[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01806671.2

[51] Int. Cl[7]
C07D317/72
C07D319/08 C07C311/25
C07C311/19 C07D235/02
C07D265/32 C07D265/10
C07D263/20 C07D275/02
C07D233/72 C07D207/26
A61K 31/357 A61P 35/00

[43] 公开日 2003 年 5 月 14 日

[11] 公开号 CN 1418210A

[22] 申请日 2001.3.20 [21] 申请号 01806671.2

[30] 优先权

[32] 2000. 3.21 [33] US [31] 60/190,993

[86] 国际申请 PCT/US01/08782 2001.3.20

[87] 国际公布 WO01/70720 英 2001.9.27

[85] 进入国家阶段日期 2002.9.16

[71] 申请人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 M·G·纳切斯 S·皮库尔
N·G·阿尔姆斯特德
M·J·劳弗苏韦尔 B·德

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

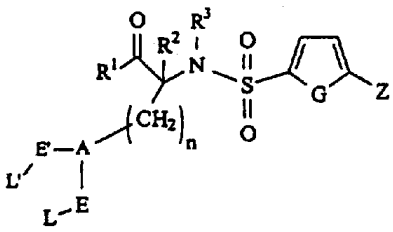
代理人 徐 迅

权利要求书 4 页 说明书 50 页

[54] 发明名称 含有碳环侧链的 N—取代金属蛋白酶抑制剂

[57] 摘要

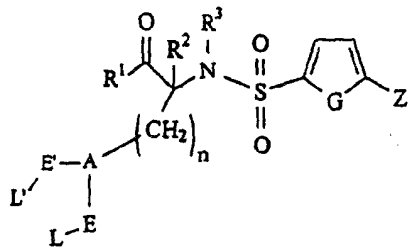
本发明公开了作为金属蛋白酶抑制剂的化合物，它可有效治疗以这些酶活性过量为特征的病况。具体地说，化合物具有式(I)结构，其中 R^1、R^2、R^3、n、A、E、E′、L、L′、G 和 Z 具有说明书中描述的意义。本发明还包括所述化合物的光学异构体、非对映体和对映体及其药物学上可接受的盐、及其生物可水解的酰胺、酯、酰亚胺。本发明还描述了含有这些化合物的药物组合物，用该化合物或药物组合物治疗或预防与金属蛋白酶有关的疾病的方法。



(I)

ISSN1008-4274

1.一种化合物，其特征在于，该化合物具有式(I)的结构：



(I)

其中：

(A) R^1 选自-OH 和-NHOH；

(B) R^2 选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基；或 R^2 可以与 A 形成如(D)中所述的环；

(C)R^3 选自烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、羟基、烷氧基、杂烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基；

(D)A 是具有 3-8 个环上原子的取代或未取代的单环环烷基；或 A 与 R^2 键合，合起来形成具有 3-8 个环上原子的取代或未取代的单环环烷基；

(E)E 和 E'与 A 的同一或不同环上碳原子键合，分别选自共价键、C_1-C_4 烷基、芳基、杂芳基、杂烷基、-O-、-S-、-N(R^4)-、=N、C=O、-C(=O)O-、-C(=O)N(R^4)-、-SO_2-和-C(=S)N(R^4)-，其中 R^4 选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基；或 R^4 和 L 如(F)(2)所述合起来形成环；

(F)(1)L 和 L'分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、环烷基、杂环烷基、-C(=O)R^5、-C(=O)OR^5、-C(=O)N$R^5R^{5'}$和-SO_2R^5，其中 R^5 和 $R^{5'}$分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基；或

(2)L 和 R^4 合起来形成含有 3-8 个环上原子，其中 1-3 个是杂原子的可任选取代的杂环；或

(3)L 和 L'合起来形成含有 3-8 个环上原子的可任选取代的环烷基，或可任选取代的含有 3-8 个环上原子，其中 1-3 个是杂原子的杂环烷基；

(G)G 选自-S-、-O-、-N(R^6)-、-C(R^6)=C($R^{6'}$)-、-N=C(R^6)-和-N=N-，其中 R^6 和 $R^{6'}$ 分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环

烷基；和

(H)Z 选自：

(1)环烷基和杂环烷基；

(2)-J-$(CR^7R^{7'})_aR^8$，其中：

(a)*a* 是 0 到 4；

(b)J 选自-C≡C-、-CH=CH-、-N=N-、-O-、-S-和-SO_2-；

(c)R^7 和 $R^{7'}$分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤代烷基、羟基和烷氧基；和

(d)R^8 选自氢、芳基、杂芳基、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、杂环烷基和环烷基；和如果 J 是-C≡C-或-CH=CH-，则 R^8 还可以选自-$CONR^9R^{9'}$-，其中(i)R^9 和 $R^{9'}$分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基，或(ii)R^9 和 $R^{9'}$与它们键合的氮原子合起来形成含有 5-8 个环上原子，其中 1-3 个是杂原子的可任选取代的杂环；

(3)-$NR^{10}R^{10'}$，其中：

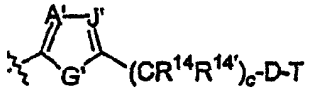
(a)R^{10} 和 $R^{10'}$分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂烷基和-C(=O)-Q-$(CR^{11}R^{11'})_bR^{12}$，其中：

(i)b 选自 0 到 4；

(ii)Q 选自共价键和-$N(R^{13})$-；和

(iii)R^{11} 和 $R^{11'}$分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤代烷基、羟基和烷氧基；(A)R^{12} 和 R^{13} 分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基，或(B)R^{12} 和 R^{13} 与它们所键合的原子合起来形成含有 5-8 个环上原子，其中 1-3 个是杂原子的可任选取代的杂环；或 R^{10} 和 R^{13} 与它们键合的氮原子合起来形成含有 5-8 个环上原子，其中 2-3 个是杂原子的杂环；或

(b)R^{10} 和 $R^{10'}$与它们键合的氮原子合起来形成可任选取代的含有 5-8 个环上原子，其中 1-3 个是杂原子的杂环；和

(4) 

，其中

(a)A'和 J'独立选自-CH-和-N-；

(b)G'选自-S-，-O-，-$N(R^{15})$-，-$C(R^{15})$=$C(R^{15'})$-，-N=$C(R^{15})$-和-N=N-，其中 R^{15} 和 $R^{15'}$分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；

(c) c 是 0 到 4；

(d) R^{14} 和 $R^{14'}$分别独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤代烷基、羟基和烷氧基；

(e)D 选自共价键、-O-、$-SO_d-$、-C(=O)-、C(=O)N(R^{16})-、-N(R^{16})-和-N(R^{16})C(=O)-；其中 d 是 0-2；R^{16} 选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基和卤代烷基；和

(f)T 是$-(CR^{17}R^{17'})_e-R^{18}$，其中 e 是 0 到 4；R^{17} 和 $R^{17'}$分别独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基和芳氧基；和 R^{18} 选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤素、杂烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；或 R^{17} 和 R^{18} 与和它们键合的原子合起来形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个是杂原子的任选取代的杂环；或 R^{16} 和 R^{18} 与它们键合的原子一起连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环；

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

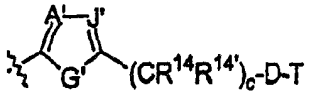
2.如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，E 和 E'与 A 的同一环上碳原子键合，分别选自-O-和-S-，L 和 L'合起来形成含有 3-8 个环上原子，其中 2 个是杂原子的可任选取代的杂环烷基。

3.如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，E'是共价键，L'是氢，E 选自-O-、-S-、NR^4 和$-SO_2-$。

4.如权利要求 3 所述的化合物，其特征在于，(i) L 选自氢、烷基、杂烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环烷基、$-C(=O)R^5$、$-C(=O)OR^5$、$-C(=O)NR^5R^{5'}$和$-SO_2R^5$，或(ii)L 和 R^4 合起来形成含有 3-8 和环上原子，其中 1-3 个是杂原子的可任选取代的杂环。

5.如权利要求 1、2、3 或 4 所述的化合物，其特征在于，Z 是$-NR^{10}R^{10'}$，其中 R^{10} 是氢，$R^{10'}$是$-C(O)-Q-(CR^{11}R^{11'})_bR^{12}$，其中 b 是 0，Q 选自共价键和-N(R^{13})-，和 R^{12} 选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基，或 R^{12} 和 R^{13}，与它们键合的氮原子合起来形成含有 5 或 6 个环上原子，其中 1 或 2 个是杂原子的可任选取代的杂环。

6.如权利要求 1、2、3 或 4 所述的化合物，其特征在于，Z

是 

，其中 A'和 J'是-CH-；

G'是-N=C(R^{15})-或-C(R^{15})=C($R^{15'}$)-，其中 R^{15} 和 $R^{15'}$分别选自氢和低级烷基；*c* 是 0；D 是共价键或-O-；和 T 是-($CR^{17}R^{17'}$)$_e$-R^{18}，其中 *e* 是 0，而 R^{18} 选自低级烷基、低级杂烷基、卤素和芳基。

7.如前任一所述的权利要求的化合物，其特征在于，G 选自-S-和-C(R^6)=C($R^{6'}$)-。

8. 如前任一所述的权利要求的化合物，其特征在于，A 是取代或未取代的环戊烷或环己烷，n=0。

9. 如前任一所述的权利要求的化合物，其特征在于，R^3 是烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳烷基和杂芳烷基。

10. 一种药物组合物，其特征在于，该药物组合物含有：

(a)安全有效量的前述任一权利要求所述的化合物；和

(b)药物学上可接受的载体。

11.前述任一项权利要求所述的化合物用于制造药物的用途，该药物用于治疗哺乳动物个体体内与不良金属蛋白酶活性有关的疾病，其特征在于，方法包括对所述个体施用安全有效量的权利要求 1 所述的化合物。

12.如权利要求 11 所述的用途，其特征在于，所述疾病是关节炎，选自骨关节炎和类风湿性关节炎。

13. 如权利要求 11 所述的用途，其特征在于，所述疾病是癌症，治疗预防或停止肿瘤的生长和转移。

含有碳环侧链的N-取代金属蛋白酶抑制剂

交叉引用

本申请根据美国法典119(e)标题35要求2000年3月21日提交的临时申请系列号60/190,993的优先权。

技术领域

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

发明背景

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

本领域中已公开了几个通过序列同源性分类的不同的MP家族。这些MP包括基质-金属蛋白酶(MMP)、含锌金属蛋白酶、多种膜结合金属蛋白酶、TNF转化酶、血管紧张肽转化酶(ACE)、裂解素(disintegrin)(包括ADAM(见Wolfsberg等, 131 J. Cell.Bio. 275-78, 1995年10月))和脑啡肽酶。MP的例子包括人皮肤成纤维细胞胶原酶、人皮肤成纤维细胞明胶酶、人痰胶原酶、软骨聚集蛋白聚糖酶(aggrecanse)和明胶酶，以及人溶基质素。胶原酶、溶基质素、聚集蛋白聚糖酶和相关的酶在介导多种疾病症状中被认为是重要的。

在文献中已经讨论了MP抑制剂的潜在治疗适应征。例如参见美国专利5,506,242(Ciba Geigy Corp.); 美国专利5,403,952(Merck & Co.); PCT公开的申请WO 96/06074(British Bio Tech Ltd); WO 96/00214 (Ciba Geigy); WO95/35275(British Bio Tech Ltd); WO95/35276(British Bio Tech Ltd); WO95/33731(Hoffman-LaRoche); WO95/33709(Hoffman-LaRoche); WO95/32944 (British Bio Tech Ltd); WO 95/26989(Merck); WO 95/29892(DuPont Merck); WO 95/24921(Inst. Opthamology); WO 95/23790(SmithKline 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); 癌症(Yu, A.E. 等人, 《基质金属蛋白酶-定向癌治疗的新靶标》, Drugs & Aging, 11(3)卷, 229-244 页(1997 年 9 月); Chambers, A.F.和 Matrisian, L.M.,《综述: 改变基质金属蛋白酶在病灶转移中作用的看法》, J. of the Nat'l Cancer Inst., 89(17)卷, 1260-1270(1997 年 9 月), Bramhall, S.R.《胰癌中的基质金属蛋白酶及其抑制剂》, Internat'l J. of Pancreatology, 第 4 卷, 1101-1109 页(1998 年 5 月), Nemunaitis, J. 等人, 《基质金属蛋白酶抑制剂 Marimastat 对于进展的癌中血清肿瘤标记的影响的组合分析研究: 长期研究的生物活性和耐受性剂量选择》, Clin. Cancer Res. 卷 4, 1101-1109 页(1998 年 5 月), 和 Rasmussen, H.S.和 McCann, P.P.《作为新的抗癌策略的基质金属蛋白酶抑制剂: 特别侧重于 Batimastat 和 Marimastat 的综述》, Pharmacol. Ther., 卷 75(1), 69-75 页(1997); 肿瘤细胞转移(同上, Broadhurst, M. J.等, 欧洲专利申请 276,436(1987 年公布), Reich,R.等, 48 Cancer Res 3307-3312 (1988)); 多发性硬化(Gijbels 等人, J.Clin. Invest., 卷 94, 2177-2182 页(1994))和各种组织溃烂或溃疡性疾病。例如, 由于碱烧伤或绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、棘变形虫属寄生虫(*Acanthamoeba*)、单纯疱疹和牛痘病毒感染, 角膜中会导致溃疡性疾病。以不合需要的金属蛋白酶活性为特征的疾病的其它例子包括牙周病、大疱性表皮松解、发热、炎症和巩膜炎(例如 DeCicco 等, WO 95 29892, 1995 年 11 月 9 日公布)。

