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                    | 2 |
| 实施例 49 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                   | CO | -                                                       | 4-(CH <sub>3</sub> O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - | 2 |
| 实施例 50 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                   | CO | -                                                       | 4-苯氧基-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                                                   | 0 |
| 实施例 51 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                   | CO | -                                                       | 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                       | 0 |
| 实施例 52 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                   | CO | -                                                       | 4-乙氧基-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                                                   | 0 |
| 实施例 53 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                   | CO | -                                                       | 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                    | 0 |
| 实施例 54 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>                   | CO | -                                                       | 4-正丙氧基-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                                                  | 1 |
| 实施例 55 | 4-甲氧基 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -           | -  | 4-(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-)                 | 4-甲氧基 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                                                   | 1 |
| 实施例 56 | 4-甲氧基 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -           | -  | 4-(SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S-)                 | 4-甲氧基 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                                                   | 1 |
| 实施例 57 | 4-甲氧基 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -           | -  | 4-(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-) | 4-甲氧基 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                                                   | 1 |
| 实施例 58 | 4-甲氧基 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -           | -  | 4,4-(氧甲基) <sub>2</sub>                                  | 4-甲氧基 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                                                   | 1 |
| 实施例 59 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                     | 5-(2-吡啶基)-2-噻吩基-                                                                        | 1 |
| 实施例 60 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                     | 5-(3-异噻唑基)-2-噻吩基-                                                                       | 1 |
| 实施例 61 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                     | 5-(2-(甲基硫基)噻唑-4-基)-2-噻吩基-                                                               | 1 |
| 实施例 62 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                     | 5-(3-(1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑基)-2-噻吩基-                                                          | 1 |
| 实施例 63 | 正丁基-                                                            | CO | 4,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                     | 5-(2-吡啶基)-2-噻吩基                                                                         | 1 |
| 实施例 64 | 4-正丁氧基 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -          | H  | 4-(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-)                 | 4-正丁氧基 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                                                  | 1 |
| 实施例 65 | 4-正丁氧基 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -          | H  | 4(OEt) <sub>2</sub>                                     | 4-正丁氧基 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                                                  | 1 |

方法:

实施例 12-65 的制备与实施例 1、3、5 和 9 类似, 采用合适官能化的磺酰氯, 用来制备上述实施例的磺酰氯可以从商业途径购得或用已知的方法制得。例如, 用于实施例 12 的制备中的苯氧基苯磺酰氯可以按照 R. J. Cremlyn 等在 *Aust. J. Chem.*, 1979, 32, 445.52 中所述方法进行制备。

这些实施例为本领域技术人员实现本发明提供了足够的指导, 但不以任何方式限制本发明。

### 组合物和使用方法的实施例

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

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

### 实施例 A

根据本发明制得口服片剂组合物, 其包含:

| 组分    | 剂量      |
|-------|---------|
| 实施例 9 | 15. mg  |
| 乳糖    | 120. mg |
| 玉米淀粉  | 70. mg  |
| 滑石粉   | 4. mg   |
| 硬脂酸镁  | 1. mg   |

20 采用有式(I)结构的其它化合物可得到基本类似的结果。

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

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

### 实施例 B

根据本发明制备口服胶囊剂，胶囊剂包含：

| 组分    | 剂量(% w/w) |
|-------|-----------|
| 实施例 3 | 15 %      |
| 聚乙二醇  | 85 %      |

采用有式(I)结构的其它化合物可得到基本类似的结果。

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

在治疗期的最后通过水检眼睛检查患者，发现关节软骨没有进一步的糜烂/纤颤。

### 实施例 C

- 10 根据本发明制备用来局部给药的盐水为基的组合物，组合包含：

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

采用有式(I)结构的其它化合物可得到基本类似的结果。

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

### 15 实施例 D

根据本发明制备用于局部给药的表皮用组合物，组合物包含：

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

采用有式(I)结构的其它任何化合物可得到基本类似的结果。

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

## 5 实施例 E

根据本发明制备吸入气雾剂组合物，组合物包含：

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

采用有式(I)结构的其它任何化合物可得到基本类似的结果。

哮喘患者在吸入时通过伺服泵将 0.01mL 组合物喷入口中。哮喘症状消除。

## 10 实施例 F

根据本发明制备眼表面用组合物，组合物包含：

| 组分                  | 组成(% w/v) |
|---------------------|-----------|
| 实施例 5 的化合物          | 0.10      |
| 苯扎氯铵                | 0.01      |
| EDTA                | 0.05      |
| 羟乙基纤维素(NATROSOL M™) | 0.50      |
| 偏亚硫酸氢钠              | 0.10      |
| 氯化钠(0.9%)           | q.s.      |
| 总量=                 | 100.0     |

采用有式(I)结构的其它任何化合物可得到基本类似的结果。

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

## 实施例 G

制备用于肠胃外给药的组合物，组合物包含：

| 组合物   | 剂量          |
|-------|-------------|
| 实施例 4 | 100mg/ml 载体 |

载体：

含有以下组分的柠檬酸钠缓冲液(载体重量的百分数)：

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

混合上述组分，形成一悬浮液。将约 2.0ml 的悬浮液通过注射给予患转移前期肿瘤的患者。注射位置对准肿瘤部位。每天重复注射两次，持续约 30 天。 30

5 天后，疾病症状消退，逐渐减少剂量至维持量。

采用有式 I 结构的其它化合物可得到基本类似的结果。

## 实施例 H

制备漱口剂组合物：

| 组分        | % w/v    |
|-----------|----------|
| 实施例 1     | 3.00     |
| SDA 40 乙醇 | 8.00     |
| 调味香料      | 0.08     |
| 乳化剂       | 0.08     |
| 氟化钠       | 0.05     |
| 甘油        | 10.00    |
| 增甜剂       | 0.02     |
| 苯甲酸       | 0.05     |
| 氢氧化钠      | 0.20     |
| 染料        | 0.04     |
| 水         | 补至 100 % |

10 患有牙床疾病的患者使用 1ml 漱口剂，每天三次，以防止进一步的口腔变

性。

采用有式(I)结构的其它化合物可得到基本类似的结果。

#### 实施例 I

5 制备锭剂组合物:

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

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

#### 实施例 J

10

#### 口香糖组合物

| 组分             | w/v % |
|----------------|-------|
| 实施例 1          | 0.03  |
| 山梨糖醇晶体         | 38.44 |
| Paloja-T 胶基*   | 20.00 |
| 山梨糖醇(70 % 水溶液) | 22.00 |
| 甘露糖醇           | 10.00 |
| 甘油             | 7.56  |
| 调味香料           | 1.00  |

患者可以咀嚼口香糖，以防止托牙松动。

采用有式(I)结构的其它化合物可得到基本类似的结果。

# 实施例 K

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

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

患者服用配方以防止突发结肠炎。

本文引述的所有文献均纳入本文作参考。

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