

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96199305.7

C07C311/06
 A61K 31/195 C07C247/04
 C07C257/14 C07C271/22
 C07C279/08 C07C311/10
 C07C311/13 C07C311/14
 C07C311/19 C07D211/62

[43]公开日 1999年1月20日

[11]公开号 CN 1205687A

[22]申请日 96.12.16 [21]申请号 96199305.7

[30]优先权

[32]95.12.23 [33]DE [31]19548709.5

[86]国际申请 PCT/EP96/05646 96.12.16

[87]国际公布 WO97/23451 德 97.7.3

[85]进入国家阶段日期 98.6.23

[71]申请人 默克专利股份有限公司

地址 联邦德国达姆施塔特

[72]发明人 B·狄芬巴克 C·费特申 J·甘特

S·古德曼 M·维斯纳

F·里普曼

[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 刘金辉

权利要求书 4 页 说明书 26 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用作 α -V-整合蛋白抑制剂的酪氨酸衍生物

[57]摘要

式 I 化合物及其生理上适宜的盐

其中

X 为具有 1—6 个 C 原子的亚烷基或 1,4-哌啶基,

Y 为空缺, O, CONH 或 $-C\equiv C-$,

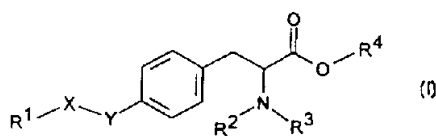
R¹为 H, CN, N₃, NH₂, H₂N-C(=NH), H₂N-(C=NH)-NH, 其中伯氨基也可以带有常规氨基保护基,

R², R³彼此独立地为 H, A, A-SO₂-, Ar-SO₂-, 樟脑-10-SO₂-, COOA 或常规的氨基保护基,

A, R⁴彼此独立地为 H, 具有 1—10 个 C 原子的烷基或苄基,

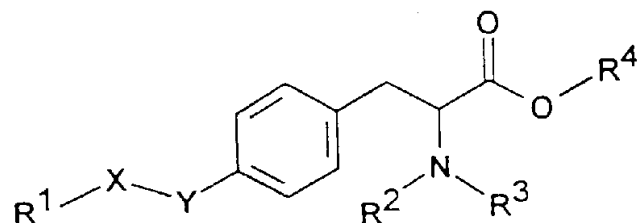
并且

Ar 为苯基或苄基, 它们各自为未取代的或由 CH₃ 单取代, 可用作 α_v -整合蛋白抑制剂, 尤其用于治疗肿瘤、骨质疏松症、骨质溶解性疾病和抑制血管生成。



权 利 要 求 书

1、式 I 化合物及其可药用盐



其中

X 为具有 1 - 6 个 C 原子的亚烷基或 1, 4 - 吡啶基,

Y 为空缺, O, CONH 或 $-C\equiv C-$,

R¹ 为 H, CN, N₃, NH₂, H₂N - C (= NH), H₂N - (C = NH) - NH, 其中伯氨基也可以带有常规氨基保护基,

R², R³ 彼此独立地为 H, A, A - SO₂ -, Ar - SO₂ -, 樟脑 - 10 - SO₂ -, COOA 或常规的氨基保护基,

A, R⁴ 彼此独立地为 H, 具有 1 - 10 个 C 原子的烷基或苄基,

并且

Ar 为苯基或苄基, 它们各自为未取代的或由 CH₃ 单取代。

2、权利要求 1 中式 I 化合物的对映体或非对映体。

3、 (a) (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 胍基丁氧基) 苯基] 丙酸;

(b) (S) - 2 - 叔丁氧基羰基氨基 - 3 - [4 - (4 - 胍基丁氧基) 苯基] 丙酸;

(c) (S) - 2 - 丙基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 胍基丁氧基) 苯基] 丙酸;

(d) (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (3 - 胍基丙氧基) 苯基] 丙酸;

(e) (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 胍基丁酰氨基) 苯基] 丙酸;

(f) 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (5 - 胍基戊基) 苯基] 丙酸;

(g) 2-丁基磺酰氨基-3-[4-(5-胍基戊炔-1-基)苯基]丙酸;

(h) (S)-2-丁基磺酰氨基-3-[4-(5-胍基戊氧基)苯基]丙酸;

(i) (S)-2-苄基磺酰氨基-3-[4-(4-胍基丁氧基)苯基]丙酸;

(j) (S)-2-戊基磺酰氨基-3-[4-(4-胍基丁氧基)苯基]丙酸;

(k) (S)-2-(4-甲基磺酰氨基)-3-[4-(4-胍基丁氧基)苯基]丙酸;

(l) (S)-2-(N-甲基丁基磺酰氨基)-3-[4-(4-胍基丁氧基)苯基]丙酸;

(m) (S)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-[4-(4-脒基丁氧基)苯基]丙酸;

(n) (S)-2-丁基磺酰氨基-3-[4-(4-脒基丁氧基)苯基]丙酸;

(o) (R)-2-丁基磺酰氨基-3-[4-(4-胍基丁氧基)苯基]丙酸;

(p) (S)-2-(樟脑-10-磺酰氨基)-3-[4-(4-胍基丁氧基)苯基]丙酸;

