

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680037119.X

[51] Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 10 月 8 日

[11] 公开号 CN 101282962A

[22] 申请日 2006.8.10

[21] 申请号 200680037119.X

[30] 优先权

[32] 2005.8.12 [33] US [31] 60/707,653

[86] 国际申请 PCT/US2006/031151 2006.8.10

[87] 国际公布 WO2007/021803 英 2007.2.22

[85] 进入国家阶段日期 2008.4.7

[71] 申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 Z·朱 R·D·马佐拉 W·于
J·A·科兹洛夫斯基

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 刘冬 段家荣

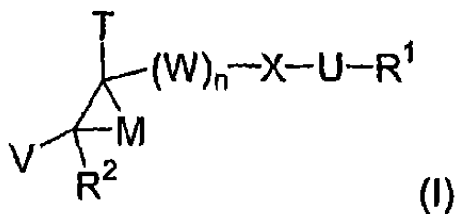
权利要求书 22 页 说明书 55 页

[54] 发明名称

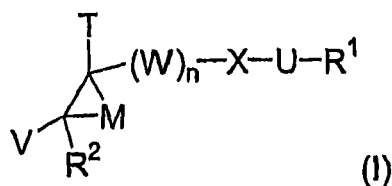
用于治疗炎症疾病的化合物

[57] 摘要

本发明涉及式(I)化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物或异构体,其中 n、M、V、T、W、X、U、R1 和 R2 如本说明书所公开的,且这些化合物用于治疗由 MMP、TNF- 或其组合所介导的疾病或病状。



1. 一种式(I)表示的化合物:



或其药学可接受的盐、溶剂合物或酯, 其中:

M 和式(I)中所示与 M 相连的两个碳原子一起, 是 4-7 元杂环基或杂环烯基, 包含 0-3 个羰基、0-3 个双键和 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子, 其中所述 4-7 元杂环基或杂环烯基除了式(I)所示四个取代基 V、R²、T 和-(W)_n-X-U-R¹外, 还可任选被 R²¹取代;

T 选自 H、烷基、R²¹取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、-OR³、-C(O)R⁴、-C(O)OR³、-C(O)NR²⁴R²⁵、-C(O)NR²⁴OR³、-C(O)SR³、-NR²⁴R²⁵、-NR²⁵C(O)R⁴、-NR²⁵C(O)OR³、-NR²⁵C(O)NR²⁴R²⁵、-NR²⁵C(O)NR²⁴OR³、-SR³、-N(R²⁴)S(O)₂R²⁵、-S(O)_xNR²⁴R²⁵、-S(O)_xNR²⁵OR³、-CN、-P(O)(R²⁴)(OR²⁴)、-P(O)(OR²⁴)(OR²⁴)、-C(R⁴)(=N(OR³))、-C(O)-N(R³¹)CH(R³²)-C(O)NR²⁴R²⁵ 和 -C(O)N(R³¹)CH(R³²)-C(O)-NR²⁵OR³,

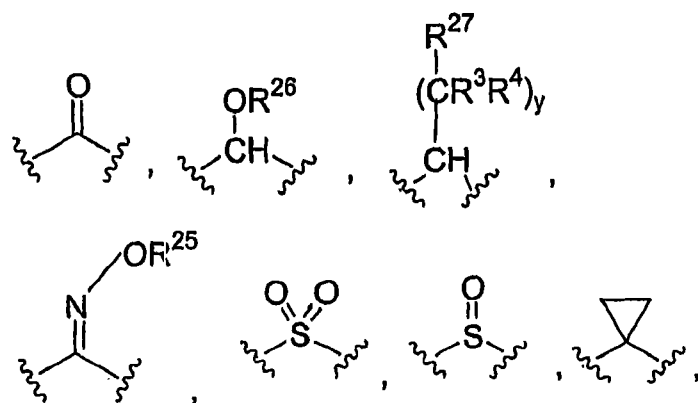
其中作为 T 的环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基烷基和杂芳基烷基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 6 个可以相同或不同的 R²⁰ 部分所取代, 每个 R²⁰ 部分独立选自下述 R²⁰ 部分;

V 选自烷基、R²¹取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、-OR³、-C(O)R⁴、-(CR²³R²⁴)_{n1}C(O)OR³、-C(O)NR²⁴R²⁵、-(CR²³R²⁴)_{n1}C(O)NR²⁵OR³、-C(O)SR³、-C(R²³)(R²⁴)SH、-NR²⁴R²⁵、-NR²⁵C(O)R⁴、-NR²⁵C(O)OR³、-NR²⁵C(O)NR²⁴R²⁵、-NR²⁵C(O)NR²⁴OR³、-SR³、-S(O)_xNR²⁴R²⁵、-S(O)_xNR²⁵OR³、-CN、-P(O)(R²⁵)(OR²⁴)、-P(O)(OR²⁴)(OR²⁴)、-C(R⁴)(=N(OR³))、

$-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{31})\text{CH}(\text{R}^{32})-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 和
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{31})\text{CH}(\text{R}^{32})-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{25}\text{OR}^3$,

其中作为 V 的环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 3 个可以相同或不同的 R^{20} 部分所取代, 每个 R^{20} 部分独立选自下述 R^{20} 部分;

W 选自



共价键、 $-(\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4))_{n2}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})-$ 和 $-\text{N}(\text{Z})-$;

X 选自烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基和 $-\text{C}\equiv\text{C}-$, 其中作为 X 的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的 R^{20} 部分所取代, 每个 R^{20} 部分独立选自下述 R^{20} 部分,

U 选自共价键、 $-(\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4))_{\text{p}}-$ 、 $-\text{Y}-(\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4))_{\text{q}}-$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4))_{\text{t}}-\text{Y}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)(\text{Z})-\text{Q}-$ 、 $-\text{Q}-\text{N}(\text{R}^3)(\text{Z})-$ 和 $-\text{Y}-$;

Q 选自 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4-$;

Y 选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{x}}-$ 、 $-\text{N}(\text{Z})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{Z})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})-$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{24})-$;

Z 选自 $-\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{x}}\text{R}^3$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$;

n 是 0 至 2;

n1 是 0 至 2;

n_2 是 1 至 2;

p 是 1 至 4;

q 是 1 至 4;

t 是 1 至 4;

v 是 1 至 3;

x 是 0 至 2;

y 是 0 至 3;

R^1 选自烷基、 R^{21} 取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-C\equiv CR^3$ 和 $-CR^3=CR^4R^5$,

其中作为 R^1 的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 6 个可以相同或不同的 R^{20} 部分所取代, 每个 R^{20} 部分独立选自下述 R^{20} 部分,

R^2 、 R^4 和 R^5 的每一个是相同或不同的, 并且各自独立地选自 H、卤代、烷基、 R^{22} 取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-N(=C-O-NR^{24}R^{25})$ 和 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$,

其中作为 R^2 、 R^4 和 R^5 的环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 6 个可以相同或不同的烷基、 R^{22} 取代的烷基或 R^{22} 部分所取代, 每个 R^{22} 部分独立选自下述 R^{22} 部分;

每个 R^3 是相同或不同的, 并独立选自 H、烷基、 R^{22} 取代的烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-N(=C-O-NR^{24}R^{25})$ 和 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$, 其中

作为 R^3 的环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的烷基、 R^{22} 取代的烷基或 R^{22} 部分所取代, 每个 R^{22} 部分独立选自下述 R^{22} 部分;

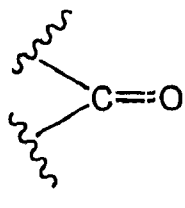
每个 R^6 独立选自 H、烷基和 $-OCF_3$;

每个 R^7 独立选自 H、烷基、杂芳基和 $-CF_3$;

每个 R^{20} 独立选自: 烷基、 R^{21} 取代的烷基、 $-OR^3$ 、卤代、 $(=O)$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CH(=NOH)$ 、 $-C(=NOH)R^3$ 、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、 $-N(R^{25})S(O)_xR^5$ 、 $-N(R^{25})C(O)R^5$ 和 $-N(R^{25})C(O)NR^{24}R^{25}$,

其中作为 R^{20} 的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的 R^{22} 部分所取代, 每个 R^{22} 部分独立选自下述 R^{22} 部分,

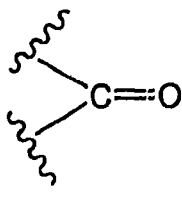
或者两个 R^{20} 基团以及与这两个 R^{20} 基团相连的碳一起是



R^{21} 是 1 至 3 个独立选自以下的取代基: $-OR^3$ 、卤代、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-SO_xR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^3$ 、 R^{23} 取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、 $-N(R^{25})S(O)_xR^5$ 、 $-N(R^{25})C(O)R^5$ 和 $-N(R^{25})C(O)NR^{24}R^{25}$;

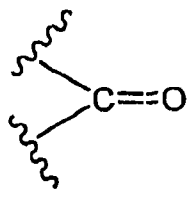
其中作为 R^{21} 的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的 R^{23} 部分所取代, 每个 R^{23} 部分独立选自下述 R^{23} 部分,

或者两个 R^{21} 基团以及与这两个 R^{21} 基团相连的碳一起是



每个 R^{22} 独立选自：卤代、炔基、芳基、杂芳基、 $-OR^{24}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-OR^{24}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^{23}$ 、 $-C(O)OR^{23}$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xR^{23}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^{23}$ 、 $-N(R^{24})S(O)_xR^{25}$ 、 $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ 和 $-N(R^{24})C(O)NR^{24}R^{25}$ ，

或者两个 R^{22} 基团以及与这两个 R^{22} 基团相连的碳一起是



每个 R^{23} 独立选自 H、羟基、卤代和烷基；

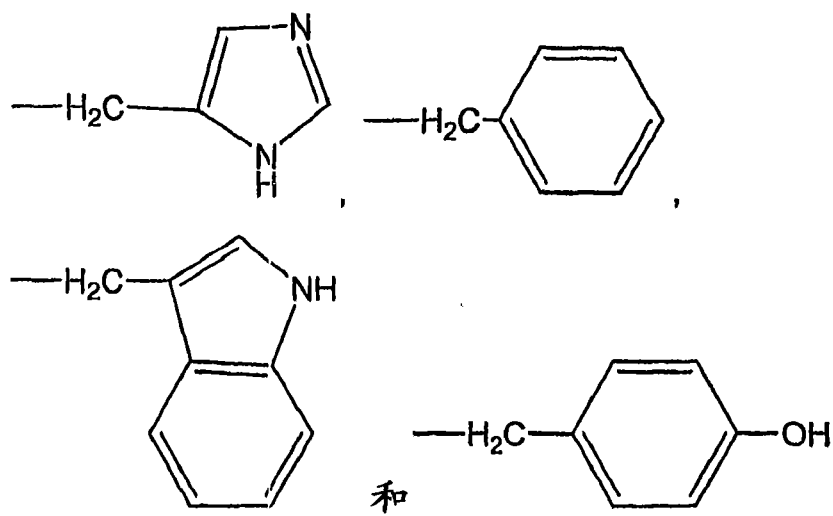
每个 R^{24} 独立选自 H 和烷基；

每个 R^{25} 独立选自 H、羟基、烷基、羟基烷基、芳基、环烷基、杂芳基、 $-NR^{24}R^{24}$ 、 $-(C_1 \text{ 至 } C_6 \text{ 烷基})NR^{24}N^{24}$ 、 $-CF_3$ 和 $-S(O)_xR^{23}$ ；

R^{26} 选自 H、烷基、环烷基、芳基和杂芳基；

R^{27} 选自 H、烷基、环烷基、芳基和杂芳基；且

R^{31} 和 R^{32} 的每一个是相同或不同的，并且其中每一个独立选自 H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2S-SCH_2CH(NH_2)C(O)OH$ 、 $-CH_2CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2(CH_3)$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)(CH_3)$ 、



或者 R^{31} 和 R^{32} 以及与 R^{31} 相连的 N 和与 R^{31} 相连的 C 一起形成 5 元环, 该 5 元环是未经取代的或者任选独立地被羟基取代。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 n 是 1。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中:

M 和式(I)中所示与 M 相连的两个碳原子一起, 是 4-5 元杂环基或杂环烯基, 包含 0-1 个羰基、0-1 个双键和 1 个选自 O、N 和 S 的杂原子, 其中所述 4-5 元杂环基除了式(I)所示四个取代基 V、 R^2 、T 和 $-(W)_n-X-U-R^1$ 外, 还可任选被 R^{21} 取代;

T 选自 H 和 $-C(O)OR^3$;

V 是 $-C(O)R^4$ 或 $-C(O)NR^{24}R^{25}$,

W 是 $-(C(R^3)(R^4))_{n2}-$;

X 是芳基, 其中所述芳基是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的 R^{20} 部分所取代, 每个 R^{20} 部分独立选自下述 R^{20} 部分,

U 是 $-Y-(C(R^3)(R^4))_q-$;

Y 是 $-O-$;

n 是 0 至 2;

$n2$ 是 1 至 2;

q 是 1 至 4;

x 是 0 至 2;

R^1 是杂芳基, 其中所述作为 R^1 的杂芳基是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 6 个可以相同或不同的 R^{20} 部分所取代, 每个 R^{20} 部分独立选自下述 R^{20} 部分,

R^2 、 R^4 和 R^5 的每一个是相同或不同的, 并且各自独立地选自 H、卤代、烷基、 R^{22} 取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-N(=C-O-NR^{24}R^{25})$ 、 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$,

其中作为 R^2 、 R^4 和 R^5 的环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 6 个可以相同或不同的烷基、 R^{22} 取代的烷基或 R^{22} 部分所取代, 每个 R^{22} 部分独立选自下述 R^{22} 部分;

每个 R^3 是相同或不同的, 并独立选自 H、烷基、 R^{22} 取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-N(=C-O-NR^{24}R^{25})$ 和 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$,

作为 R^3 的环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的烷基、 R^{22} 取代的烷基或 R^{22} 部分所取代, 每个 R^{22} 部分独立选自下述 R^{22} 部分;

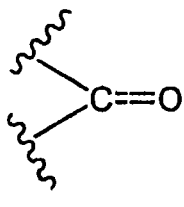
每个 R^6 独立选自 H、烷基和 $-OCF_3$;

每个 R^7 独立选自 H、烷基、杂芳基和 $-CF_3$;

每个 R^{20} 独立选自: 烷基、 R^{21} 取代的烷基、 $-OR^3$ 、卤代、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^3$ 、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、 $-N(R^{25})S(O)_xR^5$ 、 $-N(R^{25})C(O)R^5$ 和 $-N(R^{25})C(O)NR^{24}R^{25}$,

其中作为 R^{20} 的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的每一个是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的 R^{22} 部分所取代，每个 R^{22} 部分独立选自下述 R^{23} 部分，

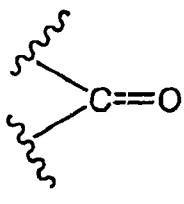
或者两个 R^{20} 基团以及与这两个 R^{20} 基团相连的碳一起是



R^{21} 是 1 至 3 个独立选自以下的取代基：-OR³、卤代、-CN、-NO₂、-NR²⁴R²⁵、-C(O)R³、-C(O)OR³、-C(O)NR²⁴R²⁵、-S(O)_xNR²⁴R²⁵、-SO_xR⁵、-CF₃、-OCF₃、-CF₂CF₃、-C(=NOH)R³、 R^{23} 取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、-N(R²⁵)S(O)_xR⁵、-N(R²⁵)C(O)R⁵ 和 -N(R²⁵)C(O)NR²⁴R²⁵；

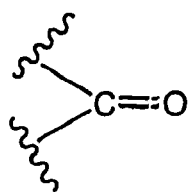
其中作为 R^{21} 的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的每一个是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的 R^{23} 部分所取代，每个 R^{23} 部分独立选自下述 R^{23} 部分，

或者两个 R^{21} 基团以及与这两个 R^{21} 基团相连的碳一起是



每个 R^{22} 独立选自：卤代、炔基、芳基、杂芳基、-OR²⁴、-(C₁-C₆ 烷基)-OR²⁴、-CN、-NO₂、-NR²⁴R²⁵、-C(O)R²³、-C(O)OR²³、-C(O)NR²⁴R²⁵、-S(O)_xNR²⁴R²⁵、-S(O)_xR²³、-CF₃、-OCF₃、-CF₂CF₃、-C(=NOH)R²³、-N(R²⁴)S(O)_xR²⁵、-N(R²⁴)C(O)R²⁵ 和 -N(R²⁴)C(O)NR²⁴R²⁵，

或者两个 R^{22} 基团以及与这两个 R^{22} 基团相连的碳一起是



;

每个 R^{23} 独立选自 H、羟基、卤代和烷基;

每个 R^{24} 独立选自 H 和烷基;

每个 R^{25} 独立选自 H、羟基、烷基、羟基烷基、芳基、环烷基、杂芳基、 $-NR^{24}R^{24}$ 、 $-(C_1 \text{ 至 } C_6 \text{ 烷基})NR^{24}N^{24}$ 、 $-CF_3$ 和 $-S(O)_xR^{23}$ 。

4. 权利要求 2 的化合物, 其中 W 是 $-CH_2-$ 。

5. 权利要求 2 的化合物, 其中 U 是 $-O-CH_2-$ 。

6. 权利要求 2 的化合物, 其中 U 是 $-OCH(CO_2CH_3)-$ 。

7. 权利要求 2 的化合物, 其中 T 是 H。

8. 权利要求 2 的化合物, 其中 T 是 $-C(O)OCH_2CH_3$ 。

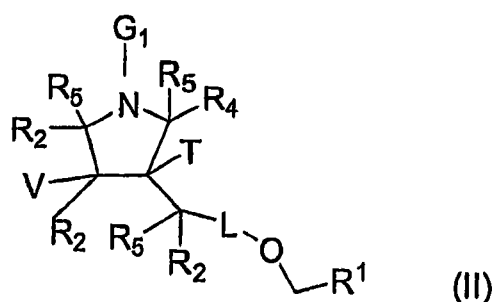
9. 权利要求 2 的化合物, 其中 V 是 $-C(O)_2H$ 。

10. 权利要求 2 的化合物, 其中 V 是 $-C(O)NHOH$ 。

11. 权利要求 2 的化合物, 其中 M 和式(I)中所示与 M 相连的两个碳原子一起, 代表包含 1 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5 元杂环基, 其中所述 5 元杂环基仅被式(I)所示四个取代基 V、 R^2 、T 和 $-(W)_n-X-U-R^1$ 所取代。

12. 权利要求 2 的化合物, 其中 M 和式(I)中所示与 M 相连的两个碳原子一起, 代表包含 1 个羰基和 1 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 4 元杂环基, 其中所述 4 元杂环基仅被式(I)所示四个取代基 V、 R^2 、T 和 $-(W)_n-X-U-R^1$ 所取代。

13. 一种由结构式式(II)表示的化合物:



或所述化合物的药学可接受的盐、溶剂合物或酯，其中：

L 是芳基或杂芳基:

R^1 选自烷基、 R^{21} 取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-C\equiv CR^3$ 和 $-CR^3=CR^4R^5$ ，其中作为 R^1 的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 6 个可以相同或不同的 R^{20} 部分所取代，每个 R^{20} 部分独立选自下述 R^{20} 部分，

T选自H、烷基、R²¹取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、-OR³、-C(O)R⁴、-C(O)OR³、-C(O)NR²⁴R²⁵、-C(O)NR²⁴OR³、-C(O)SR³、-NR²⁴R²⁵、-NR²⁵C(O)R⁴、-NR²⁵C(O)OR³、-NR²⁵C(O)NR²⁴R²⁵、-NR²⁵C(O)NR²⁴OR³、-SR³、-N(R²⁴)S(O)₂R²⁵、-S(O)_xNR²⁴R²⁵、-S(O)_xNR²⁵OR³、-CN、-P(O)(R²⁴)(OR²⁴)、-P(O)(OR²⁴)(OR²⁴)、-C(R⁴)(=N(OR³))、-C(O)-N(R³¹)CH(R³²)-C(O)NR²⁴R²⁵和-C(O)N(R³¹)CH(R³²)-C(O)-NR²⁵OR³,

其中作为 T 的环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基烷基和杂芳基烷基的每一个是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 6 个可以相同或不同的 R^{20} 部分所取代，每个 R^{20} 部分独立选自下述 R^{20} 部分：

G₁ 是 O、H、烷基、R²¹ 取代的烷基、-OR³、卤代、-C(O)R³、-C(O)OR³、
-C(O)NR²⁴R²⁵、-S(O)_xNR²⁴R²⁵、-S(O)_xR⁵、-CF₃、-OCF₃、-CF₂CF₃、
-C(=NOH)R³、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基和杂芳基烷基，

其中, 作为 P 的芳基、杂芳基、环烷基、杂环基和杂芳基烷基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的 R^{23} 部分所取代, 每个 R^{23} 部分独立选自下述 R^{23} 部分,