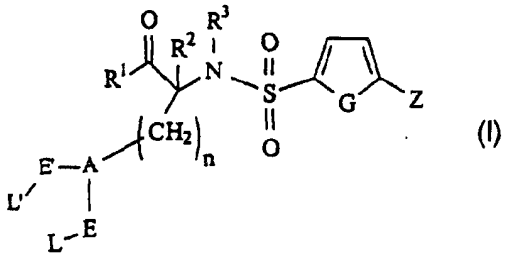
鉴于这种金属蛋白酶参与许多病症, 已经有制备这些酶的抑制剂的各种尝试。许多种此类抑制剂公开在文献中。例子包括美国专利 No. 5,183,900(1993 年 2 月 2 日授予 Galardy); 美国专利 No. 4,996,358(1991 年 2 月 26 日授予 Handa 等);

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。

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

发明简述

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



(I)

其中：

(A) R^1 选自-OH 和-NHOH;

(B) R^2 选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基；或 R^2 可以与 A 形成如(D)中所述的环；

(C)R^3 选自烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、羟基、烷氧基、杂烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基；

(D)A 是具有 3-8 个环上原子的取代或未取代的单环环烷基；或 A 与 R^2 键合，合起来形成具有 3-8 个环上原子的取代或未取代的单环环烷基；

(E)E 和 E'与 A 的同一或不同环上碳原子键合，分别选自共价键、C_1-C_4 烷基、芳基、杂芳基、杂烷基、-O-、-S-、-N(R^4)-、=N、C=O、-C(=O)O-、C(=O)N(R^4)-、-SO_2-和-C(=S)N(R^4)-，其中 R^4 选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基；或 R^4 和 L 如(F)(2)所述合起来形成环；

(F)(1)L 和 L'分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、环烷基、杂环烷基、-C(=O)R^5、-C(=O)OR^5、-C(=O)$NR^5R^{5'}$和-SO_2R^5，其中 R^5 和 $R^{5'}$分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基；或

(2)L 和 R^4 合起来形成可任选取代的杂环，含有 3-8 个环上原子，其中 1-3 个是杂原子；或

(3)L 和 L'合起来形成含有 3-8 个环上原子的可任选取代的环烷基，或可任选取代的含有 3-8 个环上原子，其中 1-3 个是杂原子的杂环烷基；

(G)G 选自-S-、-O-、-N(R^6)-、-C(R^6)=C($R^{6'}$)-、-N=C(R^6)-和-N=N-，其中 R^6 和 $R^{6'}$ 分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；和

(H)Z 选自：

(1)环烷基和杂环烷基；

(2)-J-($CR^7R^{7'}$)$_a$$R^8$，其中：

(a)*a* 是 0 到约 4；

(b)J 选自-C≡C-、-CH=CH-、-N=N-、-O-、-S-和-SO_2-；

(c)R^7 和 $R^{7'}$分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤代烷基、羟基和烷氧基；和

(d)R^8 选自氢、芳基、杂芳基、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、杂环烷基和环烷基；和如果 J 是-C≡C-或-CH=CH-，则 R^8 还可以选自-CO$NR^9R^{9'}$-，其中(i)R^9 和 $R^{9'}$分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基，或(ii)R^9 和 $R^{9'}$与它们键合的氮原子合起来形成含有 5-8 个环上原子，其中 1-3 个是杂原子的可任选取代的杂环；

(3)-$NR^{10}R^{10'}$，其中：

(a)R^{10} 和 $R^{10'}$分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂烷基和-C(=O)-Q-($CR^{11}R^{11'}$)$_b$$R^{12}$，其中：

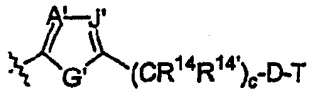
(i)b 选自 0 到约 4；

(ii)Q 选自共价键和-N(R^{13})-；和

(iii)R^{11} 和 $R^{11'}$分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤代烷基、羟基和烷氧基；(A)R^{12} 和 R^{13} 分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基，或(B)R^{12} 和 R^{13} 与它们所键合的原子合起来形成含有 5-8 个环上原子，其中 1-3 个

是杂原子的可任选取代的杂环；或 R^{10} 和 R^{13} 与它们键合的氮原子合起来形成含有 5-8 个环上原子，其中 2-3 个是杂原子的杂环；或

(b)R^{10} 和 $R^{10'}$ 与它们键合的氮原子合起来形成可任选取代的含有 5-8 个环上原子，其中 1-3 个是杂原子的杂环；和

(4) ，其中；

(a)A'和 J'独立选自-CH-和-N-；

(b)G'选自-S-，-O-，$-N(R^{15})-$，$-C(R^{15})=C(R^{15'})-$，$-N=C(R^{15})-$和-N=N-，其中 R^{15} 和 $R^{15'}$ 分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；

(c) c 是 0 到约 4；

(d) R^{14} 和 $R^{14'}$ 分别独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤代烷基、羟基和烷氧基；

(e)D 选自共价键、-O-、$-SO_{d}-$、-C(=O)-、$C(=O)N(R^{16})-$、$-N(R^{16})-$和$-N(R^{16})C(=O)-$；其中 d 为 0-2；R^{16} 选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基和卤代烷基；和

(f)T 是$-(CR^{17}R^{17'})_{e}-R^{18}$，其中 e 是 0 到约 4；R^{17} 和 $R^{17'}$ 分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基和芳氧基；和 R^{18} 选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤素、杂烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；或 R^{17} 和 R^{18} 与和它们键合的原子合起来形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环；或 R^{16} 和 R^{18} 与和它们键合的原子合起来连接形成含有 5-8 个环原子、其中有 1-3 个为杂原子的任选取代的杂环；

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

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

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

发明详述

I. 术语和定义：

下面是本文所用术语的定义的清单。

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

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

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

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

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

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

“环烷基”是饱和或不饱和的碳环。环烷基环不是芳族的。环烷基环是单环，

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

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

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

“杂原子”是氮、硫或氧原子。含有一个以上杂原子的基团可以含有不同的杂原子。

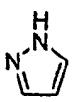
“杂烷基”是含有碳和至少一个杂原子的饱和或不饱和的链，其中没有两个杂原子是毗邻的。杂烷基链中有 2-15 个组成原子(碳和杂原子)，较佳的有 2-10 个，更佳的有 2-5 个组成原子。例如，烷氧基(即，-O-烷基或-O-杂烷基)包括在杂烷基内。杂烷基链可以是直链或支链。较佳的支链杂烷基有 1 或 2 个支链，较佳的有一个支链。较佳的杂烷基是饱和的。不饱和的杂烷基有一个或多个碳碳双键和/或一个或多个碳碳三键。较佳的不饱和杂烷基具有一个或两个双键或一个三键，更佳的有一个双键。杂烷基链可被 1-4 个取代基取代或没有取代。较佳的取代的杂烷基可以是单、二或三取代的。杂烷基可被低级烷基、卤代烷基、卤素、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

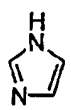
“杂芳基”是环中含有碳原子和 1-6 个杂原子的芳族环。杂芳环是单环或稠合的双环系统。单环杂芳环中有大约 5-9 个组成原子(碳和杂原子)，较佳的有 5 或 6 个组成原子。双环杂芳环中有 8-17 个组成原子，较佳有 8-12 个组成原子。双环杂芳环包括这样的环系统，其中一个环是杂芳基，另一个环是芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基。较佳的双环杂芳环系统包含与 5 元、6 元或 7 元环稠合的 5 元、6 元或 7 元环。杂芳环可以没有取代，或在环上被 1-4 个取代基取代。杂芳基可被卤素、氰基、硝基、羟基、羧基、氨基、酰氨基、烷基、杂烷基、卤代烷基、苯基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、或其任何组合取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


呋喃


噻吩


吡咯


吡唑


咪唑

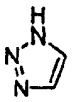

噁唑


异噁唑


异噻唑


噻唑


1,2,5-噻二唑

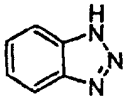

1,2,3-三唑

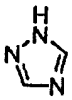

1,3,4 噻二唑

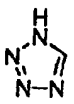

呋咱


1,2,3-噻二唑


1,2,4-噻二唑


苯并三唑


1,2,4-三唑


四唑


1,2,4-噁二唑


1,3,4-噁二唑


1,2,3,4-噁三唑

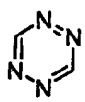

1,2,3,4-噻三唑

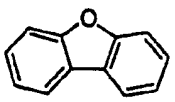

1,2,3,5-噻三唑


1,2,3,5-噁三唑


1,2,3-三嗪


1,2,4-三嗪


1,2,4,5-四嗪


二苯并呋喃

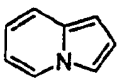

吡啶

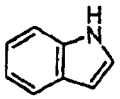

哒嗪

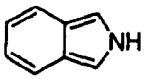

嘧啶

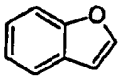

吡嗪

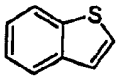

1,3,5-三嗪

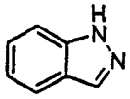

中氮茚

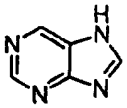

吲哚


异吲哚


苯并呋喃


苯并噻吩


1H-吲唑


嘌呤

喹啉

苯并咪唑

苯并噻唑

苯并噁唑

蝶啶

咔唑

异喹啉

噌啉

酞嗪

喹唑啉

喹喔啉

1,8-萘啶啶

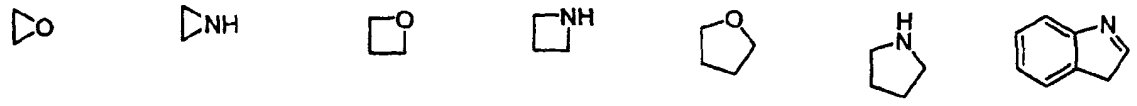
吖啶

吩嗪

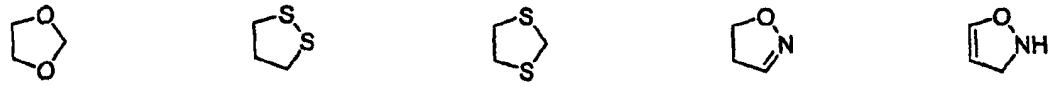
“杂芳氧基”是有一个杂芳基取代基的氧基(即-O-杂芳基)。较佳的杂芳氧基

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

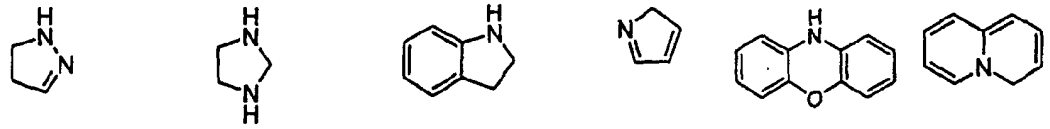
“杂环烷基”是环中有碳原子和 1-4 个(较佳 1-3 个)杂原子的饱和或不饱和的环。杂环烷基环不是芳族的。杂环烷基环是单环，或是稠合的、桥接的或螺接的双环系统。单环杂环烷基含有 3-9 个组成原子(碳和杂原子)，较佳的有 5-7 个组成原子。双环杂环烷基中有 7-17 个组成原子，较佳的有 7-12 个组成原子。双环杂环烷基含有 7-17 个环原子，较佳的有 7-12 个环原子。双环杂环烷基可以是稠合的、螺接的或桥接的环系统。较佳的双环杂环烷基包含与 5 元、6 元或 7 元环稠合的 5 元、6 元或 7 元环。杂环烷基环可以没有取代，或在环上被 1-4 个取代基取代。杂环烷基可被卤素、氰基、羟基、羧基、酮基、硫酮基、氨基、酰氨基、酰基、酰氨基、烷基、杂烷基、卤代烷基、苯基、烷氧基、芳氧基、或其任何组合取代。杂环烷基上较佳的取代基包括卤素和卤代烷基。较佳的杂环烷基环包括但不局限于下列：



环氧乙烷　氮丙啶　氧杂环丁烷　吖丁啶　四氢呋喃　吡咯烷　3H-吲哚



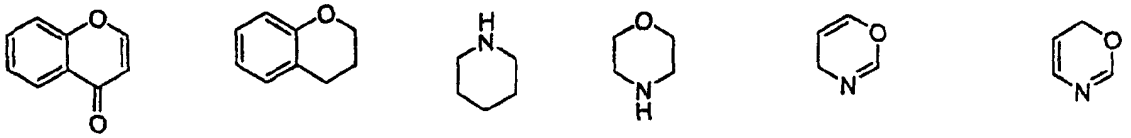
1,3-二氧戊环　1,2-二硫戊环　1,3-二硫戊环　4,5-二氢异噁唑　2,3-二氢异噁唑



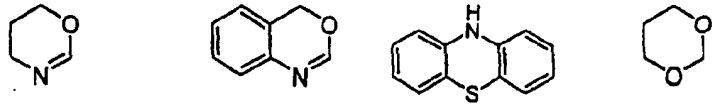
4,5-二氢吡唑　咪唑烷　二氢吲哚　2H-吡咯　吩噁嗪　4H-喹嗪



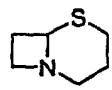
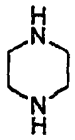
吡唑烷　2H-吡喃　3,4-二氢-2H-吡喃　四氢吡喃　2H-色烯