及上述化合物的生理上可耐受的酸加成盐。

4、制备权利要求1中式I化合物的方法，其特征在于，

a)、为了制备式I化合物，

其中

R^1 为 N_3 ，

R^2 为 H，

R^3 为 $A-SO_2-$ 或 $Ar-SO_2-$ ，

X 为具有 1-6 个 C 原子的亚烷基，

Y 为空缺，O 或 $-C\equiv C-$

并且

R^4 为具有 1 - 10 个 C 原子的烷基或苄基，

将本身与式 I 相对应的化合物

但是其中

R^1 为 N_3 ，

R^2 为 H，

X 为具有 1 - 6 个 C 原子的亚烷基，

Y 为空缺，O 或 $-C\equiv C-$

R^3 为常规的氨基保护基并且

R_4 为具有 1 - 10 个 C 原子的烷基或苄基，

首先用溶剂分解试剂处理，然后与式 II 化合物反应



其中

R^3 为 $A - SO_2 -$ 或 $Ar - SO_2 -$ 并且

L 为 Cl, Br, I, OH 或反应性酯化的 OH，

或者

b)、将式 I 的酯水解，或者

c)、通过下列方法将 R^1 和/或 R^2 基转化为另一 R^1 和/或 R^2 基

i)、通过还原将叠氮基转化为氨基，

ii)、将氰基转化为脒基，

iii)、通过与胺化剂反应将氨基转化为脒基，

iv)、通过用溶剂分解试剂或氢解试剂处理将常规的氨基保护基用氢替代，或将由常规保护基保护的氨基释放出来，

v)、通过氢解将脒基从其噁二唑衍生物中释放出来，

和/或

d)、通过用酸或碱处理将碱性或酸性式 I 化合物转化为其盐中的一种。

5、制备药物制剂的方法，其特征在于将权利要求 1 中的式 I 化合物和/或其生理上适宜的盐中的一种与至少一种固体、液体或半液体赋形剂或助剂一起制备成适宜的剂形。

6、药物制剂，其特征在于它包含至少一种权利要求 1 中的式 I 化合物

和/或一种其生理上适宜的盐。

7、权利要求1的式I化合物及其生理上适宜的盐在控制血管生成性疾病、血栓形成、心肌梗塞、冠心病、动脉硬化、肿瘤、骨质疏松、炎症和感染中用作整合蛋白抑制剂。

8、利用权利要求1的式I化合物及其生理上适宜的盐来生产药物。

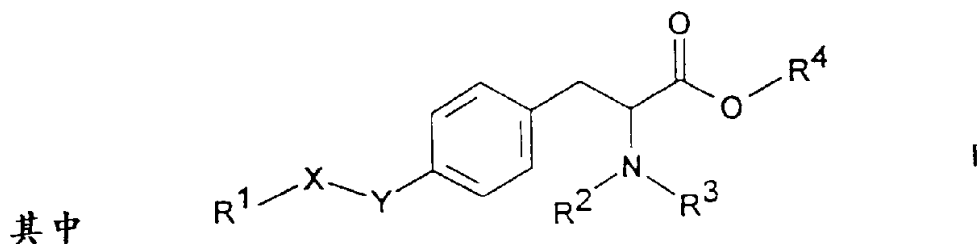
9、利用权利要求1的式I化合物及其生理上适宜的盐来控制疾病。

10、利用权利要求1的式I化合物及其生理上适宜的盐来制备用作 α_v -整合蛋白抑制剂的药物。

说明书

用作 α - V - 整合蛋白抑制剂的酪氨酸衍生物

本发明涉及式 I 化合物及其可药用盐



X 为具有 1 - 6 个 C 原子的亚烷基或 1, 4 - 哌啶基,

Y 为空缺, O, CONH 或 $-C\equiv C-$,

R^1 为 H, CN, N_3 , NH_2 , $H_2N-C(=NH)$, $H_2N-(C=NH)-NH$, 其中伯氨基也可以带有常规氨基保护基,

R^2 , R^3 彼此独立地为 H, A, $A-SO_2-$, $Ar-SO_2-$, 樟脑 - 10 - SO_2- , COOA 或常规的氨基保护基,

A, R^4 彼此独立地为 H, 具有 1 - 10 个 C 原子的烷基或苄基, 并且

Ar 为苯基或苄基, 它们各自为未取代的或由 CH_3 单取代。

例如在 EP 0478 363 和 EP 0478 328 中描述了类似的化合物。

本发明的目的是寻找新的具有有用特性的化合物, 尤其是那些可用于制备药物的化合物。

已经发现, 式 I 化合物及其盐具有非常有用的药理学特性, 和良好的耐受性。它们是特别有效的整合蛋白抑制剂, 其中, 它们尤其抑制 α_v -整合蛋白受体与配位体之间的相互作用。就整合蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$ 来说, 该化合物显示出特别的活性。就玻连蛋白受体 $\alpha_v\beta_3$ 来说, 该化合物是特别有效的粘着受体拮抗剂。例如, 该作用可通过 J. W. Smith 等人在 J. Biol. Chem. 265, 11008 - 11013 和 12267 - 12271 (1990) 中所描述的方法证明。

通过某些有代表性式 I 化合物的试验, 证实了玻连蛋白与受体结合的抑制作用。药理学试验数据汇编于表 I 中。

B. Felding - Habermann 和 D.A. Cheresh 在 Curr. Opin. Cell. Biol. 5,

864 (1993)中描述了对于各种现象和综合症,特别是对于玻连蛋白受体 $\alpha_v\beta_3$ 来说,整合蛋白作为粘着受体的重要性。

P.C. Brooks, R.A. Clark和D.A. Cheresh在Science 264, 569 - 71 (1994)中描述了血管生成的起源对血管整合蛋白和细胞外基质蛋白之间相互作用的依赖性。

