



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94193029.7

[51]Int.Cl⁶

A61K 31/795

[43]公开日 1996 年 8 月 14 日

[22]申请日 94.7.11

[30]优先权

[32]93.8.12 [33]US[31]08/105,557

[86]国际申请 PCT/US94/07696 94.7.11

[87]国际公布 WO95/05185 英 95.2.23

[85]进入国家阶段日期 96.2.9

[71]申请人 默里尔药物公司

地址 美国俄亥俄

[72]发明人 M·J·贾纳斯

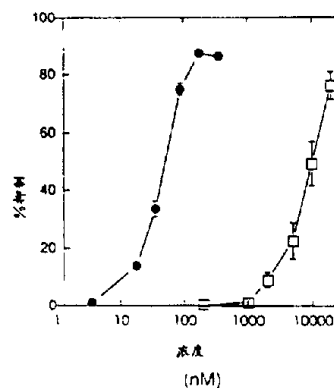
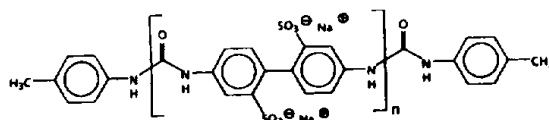
[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 张元忠

权利要求书 4 页 说明书 12 页 附图页数 8 页

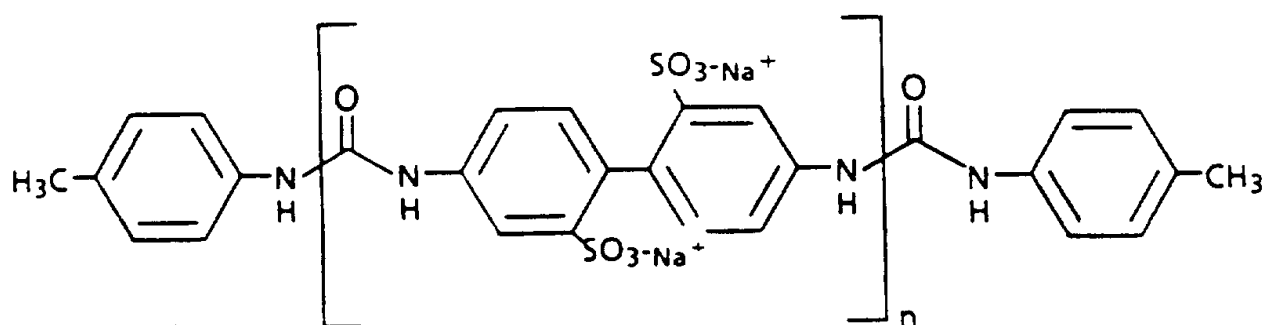
[54]发明名称 预防中性粒细胞介导的结缔组织损伤的
方法

[57]摘要

通式 (I) 的低聚物表明可有效地防止结缔组织
损伤。

权 利 要 求 书

1. 一种通过给予患者治疗有效量的下列通式的化合物及其药用盐而控制结缔组织降解的方法:



其中, n 是 5 至 10 的整数。

2. 权利要求 1 的控制结缔组织降解的方法, 其中所述化合物的 n 是 6。

3. 权利要求 1—2 的任一方法, 其控制发生于成年人呼吸窘迫综合症中的结缔组织降解。

4. 权利要求 1—2 的任一方法, 其控制发生于囊纤维变性中的结缔组织降解。

5. 权利要求 1—2 的任一方法, 其控制发生于急性支气管炎中

的结缔组织降解。

6. 权利要求 1—2 的任一方法，其控制发生于肺气肿中的结缔组织降解。

7. 权利要求 1—2 的任一方法，其控制发生于关节炎中的结缔组织降解。

8. 权利要求 1—2 的任一方法，其通过抑制中性粒细胞诱导的损伤而控制结缔组织的损伤。

9. 权利要求 1—2 的任一方法，其通过抑制弹性蛋白酶诱导的损伤而控制结缔组织的损伤。

10. 权利要求 1—2 的任一方法，其通过抑制组织蛋白酶 G 诱导的损伤而控制结缔组织的损伤。

11. 权利要求 1—2 的任一方法，其使用所述化合物和药用载体而控制结缔组织降解。

说 明 书

预防中性粒细胞介导的结缔组织损伤的方法

本发明的二氨基—联苯—二磺酸低聚物可抑制参与结缔组织降解的酶。特别地，本发明的二氨基—联苯—二磺酸低聚物可抑制弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G 的活性。

弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G 都是丝氨酸蛋白酶，它们是人中性粒细胞的主要粒子，中性粒细胞能降解许多结缔组织大分子，包括弹性蛋白、纤维蛋白、胶原蛋白和蛋白多糖。因为很多中性粒细胞存在于发炎部位，所以中性粒细胞弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G 与许多疾病有关的组织损伤相联系，这些疾病包括成年人呼吸窘迫综合症、囊纤维变性、急性支气管炎、肺气肿和关节炎。

一般地，血浆和粘液分泌物中的大量内源性蛋白酶抑制物足以抵抗由中性粒细胞蛋白水解酶介导的结缔组织损伤。但是，当抑制物和蛋白酶之间的平衡受到干扰时就可以发生组织损伤。如果没有控制结缔组织蛋白酶，结果就会使下层结缔组织恶化。这一结果源于结缔组织损伤的大量初始原因，包括直接的机体伤害、老化和遗传失调。例如，患有遗传缺失的病人（内源性抑制物— α —1—抗胰蛋白酶的水平降低）在早年极易得肺气肿，因此进一步支持了结缔组织疾病的酶失调理论。

本发明的一个目的是使用二氨基—联苯—二磺酸低聚物作为弹

性蛋白酶和组织蛋白酶 G 的抑制剂。这些抑制剂因此可以控制与这些组织降解有关的疾病。

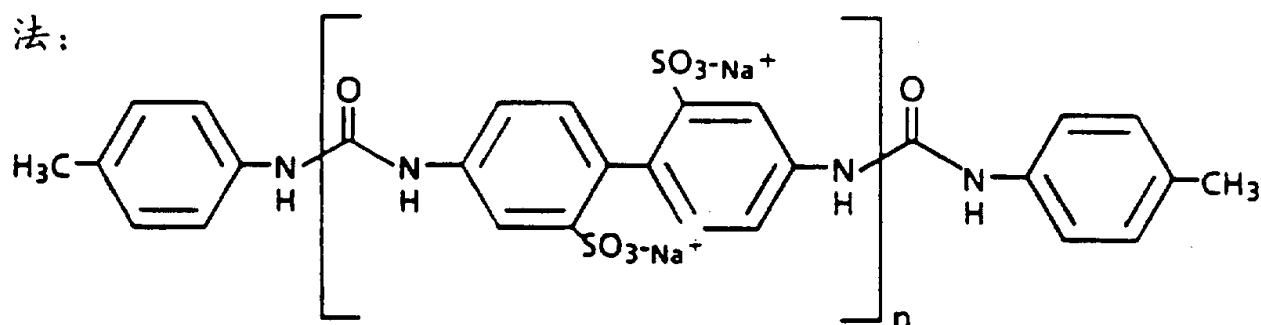
本发明的二氨基—联苯—二磺酸低聚物在 1992 年 1 月 22 日公开的欧洲专利申请 0467185 A2 中有详细描述,其被描述为可用于诊断和/或治疗 AIDS 和 AIDS 相关的综合症。