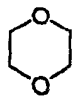
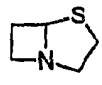


色酮　苯并二氢吡喃　哌啶　吗啉　4H-1,3-噁嗪　6H-1,3-噁嗪

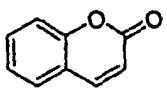
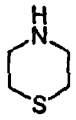
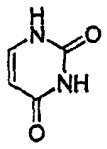
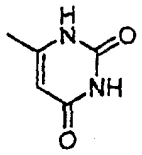
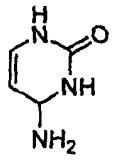


5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪 4H-3,1-苯并噁嗪 吩噻嗪 1,3-二噁烷

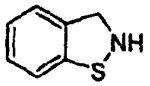
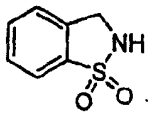



Cepham 哌嗪 六氢氮杂环庚稀 1,3-二噻烷 1,4-二噁烷 Penem


香豆素 硫代吗啉 尿嘧啶 胸腺嘧啶 胞嘧啶 硫杂环戊烷(thiolane)

1,2-苯并异噻唑啉 苄基磺内酰胺

本文所用的术语“哺乳动物金属蛋白酶”指在本申请“背景”部分中公开的蛋白酶。本发明的化合物宜对“哺乳动物金属蛋白酶”有活性作用，包括在动物(较佳是哺乳动物)来源发现的、能在合适的测定条件下催化胶原、明胶或蛋白聚糖降解的任何含有金属(较佳的是含有锌)的酶。合适的测定条件例如可在美国专利 No. 4,743,587 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. Biophy. Res.Comm. (1984) 139:1184-1187 中描述的合成底物。另见，Knight, C.G. 等人,"一种用于连续灵敏测定基质金属蛋白酶的新的香豆素标记的肽", FEBS Letters, 296 卷，263-266 页(1992)。当然，可以用分析这些结构蛋白降解的任何标准方法。更佳的本发明化合物是对这样的金属蛋白酶有活性，该酶是含锌的蛋白酶，其结构与例如人溶基质素或皮肤成纤维细胞胶原酶相似。当然，候选化合物抑制金属蛋白酶活性的能力可在上述测定中进行测试。可采用分离的金属蛋白酶或是含有一定范围的能分解组织的酶的粗提物来确认本发明化合物所具有的抑制活性。

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

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

1．烯醇(OH 与携带双键的碳相连)。

2．氨基与携带双键的碳相连(除插烯的酰胺类外)。

3．多个羟基、氨基或酰氨基与单个碳相连(除了两个氮原子与一个碳相连且所有三个原子均是杂环烷基环中的组成原子外)。

4．羟基、氨基或酰氨基与另有一个杂原子与其相连的碳相连。

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

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

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

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

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

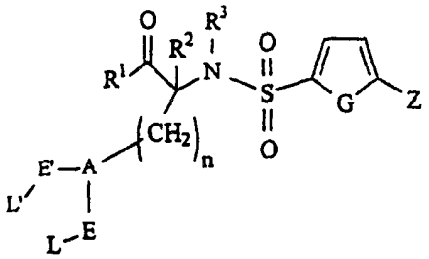
氨基烷酯(如乙酰氨基甲酯)。

“溶剂化物”是溶质(如金属蛋白酶抑制剂)和溶剂(如水)组合形成的配合物。参见 J. Honig 等，The Van Nostrand Chemist's Dictionary, p.650(1953)。本发明采用的药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其它溶剂)。

术语“光学异构体”、“立体异构体”、“非对映体”具有标准技术所认同的意义(参见, Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 第 11 版)。对本发明化合物的具体保护方式和其它衍生物的描述没有限制。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。

II. 化合物：

本发明涉及一种有式(I)结构的化合物：



(I)

其中 R^1、R^2、R^3、n、A、E、E'、L、L'、G 和 Z 具有上述意义。下面提供了对于特别优选的基团的描述，但不是为了限制权利要求的范围。

R^1 选自-OH 和-NHOH，优选-OH。

R^2 选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳烷基和杂芳烷基；优选氢或烷基，更优选氢。

R^3 选自烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、羟基、烷氧基、杂烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基。R^3 优选是烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基。

n 是 0-约 4，优选 0 或 1，更优选 0。

A 是具有 3-8 个环上原子的取代或未取代的单环杂环烷基。另外，A 与 R^2 合起来形成具有 3-8 个环上原子的取代或未取代的单环环烷基。A 优选是取代或未取代的环戊烷或环己烷。

E 和 E'与 A 的同一或不同环上碳原子键合，分别选自共价键、C_1-C_4 烷基、芳基、杂芳基、杂烷基、-O-、-S-、-N(R^4)-、=N、C=O、-C(=O)O-、-C(=O)N(R^4)-、

$-SO_2-$和$-C(=S)N(R^4)-$。在 L 和 R^4 不形成环的情况下，E 优选选自-O-、-S-、NR^4 或 $-SO_2-$，更优选 E 是-O-或 NR^4；E'优选是键。在 L 和 R^4 形成环的情况下，E 优选是 NR^4，E'优选是键。

R^4 和 $R^{4'}$分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基。优选是氢、烷基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基。

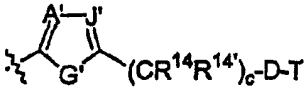
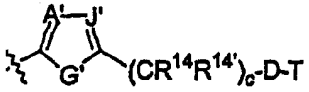
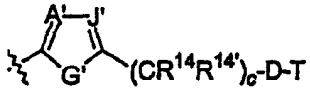
L 和 L'分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、环烷基、杂环烷基、$-C(=O)R^5$、$-C(=O)OR^5$、$-C(=O)NR^5R^{5'}$和$-SO_2R^5$。在 L 和 R^4 不形成环的情况下，L 优选自氢、烷基、杂烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环烷基、$-C(=O)R^5$、$-C(=O)OR^5$、$-C(=O)NR^5R^{5'}$、$-SO_2R^5$；而 L'是氢。在 L 和 R^4 合起来形成环的情况下，L 优选选自烷基、杂烷基、$C(O)R^5$、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^{5'}$、SO_2R^5；而 L'是氢。

R^5 和 $R^{5'}$分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基。优选是氢、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基。

或者，L 和 R^4 合起来形成含有 3-8 个环上原子，其中 1-3 个是杂原子的可任选取代的杂环。

或者，L 和 L'合起来形成含有 3-8 个环上原子的可任选取代的环烷基，或含有 3-8 个环上原子，其中 1-3 个是杂原子的杂环烷基。在这些实施例中，当 E 和 E'与 A 的同一环上碳原子键合时，得到的环是 A 上的螺构部分。优选螺构部分是是杂环烷基。在该实施例中，E 和 E'与 A 的不同环上碳原子键合，得到的环与 A 稠合。优选稠合的环是杂环烷基。

G 选自-S-、-O-、$-N(R^6)-$、$-C(R^6)=C(R^{6'})-$、$-N=C(R^6)-$和-N=N-，并优选自-S-或$-C(R^6)=C(R^{6'})-$。R^6 和 $R^{6'}$分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基，优选是氢或烷基。

Z 选自环烷基和杂环烷基；$-J-(CR^7R^{7'})_aR^8$；$-NR^{10}R^{10'}$；和 。优选当 Z 是$-J-(CR^7R^{7'})_aR^8$；$-NR^{10}R^{10'}$；和 。最优选是 Z 是 。

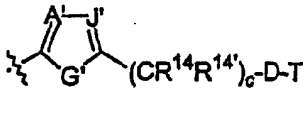
当 Z 是环烷基或杂环烷基时，优选 Z 是可任选取代的哌啶或哌嗪。

当 Z 是$-J-(CR^7R^{7'})_aR^8$时，*a* 是 0 到约 4，优选 0 或 1。J 选自-C≡C-、-CH=CH-、

-N=N-、-O-、-S-和-SO_2-。优选 J 是-C≡C-、-CH=CH-、-N=N-、-O-或-S-；更优选是-C≡C-、-CH=CH-或-N=N-。R^7和$R^{7'}$分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤代烷基、羟基和烷氧基，优选R^7是氢而$R^{7'}$分别是氢或低级烷基。R^8选自芳基、杂芳基、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、杂环烷基和环烷基；优选R^8是芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基。然而，如果 J 是-C≡C-或-CH=CH-，R^8还可以选自-C(=O)$NR^9R^{9'}$-，其中(i)R^9和$R^{9'}$分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基，或(ii)R^9和$R^{9'}$与它们键合的氮原子合起来形成含有 5-8(优选 5 或 6)个环上原子，其中 1-3(优选 1 或 2)个是杂原子的可任选取代的杂环。

当 Z 是-$NR^{10}R^{10'}$，R^{10}和$R^{10'}$分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂烷基和-C(O)-Q-$(CR^{11}R^{11'})_bR^{12}$；优选R^{10}是氢，$R^{10'}$是-C(O)-Q-$(CR^{11}R^{11'})_bR^{12}$。当R^{10}或$R^{10'}$是-C(O)-Q-$(CR^{11}R^{11'})_bR^{12}$时，*b* 是 0 到约 4；*b* 优选是 0 或 1。Q 选自共价键和-N(R^{13})-；Q 优选是共价键。R^{11}和$R^{11'}$分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤代烷基、羟基和烷氧基；优选各R^{11}是氢，$R^{11'}$分别是氢或低级烷基。R^{12}和R^{13}(i)分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂环烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、环芳基和杂环烷基，或(ii)R^{12}和R^{13}，与它们键合的氮原子合起来形成含有 5-8(优选 5 或 6)个环上原子，其中 1-3 个(优选 1 或 2 个)是杂原子的可任选取代的杂环；优选R^{12}是烷基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基。另外，R^{10}和R^{13}与它们键合的氮原子合起来形成含有 5-8 个环上原子，其中 1-3 个是杂原子的可任选取代的杂环。

另外，R^{10}和$R^{10'}$与它们键合的氮原子合起来形成含有 5-8(优选 5 或 6)个环上原子，其中 1-3 个(优选 1 或 2 个)是杂原子的可任选取代的杂环。

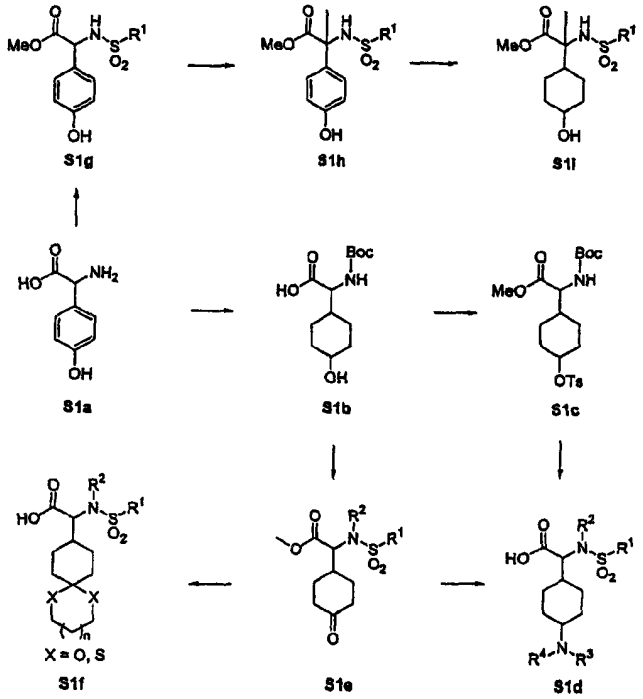
当 Z 是  (本文中称为式(A))时，A'和 J'分别选自-CH-和-N-；优选 A'是-CH 而 J'是-CH。G'选自-S-，-O-，-N(R^{15})-，-C(R^{15})=C($R^{15'}$)-，-N=C(R^{15})-和-N=N-，优选-N=C(R^{15})-或-C(R^{15})=C($R^{15'}$)-。R^{15}和$R^{15'}$分别选自氢、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；优选氢或低级烷基。*c* 是 0 到约 4，优选 0 或 1。R^{14}和$R^{14'}$分别独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤代烷基、羟基和烷氧基；优选R^{14}分别是氢，$R^{14'}$分别是氢或低级烷基。D 选自共价键、-O-、-SO_d-、-C(=O)-、-C(=O)N(R^{16})-、-N(R^{16})-和-N(R^{16})C(=O)-；优选 D 是-O-、-S-、-SO_2-、-C(=O)N(R^{16})-、

-N(R^{16})-和-N(R^{16})C(=O)-；更优选 D 是-O-。*d* 为 0-2。R^{16}选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基和卤代烷基；R^{16}优选是低级烷基或芳基。T 是-($CR^{17}R^{17'}$)$_e$-R^{18}。*e* 是 0 到约 4，优选是 0 或 1。R^{17}和$R^{17'}$分别独立选自氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基和芳氧基；优选R^{17}是氢而$R^{17'}$分别是氢或低级烷基。R^{18}选自氢、烷基、链烯基、炔基、卤素、杂烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；优选R^{18}是低级烷基或芳基。另外R^{17}和R^{18}与和它们键合的原子合起来形成含有 5-8(优选 5 或 6)个环原子、其中有 1-3(优选 1 或 2)个为杂原子的任选取代的杂环。另外，R^{15}和R^{18}与和它们键合的原子一起连接形成含有 5-8(优选 5 或 6)个环原子、其中有 1-3(优选 1 或 2)个为杂原子的任选取代的杂环。