P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T. -Hu, G. Klier和D.A. Cheresh在Cell 79, 1157 - 64 (1994)中描述了通过环肽抑制该相互作用并因此引发生成血管的血管细胞程序死亡(编程性细胞死亡)的可能性。

在按照类似于F. Mitjans等在J. Cell Science 108, 2825 -2838(1995)中所描述的方法进行的细胞粘着试验中,完成了本发明化合物也抑制活细胞与相应基质蛋白粘着并因此也抑制肿瘤细胞与基质蛋白粘着的试验检验。该药理学数据显示于表II中。

在J.Clin.Invest. 96, 1815 - 1822 (1995)中, P. C. Brooks等描述了用于抗癌和治疗肿瘤诱导的血管生成性疾病的 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗剂。因此,本发明式I化合物可用作药物活性化合物,尤其用于治疗肿瘤(oncoses)、骨质疏松症、骨质溶解性疾病和用于抑制血管生成。

因此,本发明涉及权利要求1的式I化合物和/或其生理上适宜的盐,用于生成用作 α_v -整合蛋白抑制剂的药物。

本发明式I化合物可在人用和兽用药物中用作药物活性化合物,用于预防和/或治疗血栓形成、心肌梗塞、动脉硬化、炎症、中风、心绞痛、肿瘤、骨质溶解性疾病如骨质疏松症、血管生成性疾病如炎症、眼科疾病、糖尿病型视网膜病、黄斑变性、近视、眼组织胞浆菌病、类风湿性关节炎、骨关节炎、rubeotic青光眼、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、动脉粥样硬化、牛皮癣、血管成形术后再狭窄、病毒性感染、细菌性感染、真菌性感染,在急性肾衰竭和伤口治疗中用于辅助治疗。

式I化合物可在使用生物材料、植入物、导管或心脏起搏器的手术中用作抗菌物质。在该情况下,它们具有抗菌作用。可通过P.Valentin-Weigund等在Infection and Immunity, 2851-2855(1988)中描述的方法证明抗菌活性的效力。

本发明进一步涉及制备权利要求 1 的式 I 化合物的方法，其特征在于，
a)、为了制备式 I 化合物，

其中

R^1 为 N_3 ，

R^2 为 H，

R^3 为 $A - SO_2 -$ 或 $Ar - SO_2 -$ ，

X 为具有 1 - 6 个 C 原子的亚烷基，

Y 为空缺，O 或 $-C \equiv C -$

并且

R_4 为具有 1 - 10 个 C 原子的烷基或苄基，

将本身与式 I 相对应的化合物

但是其中

R^1 为 N_3 ，

R^2 为 H，

X 为具有 1 - 6 个 C 原子的亚烷基，

Y 为空缺，O 或 $-C \equiv C -$

R^3 为常规的氨基保护基并且

R_4 为具有 1 - 10 个 C 原子的烷基或苄基，

首先用溶剂分解试剂处理，然后与式 II 化合物反应



其中

R^3 为 $A - SO_2 -$ 或 $Ar - SO_2 -$ 并且

L 为 Cl, Br, I, OH 或反应性酯化的 OH，

或者

b)、将式 I 的酯水解，或者

c)、通过下列方法将 R^1 和/或 R^2 基转化为另一 R^1 和/或 R^2 基

i)、通过还原将叠氮基转化为氨基，

ii)、将氰基转化为脒基，

iii)、通过与胺化剂反应将氨基转化为脒基，

iv)、通过用溶剂分解试剂或氢解试剂处理将常规的氨基保护基用氢替

代，或将由常规保护基保护的氨基释放出来，

v)、通过氢解，将脒基从其噁二唑衍生物中释放出来，
和/或

d)、通过用酸或碱处理，将碱性或酸性式 I 化合物转化为其盐中的一种。

式 I 化合物具有至少一个手性中心并因此可存在几种立体异构形式。所有这些形式（例如 D - 和 L - 型）及其混合物（例如 DL - 型）都包括在式 I 中。

以上和以下所提到的缩写代表：

Ac 乙酰基

BOC 叔丁氧基羰基

CBZ 或 Z 苄氧基羰基

DCCI 二环己基碳化二亚胺

DMF 二甲基甲酰胺

ECDI N - 乙基 - N, N' - (二甲基氨基丙基) - 碳化二亚胺

Et 乙基

Fmoc 9 - 芴基甲氧基羰基

HOBt 1 - 羟基苯并三唑

Me 甲基

Mtr 4 - 甲氧基 - 2, 3, 6 - 三甲基苯基磺酰基

HONSu N - 羟基琥珀酰亚胺

OBu^t 叔丁基酯

Oct 辛酰基

OMe 甲基酯

OEt 乙基酯

POA 苯氧基乙酰基

TFA 三氟乙酸

Trt 三苯甲基 (三苯基甲基)

在上式中，优选烷基为甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，仲丁基或叔丁基，此外也可以为戊基，1 -，2 - 或 3 - 甲基丁基，1, 1 -，1, 2 - 或 2, 2 - 二甲基丙基，1 - 乙基丙基，己基，1 -，2 -，