V 选自烷基、 R^{21} 取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-(CR^{23}R^{24})_{n1}C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-(CR^{23}R^{24})_{n1}C(O)NR^{25}OR^3$ 、 $-C(O)SR^3$ 、 $-C(R^{23})(R^{24})SH$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{25}C(O)R^4$ 、 $-NR^{25}C(O)OR^3$ 、 $-NR^{25}C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{25}C(O)NR^{24}OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{25}OR^3$ 、 $-CN$ 、 $-P(O)(R^{25})(OR^{24})$ 、 $-P(O)(OR^{24})(OR^{24})$ 、 $-C(R^4)(=N(OR^3))$ 、 $-C(O)-N(R^{31})CH(R^{32})-C(O)NR^{24}R^{25}$ 和 $-C(O)N(R^{31})CH(R^{32})-C(O)-NR^{25}OR^3$,

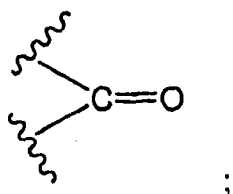
其中作为 V 的环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 3 个可以相同或不同的 R^{20} 部分所取代, 每个 R^{20} 部分独立选自下述 R^{20} 部分;

$n1$ 是 0 至 2;

x 是 0 至 2;

R^2 、 R^4 和 R^5 的每一个是相同或不同的, 并且各自独立地选自 H、卤代、烷基、 R^{22} 取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-N(=C-O-NR^{24}R^{25})$ 和 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$, 其中作为 R^2 、 R^4 和 R^5 的环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 6 个可以相同或不同的烷基、 R^{22} 取代的烷基或 R^{22} 部分所取代, 每个 R^{22} 部分独立选自下述 R^{22} 部分,

或者 R^4 和 R^5 以及与 R^4 和 R^5 两者连接的碳一起是



每个 R^3 是相同或不同的, 并独立选自 H、烷基、 R^{22} 取代的烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-N(=C-O-NR^{24}R^{25})$ 和 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$, 其中作为 R^3 的环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的烷基、 R^{22} 取代的烷基或 R^{22} 部分所取代, 每个 R^{22} 部分独立选自下述 R^{22} 部分;

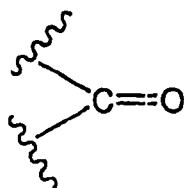
每个 R^6 独立选自 H、烷基和 $-OCF_3$;

每个 R^7 独立选自 H、烷基、杂芳基和 $-CF_3$;

每个 R^{20} 独立选自: 烷基、 R^{21} 取代的烷基、 $-OR^3$ 、卤代、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^3$ 、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、 $-N(R^{25})S(O)_xR^5$ 、 $-N(R^{25})C(O)R^5$ 和 $-N(R^{25})C(O)NR^{24}R^{25}$,

其中作为 R^{20} 的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的 R^{22} 部分所取代, 每个 R^{22} 部分独立选自下述 R^{23} 部分,

或者两个 R^{20} 基团以及与这两个 R^{20} 基团相连的碳一起是

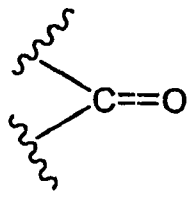


;

R^{21} 是 1 至 3 个独立选自以下的取代基: $-OR^3$ 、卤代、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-SO_xR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^3$ 、 R^{23} 取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、 $-N(R^{25})S(O)_xR^5$ 、 $-N(R^{25})C(O)R^5$ 和 $-N(R^{25})C(O)NR^{24}R^{25}$;

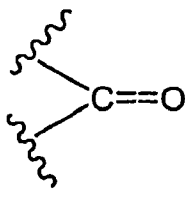
其中作为 R^{21} 的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的每一个是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的 R^{23} 部分所取代，每个 R^{23} 部分独立选自下述 R^{23} 部分，

或者两个 R^{21} 基团以及与这两个 R^{21} 基团相连的碳一起是



每个 R^{22} 独立选自：卤代、炔基、芳基、杂芳基、 $-OR^{24}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-OR^{24}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^{23}$ 、 $-C(O)OR^{23}$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xR^{23}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^{23}$ 、 $-N(R^{24})S(O)_xR^{25}$ 、 $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ 和 $-N(R^{24})C(O)NR^{24}R^{25}$ ，

或者两个 R^{22} 基团以及与这两个 R^{22} 基团相连的碳一起是

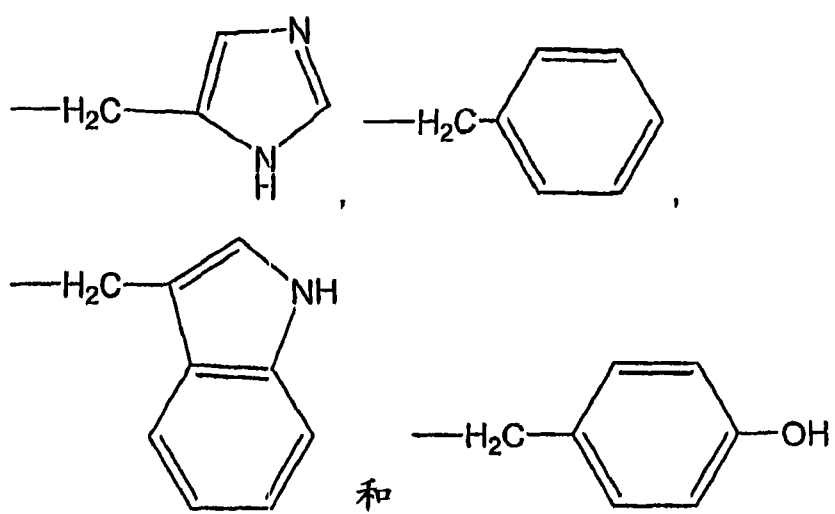


每个 R^{23} 独立选自 H、羟基、卤代和烷基；

每个 R^{24} 独立选自 H 和烷基；

每个 R^{25} 独立选自 H、羟基、烷基、羟基烷基、芳基、环烷基、杂芳基、 $-NR^{24}R^{24}$ 、 $-(C_1 \text{ 至 } C_6 \text{ 烷基})NR^{24}N^{24}$ 、 $-CF_3$ 和 $-S(O)_xR^{23}$ ；

R^{31} 和 R^{32} 的每一个是相同或不同的，并且其中每一个独立选自 H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2S-SCH_2CH(NH_2)C(O)OH$ 、 $-CH_2CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2(CH_3)$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)(CH_3)$ 、



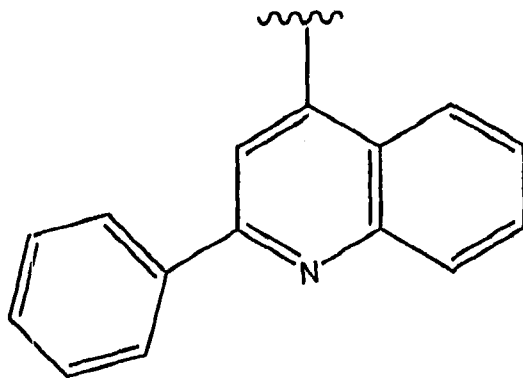
或者 R^{31} 和 R^{32} 以及与 R^{31} 相连的 N 和与 R^{31} 相连的 C 一起形成 5 元环, 该 5 元环是未经取代的或者任选独立地被羟基取代。

14. 权利要求 13 的化合物, 其中 T 是 $-C(O)OR^3$, 其中 R^3 是烷基。

15. 权利要求 13 的化合物, 其中 R^1 是带有 1 个选自 S、O 和 N 的杂原子的杂芳基, 其中所述杂芳基被苯基部分所取代。

16. 权利要求 15 的化合物, 其中所述杂芳基是喹啉基。

17. 权利要求 13 或 16 的化合物, 其中 R^1 是



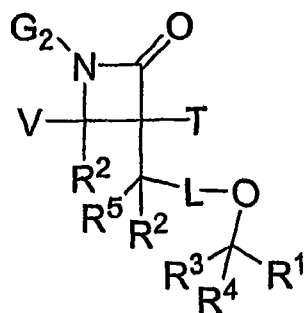
18. 权利要求 13 的化合物, 其中 V 是 $-(CR^{23}R^{24})_{n1}C(O)NR^{25}OR^3$, 其中 $n1$ 是 O, 且 R^3 和 R^{25} 是 H。

19. 权利要求 13 的化合物, 其中 $R^2=R^4=R^5=H$ 。

20. 权利要求 13 的化合物, 其中 L 是芳基。

21. 权利要求 20 的化合物, 其中所述芳基是苯基。

22. 一种由结构式(III)表示的化合物:



或所述化合物的药学可接受的盐、溶剂合物或酯，其中：

L 是芳基或杂芳基；

R^1 选自烷基、 R^{21} 取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-C\equiv CR^3$ 和 $-CR^3=CR^4R^5$ ，其中作为 R^1 的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 6 个可以相同或不同的 R^{20} 部分所取代，每个 R^{20} 部分独立选自下述 R^{20} 部分，

T 选自 H、烷基、 R^{21} 取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)NR^{24}OR^3$ 、 $-C(O)SR^3$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{25}C(O)R^4$ 、 $-NR^{25}C(O)OR^3$ 、 $-NR^{25}C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{25}C(O)NR^{24}OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{25}OR^3$ 、 $-CN$ 、 $-P(O)(R^{24})(OR^{24})$ 、 $-P(O)(OR^{24})(OR^{24})$ 、 $-C(R^4)(=N(OR^3))$ 、 $-C(O)-N(R^{31})CH(R^{32})-C(O)NR^{24}R^{25}$ 和 $-C(O)N(R^{31})CH(R^{32})-C(O)-NR^{25}OR^3$ ，

其中作为 T 的环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基烷基和杂芳基烷基的每一个是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 6 个可以相同或不同的 R^{20} 部分所取代，每个 R^{20} 部分独立选自下述 R^{20} 部分；

G_2 是 H、烷基、 R^{21} 取代的烷基、 $-OR^3$ 、卤代、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^3$ 、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基和杂芳基烷基，

其中作为 Q 的芳基、杂芳基、环烷基、杂环基和杂芳基烷基的每一个是未经取代的,或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的 R^{23} 部分所取代,每个 R^{23} 部分独立选自下述 R^{23} 部分,

V 选自烷基、 R^{21} 取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-(CR^{23}R^{24})_{n1}C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-(CR^{23}R^{24})_{n1}C(O)NR^{25}OR^3$ 、 $-C(O)SR^3$ 、 $-C(R^{23})(R^{24})SH$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{25}C(O)R^4$ 、 $-NR^{25}C(O)OR^3$ 、 $-NR^{25}C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{25}C(O)NR^{24}OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{25}OR^3$ 、 $-CN$ 、 $-P(O)(R^{25})(OR^{24})$ 、 $-P(O)(OR^{24})(OR^{24})$ 、 $-C(R^4)(=N(OR^3))$ 、 $-C(O)-N(R^{31})CH(R^{32})-C(O)NR^{24}R^{25}$ 和 $-C(O)N(R^{31})CH(R^{32})-C(O)-NR^{25}OR^3$,

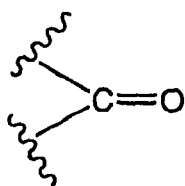
其中作为 V 的环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的,或者任选独立地被 1 至 3 个可以相同或不同的 R^{20} 部分所取代,每个 R^{20} 部分独立选自下述 R^{20} 部分;

$n1$ 是 0 至 2;

x 是 0 至 2;

R^2 、 R^4 和 R^5 的每一个是相同或不同的,并且各自独立地选自 H、卤代、烷基、 R^{22} 取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-N(=C-O-NR^{24}R^{25})$ 和 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$, 其中作为 R^2 、 R^4 和 R^5 的环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的,或者任选独立地被 1 至 6 个可以相同或不同的烷基、 R^{22} 取代的烷基或 R^{22} 部分所取代,每个 R^{22} 部分独立选自下述 R^{22} 部分,

或者 R^4 和 R^5 以及与 R^4 和 R^5 两者连接的碳一起是



;

每个 R^3 是相同或不同的, 并独立选自 H、烷基、 R^{22} 取代的烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-N(=C-O-NR^{24}R^{25})$ 和 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$, 其中作为 R^3 的环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的烷基、 R^{22} 取代的烷基或 R^{22} 部分所取代, 每个 R^{22} 部分独立选自下述 R^{22} 部分;

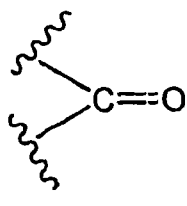
每个 R^6 独立选自 H、烷基和 $-OCF_3$;

每个 R^7 独立选自 H、烷基、杂芳基和 $-CF_3$;

每个 R^{20} 独立选自: 烷基、 R^{21} 取代的烷基、 $-OR^3$ 、卤代、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^3$ 、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、 $-N(R^{25})S(O)_xR^5$ 、 $-N(R^{25})C(O)R^5$ 和 $-N(R^{25})C(O)NR^{24}R^{25}$,

其中作为 R^{20} 的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的 R^{22} 部分所取代, 每个 R^{22} 部分独立选自下述 R^{23} 部分,

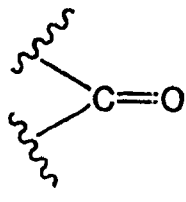
或者两个 R^{20} 基团以及与这两个 R^{20} 基团相连的碳一起是



R^{21} 是 1 至 3 个独立选自以下的取代基: $-OR^3$ 、卤代、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-SO_xR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^3$ 、 R^{23} 取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、 $-N(R^{25})S(O)_xR^5$ 、 $-N(R^{25})C(O)R^5$ 和 $-N(R^{25})C(O)NR^{24}R^{25}$;

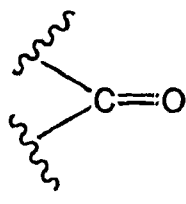
其中作为 R^{21} 的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的每一个是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的 R^{23} 部分所取代，每个 R^{23} 部分独立选自下述 R^{23} 部分，

或者两个 R^{21} 基团以及与这两个 R^{21} 基团相连的碳一起是



每个 R^{22} 独立选自：卤代、炔基、芳基、杂芳基、 $-OR^{24}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-OR^{24}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^{23}$ 、 $-C(O)OR^{23}$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xR^{23}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^{23}$ 、 $-N(R^{24})S(O)_xR^{25}$ 、 $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ 和 $-N(R^{24})C(O)NR^{24}R^{25}$ ，

或者两个 R^{22} 基团以及与这两个 R^{22} 基团相连的碳一起是

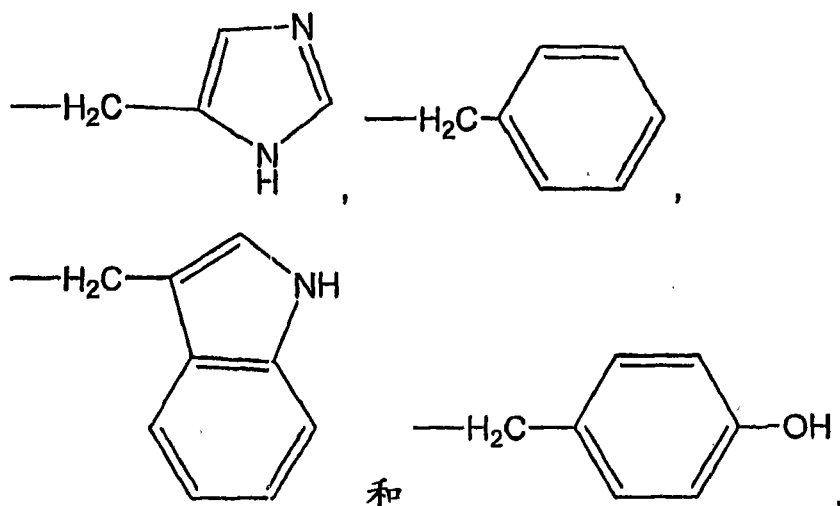


每个 R^{23} 独立选自 H、羟基、卤代和烷基；

每个 R^{24} 独立选自 H 和烷基；

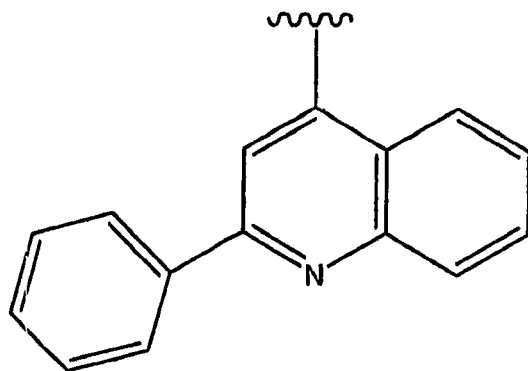
每个 R^{25} 独立选自 H、羟基、烷基、羟基烷基、芳基、环烷基、杂芳基、 $-NR^{24}R^{24}$ 、 $-(C_1 \text{ 至 } C_6 \text{ 烷基})NR^{24}N^{24}$ 、 $-CF_3$ 和 $-S(O)_xR^{23}$ ；

R^{31} 和 R^{32} 的每一个是相同或不同的，并且其中每一个独立选自 H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2S-SCH_2CH(NH_2)C(O)OH$ 、 $-CH_2CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2(CH_3)$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)(CH_3)$ 、



或者 R^{31} 和 R^{32} 以及与 R^{31} 相连的 N 和与 R^{31} 相连的 C 一起形成 5 元环, 该 5 元环是未经取代的或者任选独立地被羟基取代。

23. 权利要求 22 的化合物, 其中 G_2 是 H。
24. 权利要求 22 的化合物, 其中 T 是 H。
25. 权利要求 22 的化合物, 其中 R^2 和 R^5 是氢。
26. 权利要求 22 的化合物, 其中 R^3 和 R^4 之一是 H, 而另一个是 $-C(O)OR^6$ 。
27. 权利要求 22 的化合物, 其中 R^3 和 R^4 是 H。
28. 权利要求 22 的化合物, 其中 R^1 是带有 1 个选自 S、O 和 N 的杂原子的杂芳基, 其中所述杂芳基被苯基部分所取代。
29. 权利要求 28 的化合物, 其中所述杂芳基是喹啉基。
30. 权利要求 22 或 29 的化合物, 其中 R^1 是

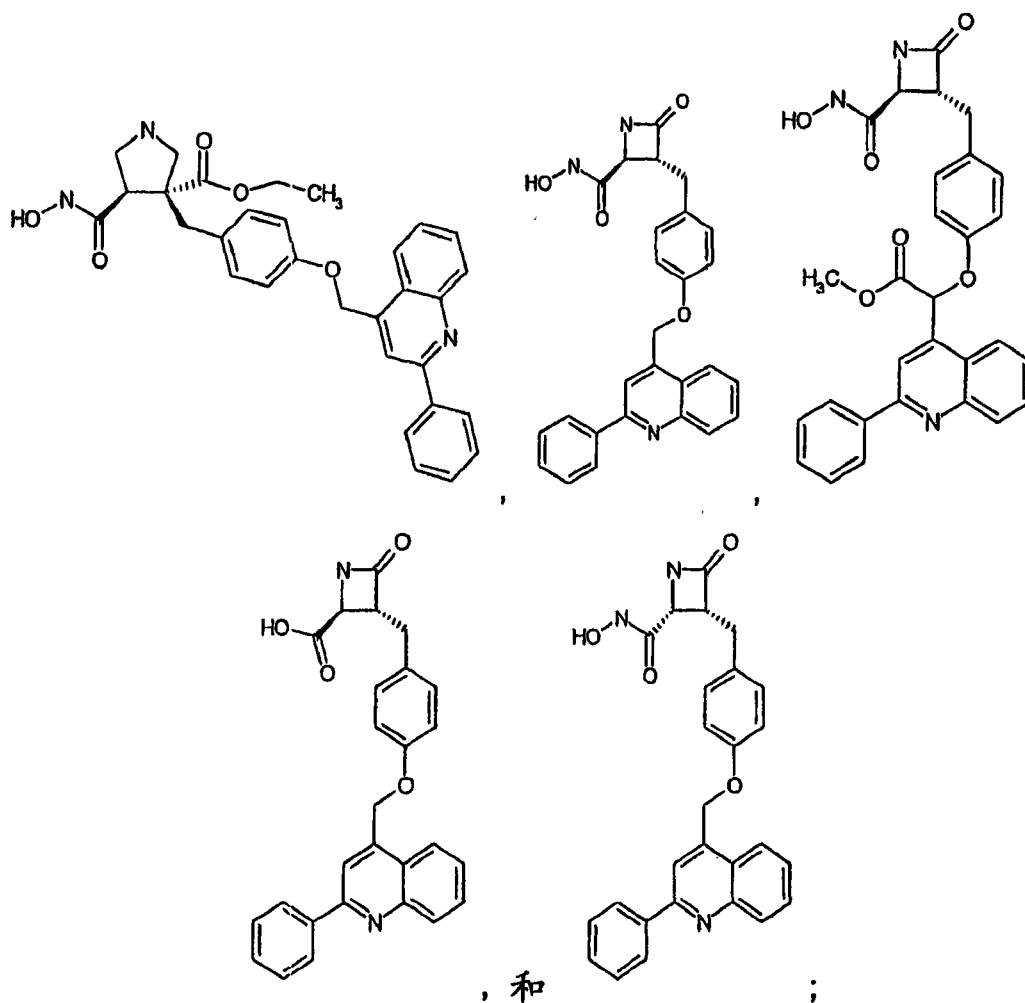


31. 权利要求 22 的化合物, 其中 V 选自 $-(CR^{23}R^{24})_{n1}C(O)OR^3$ 和 $-(CR^{23}R^{24})_{n1}C(O)NR^{25}OR^3$, 其中 $n1$ 是 0, 且 R^3 和 R^{25} 是 H。