作用于中性粒细胞蛋白水解酶的治疗性焦点集中于弹性蛋白酶。在患有成年呼吸窘迫综合症 (ARDS) 患者的支气管粘液中发现了游离的粒细胞弹性蛋白酶 (McGuire, 等人, J. Clin. Invest., 69: 543—553, 1982; Lee. 等人, N. Engl. J. med. 304: 192—196, 1981), 同时也在及患有囊纤维变性患者的痰中发现了它 (Suter, et al, J. Inf. Dis. 153: 902—909, 1986; Goldstein & Donring, Am. Rev. Respir. Dis. 134: 49—56, 1986)。向仓鼠的肺中滴注弹性蛋白酶可诱导急性损伤 (其通过出血测量) (Bonney, 等人, J. Cellular Biochem. 39: 47—53, 1989; Fletcher, 等人, Am Rev. Respir. Dis, 141: 672—677, 1990; Hassall, 等人, FEBS Lett, 1983: 201—205, 1985) 和类似见于肺气肿中的长期改变 (Stone, 等人, Am. Rev. Respir. Dis 141: 47—52, 1990)。疾病状态中的组织蛋白酶 G 的作用是未知的。但是, 弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G 以大约相同的数量存在于中性粒细胞中, 并且在某些病理状态下已检测出游离的组织蛋白酶 G 连同弹性蛋白酶。弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G 都显示出刺激牛粘膜下层浆细胞的分泌, 其表明这些酶可使与吸烟、慢性支气管炎和囊纤维变性有关的肺疾患中的粘膜下层腺体分泌过量 (Sommerhoff, 等人, J. Clin. Invest. 85: 682—689, 1990)。近来, 已表明组织蛋白酶 G 可诱导血小板凝集、钙回流及 5—羟色胺从血小板的释放 (Ren-

esto 等人, Lab. Invest. 62: 409—416 1990), 并且其与由具有肿瘤坏死因子的中性粒细胞刺激的血小板激活有关 (Renesto 等人, J. Immunol. 146: 2305—2309 1991)。此外, 组织蛋白酶 G 也显示出可激活浆膜或 U—937 细胞上的补体因子 C3 (Maison 等人, J. Immunol. 147: 921—926 1991)。

先前, 将通过受激中性粒细胞或中性粒细胞蛋白酶的软骨间质蛋白多糖的降解用作结缔组织降解的模型。利用弹性蛋白酶的特殊合成抑制物或单独使用组织蛋白酶 G 以及其的联合使用, 发现结缔组织间质的降解 (由游离的中性粒细胞蛋白酶介导或在中性粒细胞和底物之间的血清抗蛋白酶保护的细胞周区域发生断裂) 只是在通过同时抑制弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G 时才被阻滞 (Janusz, 等人, J. Immunol. 146: 3922—2928 1991)。近来, 已发现几种聚阴离子多糖可抑制弹性蛋白酶和阻滞蛋白酶 G (Baici, 等人, Biochem. Pharmacol. 29: 1723—1727 1980 和 Redini, 等人, Biochem. J. 252: 515—519 1988)。发现这些阴离子聚合物对抗阳离子弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G 的抑制能力随着聚合物大小和硫酸盐化作用的程度而增加。

本发明公开了一种通过给予下列通式的化合物及其药用盐 (本文也称作“化合物”) 而抑制弹性蛋白酶和组织蛋白酶 H 活性的方法:



其中，n 是选自 5 至 10 的整数。所述化合物一个优选的实例是 n 等于 6 的化合物。

本发明的目的之一是使用本发明的化合物或者其药用盐来治疗成年人呼吸窘迫综合症 (ARDS)、慢性支气管炎、囊纤维变性、肺气肿等肺病，以及治疗关节组织炎症例如关节炎。这些疾病都伴有结缔组织的降解。

本发明的有益之处在于所述化合物抑制弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G，已知二者积极参与或者存在于 ARDS、囊纤维变性、急性支气管炎、肺气肿和关节炎的发展中。特别地，上述化合物已显示出直接地抑制人弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G。由于这些化合物能抑制人的弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G，因此其可用于干涉和治疗。

本发明的另一目的是治疗关节炎。这些化合物可保护软骨间质蛋白多糖 (CMP) 以防包括弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G 的破坏过程的能力显示出其优越性。因此，通过这些化合物来保护结缔组织 CMP 提供了一种干涉和治疗关节炎的方法。

本发明的化合物也可用于防止急性肺损伤或者防止由弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G 引起的肺组织的进一步损伤。本发明化合物可防止由于中性粒细胞弹性蛋白酶的结缔组织损伤，因此，可用于治疗 ARDS、囊纤维变性、急性支气管炎和肺气肿。

本发明表明，低分子量的硫酸化聚合物可阻断弹性蛋白酶和阻滞蛋白酶 G 对合成肽底物的作用及对大分子结缔组织分子的作用。本发明范围内的一个实例化合物在体内试验时可抑制弹性蛋白酶诱

导的肺出血。这些结果表明，阴离子聚合物在治疗中性粒细胞介导的结缔组织损伤中是有效的。

材料和方法

利用特异性底物—N—甲氧基琥珀酰—丙氨酸—丙氨酸—脯氨酸—结氨酸—对硝基—analide 检测弹性蛋白酶的活性，利用 N—琥珀酰—丙氨酸—脯氨酸—苯丙氨酸—对硝基 analide 检测组织蛋白酶 G 的活性。测试缓冲液 0.5M NaCl 和 0.1% Brij—35 的 0.1M HEPES 用于将弹性蛋白酶底物稀释至 0.2mM，并且将组织蛋白酶 G 底物稀释至 1mM。将适当底物的 2ml 测试缓冲液在一个加热的分光光度计池中于 37℃ 孵育，加入酶开始反应。在检测抑制剂的实验中，抑制剂在加入底物前与酶一起孵育 5 分钟。用二极管分光光度计在 410nm 连续监测酶的断裂。利用分光光度计的动力学软件确定动力学常数。

通过红细胞的葡聚糖沉降将人白细胞从柠檬酸化的血中分离，在 pH7.4 的不含酚红、钙和镁的 Hank's 平衡盐溶液 (HBSS) 中洗出血浆和血小板，并通过梯度离心纯化。收集中性粒细胞，在 HBSS 中洗涤一次，用蒸馏水孵育 30 秒钟以溶解污染的红细胞，在 HBSS 中洗涤两次，于含有 10% 加热灭活的小牛血清 (FCS)、谷酰胺 (2mM)、HEPES (20mM) 和庆大霉素 (50μM) 的非血清介质中再悬浮并在 Coulter 计数器上计数。用 Diff—Quik 对比着色表明，多于 95% 的中性粒细胞具有 1—5% 嗜曙红细胞。通过锥虫蓝排斥法估计大于 98% 的有活力。