3-或4-甲基戊基, 1, 1-, 1, 2-, 1, 3-, 2, 2-, 2, 3-或3, 3-二甲基丁基, 1-或2-乙基丁基, 1-乙基-1-甲基丙基, 1-乙基-2-甲基丙基, 1, 1, 2-或1, 2, 2-三甲基丙基, 庚基, 辛基, 壬基或癸基, 此外也可以为3-苄基。

优选亚烷基为亚甲基, 亚乙基, 亚丙基, 亚丁基或亚戊基, 此外也可以为亚己基。优选芳基为未取代的或单取代的苯基, 特别优选地为苯基, 邻、间或对甲基苯基或苄基。

优选氨基保护基为乙酰基, 丙酰基, 丁酰基, 苯基乙酰基, 苯甲酰基, 甲苯甲酰基, POA, 甲氧基羰基, 乙氧基羰基, 2, 2, 2-三氯乙氧基羰基, BOC, 2-碘乙氧基羰基, CBZ (“苄氧羰基”), 4-甲氧基苄氧基羰基, Fmoc, Mtr 或苄基。

因此, 本发明尤其也涉及这样的式 I 化合物, 其中至少一个上述基团具有至少一种上述优选的含义。某些优选的化合物可通过下列与式 I 相对应并且其中没有更详细描述基团的含义的亚式 Ia - Ie 表示, 但是, 其中

a)、 R^1 为 NH_2 ,

X 为具有 1 - 6 个 C 原子的亚烷基,

Y 为 O,

R^2 为 H,

R^3 为 A - SO_2 - 并且

R^4 为 H;

b)、 R^1 为 $H_2N - C(=NH)$,

X 为具有 1 - 6 个 C 原子的亚烷基,

Y 为 O,

R^2 为 H,

R^3 为 A - SO_2 - 并且

R^4 为 H;

c)、 R^1 为 $H_2N - (C=NH) - NH$,

X 为具有 1 - 6 个 C 原子的亚烷基,

Y 为 O,

R^2 为 H,

R^3 为 A - SO₂ - 并且

R^4 为 H;

d)、 X 为具有 1 - 6 个 C 原子的亚烷基,

Y 为空缺,

R^2 , R^4 为 H 并且

R^3 为 COOA;

e)、 R^1 为 H₂N - (C = NH) - NH,

X 为具有 1 - 6 个 C 原子的亚烷基,

Y 为 CONH,

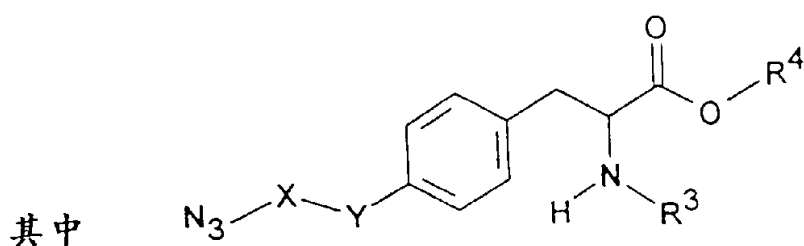
R^2 , R^4 为 H 并且

R^3 为 A - SO₂ - 。

另外, 也可以通过已知的方法, 如文献 (例如, 标准著作如 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [有机化学方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) 中所描述的方法, 即在已知的和适用于上述反应的条件 下, 制备式 I 化合物及用于其制备中的起始物质。在本文中, 也可以使用已 知的、但本文没有更详细描述的变化形式。

如果需要, 也可以现场制备起始物质, 而不将起始物质从反应混合物中 分离, 但立即进一步反应, 得到式 I 化合物。

优选可通过首先将式 I 化合物



R^3 为常规氨基保护基,

R^4 为具有 1 - 10 个 C 原子的烷基或苄基,

X 为具有 1 - 6 个 C 原子的亚烷基,

Y 为空缺, O 或 - C≡C -,

用溶剂分解试剂, 尤其是水解试剂或氢解试剂处理, 然后与式 II 化合物反 应来获得式 I 化合物, 其中

R^1 为 N_3 ,

R^2 为 H,

R^3 为 $A - SO_2 -$ 或 $Ar - SO_2 -$,

X 为具有 1 - 6 个 C 原子的亚烷基,

Y 为空缺, O 或 $-C\equiv C-$,

并且

R^4 为具有 1 - 10 个 C 原子的烷基或苄基。

通常, 术语“氨基保护基”是已知的并且是指适用于保护(封闭)氨基, 避免其发生化学反应的基团, 但是, 当在分子的其它部位完成所需要的化学反应后, 所述保护基是容易除掉的。尤其, 典型的该类基团为未取代的或取代的酰基, 芳基, 芳烷氧基甲基或芳烷基。由于在需要的反应(或反应顺序)完成后除掉氨基保护基, 所以氨基保护基的性质和大小并不关键; 然而, 优选那些具有 1 - 20, 尤其 1 - 8 个 C 原子的氨基保护基。在本方法中, 术语“酰基”应作最广义上的解释。它包括由脂族、芳脂族、芳族或杂环羧酸或磺酸衍生的酰基, 以及尤其是烷氧基羰基, 芳氧基羰基, 特别是芳烷氧基羰基。该类酰基的实例为链烷酰基如乙酰基, 丙酰基, 丁酰基; 芳烷酰基如苯基乙酰基; 芳酰基如苯甲酰基, 或甲苯甲酰基; 芳氧基链烷酰基如 POA; 烷氧基羰基如甲氧基羰基, 乙氧基羰基, 2, 2, 2-三氯乙氧基羰基, BOC, 2-碘-乙氧基羰基; 芳烷氧基羰基如 CBZ (“苄氧羰基”), 4-甲氧基苄氧基羰基, Fmoc; 芳基磺酰基如 Mtr。优选的氨基保护基为 BOC 和 Mtr, 此外还有 CBZ, Fmoc, 苄基和乙酰基。