32. 权利要求 22 的化合物, 其中 L 是芳基。

33. 权利要求 32 的化合物, 其中所述芳基是苯基。

34. 权利要求 1、2 或 3 的化合物, 所述化合物选自:



或其药学可接受的盐、溶剂合物或酯。

35. 权利要求 1、13 或 22 的化合物, 所述化合物为纯化的形式。

36. 一种药物组合物, 该药物组合物包含: 治疗有效量的至少一种根据权利要求 1、13 或 22 的化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物或酯, 以及至少一种药学可接受的载体。

37. 权利要求 36 的药物组合物, 该药物组合物还包含不同于权利要求 1、12 或 22 化合物的抗炎剂。

38. 一种用于治疗或预防炎性疾病的方法，该方法包括为有相应需要的患者施用治疗有效量的至少一种根据权利要求 1、13 或 22 的化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物或酯。

39. 一种治疗患者的由 MMP、TNF-、聚蛋白多糖酶或其组合引导的病状或疾病的方法，该方法包括：为需要这种治疗的患者施用治疗有效量的至少一种根据权利要求 1、13 或 22 的化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物或酯。

40. 一种治疗患者的病状或疾病的方法，所述病状或疾病选自类风湿性关节炎、骨性关节炎、牙周炎、龈炎、角膜溃疡、通过二次转移的实体瘤生长和肿瘤侵袭、新生血管性青光眼、炎性肠病、多发性硬化症和银屑病，所述方法包括：为需要这种治疗的患者施用治疗有效量的至少一种根据权利要求 1、13 或 22 的化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物或酯。

41. 一种治疗患者的病状或疾病的方法，所述病状或疾病选自发热、心血管疾病、出血、血凝固、恶病质、厌食症、酒精中毒、急性期反应、急性感染、休克、移植物抗宿主反应、自身免疫性疾病和 HIV 感染，所述方法包括：为需要这种治疗的患者施用治疗有效量的至少一种根据权利要求 1、13 或 22 的化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物或酯。

42. 一种治疗患者的病状或疾病的方法，所述病状或疾病选自脓毒性休克、失血性休克、脓毒症综合征、缺血后再灌注损伤、疟疾、分支杆菌感染、髓膜炎、银屑病、充血性心力衰竭、纤维变性疾病、恶病质、移植物排斥、癌症如皮肤 T 细胞淋巴瘤、涉及血管发生的疾病、自身免疫性疾病、皮肤炎性疾病、炎性肠病如 Crohn 氏疾病和结肠炎、骨性和类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、成人 Still 氏疾病、葡萄膜炎、Wegener 氏肉芽肿病、Behcehe 疾病、Sjogren 氏综合征、肉状瘤病、多发性肌炎、皮炎、多发性硬化症、辐射损伤、高氧肺泡损伤、牙周病、HIV、非胰岛素依赖型糖尿病、全身性

红斑狼疮、青光眼、肉状瘤病、先天性肺纤维变性、支气管肺发育异常、视网膜疾病、硬皮病、骨质疏松症、肾缺血、心肌梗塞、脑中风、脑缺血、肾炎、肝炎、肾小球肾炎、隐源性纤维性肺泡炎、银屑病、移植排斥、特应性皮炎、血管炎、变态反应、季节性变应性鼻炎、可逆的气道梗阻、成人呼吸窘迫综合征、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)和支气管炎,所述方法包括:为需要这种治疗的患者施用治疗有效量的至少一种根据权利要求 1、13 或 22 的化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物或酯。

用于治疗炎症性疾病的化合物

发明背景

发明领域

本发明涉及可抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α)生成的异羟肟酸或羧酸官能化合物, 包含这种化合物的药物组合物, 以及使用这种化合物的治疗方法。

描述

已表明, 肿瘤坏死因子 α (TNF- α)在免疫和炎症反应中起关键作用。TNF- α 的不适当或过量表达是包括类风湿性关节炎(RA)、Crohn氏疾病和脓毒症在内的许多疾病的标志。已表明, 肿瘤坏死因子 α (TNF- α)生成的抑制在炎症性疾病的许多临床前模型中是有益的, 使TNF- α 生成或信号传递的抑制成为开发新型抗炎药物的令人关注的靶点。

肿瘤坏死因子 α 是细胞相关的细胞因子, 从 26 kd 前体形式加工成 17 kd 活性形式。参见 Black R.A.的"Tumor necrosis factor- α converting enzyme(肿瘤坏死因子- α 转化酶)" Int J Biochem Cell Biol. 2002 Jan;34(1):1-5 和 Moss ML, White JM, Lambert MH, Andrews RC的"TACE and other ADAM proteases as targets for drug discovery(作为药物发现靶点的 TACE 和其他 ADAM 蛋白酶)" Drug Discov Today. 2001 Apr 1 ;6(8):417-426, 各篇文献通过引用结合入本文。

已表明, TNF- α 是人类和动物中与急性感染和休克中所观察到的反应相似的炎症、发热和急性期反应的主要调节因子。已表明, 过量的 TNF- α 是致命的。特异性抗体对 TNF- α 作用的阻断在包括自身免疫疾病在内的多种情况下是有益的, 所述自身免疫疾病如类风湿性关节炎(Feldman 等, Lancet, (1994) 344, 1105)、非胰岛素依赖型糖尿病

(Lohmander L. S.等, Arthritis Rheum. 36 (1993) 1214-22)和 Crohn 氏疾病 (Macdonald T.等, Clin. Exp. Immunol. 81 (1990) 301)。

金属蛋白酶(MP)在包括蛋白多糖和胶原的结缔组织的不受控分解中是重要的, 导致细胞外基质的再吸收。这是许多例如下列病理状况的特征: 类风湿性和骨性关节炎, 角膜、表皮或胃的溃疡; 肿瘤转移或侵入; 牙周病和骨疾病。常规上, 这些分解酶在其合成水平及其细胞外活性水平上受特异性抑制剂作用的严格调节, 所述抑制剂如 α -2-巨球蛋白和 TIMP (金属蛋白酶组织抑制剂), 它们与 MP 形成无活性的复合体。

骨性关节炎和类风湿性关节炎(分别为 OA 和 RA)是关节软骨的破坏性疾病, 特征为软骨表面的局部侵蚀。一些发现表明, 例如, 来自 OA 患者的股骨头的关节软骨具有比对照减少的结合的放射标记硫酸根, 表明必然存在 OA 中软骨降解率的提高(Mankin 等 J. Bone Joint Surg. 52A (1970) 424-434)。哺乳动物细胞中有四类蛋白降解酶: 丝氨酸、半胱氨酸、天冬氨酸和金属蛋白酶。现有证据支持: 是金属蛋白酶与 OA 和 RA 中关节软骨细胞外基质的降解有关。已在 OA 软骨中发现提高的胶原酶和基质降解酶(stromelysin)活性, 且所述活性与损伤严重度相关(Mankin 等 Arthritis Rheum. 21, 1978, 761- 766, Woessner 等 Arthritis Rheum. 26, 1983, 63-68 and Ibid. 27, 1984, 305- 312)。另外, 已鉴定了聚蛋白多糖酶(aggreacanase)(一种新鉴定的金属蛋白酶酶活性), 其提供 RA 和 OA 患者中发现的蛋白多糖的特异性裂解产物(Lohmander L. S.等 Arthritis Rheum. 36, 1993, 1214-22)。

因此, 金属蛋白酶(MP)作为关键酶参与了哺乳动物软骨和骨的破坏。可以预期, 通过施用 MP 抑制剂和许多表明为此目的的化合物, 可有益地调节这种疾病的发病。(参见 Wahl 等 Ann. Rep. Med. Chem. 25, 175-184, AP, San Diego, 1990)。

因此, 抑制 TNF- α 生成的化合物在治疗炎性疾病中具有治疗重要性。新近表明, 基质金属蛋白酶 (MMP)或金属蛋白酶家族(下文称为

TNF- α 转化酶(TACE))以及其他 MP 能够将 TNF- α 从其无活性形式转化为活性形式(Gearing 等 Nature, 1994, 370, 555)。因为在特征为 MMP 介导的组织降解的几种疾病中也发现了过量 TNF- α 的生成,所以同时抑制 MMP 和 TNF- α 生成的化合物可在涉及这两种机制的疾病中具有特别优势。

美国专利 6,838,466 涉及能抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α)生成的异羟肟酸或羧酸官能化合物。

WO03/053940 涉及用作 TNF- α 转化酶(TACE)和基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂的巴比妥酸衍生物。

W095/09841 描述了为异羟肟酸衍生物并为细胞因子生成抑制剂的化合物。

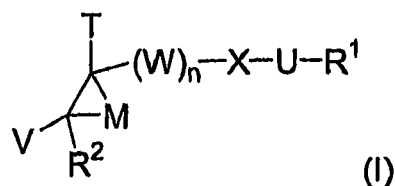
欧洲专利申请公布 No. 574,758 A1 公开了作为胶原酶抑制剂的异羟肟酸衍生物。GB 2 268 934 A 和 WO 94/24140 要求保护作为 TNF- α 生成抑制剂的、MMP 的异羟肟酸抑制剂。

本领域存在对可用作抗炎化合物和软骨保护治疗剂的 MMP(特别是 TNF- α 转化酶)抑制剂的需求。TNF- α 转化酶和其他金属蛋白酶的抑制可防止这些酶对软骨的降解,从而缓解骨性和类风湿性关节炎的病理状况。

发明概述

在其多个实施方案中,本发明提供了作为 TACE、TNF- α 生成、MMP、ADAM 或其任何组合的抑制剂的一类新化合物,制备这类化合物的方法,包含一种或多种这类化合物的药物组合物,制备包含一种或多种这类化合物的药物组合物的方法,制备包含一种或多种这类化合物的药物制剂的方法,以及使用这类化合物或药物组合物治疗、预防、抑制或缓解一种或多种与 TACE、TNF- α 、MMP、ADAM 或其任何组合相关疾病的方法。

在一个实施方案中,本申请公开了具有式(I)所示通用结构的化合物:



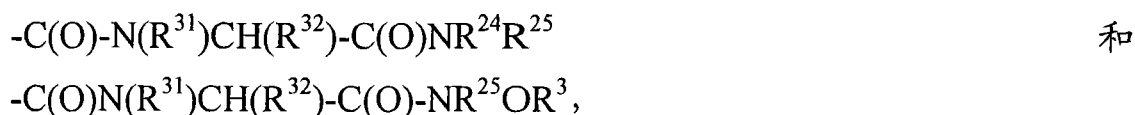
或其药学可接受的盐、溶剂合物或酯，其中：

M 和式(I)中所示与 M 相连的两个碳原子一起，是 4-7 元杂环基(hetereocyclyl)或杂环烯基(heterocyclenyl)，包含 0-3 个羰基、0-3 个双键和 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子，其中所述 4-7 元杂环基或杂环烯基除了式(I)所示四个取代基 V、R²、T 和-(W)_n-X-U-R¹ 外，还可任选被 R²¹ 取代；

T 选自 H、烷基、R²¹ 取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、-OR³、-C(O)R⁴、-C(O)OR³、-C(O)NR²⁴R²⁵、-C(O)NR²⁴OR³、-C(O)SR³、-NR²⁴R²⁵、-NR²⁵C(O)R⁴、-NR²⁵C(O)OR³、-NR²⁵C(O)NR²⁴R²⁵、-NR²⁵C(O)NR²⁴OR³、-SR³、-N(R²⁴)S(O)₂R²⁵、-S(O)_xNR²⁴R²⁵、-S(O)_xNR²⁵OR³、-CN、-P(O)(R²⁴)(OR²⁴)、-P(O)(OR²⁴)(OR²⁴)、-C(R⁴)(=N(OR³))、-C(O)-N(R³¹)CH(R³²)-C(O)NR²⁴R²⁵ 和 -C(O)N(R³¹)CH(R³²)-C(O)-NR²⁵OR³，

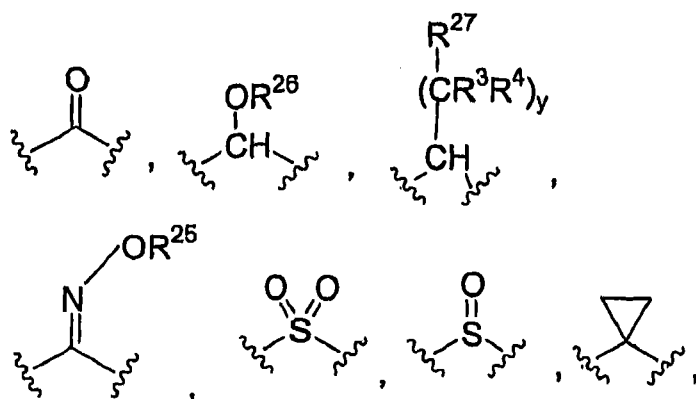
其中作为 T 的环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基烷基和杂芳基烷基的每一个是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 6 个可以相同或不同的 R²⁰ 部分所取代，每个 R²⁰ 部分独立选自下述 R²⁰ 部分；

V 选自烷基、R²¹ 取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、-OR³、-C(O)R⁴、-(CR²³R²⁴)_{n1}C(O)OR³、-C(O)NR²⁴R²⁵、-(CR²³R²⁴)_{n1}C(O)NR²⁵OR³、-C(O)SR³、-C(R²³)(R²⁴)SH、-NR²⁴R²⁵、-NR²⁵C(O)R⁴、-NR²⁵C(O)OR³、-NR²⁵C(O)NR²⁴R²⁵、-NR²⁵C(O)NR²⁴OR³、-SR³、-S(O)_xNR²⁴R²⁵、-S(O)_xNR²⁵OR³、-CN、-P(O)(R²⁵)(OR²⁴)、-P(O)(OR²⁴)(OR²⁴)、-C(R⁴)(=N(OR³))、



其中作为 V 的环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 3 个可以相同或不同的 R^{20} 部分所取代，每个 R^{20} 部分独立选自下述 R^{20} 部分；

W 选自



共价键、 $-(\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4))_{n2}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})-$ 和 $-\text{N}(\text{Z})-$ ；

X 选自烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基和 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ，其中作为 X 的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的 R^{20} 部分所取代，每个 R^{20} 部分独立选自下述 R^{20} 部分，

U 选自共价键、 $-(\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4))_{\text{p}}-$ 、 $-\text{Y}-(\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4))_{\text{q}}-$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4))_{\text{t}}-\text{Y}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)(\text{Z})-\text{Q}-$ 、 $-\text{Q}-\text{N}(\text{R}^3)(\text{Z})-$ 和 $-\text{Y}-$ ；

Q 选自 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4-$ ；

Y 选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{x}}-$ 、 $-\text{N}(\text{Z})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{Z})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})-$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{24})-$ ；

Z 选自 $-\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{x}}\text{R}^3$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ ；

n 是 0 至 2；

n1 是 0 至 2；

n_2 是 1 至 2;

p 是 1 至 4;

q 是 1 至 4;

t 是 1 至 4;

v 是 1 至 3;

x 是 0 至 2;

y 是 0 至 3;

R^1 选自烷基、 R^{21} 取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-C\equiv CR^3$ 和 $-CR^3=CR^4R^5$,

其中作为 R^1 的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 6 个可以相同或不同的 R^{20} 部分所取代, 每个 R^{20} 部分独立选自下述 R^{20} 部分,

R^2 、 R^4 和 R^5 的每一个是相同或不同的, 并且各自独立地选自 H、卤代、烷基、 R^{22} 取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-N(=C-O-NR^{24}R^{25})$ 和 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$,

其中作为 R^2 、 R^4 和 R^5 的环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 6 个可以相同或不同的烷基、 R^{22} 取代的烷基或 R^{22} 部分所取代, 每个 R^{22} 部分独立选自下述 R^{22} 部分;

每个 R^3 是相同或不同的, 并独立选自 H、烷基、 R^{22} 取代的烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-N(=C-O-NR^{24}R^{25})$ 和 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$, 其中

作为 R^3 的环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的烷基、 R^{22} 取代的烷基或 R^{22} 部分所取代, 每个 R^{22} 部分独立选自下述 R^{22} 部分;

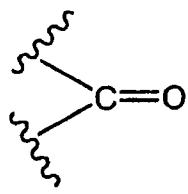
每个 R^6 独立选自 H、烷基和 $-OCF_3$;

每个 R^7 独立选自 H、烷基、杂芳基和 $-CF_3$;

每个 R^{20} 独立选自: 烷基、 R^{21} 取代的烷基、 $-OR^3$ 、卤代、 $(=O)$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CH(=NOH)$ 、 $-C(=NOH)R^3$ 、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、 $-N(R^{25})S(O)_xR^5$ 、 $-N(R^{25})C(O)R^5$ 和 $-N(R^{25})C(O)NR^{24}R^{25}$,

其中作为 R^{20} 的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的 R^{22} 部分所取代, 每个 R^{22} 部分独立选自下述 R^{22} 部分,

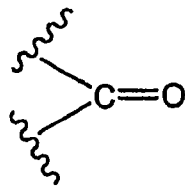
或者两个 R^{20} 基团以及与这两个 R^{20} 基团相连的碳一起是



R^{21} 是 1 至 3 个独立选自以下的取代基: $-OR^3$ 、卤代、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-SO_xR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^3$ 、 R^{23} 取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、 $-N(R^{25})S(O)_xR^5$ 、 $-N(R^{25})C(O)R^5$ 和 $-N(R^{25})C(O)NR^{24}R^{25}$;

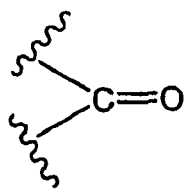
其中作为 R^{21} 的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的 R^{23} 部分所取代, 每个 R^{23} 部分独立选自下述 R^{23} 部分,

或者两个 R^{21} 基团以及与这两个 R^{21} 基团相连的碳一起是



每个 R^{22} 独立选自：卤代、炔基、芳基、杂芳基、 $-OR^{24}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-OR^{24}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^{23}$ 、 $-C(O)OR^{23}$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xR^{23}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^{23}$ 、 $-N(R^{24})S(O)_xR^{25}$ 、 $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ 和 $-N(R^{24})C(O)NR^{24}R^{25}$ ，

或者两个 R^{22} 基团以及与这两个 R^{22} 基团相连的碳一起是



每个 R^{23} 独立选自 H、羟基、卤代和烷基；

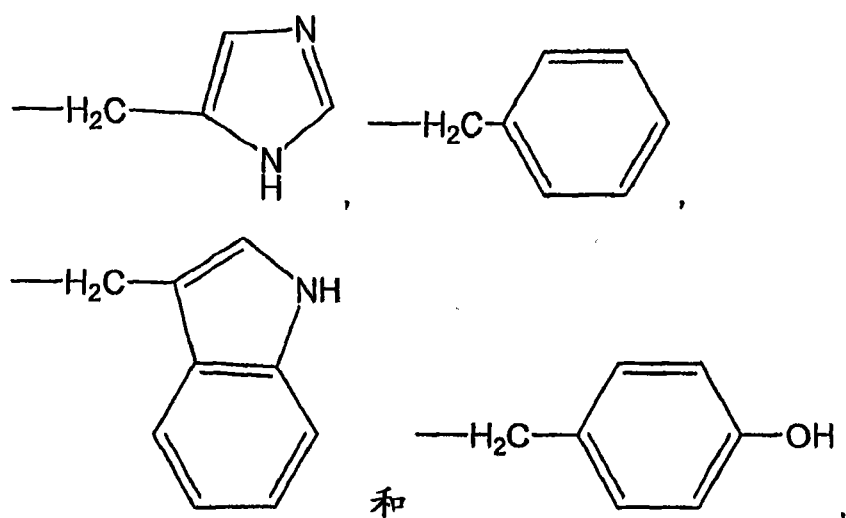
每个 R^{24} 独立选自 H 和烷基；

每个 R^{25} 独立选自 H、羟基、烷基、羟基烷基、芳基、环烷基、杂芳基、 $-NR^{24}R^{24}$ 、 $-(C_1 \text{ 至 } C_6 \text{ 烷基})NR^{24}R^{24}$ 、 $-CF_3$ 和 $-S(O)_xR^{23}$ ；