通过在 4ml 的 0.34N 蔗糖中再悬浮 2.5×10^8 并用微头探针进行声处理 30 秒而制备中性粒细胞颗粒溶胞产物。显微观察表明，中

性粒细胞几首彻底破裂并释放出颗粒。将中性粒细胞溶胞产物在 4℃ 于 1000xg 离心 10 分钟，收集上清液并在 4℃ 于 30,000xg 离心 30 分钟，将含有中性粒细胞颗粒的小丸在 PH 为 5.5、含有 1M NaCL 和 0.1% Brij-35 的醋酸钠缓冲液中再悬浮，冷冻 30 分钟同时在孵育过程中进行几次约 30 秒钟的简单声处理。显微观察表明了颗粒的破裂。颗粒溶胞产物在 4℃ 于 30,000xg 离心 30 分钟，收集上清液，用如上合成的底物检测弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G 的含量，等分试样并在 70℃ 贮存待用。

放射性标记牛软骨的制备

从本地屠宰场获取新鲜的牛鼻中隔，用 2 号软木钻孔机制备 4mm 的软骨圆柱体。将圆柱体切成 1mm 的片。弃去上面和下面的片，混合剩余的软骨片，在 HBSS 中洗涤 3 次，与抗生素和补体在 Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) 中再悬浮。通过加入 10 μ Ci/ml 的 Na₂³⁵SO₄ 将组成软骨蛋白多糖葡糖胺聚糖 (glycosaminoglycan) 侧链的硫酸化糖进行放射性标记，然后在缓缓摇动下于 37℃ 孵育过夜。除去放射活性的介质，用 HBSS 将小片洗涤 10 次以除去未结合的标记物。将放射性标记的软骨片冷冻—融化 5 次，于 65℃ 加热 15 分钟以杀死软骨细胞并灭活内源性酶。这一处理方法消去了软骨的自溶，但并不显著改变蛋白多糖对外源蛋白酶的敏感性。在这些研究中所有的大部分小片含有 5.0 $\times$ 10⁴ 至 2.0 $\times$ 10⁵dpm 的未结合³⁵S。

结缔组织间质的中性粒细胞蛋白酶的降解

通过用中性粒细胞溶胞产物、非血清介质中纯化的弹性蛋白酶或组织蛋白酶 G 于 37℃ 孵育³⁵S—放射性标记的软骨小片 4 小时，收

集上清液并计数上清液和小片中放射性标记物而测量中性粒细胞蛋白酶降解结缔组织间质的能力。将小片在 6M HCl 中于 100℃ 彻底消化 1 小时,真空蒸发除去 HCl 并在 0.5ml HBSS 中再悬浮干燥物来测定除去上清液后残留在软骨片中的放射活性。上清液和加工后的小片在 Beckman LS 2801 内烁计数器上计数。数据以³⁵S 标记物释放入上清液的百分数表示。

利用人中性粒细胞的结缔组织降解

将放射性标记的软骨片置于 96 孔微滴度盘的孔中,并用悬浮于含有 10% FCS 的 DMEM 的人中性粒细胞覆盖。加入 1mg/ml 的调理酵母多糖刺激中性粒细胞,用 5% 的 CO₂ 于 37℃ 孵育 4 小时。用所释放的放射性标记物的量计算结缔组织间质降解。在使用蛋白酶抑制剂的实验中,于中性粒细胞后立即加入抑制剂。用蛋白酶抑制剂孵育的中性粒细胞的活力通过测试上清液的乳酸脱氢酶(LDH)及中性粒细胞排斥的锥虫蓝来确定。此外,蛋白酶抑制剂对主要颗粒酶分泌的效应通过测量髓过氧化物酶的释放而监测。

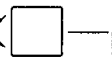
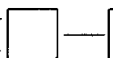
弹性蛋白酶诱导的肺出血

雄性 Sprague Dawley 大鼠用水合氯醛(300mg/kg)麻醉。将盐水或人中性粒细胞弹性蛋白酶气管内给药。简而言之,将大鼠置于外科手术板上,腹部朝上,将一胶带置于其门牙上以使嘴张开。把舌头拉向一边,在亮光源及 3 寸、22 规钝头针的协助下将 100 微升的弹性蛋白酶溶液(1mg/ml)经气管给药。给予弹性蛋白酶后 1 小时,用 CO₂ 处死大鼠,手术暴露气管并进行气管插管。用 10ml 盐水洗肺,利用氰化正铁血红蛋白测定法确定血红蛋白的含量。在测试抑制剂的实验中,给予弹性蛋白酶前以不同的倍数将化合物的 100μl 盐水

于气管内给药。

结果

通过硫酸化聚合物抑制合成底物弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G 的断裂

测定几种硫酸化聚合物抑制相应底物的弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G 降解的能力。MDL—101, 028 (一种本发明范围内的化合物, 其中 n 为 6) 和 4, 4' —二异硫氰酸根合氏—2, 2' —二磺酸 (体内等同于 MDL—101, 114 (DIDS) 以一种依赖剂量的方式同时抑制弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G。抑制 2 μ g 弹性蛋白酶的 IC_{50} 为 MDL—101, 028 (*—*) 40nM, DIDS () 1100nM (图 1)。抑制 2 微克组织蛋白酶 G 需要稍微高的化合物浓度, MDL—101, 028 (*—*) 和 DIDS () 的 IC_{50} 分别为 80nM 和 1400nM (图 2)。硫酸化聚合物对软骨间质蛋白多糖的弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G 降解的效应

将软骨间质蛋白多糖 (CPG) 用作大分子结缔组织底物降解的模型体系。纯化的人中性粒细胞弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G 都以一种依赖剂量和时间的方式降解 CPG。MDL—101, 028 以一种依赖剂量的方式同时抑制弹性蛋白酶 (图 3) 和组织蛋白酶 G (图 4) 介导的 CPG 降解, IC_{50} 分别为约 8 和 9 μ M。MDL—101, 114 也抑制弹性蛋白酶 (图 3) 和组织蛋白酶 G (图 4) 介导的软骨降解, IC_{50} 's 分别为约 38 和 50 μ M。

硫酸化聚合物对中性粒细胞溶胞产物介导的 CPG 降解的效应

非血清介质中以 1 : 100 稀释的人中性粒细胞溶胞产物在 37 $^{\circ}$ C 孵育 4 小时后以 34% $\pm$ 2% (平均 $\pm$ S. E. M., n=3) 降解 CPG (图

5)。MDL—101, 028 分别在 4, 10 和 25 微摩尔的浓度以 54%, 70% 及 79% 抑制 CPG 的降解 (图 5)。

硫酸化聚合物对中性粒细胞介导的 CPG 降解的效应

将含有 10% FCS 介导中的人中性粒细胞置于微滴度盘孔中的软骨小片上, 用 1mg/ml 的调理酵母多糖刺激, 在存在及不存在硫酸化聚合物下于 37°C 孵育 4 小时。存在血清抗蛋白酶的受激中性粒细胞以 23% 加或减 2% (+S. E. M., n=4) 降解 CPG (图 6)。用 MDL—101, 028 孵育的受激中性粒细胞分别在 4, 10 和 25 微摩尔的浓度以 31%, 47% 及 73% 抑制 CPG 的降解。

用 MDL—101, 028 处理的中性粒细胞的活力未消失, 其通过锥虫蓝排斥和乳酸脱氢酶的释放来估算。在介质中用酵母多糖刺激 4 小时的中性粒细胞 (排除锥虫蓝) 的百分率为 85%, 而用 MDL—101, 028 分别在 4, 10 和 25 微摩尔剂量孵育的中性粒细胞为 77%—87%。其与 LDH 的释放有关, 用介质处理的受激中性粒细胞为 7—11%。通过阻断酶从中性粒细胞释放 (如髓过氧化物酶的释放) 而不抑制 CPG 降解的 MDL—101, 028 不被抑制。