III.化合物制备：

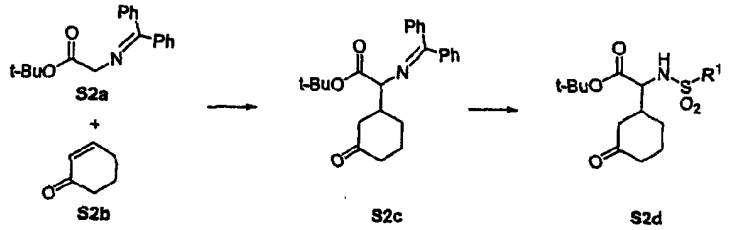
本发明的化合物可用各种步骤制得。用于制备本发明化合物的原料是已知的，可用已知的方法制得，或可购得。在下文的通用反应方案中描述了特别佳的合成方法。(用来描述反应方案的 R 基团不必与描述式 I 化合物各个方面的各 R 基团有关。即，例如，式(I)中的 R^1 不必在这里表示成与 R^1 相同。)制备本发明化合物的具体实施例在下文第 VII 部分中有所描述。

流程 I



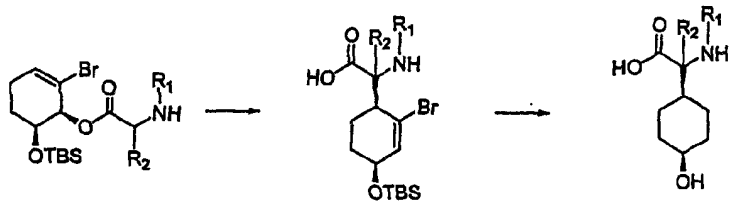
在流程 1 中，氨基酸 S1a 是市售的材料，两种对映形式都可用。然后可以在氢化条件下饱和得到 S1b，转化成如同一操作中所述的甲苯磺酸酯 S1c。一系列熟知的转化反应，包括用叠氮化钠置换，氢化成伯胺，胺官能化和用所选的磺酰氯替换 boc 保护基，制备了 S1d 型的结构。另外，醇 S1b 可以转化成相关的磺酰胺，然后用 Jones 试剂氧化成酮 S1e。然后可以得到 S1d 型的取代的胺，以及 S1f 型的螺酮。

流程 2



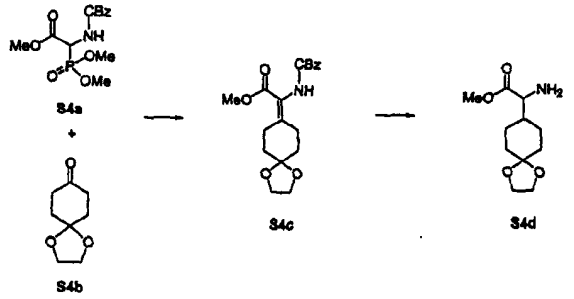
在相转移条件下对映体选择性烷基化 S2a 是一种制备非天然氨基酸，和与环己烯酮 S2b 等烯酮共轭加成得到 S2c 型的酮的熟知方法，如 Corey 等，Tetrahedron Lett. 1998,5347 所述。然后亚胺 S2c 反过来在用水相柠檬酸处理后去保护，并用所选的磺酰氯磺酰基化，得到酮 S2d，它可以如流程 1 所述官能化。

流程 3



从受保护的氨基酸和烯丙醇制备的 S3a 型的酯显示了在强碱条件下经历 Claisen 重排得到 S3b 型的新氨基酸(Hudlicky 等，J. Org. Chem.1997，62 1994)。然后这些可以被熟练技术人员如所需操纵。一种这样的操作是还原和去除 S3b 的保护，得到 S3c，它提供了一种对映和非对映选择性途径，得到流程 2 中发现的类型的化合物。

流程 4



可以通过 Wittig 型偶联市售底物 S4a 和 S4b 在碱性条件下制备 S4c 型的酯。然后催化氢化，得到 S4d 型的氨基酸。游离的胺可以用本领域熟知的条件磺酰化，得到本发明中所述的类型的化合物。也可以除去酮官能团，展现可以用包括流程 1 所述的在内的许多途径中被官能化的酮官能团。

可改变这些步骤，提高所需产物的产量。熟练技术人员将认识到明智的选择反应物、溶剂和温度是任何成功合成的重要因素。确定最佳条件等是常规的。因此，熟练技术人员能用上述流程制备各种化合物。

应认识到有机化学领域的熟练技术人员能轻易的进行有机化合物的标准操作，而不需另外指导；即进行这些操作是在熟练技术人员的实践范围内。这些操作包括但不限于：将羰基化合物还原成其对应的醇，氧化羟基等，酰基化，芳族取代(亲电和亲核的)，醚化，酯化和皂化等。在标准教科书如 March，高等有机化学(Wiley),Carey and Sundberg,高等有机化学(第二卷) 讨论了这些操作和其它熟练技术人员知道的其它领域的例子。

熟练技术人员还能轻易的理解，当分子上的其它潜在的反应官能团被屏蔽或保护时，某些反应能最好的进行，从而避免了任何不良副反应和/或提高反应产量。熟练技术人员常常利用保护基实现产量的提高或避免不良反应。在文献中找到了这些反应，它们也在熟练技术人员的能力范围内。这些操作的许多例子可在 T.Greene，有机合成的保护基中发现。当然，用作起始材料，具有反应性侧链的氨基酸优选也被封阻，防止不良副反应。

本发明的化合物具有一个或多个手性中心。结果，可以选择性制备一个光学异构体，包括非对映异构体和对映异构体，例如通过手性起始材料、催化剂或溶剂，或可以同时制备两个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)。由于本发明的化合物可以外消旋体混合物存在，用已知方法，如手性盐、手性层析等可以分离光学异构体(包括非对映异构体和对映异构体)或立体异构体的混合物。

另外，认识到一种光学异构体(包括非对映异构体和对映异构体)或立体异构体可以比另一种的性质更吸引人。因此当公开和主张本发明时，当公开一种外消旋混合物时，应清楚的视为也公开并主张了两种基本上不含另一种的光学异构体(包括非对映异构体和对映异构体)或立体异构体。

IV. 使用方法

机体中发现的金属蛋白酶(MP)部分通过裂解细胞外基质(包括细胞外蛋白质和糖蛋白)而起作用。金属蛋白酶抑制剂在治疗至少部分由此类蛋白质和糖蛋白的

相反，如本文所用的，术语“预防”指技术人员能鉴定出一个群体有患 MP 相关疾病的倾向，从而可在疾病发生前给予本发明的化合物。该术语并未暗示可完全避免疾病状态。例如，骨关节炎(OA)是最常见的类风湿性疾病，在 80%的 55 岁以上人中可用放射方法检测到有一些关节发生改变。Fife, R.S.,“骨关节炎简史”，《骨关节炎：诊断和医学/外科处理》，R.W. Moskowitz, D.S. Howell, V.M. Goldberg 和 H.J. Mankin 编，11-14 页(1992)。增加 OA 发病率的一个常见的危险因素是关节的创伤性受损。在膝盖受伤后用外科方法除去半月板增加了患放射可检测 OA 的危险性，且该危险性随着时间而增加。Roos, H 等人, "切除半月板后的膝盖骨关节炎：与匹配的对照相比，21 年后普遍放射显影图的变化"" Arthritis Rheum., 41 卷，687-693 页；Roos, H 等人,"前部十字韧带或半月板受伤后膝盖的骨关节炎：时间和年龄的影响" Osteoarthritis Cartilege., 卷 3，261-267 页(1995)。因此，此类患者群是可以鉴定的，并可在疾病进展之前给予本发明的化合物。因此，将能“预防”这些个体中骨关节炎的进展。

有利的是，很多 MP 不是平均分布于全身的。因此，各种组织中表达的 MP 的分布对这些组织常常是特异性的。例如，关节组织损伤中涉及的金属蛋白酶的分布与见于其它组织中的金属蛋白酶的分布不同。因此，以作用于身体受影响组织或区域的特异性 MP 的化合物来治疗某些疾病、失调和不希望发生的状况较为适宜，尽管对于活性或效能来说不是必需的。例如，对关节(例如软骨细胞)中的 MP 显示高度亲和力和抑制作用的化合物对于该处所见疾病、失调或不需要出现的情况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的生物利用度高。选择对某一组织更具生物利用率且作用于该组织中所见的特异性 MP 的 MP 抑制剂提供了对失调、疾病或不希望有的情况的专一性治疗。例如，本发明的化合物渗透到中枢神经系统的能力不同。因此，可选择化合物用以产生通过特异地在中枢神经系统外发现的 MP 来介导的效应。

测定 MP 抑制剂对特定 MP 的特异性属于本领域技术人员的技术。在文献中可找到合适的测试条件。具体地说，溶基质素和胶原酶的测定方法是已知的。例如美国专利 No. 4,743,587 介绍了 Cawston 等人, Anal Biochem (1979) 99:340-345 的方法。另见，Knight, C.G. 等人, "一种用于连续灵敏测定基质金属蛋白酶的新的香豆素标记的肽"，FEBS Letters, 296 卷，263-266 页(1992)。Weingarten, H.等人, Biochem Biophy Res Comm (1984) 139:1184-1187 描述了检测中使用合成底物。当然，分析 MP 降解结构蛋白的任何标准方法均可使用。本发明化合物抑制金属蛋

裂解所引起的疾病上是有用的。这些蛋白质和糖蛋白在维持机体组织的体积、形状、结构和稳定性上起着重要作用。因此，MP 与组织重建密切相关。

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

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

1．破坏结构蛋白(即维持组织稳定性和结构的蛋白)；

2．干扰细胞间/细胞内信号传导，包括涉及细胞因子上调的信号传导，和/或细胞因子加工和/或炎症、组织退化和其它疾病〔Mohler KM,等人., Nature 370 (1994) 218-220, Gearing AJH,等人, Nature 370 (1994) 555-557, McGeehan GM, 等人, Nature 370 (1994) 558-561〕；和

3．促进受治疗者不希望有的过程，例如精子成熟、卵受精等过程。

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

1．不希望出现的或升高的 MP 活性作为疾病或生物学表现的“原因”，无论该活性的升高是由于遗传、感染、自身免疫、外伤、生物力学的原因、生活方式(如肥胖)还是其它一些原因所致；

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

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

术语“治疗”在本文中用来指，给予本发明化合物至少缓和了哺乳动物对象(较佳的是人)中与不希望的或升高的 MP 活性有关的疾病。因此，术语“治疗”包括：预防哺乳动物发生 MP 介导的疾病，尤其当哺乳动物有获得该疾病的倾向但还未诊断出患该疾病时；抑制 MP 介导的疾病；和/或缓解或逆转 MP 介导的疾病。由于本发明方法涉及预防与不合需要的 MP 活性有关的疾病状态，因此可以理解，术语“预防”无需完全阻碍该疾病状态。(见 Webster's Ninth Collegiate Dictionary)。

白酶活性的能力当然可以用文献中所见的方法或经改变的方法加以测试。可用分离的金属蛋白酶确证本发明化合物的抑制活性，或可使用含有能裂解组织的一系列酶的粗提物。

本发明化合物还可用于预防或急性治疗。它们可以医学或药理学领域熟练技术人员希望的任何方法给药。熟练技术人员即刻可明了的是，较佳的给药途径取决于受治疗的疾病状态和所选的剂型。较佳的全身给药途径包括口服给药或肠胃外给药。

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

由于骨的重建涉及 MP，因此本发明化合物可用来预防假体松脱。本领域众所周知，经历一段时间后，假体松脱，产生疼痛，并可能导致进一步骨损伤，因此需要更换。对这些假体更换的需求包括例如关节更换(如髋、膝和肩更换)、假牙，包括托牙、齿桥和依托于上颌骨和/或下颌骨的假牙。

MP 在重建心血管系统(如充血性心力衰竭)上也有作用。有人提出，血管成形术的长期失败率(过一段时间后重新闭合)高于预期值的原因之一是对于被机体识别为血管基底膜“损伤”产生的应答反应中，MP 活性是不合需要的或引起 MP 活性升高。因此，在以下适应症中，MP 活性的调节可提高任何其它治疗的长期成功率，或其本身可作为一种治疗，这些适应症是例如扩张性心肌病、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、斑块破裂、再灌注损伤、局部缺血、慢性阻塞性肺部疾病、血管成形术再狭窄和主动脉瘤。

在皮肤护理上，皮肤的重建或“更新”涉及到 MP。结果，MP 的调节改善了皮肤状况的处理，包括(但不限于)皱纹修复、紫外线诱导皮肤损伤的调节、预防和修复。这样的处理包括预防性处理或在生理学表现明显之前的处理。例如，可涂敷 MP 用作日晒前处理来预防紫外线损伤，和/或作为日晒时或日晒后处理来预防或减小日晒后损伤。另外，与异常更新(包括金属蛋白酶活性)所致的异常组织相关皮肤失调和疾病(如大疱性表皮松解症、牛皮癣、硬皮病和特应性皮炎)涉及到 MP。本发明化合物对于治疗皮肤“正常”损伤的后果(包括组织瘢痕或“收缩”，例如烧伤后所见)也是有用的。MP 抑制剂在涉及皮肤的预防瘢痕的外科手术和在促进正常组织生长(包括诸如肢体复置术和难治性手术(无论用激光或切开))中也是有用的。