R^{26} 选自 H、烷基、环烷基、芳基和杂芳基；

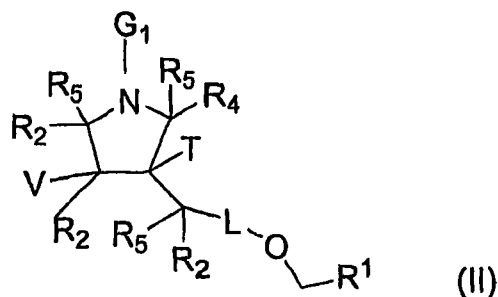
R^{27} 选自 H、烷基、环烷基、芳基和杂芳基；且

R^{31} 和 R^{32} 的每一个是相同或不同的，并且其中每一个独立选自 H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2S-SCH_2CH(NH_2)C(O)OH$ 、 $-CH_2CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2(CH_3)$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)(CH_3)$ 、



或者 R^{31} 和 R^{32} 以及与 R^{31} 相连的 N 和与 R^{31} 相连的 C 一起形成 5 元环, 该 5 元环是未经取代的或者任选独立地被羟基取代。

在另一实施方案中, 本发明公开了由结构式(II)表示的化合物:



或所述化合物的药学可接受的盐、溶剂合物或酯, 其中:

L 是芳基或杂芳基;

R^1 选自烷基、 R^{21} 取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-C\equiv CR^3$ 和 $-CR^3=CR^4R^5$, 其中作为 R^1 的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 6 个可以相同或不同的 R^{20} 部分所取代, 每个 R^{20} 部分独立选自下述 R^{20} 部分,

T 选自 H、烷基、 R^{21} 取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)NR^{24}OR^3$ 、 $-C(O)SR^3$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{25}C(O)R^4$ 、 $-NR^{25}C(O)OR^3$ 、

-NR²⁵C(O)NR²⁴R²⁵、-NR²⁵C(O)NR²⁴OR³、-SR³、-N(R²⁴)S(O)₂R²⁵、
 -S(O)_xNR²⁴R²⁵、-S(O)_xNR²⁵OR³、-CN、-P(O)(R²⁴)(OR²⁴)、
 -P(O)(OR²⁴)(OR²⁴)、-C(R⁴)(=N(OR³))、
 -C(O)-N(R³¹)CH(R³²)-C(O)NR²⁴R²⁵ 和
 -C(O)N(R³¹)CH(R³²)-C(O)-NR²⁵OR³,

其中作为 T 的环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基烷基和杂芳基烷基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 6 个可以相同或不同的 R²⁰ 部分所取代, 每个 R²⁰ 部分独立选自下述 R²⁰ 部分;

G₁ 是 O、H、烷基、R²¹ 取代的烷基、-OR³、卤代、-C(O)R³、-C(O)OR³、
 -C(O)NR²⁴R²⁵、-S(O)_xNR²⁴R²⁵、-S(O)_xR⁵、-CF₃、-OCF₃、-CF₂CF₃、
 -C(=NOH)R³、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基和杂芳基烷基,

其中, 作为 P 的芳基、杂芳基、环烷基、杂环基和杂芳基烷基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的 R²³ 部分所取代, 每个 R²³ 部分独立选自下述 R²³ 部分,

V 选自烷基、R²¹ 取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、-OR³、-C(O)R⁴、-(CR²³R²⁴)_{n1}C(O)OR³、
 -C(O)NR²⁴R²⁵、-(CR²³R²⁴)_{n1}C(O)NR²⁵OR³、-C(O)SR³、-C(R²³)(R²⁴)SH、
 -NR²⁴R²⁵、-NR²⁵C(O)R⁴、-NR²⁵C(O)OR³、-NR²⁵C(O)NR²⁴R²⁵、
 -NR²⁵C(O)NR²⁴OR³、-SR³、-S(O)_xNR²⁴R²⁵、-S(O)_xNR²⁵OR³、-CN、
 -P(O)(R²⁵)(OR²⁴)、-P(O)(OR²⁴)(OR²⁴)、-C(R⁴)(=N(OR³))、
 -C(O)-N(R³¹)CH(R³²)-C(O)NR²⁴R²⁵ 和
 -C(O)N(R³¹)CH(R³²)-C(O)-NR²⁵OR³,

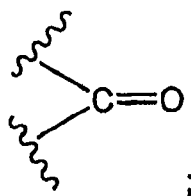
其中作为 V 的环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 3 个可以相同或不同的 R²⁰ 部分所取代, 每个 R²⁰ 部分独立选自下述 R²⁰ 部分;

n1 是 0 至 2;

x 是 0 至 2;

R^2 、 R^4 和 R^5 的每一个是相同或不同的，并且各自独立地选自 H、卤代、烷基、 R^{22} 取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-N(=C-O-NR^{24}R^{25})$ 和 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$ ，其中作为 R^2 、 R^4 和 R^5 的环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 6 个可以相同或不同的烷基、 R^{22} 取代的烷基或 R^{22} 部分所取代，每个 R^{22} 部分独立选自下述 R^{22} 部分，

或者 R^4 和 R^5 以及 R^4 和 R^5 两者连接的碳一起是



每个 R^3 是相同或不同的，并独立选自 H、烷基、 R^{22} 取代的烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-N(=C-O-NR^{24}R^{25})$ 和 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$ ，其中作为 R^3 的环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的烷基、 R^{22} 取代的烷基或 R^{22} 部分所取代，每个 R^{22} 部分独立选自下述 R^{22} 部分；

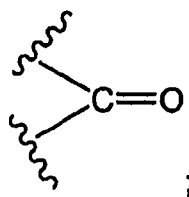
每个 R^6 独立选自 H、烷基和 $-OCF_3$ ；

每个 R^7 独立选自 H、烷基、杂芳基和 $-CF_3$ ；

每个 R^{20} 独立选自：烷基、 R^{21} 取代的烷基、 $-OR^3$ 、卤代、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^3$ 、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、 $-N(R^{25})S(O)_xR^5$ 、 $-N(R^{25})C(O)R^5$ 和 $-N(R^{25})C(O)NR^{24}R^{25}$ ，

其中作为 R^{20} 的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的每一个是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的 R^{22} 部分所取代，每个 R^{22} 部分独立选自下述 R^{22} 部分，

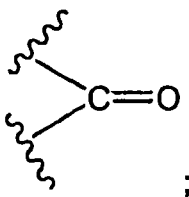
或者两个 R^{20} 基团以及与这两个 R^{20} 基团相连的碳一起是



R^{21} 是 1 至 3 个独立选自以下的取代基: $-OR^3$ 、卤代、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-SO_xR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^3$ 、 R^{23} 取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、 $-N(R^{25})S(O)_xR^5$ 、 $-N(R^{25})C(O)R^5$ 和 $-N(R^{25})C(O)NR^{24}R^{25}$;

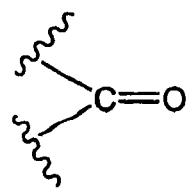
其中作为 R^{21} 的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的 R^{23} 部分所取代, 每个 R^{23} 部分独立选自下述 R^{23} 部分,

或者两个 R^{21} 基团以及与这两个 R^{21} 基团相连的碳一起是



每个 R^{22} 独立选自: 卤代、炔基、芳基、杂芳基、 $-OR^{24}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-OR^{24}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^{23}$ 、 $-C(O)OR^{23}$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xR^{23}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^{23}$ 、 $-N(R^{24})S(O)_xR^{25}$ 、 $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ 和 $-N(R^{24})C(O)NR^{24}R^{25}$,

或者两个 R^{22} 基团以及与这两个 R^{22} 基团相连的碳一起是

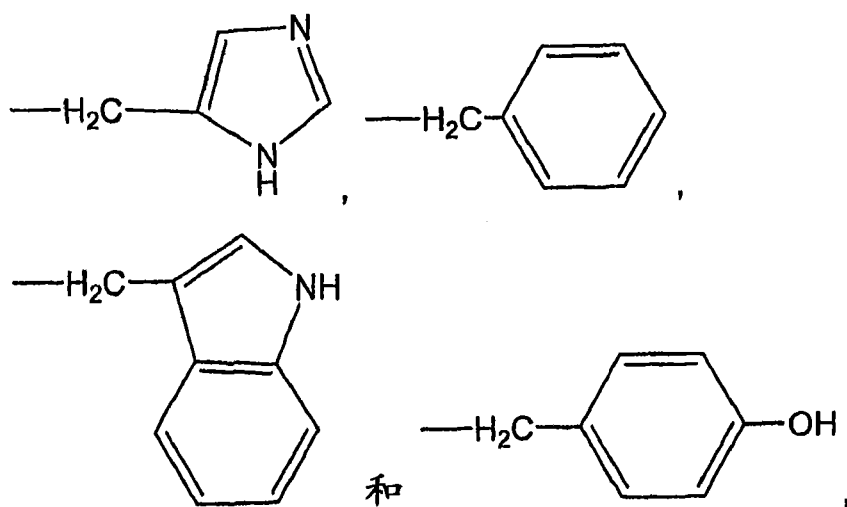


每个 R^{23} 独立选自 H、羟基、卤代和烷基;

每个 R^{24} 独立选自 H 和烷基;

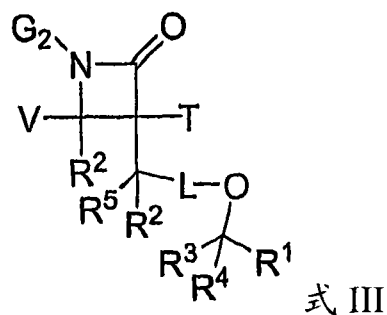
每个 R^{25} 独立选自 H、羟基、烷基、羟基烷基、芳基、环烷基、杂芳基、 $-NR^{24}R^{24}$ 、 $-(C_1 \text{ 至 } C_6 \text{ 烷基})NR^{24}N^{24}$ 、 $-CF_3$ 和 $-S(O)_xR^{23}$;

R^{31} 和 R^{32} 的每一个是相同或不同的, 并且其中每一个独立选自 H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2S-SCH_2CH(NH_2)C(O)OH$ 、 $-CH_2CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2(CH_3)$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)(CH_3)$ 、



或者 R^{31} 和 R^{32} 以及与 R^{31} 相连的 N 和与 R^{31} 相连的 C 一起形成 5 元环, 该 5 元环是未经取代的或者任选独立地被羟基取代。

在另一实施方案中, 本发明提供了式(III)的化合物



或所述化合物的药学可接受的盐、溶剂合物或酯, 其中:

L 是芳基或杂芳基;

R^1 选自烷基、 R^{21} 取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-C\equiv CR^3$ 和 $-CR^3=CR^4R^5$ ，其中作为 R^1 的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 6 个可以相同或不同的 R^{20} 部分所取代，每个 R^{20} 部分独立选自下述 R^{20} 部分，

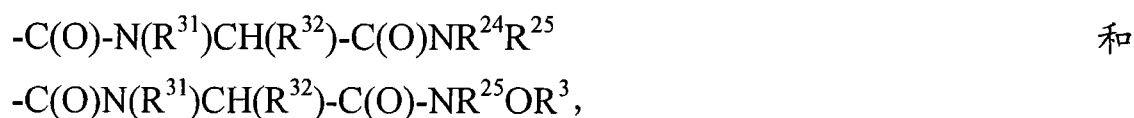
T 选自 H、烷基、 R^{21} 取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)NR^{24}OR^3$ 、 $-C(O)SR^3$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{25}C(O)R^4$ 、 $-NR^{25}C(O)OR^3$ 、 $-NR^{25}C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{25}C(O)NR^{24}OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{25}OR^3$ 、 $-CN$ 、 $-P(O)(R^{24})(OR^{24})$ 、 $-P(O)(OR^{24})(OR^{24})$ 、 $-C(R^4)(=N(OR^3))$ 、 $-C(O)-N(R^{31})CH(R^{32})-C(O)NR^{24}R^{25}$ 和 $-C(O)N(R^{31})CH(R^{32})-C(O)-NR^{25}OR^3$ ，

其中作为 T 的环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基烷基和杂芳基烷基的每一个是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 6 个可以相同或不同的 R^{20} 部分所取代，每个 R^{20} 部分独立选自下述 R^{20} 部分；

G_2 是 H、烷基、 R^{21} 取代的烷基、 $-OR^3$ 、卤代、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^3$ 、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基和杂芳基烷基，

其中作为 Q 的芳基、杂芳基、环烷基、杂环基和杂芳基烷基的每一个是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的 R^{23} 部分所取代，每个 R^{23} 部分独立选自下述 R^{23} 部分，

V 选自烷基、 R^{21} 取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-(CR^{23}R^{24})_{nl}C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-(CR^{23}R^{24})_{nl}C(O)NR^{25}OR^3$ 、 $-C(O)SR^3$ 、 $-C(R^{23})(R^{24})SH$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{25}C(O)R^4$ 、 $-NR^{25}C(O)OR^3$ 、 $-NR^{25}C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{25}C(O)NR^{24}OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{25}OR^3$ 、 $-CN$ 、 $-P(O)(R^{25})(OR^{24})$ 、 $-P(O)(OR^{24})(OR^{24})$ 、 $-C(R^4)(=N(OR^3))$ 、



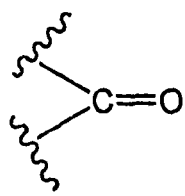
其中作为 V 的环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 3 个可以相同或不同的 R^{20} 部分所取代，每个 R^{20} 部分独立选自下述 R^{20} 部分；

$n1$ 是 0 至 2；

x 是 0 至 2；

R^2 、 R^4 和 R^5 的每一个是相同或不同的，并且各自独立地选自 H、卤代、烷基、 R^{22} 取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$ 、 $-\text{N}(\text{C}=\text{O}-\text{NR}^{24}\text{R}^{25})$ 和 $-\text{NR}^{24}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$ ，其中作为 R^2 、 R^4 和 R^5 的环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 6 个可以相同或不同的烷基、 R^{22} 取代的烷基或 R^{22} 部分所取代，每个 R^{22} 部分独立选自下述 R^{22} 部分，

或者 R^4 和 R^5 以及与 R^4 和 R^5 两者连接的碳一起是



每个 R^3 是相同或不同的，并独立选自 H、烷基、 R^{22} 取代的烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$ 、 $-\text{N}(\text{C}=\text{O}-\text{NR}^{24}\text{R}^{25})$ 和 $-\text{NR}^{24}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$ ，其中作为 R^3 的环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的烷基、 R^{22} 取代的烷基或 R^{22} 部分所取代，每个 R^{22} 部分独立选自下述 R^{22} 部分；

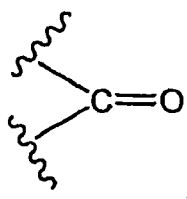
每个 R^6 独立选自 H、烷基和 $-\text{OCF}_3$ ；

每个 R^7 独立选自 H、烷基、杂芳基和 $-\text{CF}_3$ ；

每个 R^{20} 独立选自：烷基、 R^{21} 取代的烷基、 $-OR^3$ 、卤代、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^3$ 、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、 $-N(R^{25})S(O)_xR^5$ 、 $-N(R^{25})C(O)R^5$ 和 $-N(R^{25})C(O)NR^{24}R^{25}$ ，

其中作为 R^{20} 的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的每一个是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的 R^{22} 部分所取代，每个 R^{22} 部分独立选自下述 R^{23} 部分，

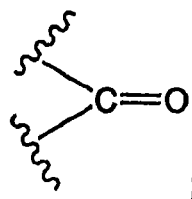
或者两个 R^{20} 基团以及与这两个 R^{20} 基团相连的碳一起是



R^{21} 是 1 至 3 个独立选自以下的取代基： $-OR^3$ 、卤代、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-SO_xR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^3$ 、 R^{23} 取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、 $-N(R^{25})S(O)_xR^5$ 、 $-N(R^{25})C(O)R^5$ 和 $-N(R^{25})C(O)NR^{24}R^{25}$ ；

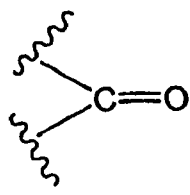
其中作为 R^{21} 的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的每一个是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的 R^{23} 部分所取代，每个 R^{23} 部分独立选自下述 R^{23} 部分，

或者两个 R^{21} 基团以及与这两个 R^{21} 基团相连的碳一起是



每个 R^{22} 独立选自：卤代、炔基、芳基、杂芳基、 $-OR^{24}$ 、 $-(C_1-C_6$ 烷基) $-OR^{24}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^{23}$ 、 $-C(O)OR^{23}$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xR^{23}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^{23}$ 、 $-N(R^{24})S(O)_xR^{25}$ 、 $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ 和 $-N(R^{24})C(O)NR^{24}R^{25}$ ，

或者两个 R^{22} 基团以及与这两个 R^{22} 基团相连的碳一起是

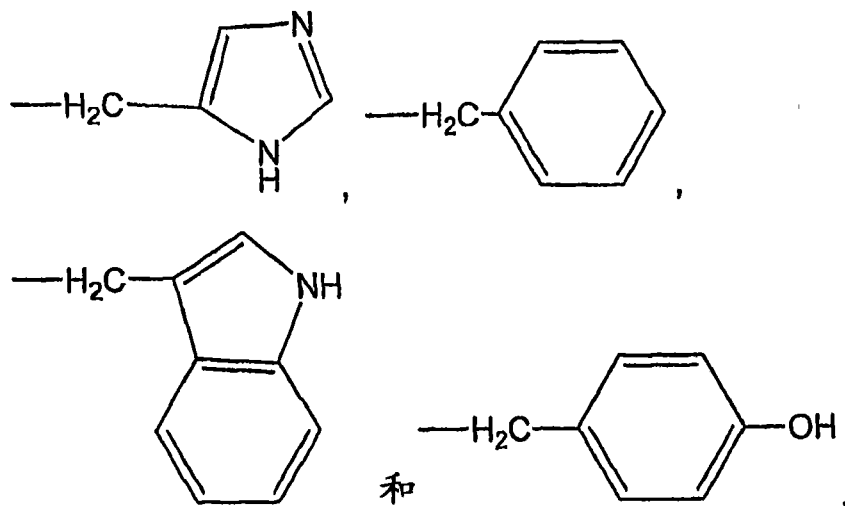


每个 R^{23} 独立选自 H、羟基、卤代和烷基；

每个 R^{24} 独立选自 H 和烷基；

每个 R^{25} 独立选自 H、羟基、烷基、羟基烷基、芳基、环烷基、杂芳基、 $-NR^{24}R^{24}$ 、 $-(C_1 \text{ 至 } C_6 \text{ 烷基})NR^{24}N^{24}$ 、 $-CF_3$ 和 $-S(O)_xR^{23}$ ；

R^{31} 和 R^{32} 的每一个是相同或不同的，并且其中每一个独立选自 H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2S-SCH_2CH(NH_2)C(O)OH$ 、 $-CH_2CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2(CH_3)$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)(CH_3)$ 、



或者 R^{31} 和 R^{32} 以及与 R^{31} 相连的 N 和与 R^{31} 相连的 C 一起形成 5 元环，该 5 元环是未经取代的或者任选独立地被羟基取代。

式 I、II 或 III 的化合物可用作 TACE、TNF- α 、MMP、ADAM 或其任何组合的抑制剂，并可用于治疗和预防与 TACE、TNF- α 、MMP、ADAM 或其任何组合相关的疾病。

发明详述

在其几个实施方案中，本发明提供了 MMP 和 TNF- α 转化酶的一类新抑制剂，包含一种或多种这类化合物的药物组合物，制备包含一种或多种这类化合物的药物制剂的方法，以及治疗、预防或缓解一种或多种炎症症状的方法。

在一个实施方案中，本发明提供了由上述结构式(I)、(II)或(III)表示的化合物，或者式(I)、(II)或(III)任一项的药学可接受的盐、溶剂合物或酯，其中各个部分是如上所描述的那样。

在一个实施方案中，在式(I)化合物中，n 是 1。

在一个实施方案中，在式(I)化合物中，M 和式(I)中所示与 M 相连的两个碳原子一起，代表 4-5 元杂环基或杂环烯基，包含 0-1 个羰基、0-1 个双键和 1 个选自 O、N 和 S 的杂原子，其中所述 4-5 元杂环基除了式(I)所示四个取代基 V、R²、T 和-(W)_n-X-U-R¹ 外，还可任选被 R²¹ 取代；

T 选自 H 和 -C(O)OR³；

V 是 -C(O)R⁴ 或 -C(O)NR²⁴R²⁵，

W 是 -(C(R³)(R⁴))_{n2}-；

X 是芳基，其中所述芳基是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的 R²⁰ 部分所取代，每个 R²⁰ 部分独立选自下述 R²⁰ 部分，

U 是 -Y-(C(R³)(R⁴))_q-；

Y 是 -O-；

n 是 0 至 2；

n2 是 1 至 2；

q 是 1 至 4；

x 是 0 至 2;