MDL—101, 028 抑制弹性蛋白酶诱导的大鼠肺出血

气管内滴注人白细胞弹性蛋白酶产生可由出血估计的急性肺损伤 (图 7)。通过测量肺灌洗液的血红蛋白的活力确定出血量。向大鼠气管内滴注 100 μ g 中性粒细胞弹性蛋白酶得到含有 1.7 $\pm$.3 (平均 $\pm$ SEM, n=12) mg/ml 血红蛋白的鲜红出血性肺灌洗液 (图 7)。当在弹性蛋白酶之前立即 (30 秒内) 以 280 μ g, 700 μ g 或 2800 μ g 的剂量将 MDL—101, 028 气管内给药可分别以 48%, 90% 和 90% 抑制肺出血 (图 7)。

滴注弹性蛋白酶之前，在不同的时间间隔将 MDL—101, 028 给予大鼠以确定作用的持久性。气管内给予大鼠弹性蛋白酶可得到含有 $1.5 \pm .2$ (平均 $\pm$ S. E. M., $n=20$) mg/ml 血红蛋白的出血性肺灌洗液 (图 8)。在弹性蛋白酶之前 1, 2 或 4 小时将 MDL—101, 028 给药可分别要 61%, 63% 和 20% 抑制肺出血 (图 8)。因此, 通过气管内给药途径的用作持续时间大于 2 小时而小于 4 小时。

本发明化合物可通过不同的途径给药。该化合物可以口服或非胃肠道 (即, 皮下、静脉内、肌内、腹膜内或气管内) 给药。特别地, 本发明提供了一种治疗患有肺病包括成年人呼吸窘迫综合症 (ARDS)、慢性支气管炎、囊纤维变性、肺气肿以及关节组织炎症例如关节炎的方法, 其中这些疾病可通过将有效抑制量的本发明化合物在需要时对患者给药而治疗。

本发明化合物的治疗有效抑制量是指能有效地控制与成年人呼吸窘迫综合症、囊纤维变性、急性支气管炎、肺气肿和关节炎相关的结缔组织降解的量。术语“控制”意指可以减缓、干扰、抑制或阻止疾病发展的所有方法, 并且未必为将所有的疾病症候全部消除。

作为本领域的技术人员, 诊断医师可以通过使用常规的技术并且观察在类似环境下所得的结果来确定在此所述的用于治疗的化合物的治疗有效抑制量。当确定治疗有效量时, 诊断医师应考虑许多因素, 包括 (但并不限于此) 哺乳动物的种类; 其的大小、年龄及通常的健康状况; 特殊的疾病; 疾病的严重或相关程度; 患者的反应; 给予的特殊化合物; 给药方式; 所给制剂的生物利用度特性; 所选择的剂量方案; 同时使用的药物及其它相关的情况。

通式 (1) 化合物的治疗有效量可以从每天约 0.1 毫克每公斤体

重 (mg/kg/天) 到约 100mg/kg/天不等。优选的剂量可通过本领域的技术人员确定。本领域制备药剂的技术人员可根据由待治疗疾病的状态、疾病的阶段和其它相关情况而选择的化合物的特殊性质来选定正确的给药方式和方法 (Remington's Pharmaceutical Science, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990))。

可用本领域内已知技术生产药物组合物。典型来说, 该化合物的保护是与可药用载体混合。

对于口服给药而言, 可将化合物制成固体或液体的制剂, 例如胶囊、丸、片剂、锭剂、熔化物、粉剂、悬浮剂或乳剂。固体单位剂量形式可以为常用的明胶类型的胶囊, 其含有例如表面活性剂、润滑剂和惰性填料如乳糖、蔗糖和玉米淀粉或者其可以是缓释制剂。

另一实例中, 本发明的化合物可以用常规的片剂基质例如乳糖、蔗糖和玉米淀粉与粘合剂例如阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶, 崩解剂如马铃薯淀粉和海藻酸, 润滑剂如硬脂酸或硬脂酸镁一起制成片剂。通过将活性成分溶于含水或非水药用溶剂中 (其也可含有本领域已知的悬浮剂、甜味剂、矫味剂、防腐剂) 而制备液体制剂。

对非胃肠道给药的制剂而言, 可将化合物溶于生理上可接受的药用载体中, 以溶液或悬浮液给药。适当的药用载体的例子有水、盐水、葡萄糖溶液、果糖溶液、乙醇, 或者动物油、植物油或合成油。药用载体也可含有本领域已知的防腐剂、缓冲剂等等。

本发明化合物也可局部给药。这可以通过简单制备待给化合物的溶液而实现, 优选使用一种已知能促进透皮吸收的溶剂例如乙醇或二甲基亚砷 (DMSO) 连同或不合其它赋形剂。优选的局部给药可以使用一种药物储库和多孔膜类型的膏药或者固态基质类型的膏药