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

MP 还被认为与很多感染有关，包括巨细胞病毒〔CMV〕；视网膜炎；HIV 以及引起的综合征 AIDS。

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

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

而且，它们还被考虑用于预防或终止早产和分娩。

由于 MP 与炎症反应和细胞因子的加工有关，因此这些化合物还用作抗炎剂，用于以炎症为主的疾病，包括炎性肠道疾病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、胰腺炎、憩室炎、哮喘或有关的肺部疾病、类风湿性关节炎、痛风和 Reiter's 综合征。

当自身免疫引起疾病时，免疫应答常触发 MP 和细胞因子活性。在治疗这些自身免疫性疾病中，MP 的调节是有用的治疗方针。因此，MP 抑制剂可用于治疗包括红斑狼疮、关节强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，在自身免疫治疗诱导的纤维变性中。

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

当外源性物质引起不希望有的组织裂解中涉及 MP 时，可用 MP 抑制剂治疗。例如，它们作为响尾蛇咬伤解毒药、作为抗发疱剂(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，它们可作为抗寄生虫药(如疟疾)和抗感染剂。例如，人们认为它们可用于治疗或预防病毒感染，包括会引起疱疹的感染、“感冒”(如鼻病毒感染)、脑膜炎、肝炎、HIV 感染和 AIDS。

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

对于某些疾病、病症或失调而言，MP 抑制被认为是较佳的治疗方法。这些疾病、病症或失调包括关节炎(包括骨关节炎和类风湿性关节炎)、癌症(特别是预

防或阻止肿瘤生长和转移)、眼科疾病(特别是角膜溃疡、角膜愈合不良、黄斑变性和翼状胬肉)和齿龈疾病(特别是牙周疾病和齿龈炎)。

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)的治疗，较佳的化合物是广泛抑制金属蛋白酶的化合物。这些化合物以局部给药为佳，更佳是以滴剂或凝胶形式给药。对于(但不限于)齿龈疾病(特别是牙周疾病和齿龈炎)的治疗，较佳的化合物是优先抑制胶原酶的化合物。

V. 组合物

本发明的组合物含有:

(a)安全有效量的本发明化合物；和

(b)药学上可接受的载体。

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

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

式(I)化合物的“安全有效量”是指可有效地抑制动物(较佳的是哺乳动物，更佳的是人)受治疗者的金属蛋白酶活性部位而无过分的不良副作用(如毒性、刺激或变态反应等)的用量，且用本发明的方式使用时，具有合理的利益/风险比。显而易见，具体的“安全有效量”将根据需治疗的具体疾病、患者的身体状况、疗程以及并行治疗(若有的话)的性质、使用的特定剂型、使用的载体、所含式(I)化合物的溶解度和组合物所需的给药方案等因素而变化。

除了主题化合物，本发明的组合物还包含药学上可接受的载体。此处使用的术语“药学上可接受的载体”是指适合给予动物(较佳为哺乳动物，更佳为人)的一种或几种相容的固体或液体填充剂、稀释剂或包囊化物质。此处所用的术语“相容的”是指组合物的组分能与主题化合物掺和、且彼此之间的掺和方式在通常使用的情况下没有大大降低组合物药效的相互作用。当然，药学上可接受的载体必

须有足够高的纯度和足够低的毒性，使其适合给予受治疗动物，较佳的是受治疗的哺乳动物，更佳的是受治疗的人。

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

与主题化合物合用的药学上可接受的载体基本上根据化合物的给药方式加以选择。

如果主题化合物是注射使用的，较佳的药学上可接受的载体是无菌生理盐水，具有与血相容的助悬剂，其 pH 调节至约 7.4。

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

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

本发明组合物可以是适合(例如)口服、直肠给药、局部给药、经鼻、经眼或胃肠外给药的各种形式。根据所需的具体给药途径，可使用本领域熟知的各种药学上可接受的载体。它们包括固体或液体填充剂、稀释剂、助水溶物、表面活性剂和包囊材料。其中可任选地包括基本不影响式(I)化合物抑制活性的药学活性物质。与式(I)化合物一起使用的载体的量足以为给予每单位剂量的式(I)化合物提供实际的物质量。制备用于本发明方法的剂型的技术和组合物在下述文献中有所描述，它们均在此处引作参考: Modern Pharmaceutics, 第 9 和第 10 章 (Banker & Rhodes 编辑, 1979)；Lieberman 等，Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981)；和 Ansel，Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 第 2 版(1976)。

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

适合制备口服给药单位剂型的药学上可接受的载体是本领域熟知的。片剂通常包含常规的药学上相容的佐剂作为惰性稀释剂，如碳酸钙、碳酸钠、甘露醇、乳糖和纤维素；粘合剂，如淀粉、明胶和蔗糖；崩解剂，如淀粉、海藻酸和交联羧甲基纤维素(croscarmelose)；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。为了外观美观，可加入着色剂，如 FD&C 染料。甜味剂和调味剂(如阿司帕坦、糖精、薄荷醇、薄荷及果味剂)对于咀嚼片剂是有用的助剂。胶囊通常包含一种或多种上述固体稀释剂。载体组分根据第二位的考虑，如口味、费用和储藏稳定性来加以选择，它们对于本发明的目的不是关键的，并且可由本领域技术人员容易地选择。

口服组合物还包括液体溶液、乳剂、悬浮剂等。适于制备这些组合物的药学上可接受的载体是本领域熟知的。糖浆剂、酏剂、乳剂和悬浮剂的典型载体组分包括乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、液状蔗糖、山梨醇和水。对于悬浮剂来说，典型的助悬剂包括甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、Avicel® RC-591、黄蓍胶和海藻酸钠；典型的湿润剂包括卵磷脂和聚山梨醇酯 80；典型的防腐剂包括对羟苯甲酸甲酯和苯甲酸钠。口服液体组合物还可包含一种或多种上述甜味剂、调味剂和着色剂。

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

本发明的组合物可任意地包含其它活性药物。

用来全身性给予主题化合物的其它组合物包括舌下剂、颊剂和鼻用剂型。这些组合物通常包含一种或多种水溶性填充剂，如蔗糖、山梨醇和甘露醇；粘合剂，

如阿拉伯胶、微晶纤维素、羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。上述助流剂、润滑剂、甜味剂、着色剂、抗氧剂和调味剂也可包含在内。

本发明组合物还可给对象外用，即，将组合物直接放在或涂在对象的表皮或上皮组织上，或通过“贴剂”经皮给药。此类组合物包括例如洗液、软膏、溶液、凝胶和固体。这些外用组合物宜包含安全有效量(通常至少约为 0.1%，较佳约为 1-5%)的式(I)化合物。适合外用的载体最好作为连续膜留在皮肤上并不会因出汗或浸泡在水中而被除去。载体一般是有机质的并可能将式(I)化合物分散或溶解在其中。载体可包括药学上可接受的软化剂、乳化剂、增稠剂和溶剂等。

VI. 给药方法:

本发明还提供了治疗或预防人或其它动物体内与过量或不合需要的金属蛋白酶活性相关的疾病的方法，方法是给予所述患者安全有效量的式(I)化合物。本文所用的术语“与过量或不合需要的金属蛋白酶活性相关的疾病”是任何以基质蛋白质降解为特征的疾病。本发明的方法可用于治疗或预防上述失调。

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

给予抑制剂的具体剂量以及治疗时间和是局部治疗还是全身治疗之间是相互依赖的。剂量和治疗方案还取决于以下这些因素，例如采用的具体的式(I)化合物、治疗的适应征、式(I)化合物在待抑制金属蛋白酶部位达到最低抑制浓度的能力、对象的个人属性(如体重)、对治疗方案的顺应性、以及任何治疗副作用的存在及其严重程度。

通常，对于成年人(体重约为 70 公斤)来说，全身给药应每日给予约 5-3000 毫克的式(I)化合物，较佳的为 5-1000 毫克，更佳的为 10-100 毫克。应当理解，这些剂量只是作为例子，而每日的给药量可以根据上述因素来调节。

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

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

可用局部给药来全身性给予式(I)化合物，或用来对个体进行局部治疗。打算

局部给药的式(I)化合物的量取决于以下这些因素，例如皮肤敏感程度、待治疗组织的类型和部位、待给药的组合物和载体(如果有的话)、待给药的特定的式(I)化合物、待治疗的特定疾病以及所希望的全身性(与局部不同)效应的程度。

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

对于局部性疾病，宜采用局部给药。例如，为了治疗溃疡的角膜，可以用诸如滴眼剂或气雾剂之类的制剂直接用于受累眼睛。对于角膜的治疗，本发明的化合物也可配制成凝胶剂、滴剂或软膏剂，或可掺入胶原或亲水聚合物的眼罩中。该材料也可作为接触透镜或储库(reservoir)或结膜下制剂插入。为治疗皮肤炎症，化合物可以凝胶剂、糊剂、油膏剂或软膏剂形式进行局部给药和表面给药。为了治疗口疾病，化合物可以凝胶剂、糊剂、漱口液或植入物形式局部施加。治疗模式反映了疾病的性质，对于任何选定的途径，本领域中均有合适的制剂形式。

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

本发明中的一些化合物还能抑制细菌金属蛋白酶。一些细菌的金属蛋白酶可能与抑制剂的立体化学特征没有很大关系，但是却发现各非对映体在灭活哺乳动物蛋白酶的能力上有显著区别。因此，这种作用模式可用于对哺乳动物酶和细菌性酶进行区分。

VII. 实施例-化合物的制备

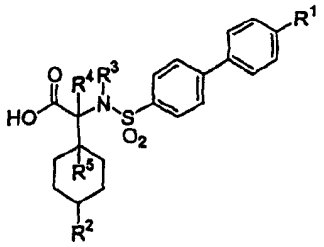
本文采用下列缩写：

MeOH: 甲醇	Et_3N：三乙胺
EtOAc：乙酸乙酯	Et_2O：(二)乙醚
Ph：苯基	boc：叔丁氧羰基
DMF: N,N-二甲基甲酰胺	DME：二甲氧基乙烷
conc. 浓缩的	wrt. ：关于
rt：室温	KOH：氢氧化钾
THF：四氢呋喃	dil：稀释的

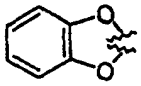
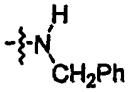
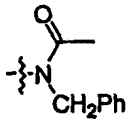
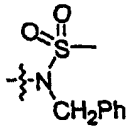
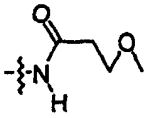
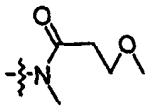
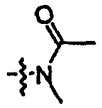
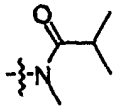
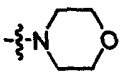
用来描述化合物例子的 R 基团与用于描述式(I)各部分的各个 R 基团无关。就是说，例如，在发明概述部分和详述部分 II 中用来描述式(I)的 R^1 和 R^2 不表示与本部分 VII 中的 R^1 和 R^2 相同。

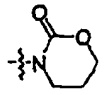
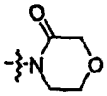
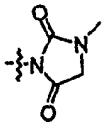
实施例 1-25

下列亚结构和表格显示了根据下文实施例 1-25 描述的步骤制备的化合物的结构。在这些化合物中，式(I)的 A 是环己烷，R^1 是-OH，n=0。



实施例	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
1	-OMe	-OH	-Me	-H	-H
2	-OMe		-Me	-H	-H
3	-Br		-Me	-H	-H
4	-OMe		-Me	-H	-H
5	-OMe		-CH_2-4-Pyr	-H	-H
6	-OMe		-CH_2CH_2OMe	-H	-H
7	-OMe		-CH_2CH_2-*N*-吗啉基	-H	-H

8	-OMe		-Me	-Me	-H
9	-OMe		-Me	-H	-H
10	-OMe		-Me	-H	-SMe
11	-OMe		-Me	-H	-H
12	-OMe		-Me	-H	-H
13	-OMe		-Me	-H	-H
14	-OMe		-Me	-H	-H
15	-OMe		-Me	-H	-H
16	-OMe		-Me	-H	-H
17	-OMe		-Me	-H	-H
18	-OMe		-Me	-H	-H

19	-OMe		-Me	-H	-H
20	-OMe		$-CH_2CH_2OMe$	-H	-H
21	-OMe		-Me	-H	-H
22	-OMe		-Me	-H	-H
23	-OMe		-Me	-H	-H
24	-OMe		-Me	-H	-H
25	-OMe		-Me	-H	-H