R^1 是杂芳基, 其中所述作为 R^1 的杂芳基是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 6 个可以相同或不同的 R^{20} 部分所取代, 每个 R^{20} 部分独立选自下述 R^{20} 部分,

R^2 、 R^4 和 R^5 的每一个是相同或不同的, 并且各自独立地选自 H、卤代、烷基、 R^{22} 取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-N(=C-O-NR^{24}R^{25})$ 、 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$,

其中作为 R^2 、 R^4 和 R^5 的环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 6 个可以相同或不同的烷基、 R^{22} 取代的烷基或 R^{22} 部分所取代, 每个 R^{22} 部分独立选自下述 R^{22} 部分;

每个 R^3 是相同或不同的, 并独立选自 H、烷基、 R^{22} 取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-N(=C-O-NR^{24}R^{25})$ 和 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$,

作为 R^3 的环烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基的每一个是未经取代的, 或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的烷基、 R^{22} 取代的烷基或 R^{22} 部分所取代, 每个 R^{22} 部分独立选自下述 R^{22} 部分;

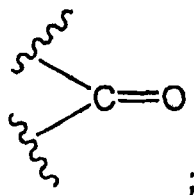
每个 R^6 独立选自 H、烷基和 $-OCF_3$;

每个 R^7 独立选自 H、烷基、杂芳基和 $-CF_3$;

每个 R^{20} 独立选自: 烷基、 R^{21} 取代的烷基、 $-OR^3$ 、卤代、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^3$ 、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、 $-N(R^{25})S(O)_xR^5$ 、 $-N(R^{25})C(O)R^5$ 和 $-N(R^{25})C(O)NR^{24}R^{25}$,

其中作为 R^{20} 的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的每一个是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的 R^{22} 部分所取代，每个 R^{22} 部分独立选自下述 R^{23} 部分，

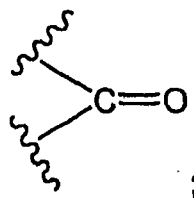
或者两个 R^{20} 基团以及与这两个 R^{20} 基团相连的碳一起是



R^{21} 是 1 至 3 个独立选自以下的取代基：-OR³、卤代、-CN、-NO₂、-NR²⁴R²⁵、-C(O)R³、-C(O)OR³、-C(O)NR²⁴R²⁵、-S(O)_xNR²⁴R²⁵、-SO_xR⁵、-CF₃、-OCF₃、-CF₂CF₃、-C(=NOH)R³、 R^{23} 取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、-N(R²⁵)S(O)_xR⁵、-N(R²⁵)C(O)R⁵ 和 -N(R²⁵)C(O)NR²⁴R²⁵；

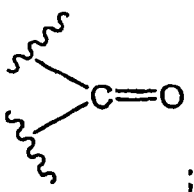
其中作为 R^{21} 的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的每一个是未经取代的，或者任选独立地被 1 至 4 个可以相同或不同的 R^{23} 部分所取代，每个 R^{23} 部分独立选自下述 R^{23} 部分，

或者两个 R^{21} 基团以及与这两个 R^{21} 基团相连的碳一起是



每个 R^{22} 独立选自：卤代、炔基、芳基、杂芳基、-OR²⁴、-(C₁-C₆ 烷基)-OR²⁴、-CN、-NO₂、-NR²⁴R²⁵、-C(O)R²³、-C(O)OR²³、-C(O)NR²⁴R²⁵、-S(O)_xNR²⁴R²⁵、-S(O)_xR²³、-CF₃、-OCF₃、-CF₂CF₃、-C(=NOH)R²³、-N(R²⁴)S(O)_xR²⁵、-N(R²⁴)C(O)R²⁵ 和 -N(R²⁴)C(O)NR²⁴R²⁵，

或者两个 R^{22} 基团以及与这两个 R^{22} 基团相连的碳一起是



每个 R^{23} 独立选自 H、羟基、卤代和烷基；

每个 R^{24} 独立选自 H 和烷基；

每个 R^{25} 独立选自 H、羟基、烷基、羟基烷基、芳基、环烷基、杂芳基、 $-NR^{24}R^{24}$ 、 $-(C_1 \text{ 至 } C_6 \text{ 烷基})NR^{24}N^{24}$ 、 $-CF_3$ 和 $-S(O)_xR^{23}$ 。

在另一实施方案中，W 在式(I)中是 $-CH_2-$ 。

在另一实施方案中，U 在式(I)中是 $-O-CH_2-$ 。

在另一实施方案中，U 在式(I)中是 $-OCH(CO_2CH_3)-$ 。

在另一实施方案中，T 在式(I)中是 H。

在另一实施方案中，T 在式(I)中是 $-C(O)OCH_2CH_3$ 。

在另一实施方案中，V 在式(I)中是 $-C(O)_2H$ 。

在另一实施方案中，V 在式(I)中是 $-C(O)NHOH$ 。

在另一实施方案中，在式(I)中，M 和式(I)中所示与 M 相连的两个碳原子一起，代表包含 1 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5 元杂环基，其中所述 5 元杂环基仅被式(I)所示四个取代基 V、 R^2 、T 和 $-(W)_n-X-U-R^1$ 所取代。

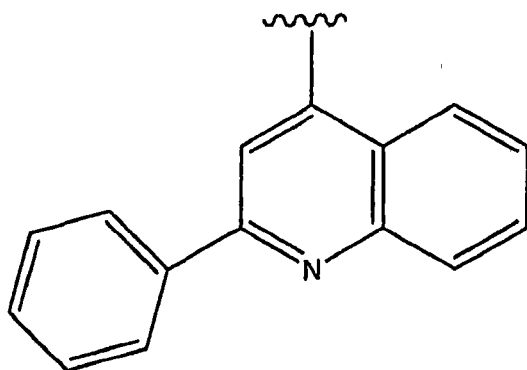
在另一实施方案中，在式(I)中，M 和式(I)中所示与 M 相连的两个碳原子一起，代表包含 1 个羰基和 1 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 4 元杂环基，其中所述 4 元杂环基仅被式(I)所示四个取代基 V、 R^2 、T 和 $-(W)_n-X-U-R^1$ 所取代。

在一个实施方案中，在式(II)中，T 是 $-C(O)OR^3$ ，其中 R^3 是烷基。

在另一实施方案中，在式(II)中， R^1 是带有 1 个选自 S、O 和 N 的杂原子的杂芳基，其中所述杂芳基被苯基部分所取代。

在另一实施方案中，在式(II)中， R^1 是带有 1 个选自 S、O 和 N 的杂原子的杂芳基，其中所述杂芳基被苯基部分所取代，并且其中所述杂芳基是喹啉基。

在另一实施方案中，在式(II)中， R^1 是



在另一实施方案中，在式(II)中，V是 $-(CR^{23}R^{24})_{n1}C(O)NR^{25}OR^3$ ，其中 $n1$ 是 0，且 R^3 和 R^{25} 是 H。

在另一实施方案中，在式(II)中， $R^2=R^4=R^5=H$ 。

在另一实施方案中，在式(II)中，L 是芳基；在另一实施方案中，所述芳基是苯基。

在一个实施方案中，在式(III)中， G_2 是 H。

在另一实施方案中，在式(III)中，T 是 H。

在另一实施方案中，在式(III)中，其中 R^2 和 R^5 都是氢。

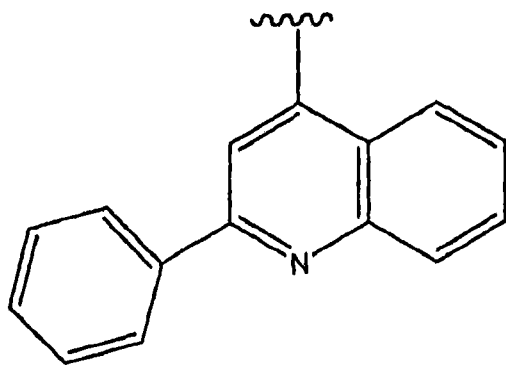
在另一实施方案中，在式(III)中， R^3 和 R^4 之一是 H，而另一个是 $-C(O)OR^6$ 。

在另一实施方案中，在式(III)中， R^3 和 R^4 是 H。

在另一实施方案中，在式(III)中， R^1 是带有 1 个选自 S、O 和 N 的杂原子的杂芳基，其中所述杂芳基被苯基部分所取代。

在另一实施方案中，在式(III)中， R^1 是带有 1 个选自 S、O 和 N 的杂原子的杂芳基，其中所述杂芳基被苯基部分所取代，并且其中所述杂芳基是喹啉基。

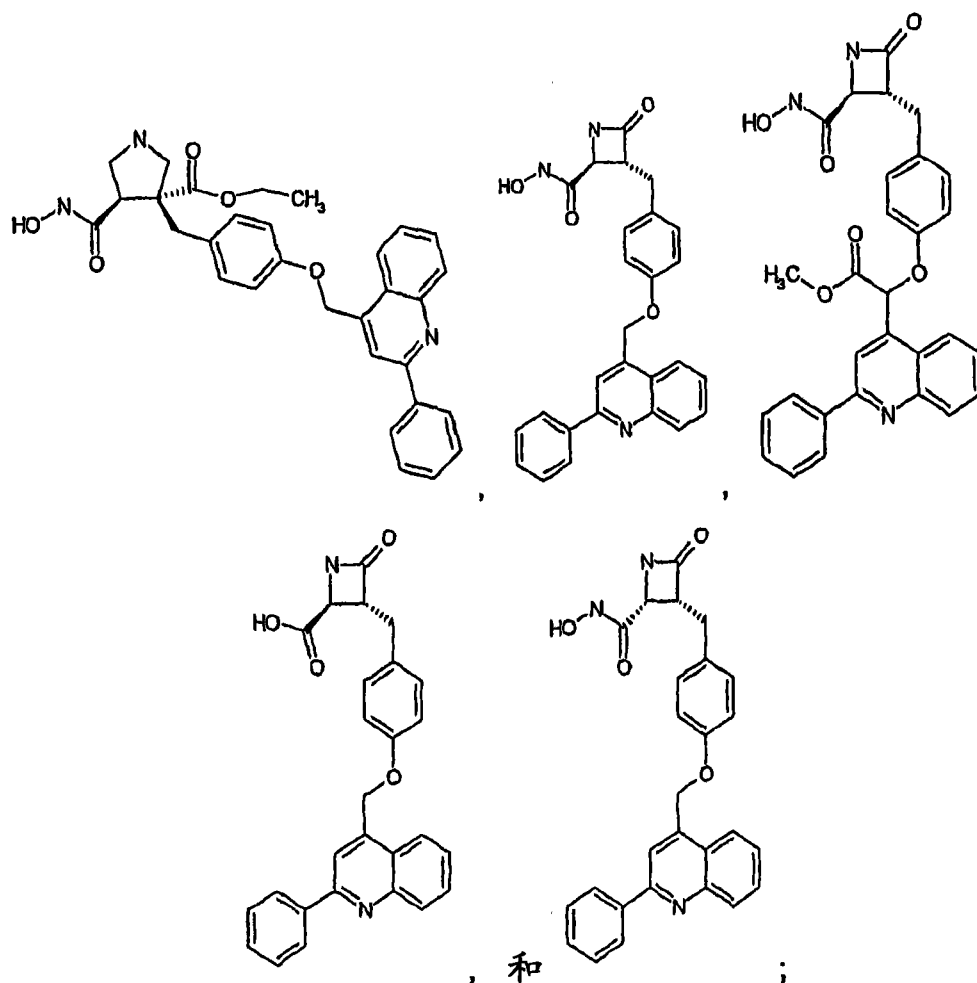
在另一实施方案中，在式(III)中， R^1 是



在另一实施方案中，在式(III)中，V 选自 $-(CR^{23}R^{24})_{n1}C(O)OR^3$ 和 $-(CR^{23}R^{24})_{n1}C(O)NR^{25}OR^3$ ，其中 $n1$ 是 0，且 R^3 和 R^{25} 是 H。

在另一实施方案中，在式(III)中，L 是芳基；在另一实施方案中，所述芳基是苯基。

在另一实施方案中，式(I)化合物选自：



或其药学可接受的盐、溶剂合物或酯。

如上文和本公开通篇所使用的那样，下述术语除非另有说明，将被理解为具有下述含义：

“患者”包括人和动物。

“哺乳动物”表示人和其他哺乳动物。

“烷基”表示包含约 1 至约 20 个链碳原子的直链或支链脂族烃基。优选的烷基含有约 1 至约 12 个链碳原子。更优选的烷基含有约 1 至约 6 个链碳原子。支链表示一个或多个低级烷基如甲基、乙基或丙基连接至线型烷基链。“低级烷基”表示具有约 1 至约 6 个链碳原子的基团，其可以是直链或支链的。“烷基可以是未经取代的或任选被一个或多个可以相同或不同的取代基取代，每个取代基独立选自卤代、烷基、芳基、环烷基、氰基、羟基、烷氧基、烷硫基、氨基、-NH(烷基)、-NH(环烷基)、-N(烷基)₂、羧基和-C(O)O-烷基。适当的烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基和叔丁基。

短语“R²¹ 取代的烷基”表示可被一个或多个可以相同或不同的 R²¹ 取代基所取代的烷基，每个取代基独立选自上述 R²¹ 取代基组成的组。作为 R²¹ 的芳基、卤代芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基的每一个可以是未经取代的，或者独立地被 1 至 4 个独立选择的 R²³ 部分所取代，所述 R²³ 部分可以相同或不同，每个 R²³ 部分独立选自上述 R²³ 部分。

短语“R²² 取代的烷基”表示所述烷基可被 1 个或多个可以相同或不同的 R²² 取代基所取代，每个取代基独立选自上述 R²² 取代基组成的组。

短语“R⁵² 取代的烷基”表示所述烷基可被 1 个或多个可以相同或不同的 R⁵² 取代基所取代，每个取代基独立选自上述 R²¹ 取代基组成的组。

“链烯基”表示含有至少一个碳-碳双键的脂族烃，其可以是直链或支链，并含有约 2 至约 15 个链碳原子。优选的链烯基含有约 2 至约 12 个链碳原子；更优选含有约 2 至约 6 个链碳原子。支链表示一个或多个低级烷基如甲基、乙基或丙基连接至线型链烯基链。“低级链烯基”

表示可以是直链或支链的约 2 至约 6 个链碳原子。“链烯基”可以是未经取代的，或者任选被一个或多个可以相同或不同的取代基所取代，每个取代基独立选自卤代、烷基、芳基、环烷基、氰基、烷氧基和-S(烷基)。合适链烯基的非限制性实例包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、戊烯基、辛烯基和癸烯基。

“亚烷基”表示通过从上述定义的烷基除去氢原子而获得的双官能团。亚烷基的非限制性实例包括亚甲基、亚乙基和亚丙基。

“炔基”表示含有至少一个碳-碳三键的脂族烃基，其可以是直链或支链的，并包含约 2 至约 15 个链碳原子。优选的炔基含有约 2 至约 12 个链碳原子；更优选含有约 2 至约 4 个链碳原子。支链表示一个或多个低级烷基如甲基、乙基或丙基连接至线型炔基链。“低级炔基”表示可以为直链或支链的约 2 至约 6 个链碳原子。适当炔基的非限制性实例包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基和 3-甲基丁炔基。“炔基”可以是未经取代的，或者任选被一个或多个可以相同或不同的取代基所取代，每个取代基独立选自烷基、芳基和环烷基。

“芳基”表示芳香族的单环或多环系统，包含约 6 至约 14 个碳原子，优选约 6 至约 10 个碳原子。芳基可任选被 1 个或多个“环系统取代基”所取代，所述取代基可以相同或不同，并如本文所定义的。适当芳基的非限制性实例包括苯基和萘基。

“杂芳基”表示芳香族单环或多环系统，包含约 5 至约 14 个环原子，优选约 5 至约 10 个环原子，其中所述环原子的一个或多个是不同于碳的元素，例如单独或组合的氮、氧或硫。优选的杂芳基含有约 5 至约 6 个环原子。“杂芳基”可任选被一个或多个“环系统取代基”所取代，所述取代基可以相同或不同，并如本文所定义的。在杂芳基词根之前的词头氮杂、氧杂或硫杂分别表示至少一个氮、氧或硫原子作为环原子存在。杂芳基的氮原子可任选被氧化为相应的 N 氧化物。适当杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、吡啶酮（包括 N 取代的吡啶酮）、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、噻唑

基、吡唑基、呋呔基(furazanyl)、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、酞嗪基、羟吲哚基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋呔基、吲哚基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、苯并氮杂吲哚基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基等。例如，术语“杂芳基”还指部分饱和的杂芳基部分如四氢异喹啉基，四氢喹啉基等。

“芳烷基”或“芳基烷基”表示芳基-烷基-基团，其中所述芳基和烷基如前所定义的。优选的芳烷基包含低级烷基。适当芳烷基的非限制性实例包括苄基、2-苯乙基和萘基甲基。与母体部分的键合是通过烷基。

“烷基芳基”表示烷基-芳基-基团，其中所述烷基和芳基如前所描述的。优选的烷基芳基包含低级烷基。适当的烷基芳基的非限制性实例是甲苯基。与母体部分的键合是通过芳基。

“环烷基”表示非芳香族的单环或多环系统，包含约3至约10个碳原子，优选约5至约10个碳原子。优选的环烷基环含有约5至约7个环原子。环烷基可任选被一个或多个“环系统取代基”所取代，所述取代基可以相同或不同，并如上所定义的。适当单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环戊基、环己基、环庚基等。适当多环环烷基的非限制性实例包括1-萘烷基、降冰片烷基、金刚烷基等。

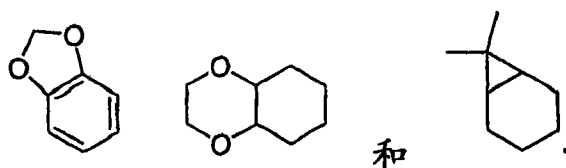
“环烷基烷基”表示通过烷基部分(上文定义的)连接至母核的如上定义的环烷基部分。适当环烷基烷基的非限制性实例包括环己基甲基、金刚烷基甲基等。

“环烯基”表示约3至约10个碳原子、优选约5至约10个碳原子的非芳香族的单环或多环系统，其含有至少一个碳-碳双键。优选的环烯基环含有约5至约7个环原子。所述环烯基可任选被一个或多个“环系统取代基”所取代，所述取代基可以相同或不同，并如上所定义。适当的单环环烯基的非限制性实例包括环戊烯基、环己烯基、环庚-1,3-二烯基等。适当的多环环烯基的非限制性实例是降冰片烯基。

“环烯基烷基”表示通过烷基部分(上文定义的)连接至母核的如上定义环烯基部分。适当的环烯基烷基的非限制性实例包括环戊烯基甲基、环己烯基甲基等。

“卤素”表示氟、氯、溴或碘。优选的是氟、氯和溴。

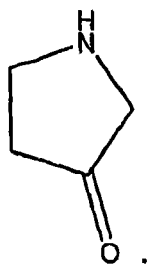
“环系统取代基”表示连接至芳香族或非芳香族环系统的取代基, 所述取代基例如取代所述环系统上的有效氢。环系统取代基可以相同或不同, 每个取代基独立选自烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、杂芳烷基、杂芳基链烯基、杂芳基炔基、烷基杂芳基、羟基、羟基烷基、烷氧基、芳基氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤代、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳基氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷硫基、杂芳烷硫基、环烷基、杂环基、 $-C(=N-CN)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH(\text{烷基})$ 、 Y_1Y_2N- 、 Y_1Y_2N- 烷基-、 $Y_1Y_2NC(O)-$ 、 $Y_1Y_2NSO_2-$ 和 $-SO_2N Y_1Y_2$, 其中 Y_1 和 Y_2 可以相同或不同, 并独立选自氢、烷基、芳基、环烷基和芳烷基。“环系统取代基”还可表示同时取代环系统上两个相邻碳原子的两个有效氢(一个碳上一个 H)的单个部分。这种部分的实例是亚甲二氧基、亚乙二氧基、 $-C(CH_3)_2-$ 等, 其形成如下部分, 例如:



“杂芳基烷基”表示通过烷基部分(上文定义的)连接至母核的如上定义的杂芳基。适当杂芳基的非限制性实例包括 2-吡啶基甲基、喹啉基甲基等。

“杂环基”表示非芳香族的饱和单环或多环环系统, 包含约 3 至约 10 环原子, 优选约 5 至约 10 环原子, 其中所述环系统中原子的一个或多个是不同于碳的元素, 例如单独或组合的氮、氧或硫。所述环系