来实现。

在此所用的术语“患者”意指温血动物例如遭受特殊炎症的哺乳动物。可以理解豚鼠、狗、猫、大鼠、小鼠、马、牛、羊和人为该术语范围内的动物实例。

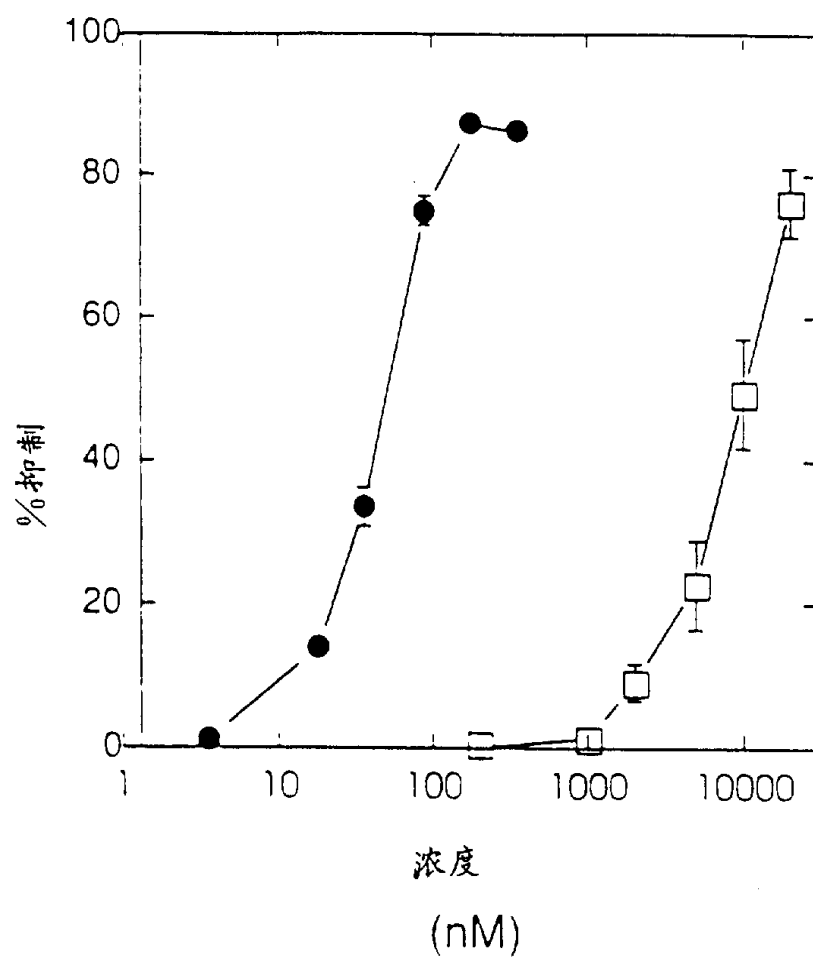


图 1

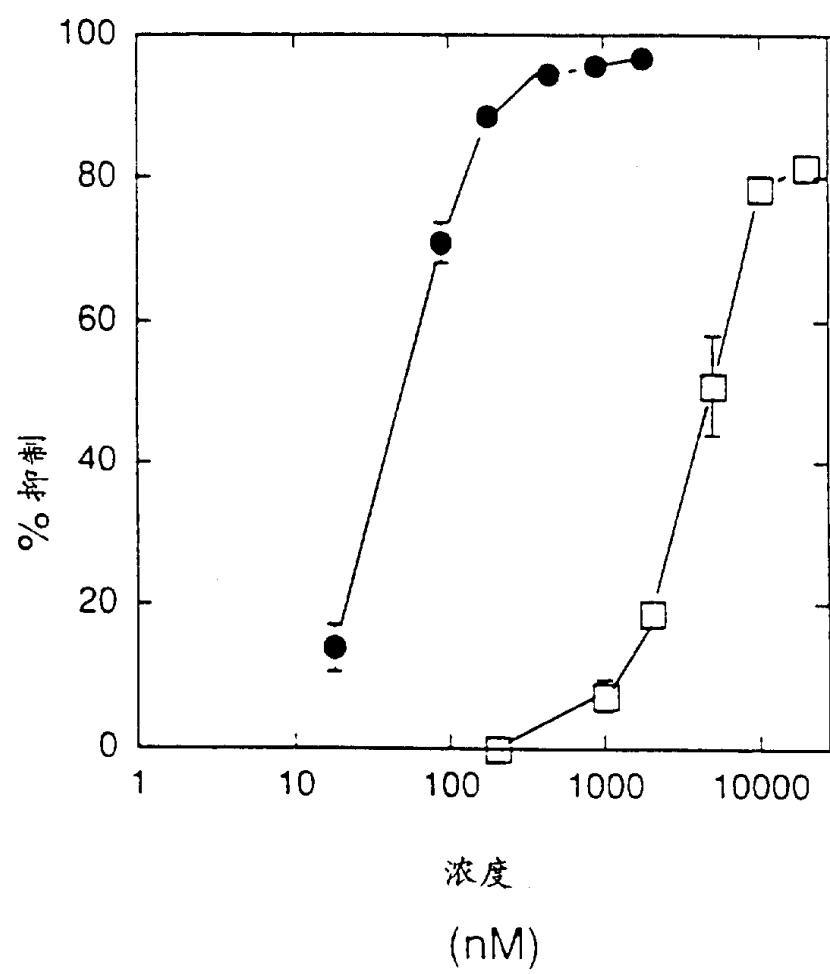


图 2

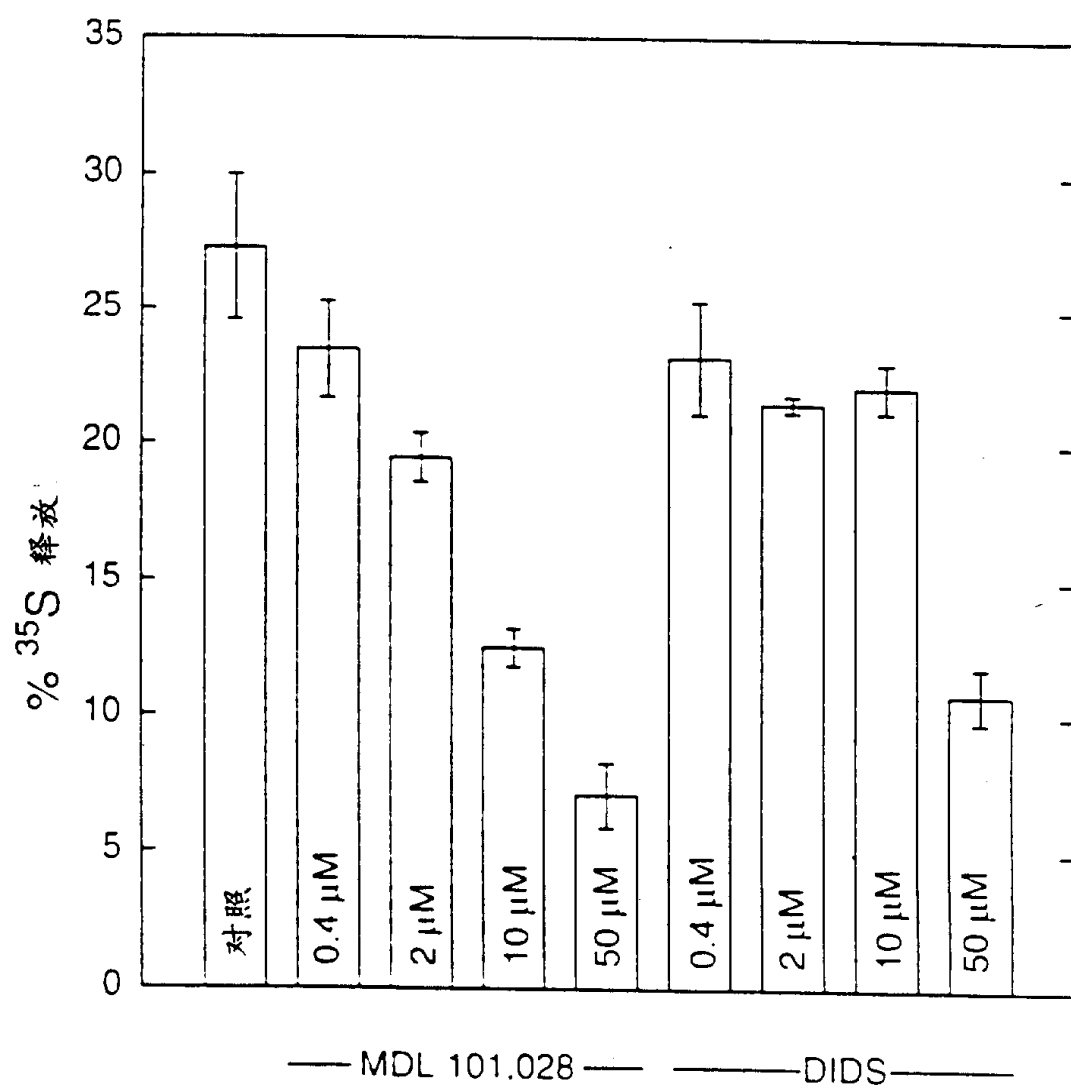


图 3

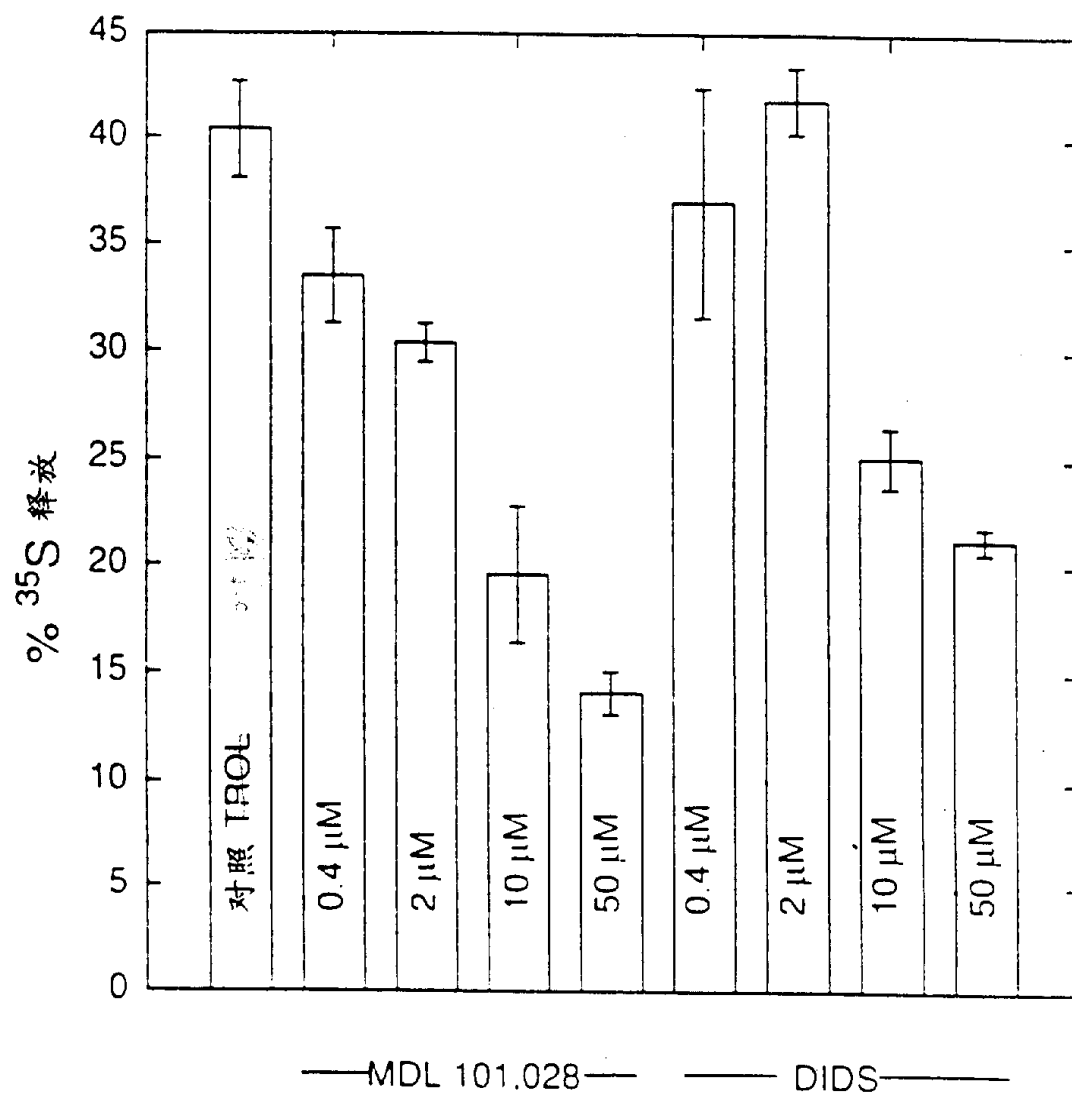