实施例 1

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-*N*-甲基-氨基}-(4-羟基环己-1-基)-乙酸

a.(R)-(4-羟基环己-1-基)-氨基乙酸：将起始的 D-4-羟基苯基甘氨酸(10g,59.8mmol)在 10mL50%NaOH 和 25g Raney 镍的存在下置于 180mL 水中。混合物在 80℃下在约 100psi 氢气下增压 3 天，滤过硅藻土，并浓缩到原始体积的约一半。

b．(R)-N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(4-羟基-环己-1-基)-乙酸甲酯：用 100mL 二噁烷和 10mL 三乙胺稀释粗氨基酸 1a 溶液，并用[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰氯(18.6g，65.8mmol)处理。得到的溶液搅拌 12 小时，然后浓缩到原始体积的约一半，并用浓盐酸酸化。用水洗涤得到的白色沉淀，并在滤纸上干燥。将该物质置于 150mL 甲醇中，用 12mL 亚硫酰氯处理，搅拌 16 小时，并浓缩至干。粗物质用 EtOAc 层析纯化，得到所需的白色固态物质。

c．(R)-N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-甲基氨基-(4-羟基-环己-1-

基)-乙酸甲酯：在磺酰胺 1b(1.15g)的二甲基甲酰胺(8mL)溶液中加入无水碳酸钾(0.90g)，然后加入碘甲烷(1.0mL)，室温搅拌反应混合物过夜。减压除去溶剂，用二氯甲烷稀释剩余物，并连续用水、盐水洗涤，然后干燥(Na_2SO_4)。用 RP-HPLC 纯化蒸发溶剂后获得的粗产物，得到所需的无色固态产物。

d. 将酯 1b(245mg，0.56mmol)置于 10mL 甲醇和 1mL 水中，用 300mg KOH 处理。得到的混合物搅拌 16 小时，然后浓缩至干。剩余物在 EtOAc 和 1N HCl 之间分配。用盐水洗涤有机层，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并蒸发。从 EtOAc：己烷中重新结晶固态剩余物，得到白色固态的标题酸。

实施例 2

(R)-N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-甲基氨基-(1,5-二噁-螺[5.5]十一烷-9-基)-乙酸的制备

a. (R)-N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-甲基氨基-(4-氧代环己-1-基)-乙酸甲酯：将起始醇 1c(4.1g，9.73mmol)置于 200mL 丙酮中，滴加 Jones 试剂(2.8mL，8M，25mmol)处理。得到的溶液搅拌 3 小时，然后用 10mL 异丙醇淬灭。得到的浆液用 EtOAc 滤过二氧化硅栓，得到所需的白色固态化合物。

b.(R)-N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-甲基氨基-(1,5-二噁-螺[5.5]十一烷-9-基)-乙酸甲酯：将起始酮 2a(328mg，0.77mmol)置于 25mL 苯中，用 1,3-丙二醇(0.13mL，1.6mmol)在催化性对甲苯磺酸和活化的 4Å 分子筛中处理。混合物回流 16 小时，滤过硅藻土并蒸发。剩余物在快速二氧化硅上，用己烷：EtOAc(1:1)纯化，得到无色油。

c. 如化合物 1d 所述水解酯 2b，得到标题酸。

实施例 3

(R)-N-{[4'-溴-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-甲基氨基-(1,5-二噁-螺[5.5]十一烷-9-基)-乙酸的制备

a. (R)-N-{[4'-溴-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(4-羟基-环己-1-基)-乙酸甲酯：将起始的甘氨酸 1a 如化合物 1b 所述与[4'-溴-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰氯偶联，然后如化合物 1c 所述甲基化。

b. 起始醇 3a 如化合物 2a-c 的反应顺序所述得到标题化合物。

实施例 4

(1,4-二噁-螺[4.5]癸-8-基)-N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-甲基氨基-乙酸的制备

a. N-苄氧基羰基氨基-(1,4-二噁-螺[4.5]癸-8-烯基)-乙酸甲酯

在冷却到 0℃的 1,4-二噁-螺[4.5]癸-8-酮(1.56g)和苄氧基羰基氨基(二甲氧基-磷酰基)-乙酸甲酯(3.31g)的二氯甲烷(20mL)溶液中滴加二氮杂二环十一烷(1.82g)。得到的混合物在室温搅拌 5 天。减压除去溶剂，将混合物溶于 EtOAc。用水，然后是盐水洗涤有机抽提物，干燥(Na_2SO_4)。溶剂蒸发后获得的产物在硅胶上用 3/2 己烷/EtOAc 层析纯化得到所需的白色固态产物。

b)氨基-(1,4-二噁-螺[4.5]癸-8-基)-乙酸甲酯。将起始的保护的胺 4a(1.81g)溶于甲醇(20mL)，加入 10%钯碳(200mg)。用氢气吹洗烧瓶，反应物在室温搅拌 12 小时。将反应物滤过硅藻土栓，减压蒸发溶剂，得到所需的产物，在下一步中不经进一步纯化使用。

c)(1,4-二噁-螺[4.5]癸-8-基)-N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-乙酸甲酯：在起始的胺 4b(572mg)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入三乙胺(0.5mL)，然后加入 4'-甲氧基-联苯基-4-磺酰氯(850mg)。反应混合物在室温下搅拌过夜，依次用 1N 盐酸，水，5%碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，然后干燥(Na_2SO_4)。蒸发溶剂后获得的粗产物在硅胶上用 3/2 己烷/EtOAc 层析纯化，得到所需的无色固态产物。

d)(1,4-二噁-螺[4.5]癸-8-基)-N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-甲基氨基-乙酸甲酯：

起始的磺酰胺 4c 如化合物 2c 所述甲基化。

e)在酯 4c(390mg，080mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中加入 50%氢氧化钠(1.0ml)，室温搅拌反应混合物过夜。减压浓缩反应混合物，用 EtOAc 稀释，并连续用 1N Hcl、水、盐水洗涤，然后干燥(Na_2SO_4)。蒸发溶剂后获得的粗产物从甲醇/水结晶纯化，得到白色固态标题化合物。

实施例 5

(1,4-二噁-螺[4.5]癸-8-基)-N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-(吡啶-4-基-甲基)-氨基-乙酸的制备

a) (1,4-二噁-螺[4.5]癸-8-基)-N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-(吡啶-4-基-甲基)-氨基乙酸甲酯：起始磺酰胺 4c 与吡啶-4-基甲基溴如化合物 2c 所述偶联。

b)将起始的酯 5a(382mg，0.68mmol)置于 10mL 甲醇：水(10:1)中，用 600mg KOH 处理，搅拌 3 天并蒸发至干。剩余物在 EtOAc 和 1N HCl 之间分配。固体在两层的界面之间形成，将 EtOAc 部分滤过 Büchner 漏斗，得到白色固态的标题酸。

实施例 6

(1,4-二噁-螺[4.5]癸-8-基)-N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-(2-甲氧基乙基)-氨基-乙酸的制备：

将起始的磺酰胺 4c 与 2-甲氧基乙基溴如化合物 2c 所述偶联，然后如化合物 4e 所述水解，获得白色固态标题酸。

实施例 7

(1,4-二噁-螺[4.5]癸-8-基)-N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-(N-吗啉代乙基)-氨基-乙酸的制备：

将起始的磺酰胺 4c 与 N-吗啉代乙基溴如化合物 2c 所述偶联，然后如化合物 5b 所述水解，获得白色固态标题酸。

实施例 8

2-(1,4-二噁-螺[4.5]癸-8-基)-2N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-甲基氨基-丙酸的制备：

a．2-(1,4-二噁-螺[4.5]癸-8-基)-2N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-丙酸甲酯的制备：将磺酰胺 4c(4.8g，10.1mmol)置于 25mL THF 中，冷却到-78℃，通过套管滴加二异丙基氨基锂(20mL，1.26M 的 THF 溶液，25.2mmol)处理。得到的溶液在-78℃搅拌 30 分钟，然后温至-10℃10 分钟，重新冷冻到-78℃。加入碘甲烷(5.0mL，77.3mmol)，搅拌得到的溶液 1 小时，然后在 15 分钟温至-10℃，并用饱和 NH_4Cl 淬灭。然后该混合物在水和 EtOAc 之间分配。用盐水洗涤合并的有机层，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并蒸发。粗产物用己烷：EtOAc 层析纯化得到所需的材料。

b．2-(1,4-二噁-螺[4.5]癸-8-基)-2N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-甲基氨基-丙酸甲酯：在磺酰胺 8a(1.38g)的二甲基甲酰胺(8mL)溶液中加入无水碳酸钾(1.0g)，然后加入碘甲烷(1.5mL)，加热反应混合物至 60℃16 小时。减压除去溶剂，用二氯甲烷稀释剩余物，用水、盐水连续洗涤，然后干燥(Na_2SO_4)。蒸发溶剂后获得的粗产物用 RP-HPLC 纯化，获得所需的无色固态产物。

c．将起始酯 8b(904mg，1.8mmol)在碘化锂的存在下置于 10mL 吡啶(2.0g，15mmol)中，回流 6 小时。然后在 EtOAc 中稀释混合物，用 1N HCl 洗涤 3 次，用盐水洗涤 1 次，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并蒸发得到粗固体，从己烷：EtOAc 重结晶。

实施例 9

[螺-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,1'-环己-4'-基)]-N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-甲基氨基-乙酸的制备

起始酮 2a 与 1,2-羟苯如化合物 2b 所述缩合，然后如化合物 1d 所述水解。

实施例 10

(7-甲基硫代-1,4-二噁螺[4.5]癸-7-基)-N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-甲基氨基-乙酸的制备

a. N-甲酰基- -(1,4-二噁螺[4.5]癸-7-基)-甘氨酸乙酯：将氢化钠(4.07g,60%,101mmol)的 THF(100ml)悬液冷却到 0℃。另两个漏斗分别装有异氰基乙酸乙酯(10.0g，88.4mmol)的 THF(10mL)溶液，和 1,4-二噁螺[4.5]癸-8-酮(13.8g，88.4mmol)的 THF(10mL)溶液。溶液用 30 分钟滴加到反应混合物中。然后使得到的混合物温至室温，搅拌过夜。加入饱和氯化铵溶液淬灭反应混合物。分离层，用 EtOAc(3×100mL)洗涤水层。用盐水(200mL)洗涤合并的有机层，干燥($MgSO_4$)，然后减压浓缩成油。在混合物中加入乙酸乙酯(40mL)，然后是己烷，直到混合物变混浊。得到的溶液冷却到 0℃，所需产物从溶液中结晶出来。

b. N-甲酰基-氨基-(7-甲基硫代-1,4-二噁螺[4.5]癸-8-基)-乙酸乙酯：室温搅拌甘氨酸酯 10a(1.25g，4.74mmol)的甲醇(25mL)溶液，加入硫代甲氧化钠(0.66g，9.5mmol，2 当量)。得到的混合物室温搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应。得到的混合物用二氯甲烷(3×100mL)萃取。用 $MgSO_4$ 干燥有机抽提物，减压浓缩成油。产物在硅胶上(7/3 EtOAc/己烷作为洗脱液)层析纯化，获得所需的澄清无色油状产物。

c. 氨基-(7-甲基硫代-1,4-二噁螺[4.5]癸-7-基)-乙酸：在 4N HCl(50ml)中搅拌甲酸酯 10b(0.75g，2.44mmol)，回流加热过夜。然后将反应混合物冷却到室温，减压除去溶剂，得到所需的白色固态产物。

d. 室温搅拌氨基酸、盐酸盐 10c(485mg，1.61mmol)的 THF(10mL)和水(5mL)的溶液，然后加入碳酸氢钠(406mg，4.83mmol)的 5mL 水溶液，然后加入对甲氧基联苯基磺酰氯(683mg，2.41mmol，1.5 当量)。室温搅拌得到的混合物过夜。用 EtOAc 和水稀释混合物，用 1N HCl 酸化，用额外的 EtOAc 萃取水层。用盐水漂洗有机抽提物，干燥($MgSO_4$)，然后减压浓缩成固态剩余物。用制备级 HPLC 纯化剩余物，得到无色固态产物。

实施例 11

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[4-(N-苄基氨基)-环己-1-基]-乙酸的制备

a. N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-甲基氨基-[4-氧代-环己-1-基]-乙酸甲酯：将螺缩酮 4d(10g，21.0mmol)置于 150mL THF 中，用 150mL 1N HCl

处理。得到的混合物在室温下搅拌 18 小时，然后用 500mL EtOAc 稀释。反萃取水相，用盐水洗涤合并的有机层，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并蒸发得到固体，用己烷：EtOAc(1:1)在快速二氧化硅上纯化，得到固体。

b．N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-甲基氨基-[4-(N-苄基氨基)-环己-1-基]-乙酸甲酯：将酮 11a(3.0g，6.9mmol)置于 15mL 甲醇中，用 HOAc/NaOAc 缓冲，并用苄胺(0.7mL，6.4mmol)和 $NaCNBH_3$(436mg,6.96mmol)处理。得到的溶液搅拌 16 小时，然后在 5% Na_2CO_3 和 EtOAc 之间分配。用盐水洗涤有机层，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并蒸发。剩余物在快速二氧化硅上用 EtOAc 纯化，得到作为 2:1 非对映体混合物的所需的化合物。

c. 起始酯 11b(300mg，0.56mmol)置于 10mL 甲醇：水(10:1)中，用 KOH(600mg，10.4mmol)处理，搅拌两天，蒸发并在 EtOAc 和 1N HCl 之间分配。在界面形成白色固体，过滤并真空干燥，得到白色固态的标题酸。

实施例 12

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[4-(N-苄基-N-乙酰氨基)-环己-1-基]-乙酸的制备

a．N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[4-(N-苄基-N-乙酰氨基)-环己-1-基]-乙酸甲酯：起始的苄胺 11b(330mg，0.62mmol)在 2mL Et_3N 存在下置于 10mL CH_2Cl_2 中，用乙酰氯(0.055mL，0.85mmol)处理，并搅拌得到的溶液 3 小时，在 1N HCl 和 EtOAc 之间分配。用盐水洗涤有机层，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并蒸发得到固体，在快速二氧化硅上用己烷：EtOAc 纯化获得白色固体。

b．如化合物 4e 所述水解酯 12a。

实施例 13

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[4-(N-苄基-N-甲磺酰基氨基)-环己-1-基]-乙酸的制备