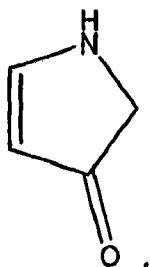
统中不存在相邻的氧和/或硫原子。优选的杂环基含有约 5 至约 6 个环原子。杂环基词根之前的词头氮杂、氧杂或硫杂表示至少一个氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。杂环基环中的任何-NH 可例如作为 -N(Boc)、-N(CBz)、-N(Tos)基团等而被保护；这种保护也被认为是本发明的部分。所述杂环基可任选被一个或多个“环系统取代基”所取代，所述取代基可以相同或不同，并如本文所定义的。所述杂环基的氮或硫原子可任选被氧化为相应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。适当的单环杂环基环的非限制性实例包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,4-二噁烷基、四氢呋喃基、四氢硫代苯基、内酰胺、内酯等。“杂环基”还可包括同时取代环系统上同一碳原子上两个有效氢的单个部分(例如，羰基)。这种杂环基的实例是吡咯烷酮：



“杂环基烷基”表示通过烷基部分(上文所定义的)连接至母核的如上所定义的杂环基部分。适当的杂环基烷基的非限制性实例包括哌啶基甲基、哌嗪基甲基等。

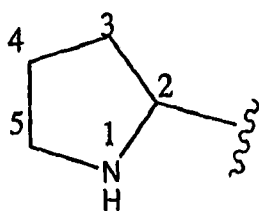
“杂环烯基”表示包含约 3 至约 10 环原子、优选约 5 至约 10 环原子的非芳香族的单环或多环环系统，其中所述环系统中原子的一个或多个是不同于碳的元素，例如单独或组合的氮、氧或硫，并且所述环系统含有至少一个碳-碳双键或碳-氮双键。所述环系统中不存在相邻的氧和/或硫原子。优选的杂环烯基环含有约 5 至约 6 个环原子。杂环烯基词根前的词头氮杂、氧杂或硫杂表示至少一个氮、氧或硫分别作为环原子存在。所述杂环烯基可任选被一个或多个环系统取代基所取代，其中“环系统取代基”是如上所定义的。所述杂环烯基的氮或硫原

子可任选被氧化为相应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。适当的杂环烯基的非限制性实例包括 1,2,3,4-四氢吡啶、1,2-二氢吡啶基、1,4-二氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶、1,4,5,6-四氢嘧啶、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、二氢咪唑、二氢噁唑、二氢噻二唑、二氢噻唑、3,4-二氢-2H-吡喃、二氢呋喃基、氟代二氢呋喃基、7-氧杂二环[2.2.1]庚烯基、二氢噻吩基、二氢硫代吡喃基等。“杂环烯基”还可包括同时取代环系统上同一碳原子上两个有效氢的单个部分(例如,羰基)。这种杂环烯基的实例是吡咯烷酮:



“杂环烯基烷基”表示通过烷基部分(上文所定义的)连接至母核的杂环烯基。

应该注意,在本发明含有杂原子的环系统中,在与 N、O 或 S 相邻的碳原子上不存在羟基,并且在与另一杂原子相邻的碳上不存在 N 或 S 基团。因此,例如,在下环中:



不存在与标记为 2 和 5 的碳直接连接的-OH。

应该注意,例如下述部分的互变异构形式在本发明的某些实施方案中被认为是等效的:



“炔基烷基”表示炔基-烷基-基团，其中炔基和烷基如前所描述的。优选的炔基烷基含有低级炔基和低级烷基。与母体部分的键合是通过烷基。适当的炔基烷基的非限制性实例包括炔丙基甲基。

“杂芳烷基”表示杂芳基-烷基-基团，其中杂芳基和烷基如前所描述的。优选的杂芳烷基含有低级烷基。适当的芳烷基的非限制性实例包括吡啶基甲基和喹啉-3-基甲基。与母体部分的键合是通过烷基。

“羟基烷基”表示 HO-烷基-基团，其中烷基是如前所描述的。优选的羟基烷基含有低级烷基，适当的羟基烷基的非限制性实例包括羟基甲基和 2-羟基乙基。

“酰基”表示 H-C(O)-、烷基-C(O)-或环烷基-C(O)-基团，其中各种基团如前所描述的。与母体部分的键合是通过羰基。优选的酰基含有低级烷基。适当的酰基的非限制性实例包括甲酰基、乙酰基和丙酰基。

“芳酰基”表示芳基-C(O)-基团，其中芳基如前所描述的。与母体部分的键合是通过羰基。适当基团的非限制性实例包括苯甲酰基和 1-萘甲酰基。

“烷氧基”表示烷基-O-基团，其中烷基如前所描述的。适当的烷氧基的非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基。与母体部分的键合是通过醚氧。

“芳基氧基”表示芳基-O-基团，其中芳基如前所描述的。适当的芳基氧基的非限制性实例包括苯氧基和萘氧基。与母体部分的键合是通过醚氧。

“芳烷基氧基”表示芳烷基-O-基团，其中芳烷基如前所描述的。适当的芳烷基氧基的非限制性实例包括苄基氧基和 1-或 2-萘甲氧基。与母体部分的键合是通过醚氧。

“烷硫基”表示烷基-S-基团，其中烷基如前所描述的。适当的烷硫基基团的非限制性实例包括甲硫基和乙硫基。与母体部分的键合是通过硫。

“芳硫基”表示芳基-S-基团，其中芳基如前所描述的。适当的芳硫基基团的非限制性实例包括苯硫基和萘硫基。与母体部分的键合是通过硫。

“芳烷基硫基”表示芳烷基-S-基团，其中芳烷基如前所描述的。适当的芳烷基硫基基团的非限制性实例是苄硫基。与母体部分的键合是通过硫。

“烷氧基羰基”表示烷基-O-CO-基团。适当的烷氧基羰基的非限制性实例包括甲氧基羰基和乙氧基羰基。与母体部分的键合是通过羰基。

“芳基氧基羰基”表示芳基-O-C(O)-基团。适当的芳基氧基羰基的非限制性实例包括苯氧基羰基和萘氧基羰基。与母体部分的键合是通过羰基。

“芳烷基氧基羰基”表示芳烷基-O-C(O)-基团。适当的芳烷基氧基羰基的非限制性实例是苄基氧基羰基。与母体部分的键合是通过羰基。

“烷基磺酰基”表示烷基-S(O₂)-基团。优选的基团是其中烷基是低级烷基的那些基团。与母体部分的键合是通过磺酰基。

“芳基磺酰基”表示芳基-S(O₂)-基团。与母体部分的键合是通过磺酰基。

术语“取代的”表示特定原子上的一個或多个氢被选择的指定基团所置换，条件是未超出所述特定原子在存在条件下的正常原子价，并且所述取代生成了稳定的化合物。取代基和/或变量的组合只有当这种组合生成稳定的化合物时才是允许的。“稳定的化合物”或“稳定的结构”表示足够坚实以经受从反应混合物分离至有效纯度并配制成有效治疗剂的化合物。

术语“任选被取代”表示使用指定基团、自由基或部分的任选取代。

有关化合物的术语“纯化的”、“以纯化形式”或“以分离纯化的形式”，指所述化合物从合成过程或天然来源或其组合被分离后的物理状态。因此，有关化合物的术语“纯化的”、“以纯化形式”或“以分离纯化

的形式”指所述化合物通过纯化方法或本文描述或本领域技术人员公知的方法而被获得后的物理状态，其纯度足以通过本文描述或本领域技术人员公知的标准分析技术来鉴定。

还应注意，在本文正文、方案、实施例和表格中，具有未满足的原子价的任何碳以及杂原子被认为具有足够数目的氢原子以满足所述原子价。

当化合物中的官能团被称为“受保护的”时，这表示所述基团为经修饰的形式，以预防化合物进行反应时在受保护的位点发生不希望的副反应。适当的保护基将由本领域技术人员认可并参考标准教科书例如 T. W. Greene 等, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

当任何变量(例如，芳基、杂环、 R^2 等)在任何成分或者在式(I)、(II)或(III)中出现超过一次时，其每次出现时的定义与其它每次出现时的定义相互独立。

如本文所使用的，术语“组合物”预期涵盖包含指定量的指定成分的产品以及直接或间接由指定量的指定成分的组合而获得的任何产品。

本发明化合物的前药和溶剂合物也包括在本发明内。前药的讨论提供于 T. Higuchi 和 V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*(作为新型递送系统的前药)(1987) 14, the A.C.S. Symposium Series, 以及 *Bioreversible Carriers in Drug Design*(药物设计中的生物可逆性载体)(1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. 术语“前药”表示体内转化生成式(I)、(II)或(III)化合物或者所述化合物的药学可接受的盐、水合物或溶剂合物的化合物(例如，药物前体)。转化可通过各种机制(例如，通过代谢或化学过程)发生，例如，通过在血液中的水解。前药用途的讨论由 T. Higuchi 和 W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems(作为新型递送系统的前药)", the A.C.S. Symposium Series, 第 14 卷, 以及 *Bioreversible*

Carriers in Drug Design(药物设计中的生物可逆性载体), ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 提供。

例如, 如果式(I)、(II)或(III)化合物或者所述化合物的药学可接受的盐、水合物或溶剂合物的化合物含有羧酸官能团, 则前药可包含通过用如下基团取代酸基团的氢原子而生成的酯: 例如, (C₁-C₈)烷基、(C₂-C₁₂)烷酰基氧基甲基、具有 4 至 9 个碳原子的 1-(烷酰基氧基)乙基、具有 5 至 10 个碳原子的 1-甲基-1-(烷酰基氧基)-乙基、具有 3 至 6 个碳原子的烷氧基羰基氧基甲基、具有 4 至 7 个碳原子的 1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有 5 至 8 个碳原子的 1-甲基-1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有 3 至 9 个碳原子的 N-(烷氧基羰基)氨基甲基、具有 4 至 10 个碳原子的 1-(N-(烷氧基羰基)氨基)乙基、3-酞基(phthalidyl)、4-crotonolactonyl、 γ -丁内酯-4-基、二-N,N-(C₁-C₂)烷基氨基(C₂-C₃)烷基(如, β -二甲基氨基乙基)、氨基甲酰基-(C₁-C₂)烷基、N,N-二(C₁-C₂)烷基氨基甲酰基-(C₁-C₂)烷基, 以及哌啶-、吡咯烷-或吗啉代(C₂-C₃)烷基等。

类似地, 如果式(I)、(II)或(III)化合物含有醇官能团, 则可通过用如下基团取代醇基团的氢原子而生成前药: 例如, (C₁-C₆)烷酰基氧基甲基、1-((C₁-C₆)烷酰基氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₆)烷酰基氧基)乙基、(C₁-C₆)烷氧基羰基氧基甲基、N-(C₁-C₆)烷氧基羰基氨基甲基、琥珀酰基、(C₁-C₆)烷酰基、 α -氨基(C₁-C₄)烷基、芳基酰基和 α -氨基酰基或 α -氨基酰基- α -氨基酰基(其中每个 α -氨基酰基独立选自天然存在的 L-氨基酸)、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁-C₆)烷基)₂ 或糖基(半缩醛形式的碳水化合物化合物除去羟基而生成的基团), 等等。

如果式(I)、(II)或(III)化合物含有胺官能团, 则可通过用如下基团取代胺基团的氢原子而生成前药: 例如, R-羰基、RO-羰基、NRR'-羰基(其中 R 和 R'各自独立为(C₁-C₁₀)烷基、(C₃-C₇)环烷基、苄基, 或者 R-羰基为天然的 α -氨基酰基或天然的 α -氨基酰

基)、 $-\text{C}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{OY}^1$ (其中 Y^1 是 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基或苄基)、 $-\text{C}(\text{OY}^2)\text{Y}^3$ (其中 Y^2 是 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基且 Y^3 是 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、羧基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、氨基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或单-N-或二-N,N- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基氨基烷基)、 $-\text{C}(\text{Y}^4)\text{Y}^5$ (其中 Y^4 是 H 或甲基, 且 Y^5 是单-N-或二-N,N- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基氨基吗啉代、哌啶-1-基或吡咯烷-1-基), 等等。

本发明的一个或多个化合物可以未溶剂化和被药学可接受的溶剂(如水、乙醇等)溶剂化的形式存在, 并且预期本发明包括溶剂化和未溶剂化的形式。“溶剂合物”表示本发明化合物与一个或多个溶剂分子的物理结合。这种物理结合包括不同程度的离子和共价键合, 包括氢键合。在某些实例中, 溶剂合物能够分离, 例如当一个或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂合物”包括溶液相和可分离的溶剂合物。适当的溶剂合物的非限制性实例包括乙醇合物、甲醇合物等。“水合物”是其中溶剂分子为 H_2O 的溶剂合物。

本发明的一种或多种化合物可任选转化为溶剂合物。溶剂合物的制备是公知的。因此, 例如, M. Caira 等, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004)描述了在乙酸乙酯中以及由水制备抗真菌氟康唑溶剂合物。类似的溶剂合物、半溶剂合物、水合物等的制备描述于 E. C. van Tonder 等, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), article 12 (2004); 和 A. L. Bingham 等, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001)。一种典型的非限制性方法包括将本发明化合物在高于室温下溶解于所需量的所需溶剂(有机溶剂或水或其混合物)中, 并以足以生成晶体的速度冷却该溶液, 然后通过标准方法分离所述晶体。分析技术例如 IR 光谱显示, 作为溶剂合物(或水合物)的晶体中溶剂(或水)的存在。

“有效量”或“治疗有效量”是要描述有效抑制上述疾病并由此产生期望的治疗、改善、抑制或预防作用的本发明化合物或组合物的量。

式(I)、(II)或(III)化合物可生成盐, 所述盐也包括在本发明范围内。除非另有说明, 本文对式(I)、(II) 或(III)化合物的提及应理解为包括提及其盐。本文使用的术语“盐”指与无机酸和/或有机酸生成的酸性

盐, 以及与无机碱和/或有机碱生成的碱性盐。另外, 当式(I)、(II)或(III)化合物含有碱性部分(例如但不限于吡啶或吡唑)和酸性部分(例如但不限于羧酸)时, 可生成两性离子(“内盐”), 其包括在本文使用的术语“盐”中。药学可接受的(即, 非毒性的, 生理学可接受的)盐是优选的, 尽管其他盐也是有效的。例如, 可通过将式(I)、(II)或(III)化合物与一定量的(如等量的)酸或碱在介质(例如所述盐在其中沉淀的介质)或水性介质中反应并随后进行冷冻干燥而生成式(I)、(II)或(III)化合物的盐。

示例性的酸加成盐包括醋酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、延胡索酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、磷酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(还称为甲苯磺酸盐(tosylates))等。另外, 下列公开出版物讨论了一般认为适合由碱性药用化合物生成药用盐的酸: 例如, P. Stahl 等, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley- VCH; S. Berge 等, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson 等, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; 以及 The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D. C.的网站上)。这些公开出版物通过引用结合入本文。

示例性碱盐包括铵盐、碱金属盐(如钠盐、锂盐和钾盐)、碱土金属盐(如钙盐、镁盐)、有机碱(例如, 有机胺)盐(如二环己胺盐、叔丁基胺盐)和氨基酸(如精氨酸、赖氨酸等)盐。碱性含氮基团可用如下物质季铵化: 低级烷基卤化物(例如, 甲基、乙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物)、二烷基硫酸酯(例如, 二甲基、二乙基和二丁基硫酸酯)、

长链卤化物(例如, 癸基、月桂基和硬脂酰基氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(例如, 苄基和苯乙基溴化物), 等等。

所有这类酸盐和碱盐预期为本发明范围内的药学可接受的盐, 并且对于本发明目的而言, 认为所有酸盐和碱盐等效于相应的化合物游离形式。

本发明化合物的药学可接受的酯包括以下: (1) 经羟基酯化获得的羧酸酯, 其中所述酯基团的羧酸部分的非羰基部分选自直链或支链的烷基(例如, 乙酰基、丙基、叔丁基或丁基)、烷氧基烷基(例如, 甲氧基甲基)、芳烷基(例如, 苄基)、芳基氧基烷基(例如, 苯氧基甲基)、芳基(例如, 任选被例如卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基或氨基取代的苯基); (2) 磺酸酯, 如烷基-或芳烷基磺酰基(例如, 甲烷磺酰基); (3) 氨基酸酯(例如, L-缬氨酰基或 L-异亮氨酰基); (4) 磷酸酯; 和(5) 单-、二-或三磷酸酯。磷酸酯可进一步被例如 C_{1-20} 醇或其活性衍生物或者被 2,3-二(C_{6-24})酰基甘油所酯化。

式(I)、(II)或(III)化合物及其盐、溶剂合物、酯和前药可以其互变异构形式(例如, 作为酰胺或亚氨基醚)存在。所有这种互变异构形式作为本发明的部分包括在本文中。

式(I)、(II)或(III)化合物可含有不对称或手性中心, 并因此以不同的立体异构形式存在。预期式(I)、(II)或(III)化合物的所有立体异构形式及其混合物(包括外消旋混合物)构成本发明的部分。另外, 本发明包括所有几何异构体和位置异构体。例如, 如果式(I)、(II)或(III)化合物包括双键或稠合环, 则顺式或反式形式以及混合物都包括在本发明范围内。

非对映体混合物可基于其物理化学差异通过本领域技术人员公知的方法分离成其单独的非对映体, 例如通过色谱法和/或分步结晶。对映体可通过如下方法分离: 对映体混合物通过与适当的旋光化合物(例如, 手性助剂如手性醇或 Mosher's 酰基氯)反应而转化成非对映体混合物, 分离所述非对映体并将单个非对映体转化(例如, 水解)成相

应的纯对映体。而且，一些式(I)、(II)或(III)化合物可以是阻转异构体(例如，取代的二芳基)，并认为是本发明的部分。对映体还可以通过使用手性 HPLC 柱来分离。

也有可能的是，式(I)、(II)或(III)化合物可以不同的互变异构形式存在，并且所有这些形式包括在本发明范围内。而且，例如，化合物的所有酮-烯醇和亚胺-烯胺形式包括在本发明中。

本发明化合物(包括所述化合物的那些盐、溶剂合物、酯和前药，以及所述前药的盐、溶剂合物和酯)的所有立体异构体(例如，几何异构体、光学异构体等)，如那些可因各种取代基上的不对称碳原子而存在的那些立体异构体，包括对映体形式(其甚至可以在缺乏不对称碳原子时存在)、旋转异构形式、阻转异构体和非对映体形式，包括在本发明范围内，位置异构体(例如，4-吡啶基和 3-吡啶基)也包括在本发明范围内。(例如，若式(I)、(II)或(III)化合物包括双键或稠合环，则顺式和反式形式以及混合物都包括在本发明范围内。而且，例如，所述化合物的所有酮-烯醇和亚胺-烯胺形式都包括在本发明中)。本发明化合物的单独立体异构体可以例如大致不含其他异构体，或者可以混合为外消旋化合物，或与例如所有其他或其他选定的立体异构体混合。本发明的手性中心可以具有 IUPAC 1974 Recommendations 所定义的 S 或 R 构型。术语“盐”、“溶剂合物”、“酯”、“前药”等的使用预期同样适用于本发明化合物的对映体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、位置异构体、外消旋化合物或前药的盐、溶剂合物、酯和前药。

本发明还包括同位素标记的本发明化合物，其与本文描述的那些化合物相同，除了一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界通常存在的原子质量或质量数的原子所取代。可加入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，分别例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。

某些同位素标记的式(I)、(II)或(III)化合物(例如，那些用 ^3H 和 ^{14}C 标记的化合物)可用于化合物和/或底物组织分布测定。氚标记的(即，

^3H)和碳-14 (即, ^{14}C)同位素是特别优选的, 因为其易于制备和可检测性。进一步地, 用更重的同位素如氘(即, ^2H)取代, 可以提供某些治疗优点(例如, 增加的体内半衰期或降低的剂量要求), 这源于更大的代谢稳定性, 并因而可以在某些情况下是优选的。同位素标记的式(I)、(II)或(III)化合物通常可通过下述类似于下文方案和/或实施例中所公开的那些方法制备, 通过用适当的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂。

式(I)、(II)或(III)化合物的多晶型形式以及式(I)、(II)或(III)化合物的盐、溶剂合物、酯和前药的多晶型形式预期包括在本发明中。

当变量在结构式中出现超过一次时, 例如 R^3 或 R^5 , 出现超过一次的每个变量的具体指代(identity)可独立选自该变量的定义。

本发明化合物可具有药理学性质, 例如, 式 I、II 或 III 化合物可以是 TACE ($\text{TNF-}\alpha$)和/或 MMP 活性的抑制剂。式 I、II 或 III 化合物可以具有抗炎活性和/或免疫调节活性, 并可用于治疗包括但不限于下述的疾病: 脓毒性休克、失血性休克(haemodynamic shock)、脓毒症综合征、缺血后再灌注损伤、疟疾、分支杆菌感染、髓膜炎、银屑病、充血性心力衰竭、纤维变性疾病、恶病质、移植物排斥、癌症如皮肤 T 细胞淋巴瘤、涉及血管发生的疾病、自身免疫性疾病、皮肤炎性疾病、炎性肠病如 Crohn 氏疾病和结肠炎、骨性和类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、成人 Still 氏疾病、葡萄膜炎(ureitis)、Wegener 氏肉芽肿病、Behcehe 疾病、Sjogren 氏综合征、肉状瘤病、多发性肌炎、皮炎、多发性硬化症、辐射损伤、高氧肺泡损伤、牙周病、HIV、非胰岛素依赖型糖尿病、全身性红斑狼疮、青光眼、肉状瘤病、先天性肺纤维变性、支气管肺发育异常、视网膜疾病、硬皮病、骨质疏松症、肾缺血、心肌梗塞、脑中风、脑缺血、肾炎、肝炎、肾小球肾炎、隐源性纤维性肺泡炎、银屑病、移植排斥、特应性皮炎、血管炎、变态反应、季节性变应性鼻炎、可逆的气道梗阻、成人呼吸