根据所使用的保护基, 例如使用强酸, 优选使用 TFA 或高氯酸, 也可以使用其它强无机酸如盐酸或硫酸, 强有机羧酸如三氯乙酸或磺酸如苯磺酸或对甲苯磺酸除掉氨基保护基。可以存在其它惰性溶剂, 但不总是必需的。例如, 优选适宜的情性溶剂为有机羧酸如乙酸, 醚如四氢呋喃或二噁烷, 酰胺如 DMF, 卤代烃如二氯甲烷, 此外还有醇如甲醇, 乙醇或异丙醇, 以及水。此外, 上述溶剂的混合物是适宜的。优选 TFA 过量使用, 不再加入其他溶剂, 高氯酸以 9:1 乙酸和 70% 浓度高氯酸混合物的形式使用。通常, 裂解反应温度大约为 0 - 50 °C, 优选该反应在 15 - 30 °C (室温) 下进行。

例如, 优选可在 15 - 30 °C 下, 使用 TFA 的二氯甲烷溶液或使用大约 3 - 5 N HCl 的二噁烷溶液除掉 BOC、OBut 和 Mtr 基, 可在 15 - 30 °C 下, 使用大约 5 - 50 % 浓度二甲胺、二乙胺或吡啶的 DMF 溶液除掉 Fmoc 基。

例如, 可通过在催化剂 (例如, 贵金属催化剂如钯, 通常在载体如碳上) 存在下, 用氢处理, 除掉可通过氢解方法除掉的保护基 (如 CBZ 或苄基)。此时适宜的溶剂为上述那些溶剂, 例如, 尤其为醇如甲醇或乙醇, 或酰胺如 DMF。通常, 在 0 - 100 °C 的温度和大约 1 - 200 巴的压力下, 优选在 20 - 30 °C 和在 1 - 10 巴下进行氢解。例如, 在 20 - 30 °C 下, 在甲醇中, 在 5 - 10 % 浓度 Pd/C 上, 或者在甲醇/DMF 中, 使用在 Pd/C 上的甲酸铵 (代替氢) 进行 CBZ 基的氢解。

通常, 式 II 化合物是已知的。如果它们不是已知的, 那么可通过本身已知的方法制备。

通常, 在惰性溶剂中, 在酸结合剂, 优选有机碱如三乙胺、二甲基苯胺、吡啶或喹啉存在下, 进行式 II 化合物的反应。优选加入碱金属或碱土金属氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐或者另一碱金属或碱土金属, 优选钾、钠、钙或铯的弱酸盐。根据所使用的反应条件, 反应时间为几分钟 - 14 天, 反应温度大约为 -30 - 140 °C, 通常为 -10 - 90 °C, 尤其大约为 0 - 70 °C。

例如, 适宜的惰性溶剂为烃如己烷, 石油醚, 苯, 甲苯或二甲苯; 氯代烃如三氯乙烯, 1, 2 - 二氯乙烷, 四氯化碳, 氯仿或二氯甲烷; 醇如甲醇, 乙醇, 异丙醇, 正丙醇, 正丁醇, 或叔丁醇; 醚如乙醚, 二异丙醚, 四氢呋喃 (THF) 或二噁烷; 乙二醇醚如乙二醇单甲醚或单乙醚 (甲基乙二醇或乙基乙二醇), 乙二醇二甲醚 (二甘醇二甲醚); 酮如丙酮或丁酮; 酰胺如乙酰胺, 二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺 (DMF); 腈如乙腈; 亚砷如二甲基亚砷 (DMSO); 二硫化碳; 羧酸如甲酸或乙酸; 硝基化合物如硝基甲烷或硝基苯; 酯如乙酸乙酯, 水或上述溶剂的混合物。

此外, 可将式 I 化合物的酯水解。通常, 如上所述, 通过在 0 - 60 °C, 优选在 10 - 40 °C 下, 用 NaOH 或 KOH 的二噁烷 - 水溶液溶剂分解或氢解进行。

此外, 可将 R¹ 和/或 R² 基转化为另一 R¹ 和/或 R² 基。尤其, 例如, 可通过上述氢解作用, 将叠氨基转化为氨基, 或者可通过与胺化剂如二甲基吡

唑甲脒硝酸盐反应，将氨基转化为胍基。例如，通过与羟基胺反应并接着，在催化剂如 Pd/C 存在下，用氢还原 N-羟基脒，将氨基转化为脒基。此外，可如上所述，通过溶剂分解或氢解除掉保护基，或者通过溶剂分解或氢解释放用常规保护基保护的氨基，用氢置换常规保护基。