起始苄胺 11b 与甲磺酰氯偶联，然后如化合物 12a-b 所述水解。

实施例 14

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-(4-N-甲氧基甲基乙酰基氨基-环己-1-基]-乙酸的制备

a．N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-(4-N-氨基-环己-1-基]-乙酸：将起始的苄胺 11b(3.34g，6.2mmol)在 200mg10%氢氧化钯-炭的存在下，置于 50mL 甲醇中，在 43psi 氢下振摇 16 小时。然后用氮气吹洗混合物，滤过硅藻土板，蒸发获得固体，不经纯化使用。

b．起始的胺 14a 与 3-甲氧基丙酰氯偶联，并如化合物 12a-b 所述水解。

实施例 15

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-(4-N-甲氧基甲基乙酰基-N-甲基氨基-环己-1-基]-乙酸的制备

a．N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-(4-N-甲基氨基-环己-1-基]-乙酸甲酯：将酮 11a 与甲基胺如化合物 11b 所述缩合。

b．将甲基胺 15a 与 3-甲氧基丙酰氯偶联，并如化合物 12a-b 水解。

实施例 16

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基氨基}-(4-N-乙酰基-N-甲基氨基-环己-1-基]-乙酸的制备

乙酰化甲基胺 15a，并如化合物 12a-b 所述水解，得到标题酸。

实施例 17

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-(4-N-二甲基乙酰基-N-甲基-氨基环己-1-基)-乙酸的制备

乙酰化甲基胺 15a，并如化合物 12a-b 所述水解，得到标题酸。

实施例 18

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-(4-(吗啉-4N-基)-环己-1-基]-乙酸的制备

a．N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-(4-(吗啉-4N-基)-环己-1-基]-乙酸甲酯：将游离胺 14a(534mg,1.17mmol)在 1mL Et_3N 存在下置于 5mL 二甲基甲酰胺中，用溴乙醚(0.2mL，1.6mmol)处理，加热到 60℃16 小时。然后用 EtOAc 稀释得到的溶液，用 5% Na_2CO_3 洗涤三次，用盐水洗涤 1 次，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并蒸发。剩余物在快速硅胶上用 EtOAc：MeOH(10:0-10:1)纯化，得到固体。

b.将吗啉 15a(317mg,0.61mmol)置于 3mL MeOH:THF(1:1),用 5 滴 50%NaOH 处理，搅拌 3 小时并浓缩至干。剩余物置于水中，用水然后用水：CH_3CN(1:1)滤过反向二氧化硅栓。蒸发水：CH_3CN 组分至干，得到白色固态的标题酸。

实施例 19

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[4-(2-氧代吡咯烷-1N-基)-环己-1-基]-乙酸的制备

a．N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[4-(2-氧代吡咯烷-1N-基)-环己-1-基]-乙酸甲酯：将游离胺 14a(748mg，1.67mmol)在 2mL Et_3N 存在

下置于 10mL 二甲基甲酰胺中，用 4-溴丁基氯(0.35mL，3.0mmol)处理，60℃加热 16 小时。然后用 EtOAc 稀释得到的溶液，用 1N HCl 和盐水洗涤，并用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并蒸发。得到的剩余物在快速硅胶上用己烷：EtOAc(1:1-1:9)纯化，得到固体。

b．如化合物 4d 所述水解内酰胺 19a，得到作为白色固体的标题酸。

实施例 20

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-(2-甲氧基乙基)-氨基}-[4-(2-氧代吡咯烷-1N-基)-环己-1-基]-乙酸的制备

螺缩酮 6a 如化合物 19b 所述制备成标题酸。

实施例 21

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[4-噁唑烷-2-酮-3N-基)-环己-1-基]-乙酸的制备

a．N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[(2-羟基乙基)-氨基环己-1-基]-乙酸甲酯：酮 11a 与乙醇胺如化合物 11b 所述缩合。

b．N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[4-噁唑烷-2-酮-3N-基)-环己-1-基]-乙酸甲酯：将羟胺 21a(800mg，1.6mmol)在 1.5mL Et_3N 存在下置于 10mL 甲苯中，用羰基二咪唑(325mg，2.0mmol)处理，室温搅拌 16 小时。然后将混合物吸收到 EtOAc 中，用 1N HCl 洗涤，用盐水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并蒸发。然后用 EtOAc 将混合物层析通过快速二氧化硅，得到所需的白色物质，作为可分离的异构体的混合物。

c．如对于化合物 4d 所述水解酯 21b，得到作为白色固态的标题化合物。

实施例 22

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[4-([1,3]-噁嗪-2-酮-3N-基)-环己-1-基]-乙酸的制备

酮 11a 与 3-丙醇胺如化合物 11b 所述缩合，然后如化合物 21b-c 所述制备成标题酸。

实施例 23

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[4-(2-氧代吗啉-1N-基)-环己-1-基]-乙酸的制备

胺醇 21a 与溴乙酰氯如化合物 19a 所述偶联和闭环。然后如化合物 4d 所述水解成标题酸。

实施例 24

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[4-(3N-甲基-乙内酰脲-1N-基)-环己-1-基]-乙酸的制备

a．N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[4-(N-boc-N-甲基氨基-乙酰基)-氨基环己-1-基]-乙酸甲酯：将胺 14a(1.3mg，3.0mmol)在 N-boc-肌氨酸(0.95g，5.0mmol)和 50mg 4-二甲基氨基吡啶存在下置于 5mL CH_2Cl_2：二噁烷(1:1)中，用二环己基碳二亚胺(1.24g，5.0mmol)处理。搅拌得到的溶液 16 小时，用 EtOAc 稀释，用稀 $NaHCO_3$ 洗涤，用盐水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并蒸发。粗物质在快速二氧化硅上用 EtOAc 层析，得到所需的物质。

b N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[4-(3N-甲基-乙内酰脲-1N-基)-环己-1-基]-乙酸甲酯：将胺 24a(1.2g，1.9mmol)置于 20mL CH_2Cl_2 中，用 3mL 三氟乙酸处理。得到溶液搅拌 2 小时，蒸发至干。剩余物在 3mL 的 Et_3N 存在下置于 20mL CH_2Cl_2 中，用羰基二咪唑(827mg，5.1mmol)处理。得到的溶液在室温下搅拌 16 小时，然后用 EtOAc 稀释，用 1N HCl 洗涤，用盐水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并蒸发。在快速二氧化硅上用 EtOAc 层析剩余物，得到所需物质。

c．如化合物 4d 所述水解乙内酰脲 24b，得到白色固态标题化合物。

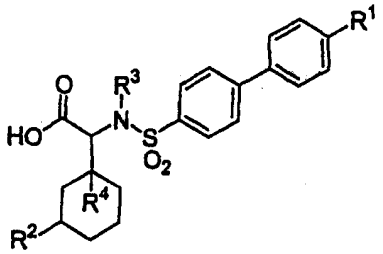
实施例 25

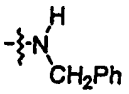
N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[4-(　-磺内酰胺-1N-基)-环己-1-基]-乙酸

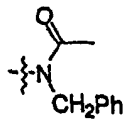
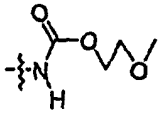
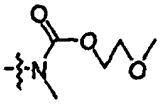
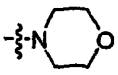
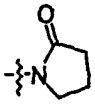
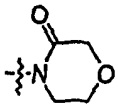
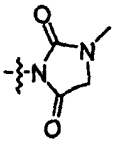
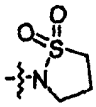
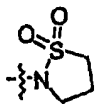
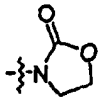
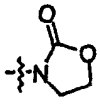
起始胺 11a 与 3-溴丙磺酰氯如化合物 19a 所述偶联，然后如化合物 4d 所述水解。

实施例 26-44

下列结构和表格显示了根据下文实施例 26-44 的描述制备的化合物的结构。在这些实施例中，根据式(I)，A 是环己烷，R^1 是-OH，n=0。



实施例	R^1	R^2	R^3	R^4
26	-OMe	-OH	-Me	-H
27	-OMe		-Me	-H
28	-Br		-Me	-H
29	-OMe		$-CH_2Ph$	-H
30	-OMe		-Me	-Me
31	-OMe		$-CH_2Ph$	-Me
32	-OMe	$-OCH_2Ph$	-Me	-H
33	-OMe		-Me	-H

34	-OMe		-Me	-H
35	-OMe		-Me	-H
36	-OMe		-Me	-H
37	-OMe		-Me	-H
38	-OMe		-Me	-H
39	-OMe		-Me	-H
40	-OMe		-Me	-H
41	-OMe		-Me	-H
42	-OMe		-Me	-Me
43	-OMe		-Me	-H
44	-OMe		-Me	-Me

实施例 26

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-甲基氨基- (3-羟基-环己-1-基)-乙

酸的制备

a. 甘氨酸甲酯二苯甲酮：将起始的甘氨酸甲酯盐酸盐(20.2g，161mmol)在 N_2 下，室温下置于 250mL CH_2Cl_2 中，用二苯甲酮亚胺(29.2g，161mmol)处理。得到的不均匀混合物剧烈搅拌过夜，然后滤过烧结玻璃，除去铵盐。滤液蒸发至干，得到所需的黄色油状产物，在 0℃结晶。不需要进一步纯化。这类转化还可以不对称进行(Tetrahedron Letters，1998，39，5347-5350，和其中的参考文献)，来得到 1a 纯对映体形式的各对映体。

b. (3-氧代环己-1-基)-甘氨酸甲酯二苯甲酮：在二异丙基胺(13.1g，130mmol)的 150mL THF 的搅拌好的溶液中在-78℃，N_2 下加入正丁基锂(12.4ml，10M 己烷)。溶液搅拌 45 分钟，然后滴加甘氨酸甲酯二苯甲酮 26a(30.0g，118mmol)的 100mL THF 溶液。45 分钟后，滴加环己酮(11.3g，180mmol)，再搅拌 3 小时。-78℃用水淬灭反应，温至室温。再用水稀释溶液，用 CH_2Cl_2 萃取(3x)。用盐水洗涤合并的有机抽提物，用 $MgSO_4$ 干燥，蒸发至干，得到粗产物，一种粘性的橙色油。用 10%-20% EtOAc:己烷快速层析纯化得到作为非对映体混合物的所需纯产物。

c. N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(3-氧代-环己-1-基)-乙酸甲酯：根据文献方法(Tetrahedron Letters 1997, 38(49)，8595-8598)，使(3-氧代环己-1-基)-甘氨酸甲酯二苯甲酮 26b(6.04g，17.3mmol)与柠檬酸(20mL，15%wt/vol 水溶液反应)的 THF(40mL)溶液在室温下反应 5 小时。然后用 Et_2O (2x)萃取溶液，除去副产物二苯甲酮和任何剩余的起始物质。用 H_2O(30mL)稀释剩余的水溶液，粗柠檬酸铵不经进一步纯化使用。在该溶液中分部加入 $NaHCO_3$(约 20g，过量)，溶液完全中和后，保持 $NaHCO_3$ 过量，用二噁烷(50mL)稀释溶液，加入[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰氯(9.78g，34.6mmol)。然后在室温下剧烈搅拌浆液过夜。然后用 H_2O(500mL)稀释溶液，用 CH_2Cl_2(3x)萃取。用盐水洗涤合并的有机抽提物，用 $MgSO_4$ 干燥，蒸发至干得到白色泡沫状粗产物。用 25%-75%EtOAc 快速层析纯化，得到作为不可分离的顺式和反式非对映体的混合物的所需产物。

d. N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-甲基氨基-(3-氧代-环己-1-基)-乙酸甲酯：磺酰胺 26c 如化合物 1c 所述甲基化，得到白色固态的标题化合物。

e. N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(3-羟基-环己-1-基)-乙酸甲酯：在搅拌好的酮 26d(500mg，1.14mmol)的 MeOH：CH_2Cl_2(3:1，10mL)溶液中，在 0℃，N_2 下加入 $NaBH_4$(526mg，4.6mmol)。1 小时后，用水(30mL)稀释溶液，并用 EtOAc(3x)萃取。用盐水洗涤有机提取物，用 $MgSO_4$ 干燥并蒸发至干，得到白色固态的粗非对映体混合物，不需要进一步纯化。

f. 如化合物 1d 所述水解甲酯 26e。

实施例 27

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-甲基氨基-(1,5-二噁-螺[5.5]十一烷-7-基)-乙酸的制备

a. N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-甲基氨基-(1,5-二噁-螺[5.5]十一烷-7-基)-乙酸甲酯：酮 26d 如化合物 2b 所述与 1,3-丙二醇反应。

b. 甲酯 26a 如化合物 4e 所述水解，得到标题酸。

实施例 28

N-{[4'-溴-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-甲基氨基-(1,5-二噁-螺[5.5]十一烷-7-基)-乙酸的制备

a. N-{[4'-溴-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(3-氧代环己-1-基)-乙酸甲酯：二苯甲酮亚胺 26b 如化合物 26c 所述水解得到中间物柠檬酸铵，其如化合物 24c 所述与[4'-溴-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰氯偶联。

b. 酮 28a 如化合物 26b-f 所述得到标题酸。

实施例 29

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-苄基氨基-(1,5-二噁-螺[5.5]十一烷-7-基)-乙酸的制备