窘迫综合征、哮喘、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)和/或支气管炎。预期本发明化合物可用于治疗上列疾病的一种或多种。

另外,本发明化合物可与调节疾病的抗风湿药(DMARDS)例如甲氨蝶呤、咪唑硫嘌呤、来氟米特、青霉胺(pencillinamine)、氯金酸钠、麦考酚酸莫酯、环磷酰胺和其他类似药物一起共施用或联合使用。它们还可与下列物质一起共施用或联合使用: NSAIDS, 例如吡罗昔康、萘普生、吲哚美辛、布洛芬等; COX-2 选择性抑制剂, 如 Vioxx®和 Celebrex®; 免疫抑制剂, 例如类固醇、环孢霉素、他克莫司、雷帕霉素等; 生物反应调节剂(BRMs), 例如 Enbrel®、Remicade®、IL-1 拮抗剂、抗 CD40、抗 CD28、IL-10、抗粘附分子等; 以及其他抗炎剂, 例如 p38 激酶抑制剂、PDE4 抑制剂、其他化学上不同的 TACE 抑制剂、趋化因子受体拮抗剂、沙利度胺和致炎细胞因子生成的其他小分子抑制剂。

而且,本发明化合物可与用于治疗季节性变应性鼻炎和/或哮喘的 H1 拮抗剂共施用或联合使用。例如,适当的 H1 拮抗剂可以是 Claritin®、Clarinet®、Allegra®或 Zyrtec®。

另一方面,本发明提供了用于治疗类风湿性关节炎的方法,该方法包括与选自下述类的化合物联合施用式 I、II 或 III 化合物: COX-2 抑制剂,例如 Celebrex®或 Vioxx®; COX-1 抑制剂,例如 Feldene®; 免疫抑制剂,例如甲氨蝶呤或环孢菌素; 类固醇,例如 β -倍他米松; 和抗 TNF- α 化合物,例如 Enbrel®或 Remicade®; PDE IV 抑制剂,或其他类适用于治疗类风湿性关节炎的化合物。

在另一实施方案中,本发明提供了用于治疗多发性硬化症的方法,该方法包括与选自以下的化合物联合施用式 I、II 或 III 化合物: Avonex®、Betaseron、Copaxone 或其他适用于治疗多发性硬化症的化合物。

TACE 活性由动力学测定法测定,所述测定法测定由 TACE 催化的内淬灭的肽底物(SPDL-3)裂解所产生的荧光强度的增加速率。在该

测定中使用经纯化的重组人 TACE (rhTACEc, 残基 215 至 477, 具有两个突变(S266A 和 N452Q)和一个 6xHis 尾)的催化区。它是使用亲和色谱从杆状病毒/Hi5 细胞表达系统纯化的。底物 SPDL-3 是内淬灭的肽(MCA-Pro-Leu-Ala-Gln-Ala-Val-Arg-Ser-Ser-Ser-Dpa-Arg-NH₂), 其序列衍生自 pro-TNF α 裂解位点。MCA 是(7-甲氧基香豆素-4-基)乙酰基。Dpa 是 N-3-(2,4-二硝基苯基)-L-2,3-二氨基丙酰基。

50 μ l 测定混合物含有 20 mM HEPES, pH 7.3、5 mM CaCl₂、100 μ M ZnCl₂、2 % DMSO、0.04% 甲基纤维素、30 μ M SPDL-3、70 pM rhTACEc 和测试化合物。RhTACEc 与测试化合物在 25°C 下预温育 90 分钟。通过添加底物而开始反应。每 45 秒测量荧光强度(激发波长 320 nm, , 发射波长 405 nm), 持续 30 分钟。使用荧光谱仪 (GEMINI XS, Molecular Devices)。酶反应速率表示为单位/秒。测试化合物的作用表示为缺乏所述化合物时的 TACE 活性的%。

TACE 抑制活性的有效化合物表现出的 K_i 值为小于约 1000 nm, 优选约 0.01 nm 至约 1000 nm, 更优选约 0.1 nm 至约 100 nm, 更优选约 0.1 至约 15 nm, 更优选小于约 15 nm。本发明的一些代表性化合物的 TACE 抑制活性(K_i 值)列于下文“实施例”部分。

含有活性成分的药物组合物可以是适合口服使用的形式, 例如, 为片剂、锭剂、含水或含油的悬浮剂、可分散的粉末或颗粒、乳剂、硬或软胶囊或者糖浆剂或酏剂。预期用于口服使用的组合物可根据本领域用于生产药物组合物的任何已知方法制备, 并且这种组合物可含有选自甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂的一种或多种物质, 以提供药学上精致适口的制剂。片剂含有与适用于制备片剂的非毒性药学可接受赋形剂混合的活性成分。例如, 这些赋形剂可以是: 惰性稀释剂, 如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠; 粒化剂和崩解剂, 例如玉米淀粉或海藻酸; 粘合剂, 例如淀粉、明胶或阿拉伯胶; 以及润滑剂, 例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的, 或者其可以通过已知技术被包衣, 以延缓在胃肠道中的崩解和吸收, 从而提供

更长时期内的持久作用。例如，可以使用时间延迟材料如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。它们还可通过美国专利 4,256,108、4,166,452 和 4,265,874 中描述的技术包衣，以生成用于控制释放的渗透治疗片剂。

用于口服使用的制剂还可作为硬明胶胶囊或软明胶胶囊提供，在硬明胶胶囊中，活性成分与惰性固体稀释剂(例如，碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合，在软明胶胶囊中，活性成分与水介质或油介质(例如，花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

含水悬浮剂含有与适用于生产含水悬浮剂的赋形剂相混合的活性物质。这样的赋形剂是助悬剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯胶；分散剂或润湿剂可以是天然存在的磷脂(例如卵磷脂)，或者环氧烷烃与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)，或者环氧乙烷与长链脂肪族醇的缩合产物(例如十七烷乙烯-氧基十六醇，或者环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物(如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯)，或者环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如，聚乙烯脱水山梨醇单油酸酯)。含水悬浮剂还可含有一种或多种防腐剂(例如对羟基苯甲酸乙酯或丙酯)、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂以及一种或多种甜味剂(如蔗糖、糖精或阿司帕坦)。

含油悬浮剂可通过将活性成分悬浮于植物油或矿物油来制备，所述植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油，所述矿物油如液体石蜡。含油悬浮剂可含有增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以添加甜味剂(如上述那些)和调味剂来提供适口的口服制剂。这些组合物可通过添加抗氧化剂如抗坏血酸来保存。

适合通过添加水来制备含水悬浮剂的可分散粉末和颗粒提供了与分散剂或润湿剂、助悬剂和一种或多种防腐剂相混合的活性成分。合适的分散剂或润湿剂和助悬剂由上文已经提到的那些所示例。还可存在其他赋形剂，例如甜味剂、调味剂和着色剂。

本发明药物组合物还可以水包油的乳剂形式存在。油相可以是植物油(例如, 橄榄油或花生油)或矿物油(例如, 液体石蜡)或其混合物。合适的乳化剂可以是天然存在磷脂(例如大豆、卵磷脂)和衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯(例如去水山梨醇单油酸酯)和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物(例如, 聚氧乙烯去水山梨醇单油酸酯)。乳剂还可含有甜味剂和调味剂。

糖浆剂和酏剂可以用甜味剂配制, 所述甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖。这样的制剂还可含有缓和剂、防腐剂以及调味剂和着色剂。

药物组合物可以是无菌可注射的水或油悬浮剂形式。这种悬浮剂可根据已知方法使用上述那些合适的分散剂或润湿剂和助悬剂来配制。无菌的可注射制剂还可以是在无毒性胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮剂, 例如, 作为在 1,3-丁烷二醇中的溶液。可以使用的可接受的载体和溶剂包括水、Ringer 氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外, 无菌固定油通常作为溶剂或悬浮介质使用。为此目的, 可以使用任何温和的固定油, 包括合成的单-或二甘油酯。另外, 脂肪酸如油酸可用于制备注射剂。

本发明的化合物还可以栓剂形式施用, 用于直肠给药。所述组合物可通过将药物与适合的非刺激性赋形剂混合来制备, 所述赋形剂在常温下为固体而在直肠温度下为液体, 并因此会在直肠中融化而释放药物。这样的物质是可可脂和聚乙二醇。

为局部应用, 采用了含有本发明化合物的乳油、软膏、凝胶剂、溶液剂或悬浮剂等(为本发明目的, 局部应用将包括漱口剂和含漱剂)。

本发明化合物可以鼻内形式给药, 通过局部使用适当鼻内载体, 或者通过经皮途径, 使用本领域技术人员公知的那些经皮贴剂形式。若以经皮递送系统的形式给药, 剂量给药在整个给药方案中将自然是连续的而非间断的。本发明化合物还可作为使用了如下基质的栓剂进

行给药：可可脂、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇的混合物以及聚乙二醇的脂肪酸酯。

依据多种因素来选择使用本发明化合物的给药方案，所述因素包括：患者的类型、物种、体重、性别和医疗状况；待治疗病状的严重程度；给药途径；患者的肾功能和肝功能；以及其所采用的具体化合物。本领域医师或兽医可轻易确定并开具为预防、对抗、停止或反转病状进展所需的有效量的药物。为精确地达到产生疗效但无毒性的范围内的药物浓度，需要基于靶向位点药物利用率的动力学的给药方案。这包括考虑药物的分布、平衡和消除。优选地，用于本发明方法的式 I、II 或 III 化合物的剂量范围为 0.01mg/天至 1000 mg/天。更优选地，剂量范围为 0.1mg/天至 500 mg/天。对于口服给药，所述组合物优选以片剂形式提供，所述片剂含有 0.01 毫克至 1000 毫克的活性成分，具体为 0.01 毫克、0.05 毫克、0.1 毫克、0.5 毫克、1.0 毫克、2.5 毫克、5.0 毫克、10.0 毫克、15.0 毫克、25.0 毫克、50.0 毫克、100 毫克和 500 毫克的活性成分，根据待治疗患者的症状进行剂量调节。有效量的药物通常以每天约 0.0002 mg/kg 体重至约 50 mg/kg 体重的剂量水平提供。所述范围更特别是每天约 0.001 mg/kg 体重至约 1 mg/kg 体重。

有利地，本发明活性剂可以单次日剂量施用，或者总日剂量可以分开的剂量施用，即每天 2 次、3 次或 4 次。

可与载体物质结合以生成单剂量形式的活性化合物的量将取决于受治主体和具体的给药模式。

但是要理解，针对任何特定患者的具体剂量水平将取决于多种因素，包括年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄率、药物并用以及接受治疗的具体疾病的严重程度。

本发明化合物可通过本领域技术人员已知的方法来制备，如下述反应方案和下述制备和实施例中所示。

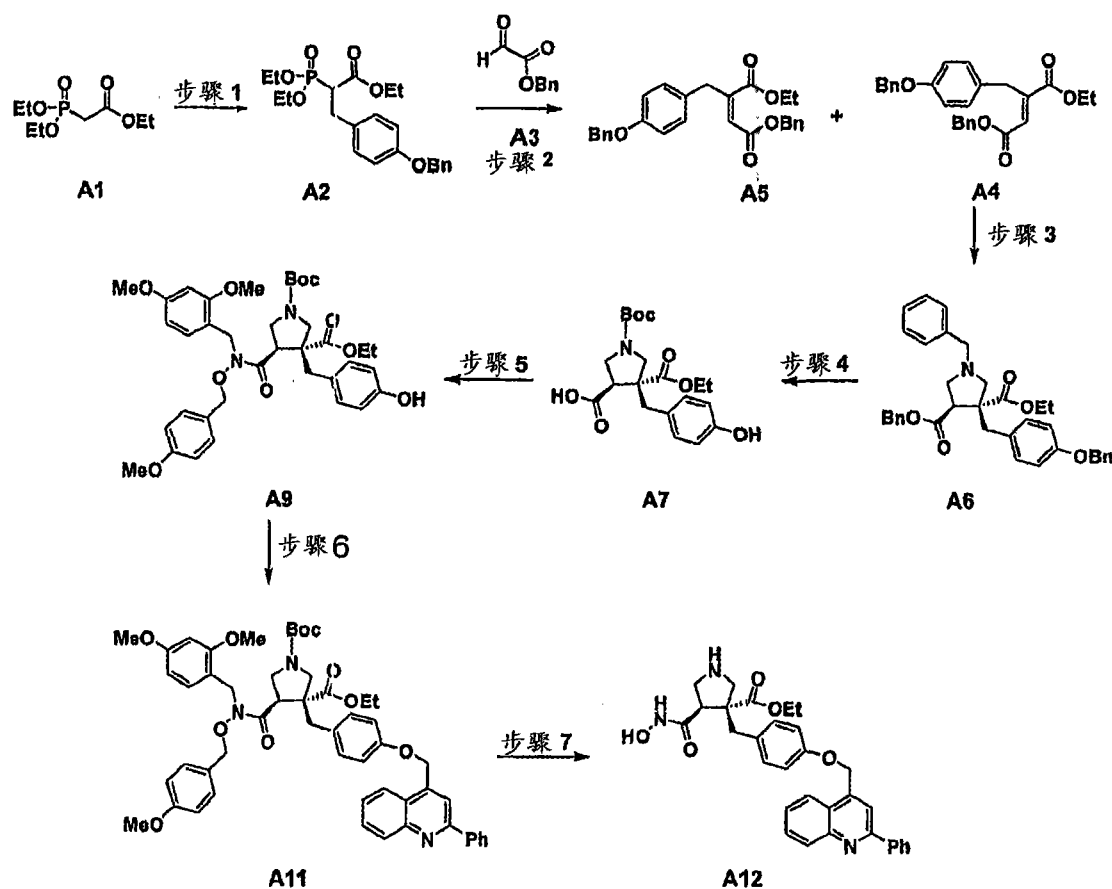
实施例

方法和方案中使用了下述缩写：二氯甲烷(DCM)；四丁基溴化铵(TBAB)；苄基 (Bn)；乙腈 (MeCN)；乙酸乙酯(EtOAc)；四氢呋喃(THF)；三氟乙酸(TFA)；1-羟基-7-氮杂-苯并三唑 (HOAt)；1-羟基苯并三唑(HOAt)；N-甲基吗啉 (NMM)；盐酸 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDCI)；二异丙基乙胺(DIEA)；1-羟基苯并三唑(HOBt)；二甲氧基乙烷(DME)；[1-(氯甲基)-4-氟-1,4-重氮化二环[2.2.2] 辛烷双(四氟硼酸)] (Selectfluor)；4-N,N-二甲基氨基吡啶 (DMAP)；1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一-7-烯(DBU)；饱和的(sat.)；无水的(anhyd)；室温(rt)；小时 (h)；分钟(Min)，保留时间 (R_t)；分子量 (MW)；毫升(mL)；克(g)；毫克(mg)；当量(eq)。

除非另有说明，所有的 NMR 数据都在 400 MHz NMR 光谱仪上收集。使用 LC-电喷雾-质谱法(C-18 柱，5%至 95%的 MeCN/水作为流动相)来测定分子量和保留时间。

本发明化合物还可通过本领域技术人员已知的方法制备，如下述反应方案和下述制备和实施例中所示。表 1 包括带有保留时间/测得的 MW 和/或 NMR 数据的化合物。表 1 化合物可使用类似于下述如表 1 最后一列所列那些的合成方法来制备，使用本领域技术人员已知的合适试剂。

方法 A



方法 A 步骤 1

向 NaH (0.76 g, 31.70 mmol) (用戊烷 3x 洗涤, 并真空干燥) 的 THF (50 ml) 悬浮液添加 A1 (5.0 mL, 25 mmol), 随后添加 4-苄基氧基苄基氯 (5.75 g, 25 mmol) 和碘化四丁基铵 (0.500 g)。反应物在室温下搅拌 72 小时。反应用 H_2O 淬灭, 并用 EtOAc 稀释。移去有机相, 用 EtOAc (2x) 萃取水相。合并的有机相经盐水 (1x) 洗涤、干燥 (Na_2SO_4)、过滤并浓缩。残留物通过硅胶色谱 (0% 至 100% EtOAc/己烷洗脱) 纯化以提供 A2 (1.0 g, 2.4 mmol, 收率 10%)。MS m/e: 421.1 (M+H)。

方法 A 步骤 2

室温下向 NaH (0.009 g, 0.38 mmol) 的 THF (0.5 ml) 悬浮液滴加 A2 (0.12 g, 0.28 mmol) 的 THF (0.5 mL) 溶液。反应物在室温下搅拌 15 分钟, 并添加 A3¹ (0.054 g, 0.33 mmol) 的 THF (0.5 mL) 溶液。得到的混合物搅拌 18 小时。反应物用 H_2O 淬灭, 并用 EtOAc 稀释。分离有机

相, 用 EtOAc (2x)萃取水相。合并的有机相经盐水(1x)洗涤、干燥(Na_2SO_4)、过滤并浓缩。残留物通过硅胶色谱(0%至 50%EtOAc/己烷洗脱)纯化以提供 A4 (0.039 g, 0.091 mmol, 收率 32%)和 A5 (0.042 g, 0.98 mmol, 收率 34%)。对于 A4: MS m/e: 431.1 (M+H). 对于 5: MS m/e: 431.1 (M+H)。

方法 A 步骤 3

向冷却至 0°C 的 A4 (0.245 g, 0.57 mmol)和 N-(甲氧基甲基)-N-(三甲基甲硅烷基甲基)苄基胺(0.437 mL, 1.71 mmol)的甲苯(5 mL)溶液添加 TFA (3 滴)。反应物在 0°C 搅拌 15 分钟, 然后用 7 N NH_3/MeOH (1 mL)淬灭。浓缩反应物, 残留物通过反相 HPLC (10:90 至 95:5 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % HCO_2H)洗脱)纯化以提供为白色固体的 A6 (0.29 g, 0.51 mmol, 收率 90%)。MS m/e: 564.1 (M+H)。

方法 A 步骤 4.

将 A6 (0.069 g, 0.12 mmol)和 10% Pd/C (25 mg)的 MeOH (2 mL)/ CH_2Cl_2 (1 mL)溶液在氢气下室温搅拌 5 小时。反应物经硅藻土垫(a pad of celite)过滤, 浓缩液体。向粗品混合物的 THF (1.5 mL)/ H_2O (0.7 mL)溶液添加 NaHCO_3 (0.036 g, 0.43 mmol)和 $(\text{BOC})_2\text{O}$ (0.036 g, 0.16 mmol)。反应物在室温下搅拌 18 小时。反应物用 Et_2O 稀释, 移去有机层。水相用饱和 NH_4Cl 酸化至约中性 pH, 并用 EtOAc(3x)萃取。

¹ Bishop, J. E.; O'Connell, J. F.; Rapoport, H. J. Org. Chem. 1991, 56, 5079

合并的有机相经干燥(Na_2SO_4)、过滤并浓缩, 以提供 A7 (0.027 g, 0.69 mmol, 2 个步骤的收率为 57%)。MS m/e: 394.1 (M+H)。

方法 A 步骤 5

向冷却至 0°C 的 A7 (0.027 g, 0.069 mmol)的 CH_2Cl_2 (1 mL)溶液添加 NMM (0.023 mL, 0.21 mmol)、EDCI (0.028 g, 0.15 mmol)和 HOAt (0.018 g, 0.13 mmol)。该混合物搅拌 20 分钟, 然后添加 O-p-甲氧基苄基-N-2,4-二甲氧基苄基羟基胺 (0.043 g, 0.14 mmol)。得到的混合物搅

拌 16 小时，同时逐渐升温至室温。反应物用 H_2O 淬灭，并用 EtOAc 稀释。分离有机层，用 EtOAc (3x) 萃取水层。合并的有机物经盐水(2x) 洗涤、干燥(Na_2SO_4)、过滤并浓缩。残留物通过硅胶色谱(0%至 100%EtOAc/己烷洗脱)纯化以提供 A9 (0.032 g, 0.047 mmol, 收率 68%)。MS m/e: 679.2 (M+H)。

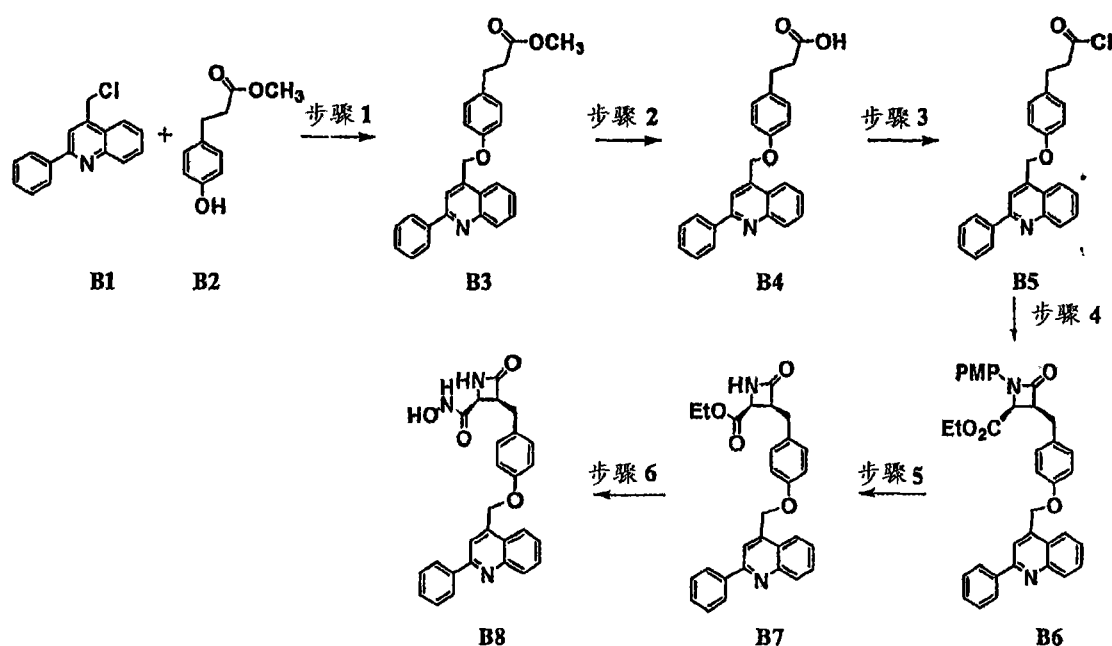
方法 A 步骤 6.