例如，可通过在惰性溶剂如乙醇中，让等当量的碱和酸反应并随后蒸发，将式 I 的碱用酸转化为相应的酸加成盐。就该反应而言，适宜的酸尤其为那些产生生理上可耐受盐的酸。因此，可使用无机酸，例如硫酸，硝酸，氢卤酸如盐酸或氢溴酸，磷酸如正磷酸，氨基磺酸，此外还有有机酸，尤其是脂族、脂环族、芳脂族、芳族或杂环一元或多元羧酸、磺酸或硫酸，例如甲酸，乙酸，丙酸，新戊酸，二乙基乙酸，丙二酸，琥珀酸，庚二酸，富马酸，马来酸，乳酸，酒石酸，苹果酸，柠檬酸，葡糖酸，抗坏血酸，烟酸，异烟酸，甲-或乙磺酸，乙二磺酸，2-羟基乙磺酸，苯磺酸，对甲苯磺酸，萘一-和二磺酸和十二烷基硫酸。与生理上不可耐受的酸形成的盐如苦味酸盐可用于分离和/或纯化式 I 化合物。

另一方面，通过与碱反应，可将式 I 的酸转化为一种其生理上可耐受的金属或铵盐。尤其，本发明可能的盐为钠、钾、镁、钙和铵盐，除此之外，还有取代的铵盐，如二甲基-、二乙基-或二异丙基铵盐，单乙醇-、二乙醇-或二异丙基铵盐，环己基-或二环己基铵盐，二苄基乙二铵盐，此外，例如与精氨酸或赖氨酸的盐。

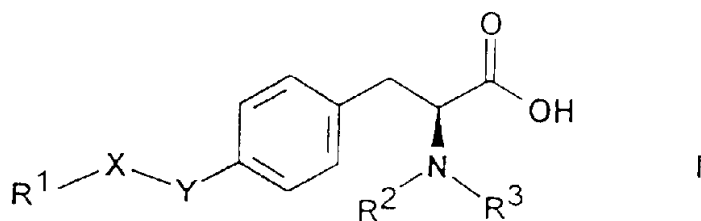
式 I 化合物含一个或多个手性中心并因此可以以外消旋或光学活性的形式存在。按照本身已知的方法，可通过机械或化学方法将所得到的外消旋物分离成对映体。优选地，通过与光学活性的拆分试剂反应，从外消旋混合物中形成非对映异构体。例如，适宜的拆分试剂为具有光学活性的酸，如 D-和 L-型酒石酸，二乙酰基酒石酸，二苯甲酰基酒石酸，扁桃酸，苹果酸，乳酸或各种具有光学活性的樟脑磺酸如 β -樟脑磺酸。用装有光学活性拆分试剂（例如二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸）的柱子拆分对映体也是适宜的；例如，适宜的洗脱剂为己烷/异丙醇/乙腈混合物，例如体积比为 82:15:3。

当然，按照上述方法，通过使用已经具有光学活性的起始物质，也可以得到具有光学活性的式 I 化合物。

在下表 I 中，通过某些有代表性的式 I 化合物概述了 $\alpha_v \beta_3$ -和 $\alpha_v \beta_5$ -抑制作用的试验结果。就玻连蛋白结合试验而言，指出了 IC_{50} 值，即抑制 50 % 玻连蛋白与相应离体受体结合的浓度，以 nmol/l 表示。

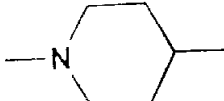
表 I

按照类似于 Smith 等人, J. Biol. Chem. 265, 12267 - 71 (1990) 中的方法得到的有代表性的式 I 化合物的 IC_{50} 值 (即抑制 50 % 玻连蛋白与离体受体结合的浓度，以 nmol/l 表示)，和所测得的事物的 FAB 值。



R ¹	R ²	R ³	X	Y	FAB	IC ₅₀ α _v β ₃	IC ₅₀ α _v β ₅
(1)	H	丁基-SO ₂	亚丁基	O	415	0.4	216
(1)	H	BOC	亚丁基	O	395	3.5	60
(1)	H	丙基-SO ₂	亚丁基	O	401	8.9	1000
(1)	H	丁基-SO ₂	亚戊基	O	429	0.45	970
(1)	H	丁基-SO ₂	亚丙基	CONH	428	2.0	1120
(1)	H	苜基-SO ₂	亚丁基	O	449	4.4	
(1)	H	戊基-SO ₂	亚丁基	O	429	5.5	
(1)	H	4-甲苯基-SO ₂	亚丁基	O	449	6.6	
(1)	H	丁基-SO ₂	亚丙基	O	401	20	
(1)*	H	丁基-SO ₂	亚丙基	(A)	409	15	
(1)	CH ₃	丁基-SO ₂	亚丁基	O	429	17	
(1)*	H	丁基-SO ₂	亚戊基	空缺	413	30	
(2)	H	BOC	亚丁基	O	380	36	
(2)	H	丁基-SO ₂	亚丁基	O	400	66	
(1)♣	H	丁基-SO ₂	亚丁基	O	415	229	
(2)	H	丁基-SO ₂	(B)	CONH	454	540	
NH ₂	H	丁基-SO ₂	亚丁基	O	373	140	
NH ₂	H	丁基-SO ₂	亚戊基	空缺	371	2400	
(2)	H	丁基-SO ₂	亚戊基	O	414	2700	
(1)	H	H	亚丁基	O	295	3700	
NH ₂ *	H	丁基-SO ₂	亚丙基	(A)	367	3900	
NH ₂ *	H	丁基-SO ₂	亚戊基	O	373	700	
NH ₂	H	丁基-SO ₂	亚己基	O	387	2900	
(1)	H	樟脑-10-SO ₂	亚丁基	O	509	0.6	
H	H	丁基-SO ₂	(B)	CONH	412	9180	