图 4

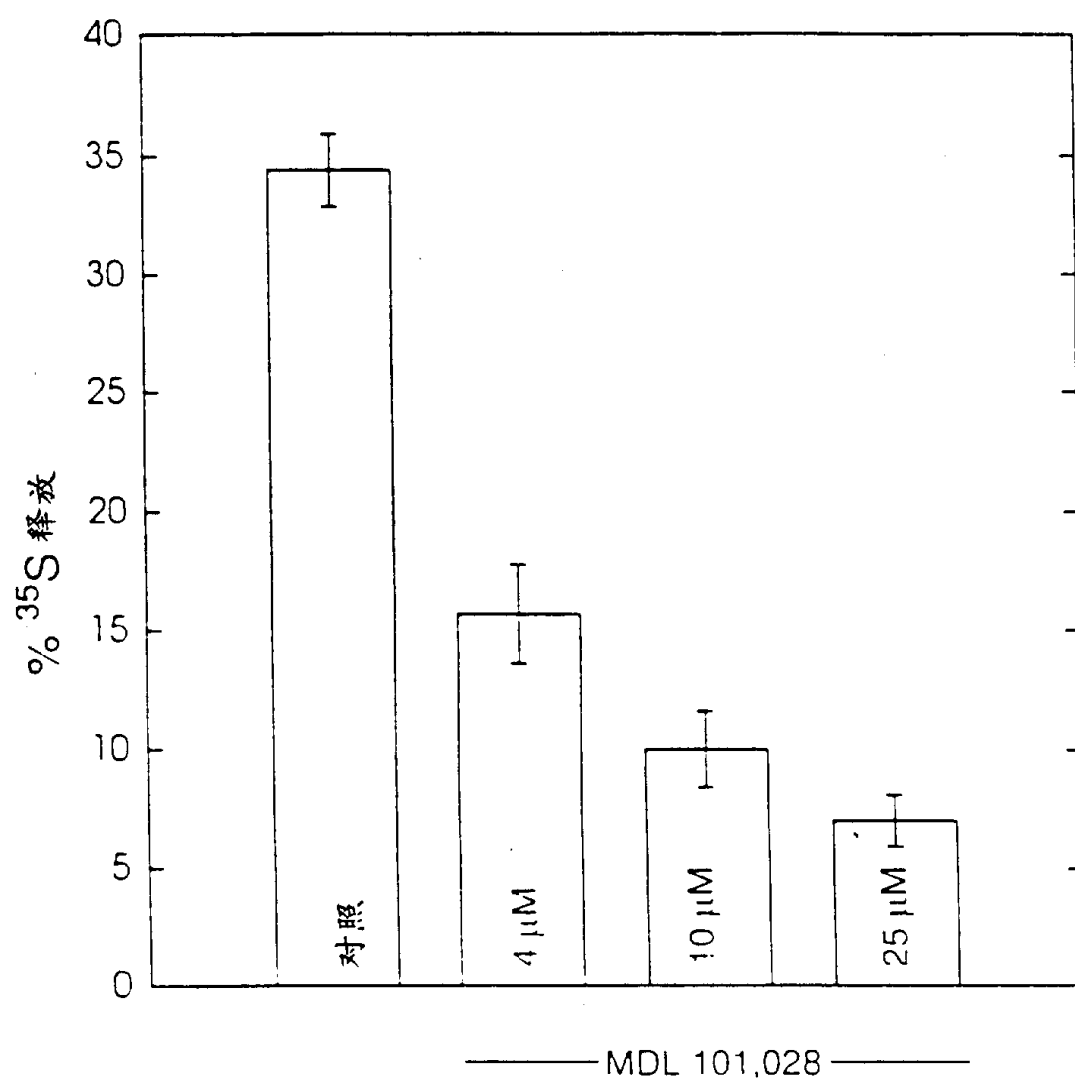


图 5

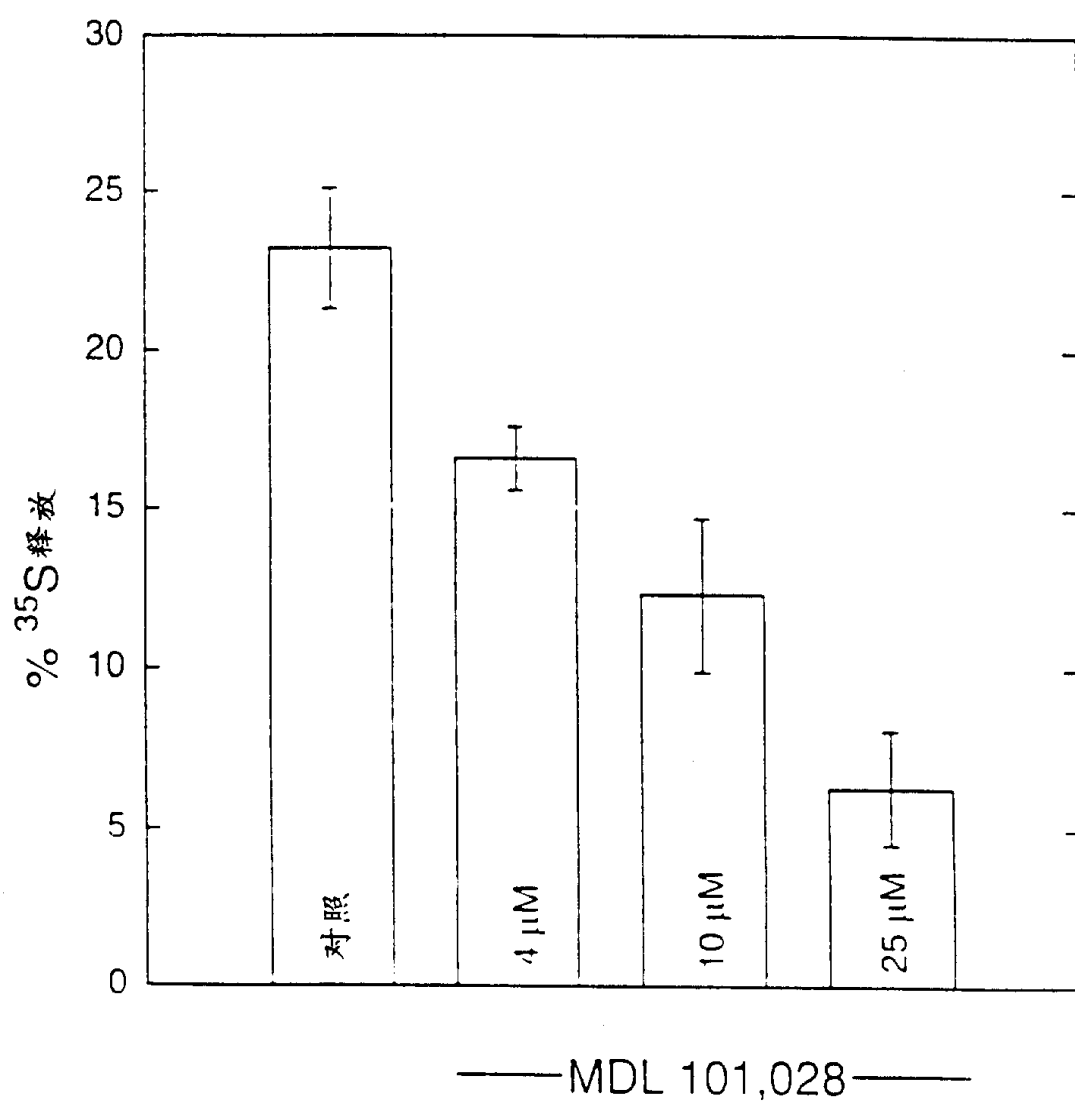


图 6

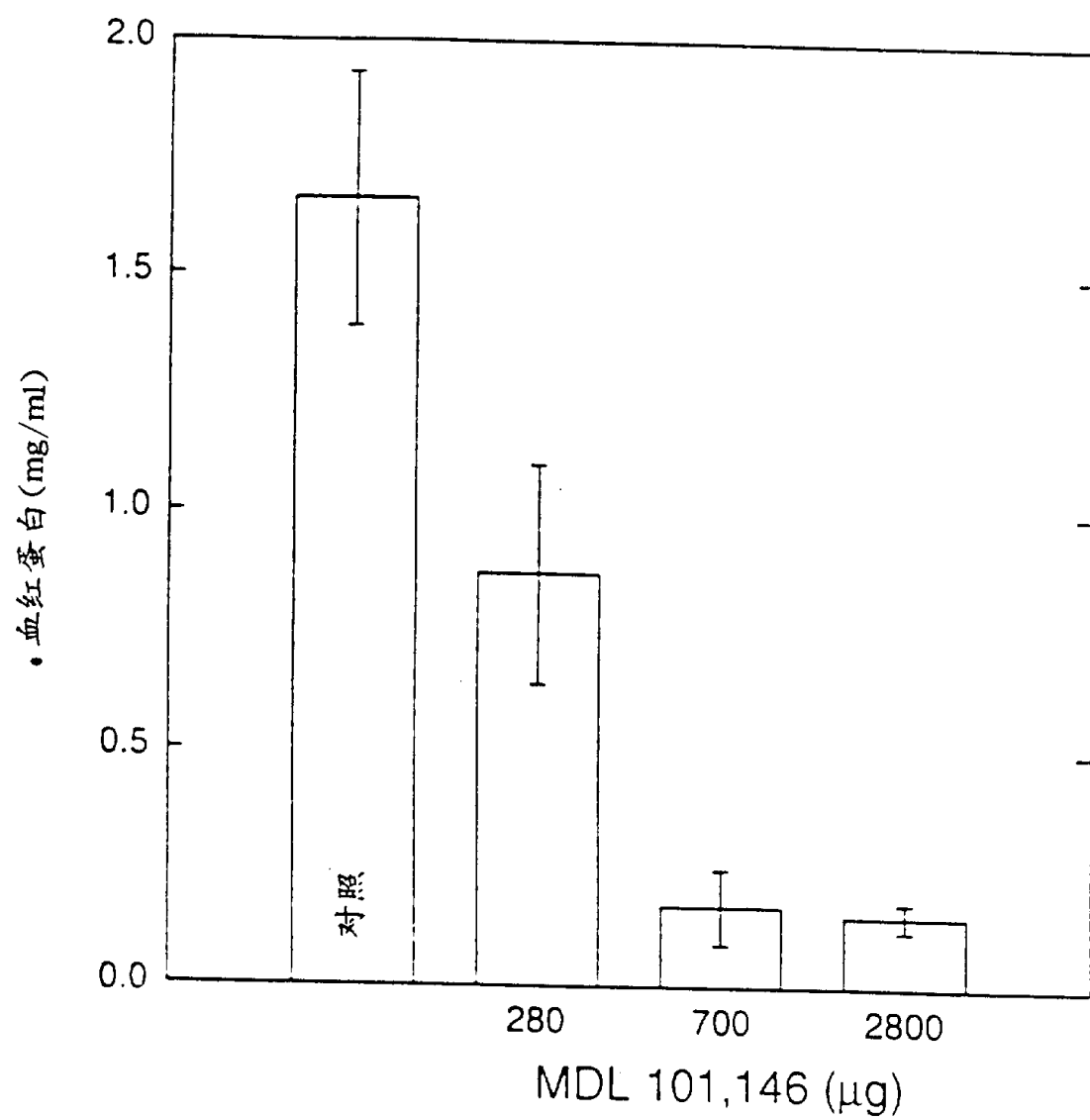


图 7

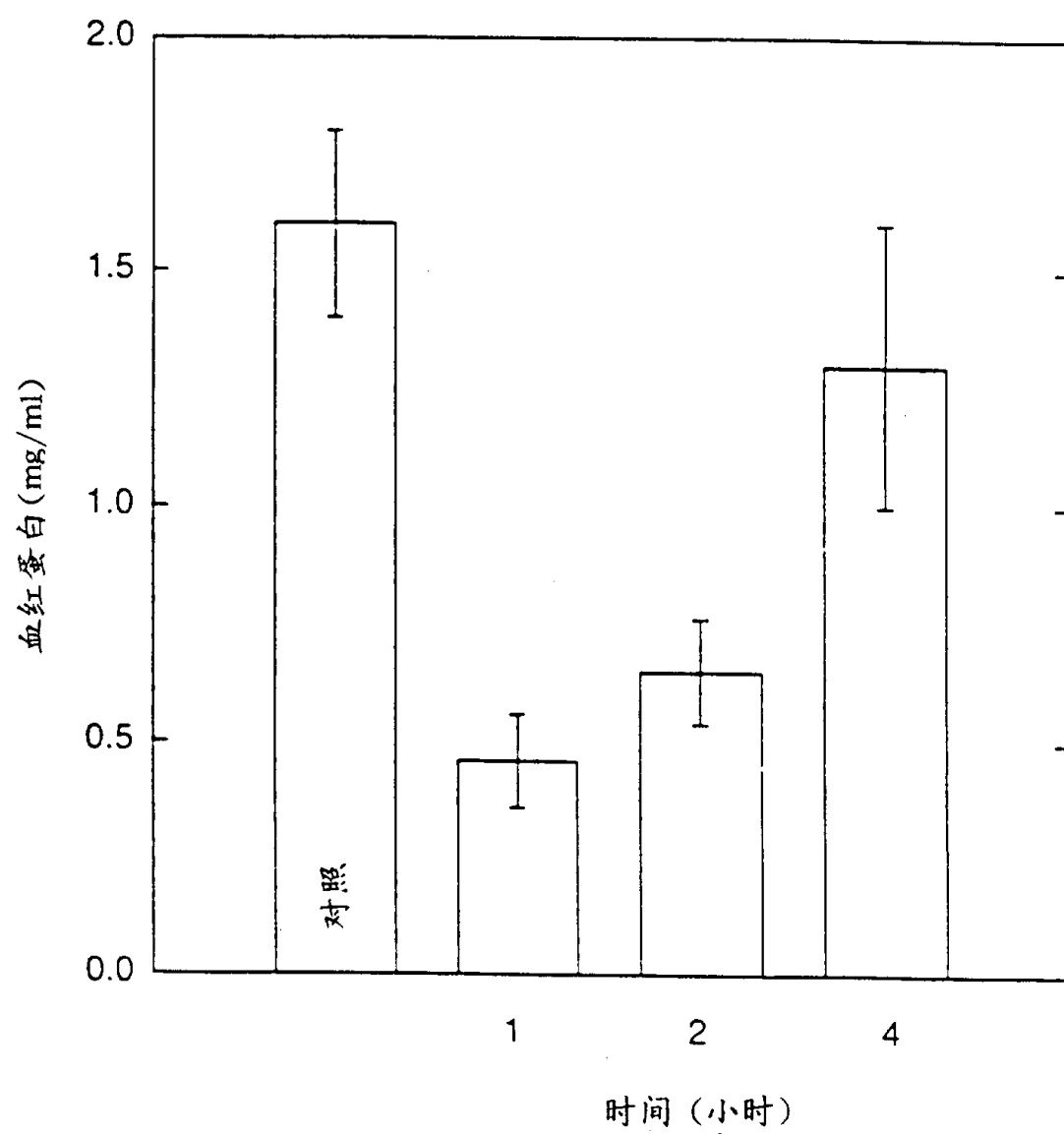
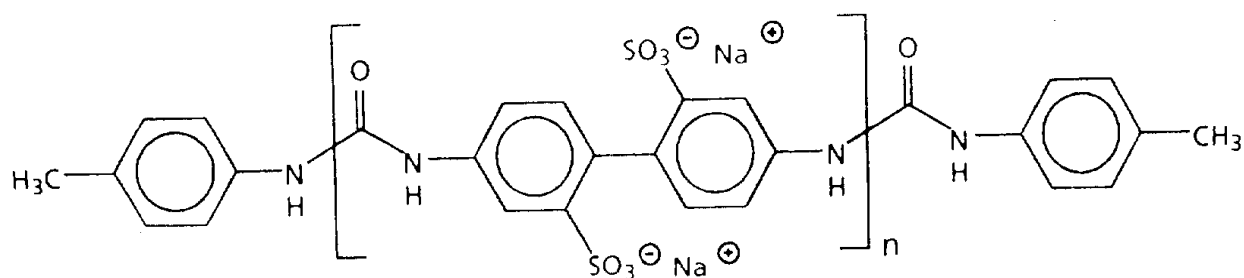


图 8

权 利 要 求 书