向 A9 (0.032 g, 0.047 mmol)的 CH_2Cl_2 (1 mL)溶液添加 K_2CO_3 (0.093 g, 0.67 mmol)、2-苯基喹啉-4-基-甲基氯盐酸盐(0.021 g, 0.073 mmol)和碘化四丁基铵(0.005 g, 0.013 mmol)。得到的混合物在室温下搅拌 72 小时。这时，反应物用 H_2O 淬灭，并用 EtOAc 稀释。移去有机相，用 EtOAc (2x)萃取水层。合并的有机物经盐水(1x)洗涤、干燥(Na_2SO_4)、过滤并浓缩。残留物通过硅胶色谱(0%至 80%EtOAc/己烷洗脱)纯化以提供 A11 (0.020 g, 0.022 mmol, 收率 48%)。MS m/e: 896.2 (M+H)。

方法 A 步骤 7.

室温下向 A11 (0.016 g, 0.018 mmol)的 CH_2Cl_2 (0.7 mL)溶液添加 Et_3SiH (0.012 mL, 0.54 mmol)，随后添加 TFA (0.3 mL)。反应物搅拌 168 小时，然后浓缩反应物。残留物通过反相 HPLC (5:95 至 95:5 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % HCO_2H)洗脱)纯化以提供为白色固体的 A12 (0.006 g, 0.011 mmol, 收率 67%)。MS m/e: 526.1 (M+H)。

方法 B



方法 B 步骤 1

B1 (1.28 g, 6.89 mmol)、化合物 B2 (2.0 g, 6.89 mmol)、 Cs_2CO_3 (4.50 g, 13.8 mmol) 和 DMF (30 mL) 的混合物在室温下搅拌 16 小时。添加饱和的 NaHCO_3 水溶液 (100 mL)，用 EtOAc (150 mL) 萃取水相。有机相经盐水 (50 mL) 洗涤、干燥 (Na_2SO_4)、过滤并浓缩，以生成化合物 B3 (3.1 g)。

方法 B 步骤 2

向化合物 B3 (2.5 g, 85%, 6.29 mmol) 的 THF/水 (4:1, 20 mL) 溶液添加 LiOH (300 mg, 12.5 mmol)。溶液在 35°C 下搅拌 2 小时。冷却至室温后，倒入 1N HCl 溶液，伴随搅拌。白色固体经过滤，用水和 EtOAc 洗涤， 45°C 干燥 8 小时，以生成化合物 B4 (2.0 g, 83%)。

方法 B 步骤 3

将化合物 B4 (1.2 g, 3.1 mmol) 和亚硫酰氯 (6 mL) 的溶液加热至 80°C ，持续 3 小时。冷却至室温，在溶剂接收器中使用冷 NaOH 溶液除去亚硫酰氯。残留物经真空干燥 3 天，生成无需进一步纯化而使用的化合物 B5。

方法 B 步骤 4

向(4-甲氧基-苯基亚氨基)-乙酸乙酯(Niwa, Y.; Shimizu, M. Journal of the American Chemical Society 2003, 125(13), 3720-3721. 78 mg, 0.40 mmol)和 TEA (0.167 mL, 1.20 mmol)的无水 CH_2Cl_2 (0.5 mL)溶液添加化合物 B5 (176 mg, 0.40 mmol, 于 1 mL CH_2Cl_2 中)。将溶液加热到 37 °C 至 40 °C, 持续 16 小时。冷却至室温后, 溶液经过硅胶色谱 (己烷/EtOAc 3:1) 生成化合物 B6 (7.2 mg, 3.1 %)。

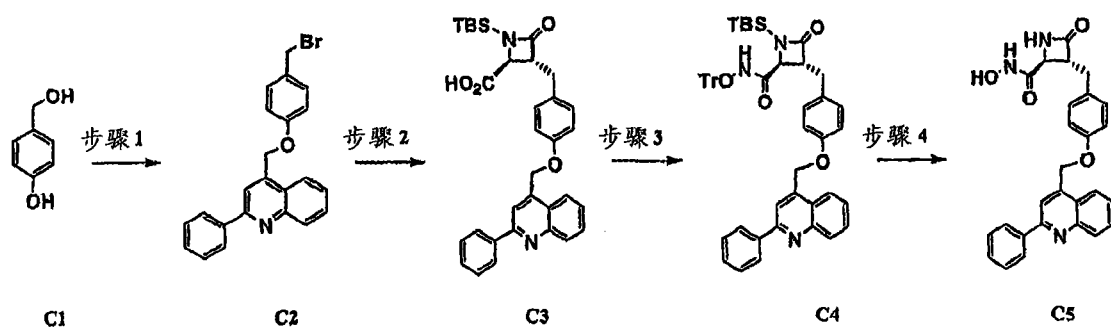
方法 B 步骤 5

在 0 °C 下, 向化合物 B6 (27 mg, 0.047 mmol) 的 CH_3CN (1 mL) 冷溶液添加 CAN (77 mg, 0.14 mmol, 于 0.5 mL 水中), 随后再次添加 CAN (77 mg, 0.14 mmol, 于 0.5 mL 水中, 15 分钟, 更多 CAN)。溶液在 0 °C 下搅拌额外 15 分钟, 然后添加饱和 Na_2SO_3 水溶液, 用 EtOAc (10 mL) 萃取水相三次。有机相经盐水 (10 mL) 洗涤、 Na_2SO_4 干燥、过滤并通过旋转蒸发仪浓缩。产物通过制备 TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 25:1 :0.1) 分离, 生成化合物 B7 (5.0 mg)。

方法 B 步骤 6

将化合物 B7 (5.0 mg)、盐酸羟基胺 (15 mg) 和 DBU (36 mg) 的 MeOH (0.5 mL) 溶液声处理 30 分钟。通过旋转蒸发仪除去溶剂, 粗品 B8 通过反相 HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{水}/0.1\% \text{HCO}_2\text{H}$) 纯化, 生成化合物 8 (1.0 mg). MS 454.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

方法 C



方法 C 步骤 1

化合物 C1 (2.14 g, 17.23 mmol)、盐酸 4-氯代甲基-2-苯基-喹啉(5.0 g, 17.23 mmol)、 Cs_2CO_3 (11.8 g, 36.2 mmol)和无水 DMF (60 mL)的溶液在室温下搅拌 20 小时。添加饱和的 NaHCO_3 水溶液,水相用 EtOAc (300 mL)萃取。有机相经水(100 mL)和盐水(100 mL)洗涤, Na_2SO_4 干燥,过滤,通过旋转蒸发仪浓缩,真空干燥过夜,生成[4-(2-苯基-喹啉-4-基甲氧基)-苯基]-甲醇(5.81 g, 99%)。[4-(2-苯基-喹啉-4-基甲氧基)-苯基]-甲醇(4.0 g, 11.73 mmol)溶解于无水 CH_2Cl_2 (60 mL),并冷却至 0°C ,随后添加 PBr_3 (1.1 mL, 11.73 mmol, 于 5 mL CH_2Cl_2 中)。溶液在室温下搅拌过夜。将溶液倒入冷的 NaHCO_3 水溶液(250 mL),伴随搅拌。水相用 EtOAc (150 mL)萃取四次。有机相用盐水(50 mL)洗涤, Na_2SO_4 干燥,过滤,并通过旋转蒸发仪浓缩,生成化合物 C2 (4.3 g, 91%)。

方法 C 步骤 2.

在 0°C 下,向 1-(叔丁基-二甲基-硅烷基)-4-氧代-氮杂环丁烷-2-羧酸(Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Gollins, D. W.; Schofield, C. J. *Tetrahedron* 1990, 46(13-14), 4733-48, 500 mg, 2.18 mmol)的无水 THF (10 mL)溶液添加 LDA (2M, 2.7 mL, 5.45 mmol),反应物搅拌 15 分钟,然后将溶液冷却至 -20°C ,添加化合物 C2 (1.06 克, 2.62 mmol, 于 3 mL THF 中)。将溶液逐渐加热至 0°C ,并在 0°C 下搅拌 1 小时。添加冷的 HCl 溶液(0.4 M),用 EtOAc (100 mL)萃取水相两次。有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并通过旋转蒸发仪浓缩。产物 C3 通过硅胶色谱($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HCO}_2\text{H}$: 40:1 :0.1 至 20:1 :0.1)分离,生成化合物 3 (700 mg, 58%)。

方法 C 步骤 3

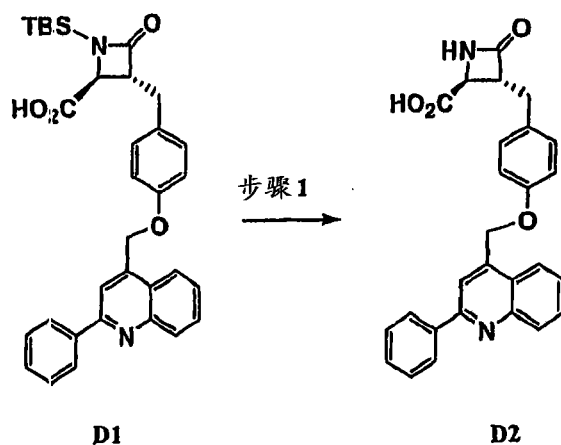
化合物 C3 (41 mg, 0.074 mmol)、 TrONH_2 (41 mg, 0.15 mmol)、EDCI (29 mg, 0.15 mmol)、HOBT (20 mg, 0.15 mmol)和 NMM (20 mg, 0.2 mmol)的 DMF (1 mL)溶液室温下搅拌 16 小时。添加水,水相用 EtOAc 萃取。有机相经盐水洗涤, Na_2SO_4 干燥,过滤,并通过旋转蒸

发仪浓缩。产物通过制备硅胶 TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 40:1)分离, 生成化合物 C4 (17 mg)。

方法 C 步骤 4

室温下, 向化合物 C4 (17 mg) 的 CH_2Cl_2 溶液添加 Et_3SiH (两滴) 和 TFA (两滴)。三分钟后, 通过旋转蒸发仪除去溶剂。产物通过制备硅胶 TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) 分离两次, 生成化合物 C5 (4.2 mg)。MS: 454.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

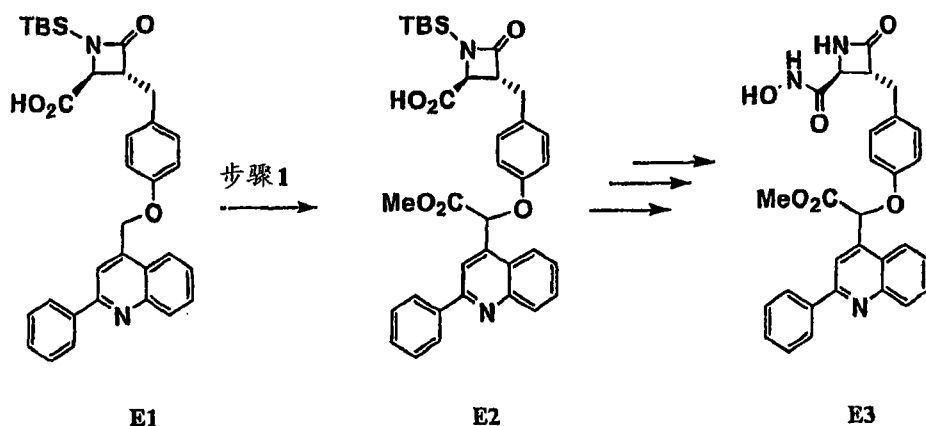
方法 D



方法 D 步骤 1

在 0°C 下, 向化合物 D1 (34 mg, 0.06 mmol) 的 THF 溶液添加 TBAF (1 M 于 THF 中, 0.07 mL, 0.07 mmol)。5 分钟后, 通过旋转蒸发仪除去溶剂, 产物通过硅胶色谱 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HCO}_2\text{H}$: 10:1:0.1) 分离, 生成化合物 D2 (14.0 mg)。MS 439.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 E

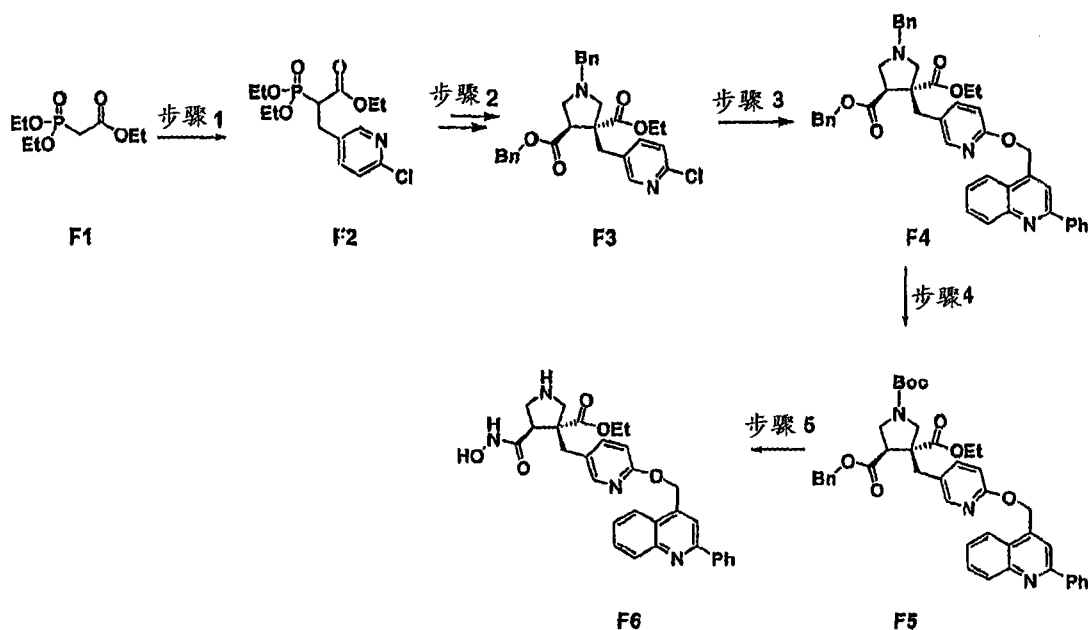


方法 E 步骤 1

在 -30°C 下,向化合物 E1 (60 mg, 0.11 mmol)的无水 THF (1 mL)溶液添加 LDA (2M, 0.16 mL, 0.33 mmol)。将溶液在 5 分钟内加热至 0°C ,并在 0°C 下搅拌 10 分钟。溶液再冷却至 -40°C ,并添加氰甲酸甲酯(0.026 mL, 0.33 mmol)。将溶液在 2 小时内逐渐加热至 0°C 。添加 0.4N HCl 溶液。水相用 EtOAc (10 mL)萃取。有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并通过旋转蒸发仪浓缩。粗品通过硅胶色谱 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HCO}_2\text{H}$: 40:1 :0.1 至 20:1 :0.1)纯化,生成化合物 E2 (35 mg)。

通过与方法 C 类似的方式制备化合物 E3。MS: 512.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

方法 F



方法 F 步骤 1

使用与方法 A 步骤 1 类似的操作生成化合物 F2。

方法 F 步骤 2

使用与方法 A 步骤 2 和 3 类似的操作生成化合物 F3。

方法 F 步骤 3

使用文献方法(JACS, 123, 2001, 10770)生成化合物 F4。

向 2-苯基喹啉-4-基-甲醇 (0.3 mmol)的甲苯溶液添加 F3 (0.150 mmol)、Cs₂CO₃ (0.375 mmol)、乙酸钡(12 mg)和 1,1'-二萘基-2-基-二-叔丁基膦(30 mg)。反应混合物用氮冲洗,随后在 110℃下加热过夜。然后将反应混合物冷却至室温,然后通过硅胶柱层析,生成 F4。

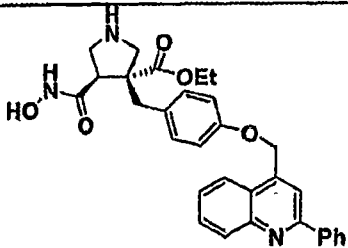
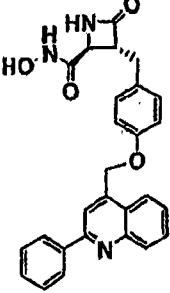
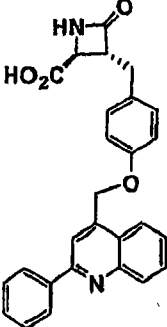
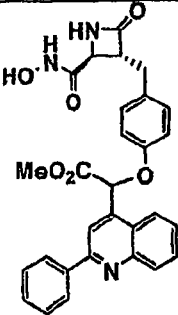
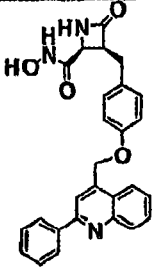
方法 F 步骤 4

向 F4 的 DCM 溶液添加氯甲酸 1-氯乙基酯(2 eq)和质子海绵(proton sponge)(3 eq)。将反应物搅拌过夜,然后用碳酸氢钾水溶液淬灭,直至混合物 pH 达到 9。向混合物添加 Boc 酐,并将反应混合物搅拌过夜,然后用 DCM 萃取。干燥有机溶液,并蒸发溶剂。残留物通过硅胶柱层析,生成想要的产物 F5。

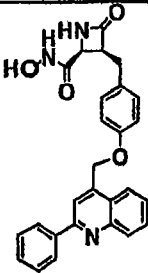
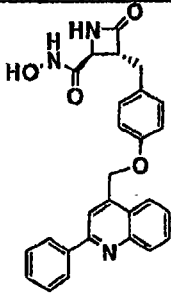
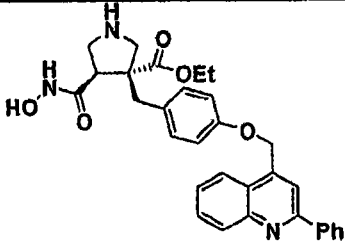
方法 F 步骤 5

使用与方法 A 步骤 4、5 和 7 类似的操作获得化合物 F5。

在下表中, Ki 值小于 20 nM (<20 nM)的那些化合物用字母“A”标示; Ki 值为 20 nM 至小于 100 nM (10 - <100 nM)的那些化合物用字母“B”标示; Ki 值为 100 nM 至 1000 nM 的那些化合物用字母“C”标示;以及 Ki 值大于 1000 nM (>1000 nM)的那些化合物用字母“D”标示。

化合物 #	结构	Ki
A12		B
C5		B
D2		E
E3		C
B8		A

下面列出了本发明一些代表性化合物的具体 TACE 抑制活性(Ki 值)。

化合物 #	结构	Ki (nM)
B8		11.7
C5		55
A12		59

本领域技术人员将理解，可以对上述实施方案进行改变而不脱离其广义的发明构思。因此，要理解，本发明不限于所公开的具体实施方案，而是预期包括在所附权利要求所限定的本发明精神和范围内的改变。