(1) = H₂N - C (= NH) - NH - ; (2) = H₂N - C (= NH) - ;

(A) = - C≡C - ; (B) = 

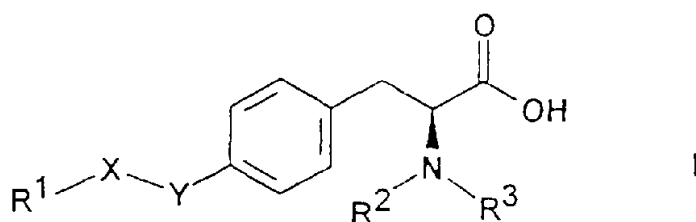
* = 外消旋物; ♣ = 2 - (R) - 异构体

药理学数据证实了本发明式 I 化合物对玻连蛋白受体 α_vβ₃ 和 α_vβ₅ 的拮抗活性。

下表 II 中概述了某些有代表性的式 I 化合物细胞粘着试验的结果。指出了 IC₅₀ 值，即，与没有该物质的对照相比，达到 50 % 结合的浓度。

表 II

按照类似于 F. Mitjans 等人, J. Cell Science 108, 2825-2838 (1995) 中的方法得到的有代表性的式 I 化合物的 IC₅₀ 值 (浓度, 以 umol/l 表示), 和所测得的事物的 FAB 值。玻连蛋白用作对照基质蛋白。



R ¹	R ²	R ³	X	Y	FAB	IC ₅₀
(1)	H	丁基-SO ₂	亚丁基	O	415	1
(1)	H	BOC	亚丁基	O	395	0.5
(1)	H	丙基-SO ₂	亚丁基	O	401	2.7
(1)	H	丁基-SO ₂	亚戊基	O	429	4
(1)	H	丁基-SO ₂	亚丙基	CONH	428	2.7
(1)	H	戊基-SO ₂	亚丁基	O	429	2.1

(1) = H₂N - C (= NH) - NH

药理学数据证实了本发明式 I 化合物对肿瘤细胞与组织粘着的拮抗活性。

本发明进一步涉及利用式 I 化合物和/或其生理上适宜的盐来制备药物制剂, 尤其以非化学方法制备。在这点上, 可将它们与至少一种固体、液体和/或半液体赋形剂或助剂一起, 并且如果需要, 和一种或多种其它活性化合物一起制备成适宜的剂形。

本发明进一步涉及药物制剂, 它含有至少一种式 I 化合物和/或一种其生理上适宜的盐。

这些制剂可在人用或兽用药品中用作药物。可能的赋形剂为适用于经肠

道（例如口服）或非肠道给药或局部应用或以吸入喷雾剂形式给药并且不与新化合物反应的有机或无机物质，例如水、植物油、苯甲醇、亚烷基二醇、聚乙二醇、甘油三乙酸酯、明胶、碳水化合物如乳糖或淀粉、硬脂酸镁、滑石粉和凡士林。尤其，片剂、丸剂、包衣片剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、糖浆剂、糖汁剂或滴剂用于口服给药，栓剂用于直肠给药，溶液剂、优选油性或水性溶液剂、以及悬浮液、乳剂或植入物用于非肠道给药，软膏剂、霜剂或粉剂用于局部应用。新化合物也可以冷冻干燥并且例如，所得到的冷冻干燥物可用于制备注射剂。所述制剂可灭菌和/或含助剂如润滑剂、防腐剂、稳定剂和/或湿润剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲物质、着色剂、矫味剂和/或一种或多种其它活性化合物，例如一种或多种维生素。为了以吸入喷雾剂的形式给药，可使用下列喷雾剂，它包含溶解在或悬浮在挥发剂或挥发剂混合物（例如，CO₂或氯氟烃）中的活性化合物。此时活性化合物通常以微粒化形式使用，可能存在一种或多种其它生理上可耐受的溶剂，例如乙醇。吸入溶液可在常规吸入器的辅助下给予。

式 I 化合物及其生理上适宜的盐可在控制疾病，尤其是血管生成性疾病、血栓形成、心肌梗塞、冠心病、动脉硬化、肿瘤、骨质疏松、炎症和感染中用作整合蛋白抑制剂。

在这种情况下，本发明物质通常以与其它已知的、从商业上可购得的肽类似的剂量，但尤其以与 US - A - 4 427 305 中所描述的化合物类似的剂量给予，优选以大约每剂量单位 0.05 - 500mg，尤其 0.5 - 100mg 的剂量给予。优选每日剂量大约为 0.01 - 2 mg/kg 体重。然而，对于各病人来说，具体剂量依赖于各种因素，例如依赖于所使用具体化合物的功效、病人的年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间和途径、排泄速率、药物组合和待治疗特定疾病的严重性。优选非肠道给药。在本文中，所有的温度都以℃表示。在下列实施例中，“常规处理”是指：如果需要，加入水，根据最终产物的组成，将混合物调至 pH 2 - 10，用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取，分离有机层，用硫酸钠干燥并蒸发，将残渣通过在硅胶上色谱层析和/或通过结晶纯化。