按照条约第 19 条的修改

1. 一种控制结缔组织降解的药用组合物,其包括一种治疗有效量的下列通式的化合物及其药用盐和药用载体:



其中, n 是 5 至 10 的整数。

2. 权利要求 1 的控制结缔组织降解的药用组合物,其中所述化合物的 n 是 6。

3. 权利要求 1—2 的控制结缔组织降解的药用组合物,其用于成年人呼吸窘迫综合症中的结缔组织降解。

4. 权利要求 1—2 的控制结缔组织降解的药用组合物,其用于囊纤维变性中的结缔组织降解。

5. 权利要求 1—2 的控制结缔组织降解的药用组合物,其用于

急性支气管炎中的结缔组织降解。

6. 权利要求 1—2 的控制结缔组织降解的药用组合物，其用于肺气肿中的结缔组织降解。

7. 权利要求 1—2 的控制结缔组织降解的药用组合物，其用于关节炎中的结缔组织降解。

8. 权利要求 1—2 的控制结缔组织降解的药用组合物，其通过抑制中性粒细胞诱导的损伤。

9. 权利要求 1—2 的控制结缔组织降解的药用组合物，其通过抑制弹性蛋白酶诱导的损伤。

10. 权利要求 1—2 的控制结缔组织降解的药用组合物，其通过抑制组织蛋白酶 G 诱导的损伤。