酮 26c 如化合物 1c 水解，然后如化合物 e-f 所述得到标题酸。

实施例 30

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-甲基氨基-(7-甲基-1,5-二噁-螺[5.5]十一烷-7-基)-乙酸的制备

a. (1-甲基-3-氧代环己-1-基)-甘氨酸甲酯二苯甲酮：亚胺 26a 与 3-甲基-环己-2-烯-1-酮如化合物 26b 所述偶联。

b. N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(1-甲基-3-氧代-环己-1-基)-乙酸甲酯：亚胺 30a 如化合物 26c 所述水解并与[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰氯偶联。

c. N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(1-甲基-3-氧代-环己-1-基)-乙酸甲酯：酮 30b 如化合物 26d 所述甲基化。

d. 酮 30c 如化合物 27a-b 所述得到标题酸。

实施例 31

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-苄基氨基-(7-甲基 1,5-二噁-螺[5.5]十一烷-7-基)-乙酸的制备

酮 30b 如化合物 26d 所述苄基化，并如化合物 27a-b 所述得到标题酸。

实施例 32

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-甲基氨基-(3-苄氧基环己-1-基)-乙酸的制备

a. N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-氨基-(3-苄氧基环己-1-基)-乙酸甲酯：醇 26e(203mg,0.47mmol)置于 15mL DMF 中，用氢化钠(21mg，0.51mmol，60%分散在矿物油中)处理。得到的混合物搅拌 40 分钟，然后加入苄基溴(0.98mL，1.4mmol)。混合物搅拌 3 小时，然后用 75mL 水稀释，用醚萃取。合并的醚层然后用盐水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并蒸发。用己烷：EtOAc(2:1-1:2)快速二氧化硅纯化粗物质，得到所需物质的两种非对映体。

b. 如化合物 1d 所述水解酯 32a 获得标题酸。

实施例 33

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[3-(N-苄基氨基)-环己-1-基]-乙酸的制备

a. N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[3-(N-苄基氨基)-环己-1-基]-乙酸甲酯：酮 26d 如化合物 11b 所述与苄胺偶联。

b. 酯 32a 如化合物 11c 所述水解。

实施例 34

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[3-(N-苄基-N-乙酰基氨基)-环己-1-基]-乙酸的制备

苄胺 33a 如化合物 12a-b 乙酰化并水解。

实施例 35

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-(3-N-(2-甲氧基乙氧基羰基)-氨基-环己-1-基)-乙酸的制备

a. N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-(3 氨基-环己-1-基)-乙酸甲酯；起始苄胺 33a 如化合物 14a 所述氢化，得到白色固体。

b. N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-(3-N-(2-甲氧基乙氧基羰基)-氨基-环己-1-基)-乙酸甲酯：起始胺 35a 与氯甲酸 2-甲氧基乙醚如化合物 14b 所述偶联，得到白色固体。

c. 酯 35b 如化合物 4e 所述水解。

实施例 36

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-(3-N-甲基-N-(2-甲氧

基乙氧基羰基)-氨基-环己-1-基)-乙酸的制备

游离胺 35a 如化合物 15a-b 所述得到标题酸。

实施例 37

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[3-(吗啉-4N-基)-环己-1-基]-乙酸的制备

游离胺 35a 如化合物 18a-b 所述得到标题酸。

实施例 38

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[3-(2-氧代吡咯烷-1N-基)-环己-1-基)-乙酸的制备

游离胺 35a 如化合物 19a-b 所述得到标题酸。

实施例 39

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[3-(2-氧代吗啉-1N-基)-环己-1-基)-乙酸的制备

游离胺 35a 如化合物 23 所述得到标题酸。

实施例 40

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[3-(3N-甲基-乙内酰脲-1N-基)-环己-1-基)-乙酸的制备

游离胺 35a 如化合物 24a-b 所述得到标题酸。

实施例 41

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[3-(-磺内酰胺-1N-基)-环己-1-基)-乙酸的制备

游离胺 35a 如化合物 25 所述得到标题酸。

实施例 42

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[3-(-磺内酰胺-1N-基)-环己-1-基]-乙酸的制备

a. N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-甲基氨基-[1-甲基-3-(N-苄基-氨基)-环己-1-基]-乙酸甲酯：酮 30c 与苄胺如化合物 11b 所述偶联。

b. N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-(1-甲基-3-氨基-环己-1-基)-乙酸甲酯：起始苄胺 42a 如化合物 14a 所述氢化，得到白色固体。

c. 游离胺 42b 如化合物 25 所述得到标题酸。

实施例 43

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[3-(噁唑烷-2-酮-3N-

基)-环己-1-基]-乙酸的制备

酮 26d 如化合物 21a-c 所述得到标题酸。

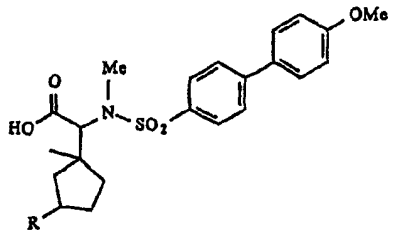
实施例 44

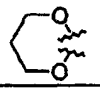
N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基-N-甲基氨基}-[1-甲基-3-(噁唑烷-2-酮-3N-基)-环己-1-基]-乙酸的制备

酮 30c 如化合物 21a-c 所述得到标题酸。

实施例 45 和 46

下列结构和表格显示了根据下文实施例 45 和 46 的描述制备的化合物的结构。在这些实施例中，式(I)的 A 是环戊烷，R^1 是-OH，n=0。



实施例	R
45	
46	

实施例 45

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-甲基氨基-(7-甲基-1,5-二噁-螺[5.4]癸-7-基)-乙酸的制备

a. (1-甲基-3-氧环戊-1-基)-甘氨酸甲酯二苯甲酮：亚胺 26a 与 3-甲基-环戊-2-烯-1-酮如化合物 26b 所述偶联。

b. 酮 45a 如化合物 27a-b 所述得到标题酸。

实施例 46

N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-甲基氨基-(7-甲基-1,4-二噁-螺[4.4]壬-7-基)-乙酸的制备

a. N-{[4'-甲氧基-(1,1'-联苯基)-4-基]-磺酰基}-N-甲基氨基-(7-甲基-1,4-二噁-螺[4.4]壬-7-基)-乙酸甲酯：酮 45a 与 1,2-乙二醇如化合物 27a 所述偶联，得到白色固体。

b. 酯 46a 如化合物 1d 所述水解得到标题酸。

VIII.实施例-组合物和使用方法

本发明的化合物用于制备组合物，用于治疗与不良 MP 活性有关的疾病。下列组合物和方法实施例不限制本发明，而是对熟练技术人员提供制备和使用本发明的化合物、组合物和方法的指导。在每一种情况下，本发明内的其它组合物可代替下面所示的化合物例子，提供基本上类似的结果。熟练技术人员将理解实施例提供了指导，而且可以根据治疗的病况和病人变化。

使用了下列缩写：

EDTA：乙二胺四乙酸

SDA：合成的变性乙醇

USP：美国药典

实施例 A

根据本发明制备了一种用于口腔给药的片剂组合物，含有：

组分	量
实施例 1 的化合物	15 毫克
乳糖	120 毫克
玉米淀粉	70 毫克
滑石	4 毫克
Magnesium Stuart	1 毫克

用本发明的方法治疗重 60 公斤(132lbs)、患有类风湿性关节炎的女性病人。特别是，对所述病人实施 2 年的口腔给药，一日三片。

在治疗期终点，检测病人，发现炎症减少，活动能力改善，而且没有伴随的疼痛。

实施例 B

根据本发明制备了一种用于口腔给药的胶囊，含有：

组分	量(%w/w)
实施例 5 的化合物	15%
聚乙二醇	85%

用本发明的方法治疗重 90 公斤(198lbs)、患有骨关节炎的男性病人。特别是，对所述病人实施 5 年每日口腔施用上述含有 70 毫克实施例 3 化合物的胶囊。

在治疗期终点，用 X 光、关节镜检和/或 MRI 检测病人，发现关节软骨没有进一步发生糜烂/纤维化。

实施例 C

根据本发明制备了一种局部给药用的基于盐水的组合物，含有：

组分	量(%w/w)
实施例 10 的化合物	5%
聚乙烯醇	15%
盐水	80%

对患有深度角膜擦伤的病人双眼每日施加一滴组合物两次。加速愈合，而且没有视觉后遗症。

实施例 D

根据本发明制备了一种用于局部给药的外用组合物，含有：

组分	组成(%w/v)
实施例 21 的化合物	0.20
氯苄烷铵	0.02
硫柳汞	0.002
d-山梨糖醇	5.00
甘氨酸	0.35
芳香剂	0.075
纯净水	余量
总计=	100.00

对患有化学烧伤的病人在每次换药(1 日 2 次)时涂用该组合物。疤痕基本消失。

实施例 E

根据本发明制备了一种吸入气溶胶组合物，含有：

组分	组成(%w/v)
实施例 19 的化合物	5.0
酒精	33.0
抗坏血酸	0.1
薄荷醇	0.1
糖精钠	0.2
推进剂(F12、F114)	余量
总计=	100.00

在吸气时将 0.01 毫升组合物通过泵促动器喷洒到哮喘患者口中。哮喘症状消失。

实施例 F

根据本发明制备了一种外用的眼炎组合物，含有：

组分	组成(%w/v)
实施例 34 的化合物	0.10
氯苄烷铵	0.01
EDTA	0.05
羟乙基纤维素(NATROSOL M)	0.50
焦亚硫酸钠	0.10
氯化钠(0.9%)	余量
总计=	100.0

用本发明的方法治疗重 90 公斤(198lbs)、患有角膜溃疡的男性病人。特别是，对所述病人患病的眼睛每日两次施用上述含有 10 毫克实施例 16 的化合物的盐溶液为时 2 个月。

实施例 G

制备了一种胃肠外给药的组合物，含有：

组分	量
实施例 2 的化合物	100 毫克/毫升载体
载体：	
柠檬酸钠缓冲液，含有(载体的重量百分数)	
卵磷脂	0.48%
羧甲基纤维素	0.53
聚维酮	0.50
对羟苯甲酸甲酯	0.11
对羟苯甲酸丙酯	0.011

混合上述成分，形成悬液。通过注射，对患有转移前的肿瘤的病人施用约 2.0 毫升悬液。注射位点与肿瘤并列。每日重复该剂量两次，约 30 日。30 日后，疾病症状减退，逐渐减少剂量来保养病人。

实施例 H

制备了一种漱口组合物：

组分	%w/v
实施例 41 的化合物	3.0
SDA 40 醇	8.0

调味剂	0.08
乳化剂	0.08
氟化钠	0.05
甘油	10.0
甜味剂	0.02
苯甲酸	0.05
氢氧化钠	0.20
染料	0.04
水	平衡到 100%

具有齿龈疾病的病人每日三次使用 1 毫升漱口组合物，以防止进一步口腔溃变。

实施例 I

制备了一种锭剂组合物：

组分	%w/v
实施例 37 的化合物	0.01
山梨糖醇	17.50
甘露醇	17.50
淀粉	13.60
甜味剂	1.20
调味剂	11.70
色素	0.10
玉米糖浆	平衡到 100%

病人用该锭剂防止上颌骨中植入物松动。

实施例 J

口香糖组合物

组分	%w/v
实施例 6 的化合物	0.03
山梨糖醇结晶	38.44
Paloja-T 胶基料	20.0
山梨糖醇(70%水溶液)	22.0
甘露醇	10.0
甘油	7.56

调味剂	1.0

病人嚼该口香糖防止蛀牙。

实施例 K

组分	%w/v
实施例 27 的化合物	4.0
USP 水	50.656
对羟苯甲酸甲酯	0.05
对羟苯甲酸丙酯	0.01
黄原胶	0.12
瓜尔豆胶	0.09
碳酸钙	12.38
防沫剂	1.27
蔗糖	15.0
山梨糖醇	11.0
甘油	5.0
苯甲醇	0.2
柠檬酸	0.15
冷却剂	0.00888
调味剂	0.0645
色素	0.0014

首先混合 80 公斤甘油和全部苯甲醇，加热到 65℃，然后缓慢加入并混合对羟苯甲酸甲酯、对羟苯甲酸丙酯、水、黄原胶和瓜尔豆胶，制备组合物。用 Silverson 串联混合器混合这些成分约 12 分钟。然后以下列顺序加入下列成分：剩余的甘油、山梨糖醇、防沫剂 C、碳酸钙、柠檬酸和蔗糖。分别混合调味剂和冷却剂，然后缓慢加到其它成分中。混合混合物约 40 分钟。病人服用制剂防止结肠炎发作。

实施例 L

对已确定易患骨关节炎的肥胖女病人施用实施例 B 所述的胶囊，以防止骨关节炎症状。具体是，每日对病人施用一次胶囊。

用 X 光、关节镜检和/或 MRI 检测病人，发现关节软骨没有明显的糜烂/纤维化进展。

实施例 M

对重 90 公斤(198 磅)、患有运动损伤的男病人施用实施例 B 所述的胶囊，以

防止骨关节炎症状。具体说，每日对该病人施用一次胶囊。

用 X 光、关节镜检和/或 MRI 检测病人，发现关节软骨没有明显的糜烂/纤维化进展。

本文所述的所有参考文献在此引入以供参考。

虽然已描述了本发明具体的实施例，但是对于本领域技术人员来说明显的是可在不违背本发明的精神和范围下对本发明进行各种改变和修改。所有这些本发明范围内的修改应包括在所附权利要求中。