质谱 (MS) : EI (电子碰撞电离) M⁺

FAB (快速原子轰击) (M + H)⁺

实施例 1

将 2.5 g (S) - 3 - [4 - (4 - 溴代丁氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基氨基丙酸苄基酯 [可通过在 5 g 碳酸钾和 0.1 g 18 - 冠醚 - 6 存在下, 在 20 ml 甲苯中, 在 80 °C 下, 将 2 g BOC - L - 酪氨酸苄基酯与 1.9 ml 1, 4 - 二溴代丁烷反应得到] 在 20 ml DMF 中的溶液和 1.6 g 叠氮化钠搅拌 12 小时。常规处理和冷冻干燥后, 得到 (S) - 3 - [4 - (4 - 叠氮基丁氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基氨基丙酸苄基酯的无色糖浆; FAB 469。

类似地, 通过与叠氮化钠反应, 从

(R) - 3 - [4 - (4 - 溴代丁氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基氨基丙酸苄基酯,

(S) - 3 - [4 - (5 - 溴代戊氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基氨基丙酸苄基酯,

(R, S) - 3 - [4 - (5 - 溴代戊氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基氨基丙酸苄基酯,

(S) - 3 - [4 - (3 - 溴代丙氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基氨基丙酸苄基酯和

(S) - 3 - [4 - (6 - 溴代己氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基氨基丙酸苄基酯开始, 得到下列化合物

(R) - 3 - [4 - (4 - 叠氮基丁氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基氨基丙酸苄基酯,

(S) - 3 - [4 - (5 - 叠氮基戊氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基氨基丙酸苄基酯,

(R, S) - 3 - [4 - (5 - 叠氮基戊氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基氨基丙酸苄基酯,

(S) - 3 - [4 - (3 - 叠氮基丙氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基氨基丙酸苄基酯和

(S) - 3 - [4 - (6 - 叠氮基己氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基氨基丙酸苄基酯。

实施例 2

在室温下，将 2.0g (S) - 3 - [4 - (4 - 叠氨基丁氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基氨基丙酸苄基酯的溶液和 2ml 三氟乙酸搅拌 3 小时。除掉 TFA 后，得到 (S) - 2 - 氨基 - 3 - [4 - (4 - 叠氨基丁氧基) 苯基] 丙酸苄基酯 (“A”) 的无色糖浆。

类似地，通过用 TFA 除掉 BOC 基，从

(R) - 3 - [4 - (4 - 叠氨基丁氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基氨基丙酸苄基酯，

(S) - 3 - [4 - (5 - 叠氨基戊氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基氨基丙酸苄基酯，

(R, S) - 3 - [4 - (5 - 叠氨基戊氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基氨基丙酸苄基酯，

(S) - 3 - [4 - (3 - 叠氨基丙氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基氨基丙酸苄基酯和

(S) - 3 - [4 - (6 - 叠氨基己氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基氨基丙酸苄基酯开始，得到下列化合物

(R) - 2 - 氨基 - 3 - [4 - (4 - 叠氨基丁氧基) 苯基] - 2 - 丙酸苄基酯，

(S) - 2 - 氨基 - 3 - [4 - (5 - 叠氨基戊氧基) 苯基] 丙酸苄基酯，

(R, S) - 2 - 氨基 - 3 - [4 - (5 - 叠氨基戊氧基) 苯基] 丙酸苄基酯，

(S) - 2 - 氨基 - 3 - [4 - (3 - 叠氨基丙氧基) 苯基] 丙酸苄基酯，
和

(S) - 2 - 氨基 - 3 - [4 - (6 - 叠氨基己氧基) 苯基] 丙酸苄基酯。

实施例 3

将 1.6g “A” 在 20ml 二氯甲烷中的溶液用 0.84ml 丁基磺酰氯和 1.2ml 三乙胺处理并在室温下搅拌 12 小时。常规处理后，得到 1.4g (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 叠氨基丁氧基) 苯基] 丙酸苄基酯的无色糖浆； FAB 489。

类似地，通过将“A”与

丙基磺酰氯

苄基磺酰氯

戊基磺酰氯

4-甲基苯基磺酰氯和

樟脑-10-磺酰氯

反应，得到下列化合物

(S) - 2 - 丙基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 叠氮基丁氧基) 苯基] 丙酸苄基酯，

(S) - 2 - 苄基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 叠氮基丁氧基) 苯基] 丙酸苄基酯，

(S) - 2 - 戊基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 叠氮基丁氧基) 苯基] 丙酸苄基酯，

(S) - 2 - 4 - 甲基苯基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 叠氮基丁氧基) 苯基] 酸苄基酯，和

(S) - 2 - (樟脑 - 10 - 磺酰氨基) - 3 - [4 - (4 - 叠氮基丁氧基) 苯基] 丙酸苄基酯。

类似地，通过(S) - 2 - 氨基 - 3 - [4 - (5 - 叠氮基戊氧基) 苯基] 丙酸苄基酯与丁基磺酰氯反应，得到

(S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (5 - 叠氮基戊氧基) 苯基] 丙酸苄基酯，

通过(R, S) - 2 - 氨基 - 3 - [4 - (5 - 叠氮基戊氧基) 苯基] 丙酸苄基酯与丁基磺酰氯反应，得到

(R, S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (5 - 叠氮基戊氧基) 苯基] 丙酸苄基酯，

通过(S) - 2 - 氨基 - 3 - [4 - (3 - 叠氮基丙氧基) 苯基] 丙酸苄基酯与丁基磺酰氯反应，得到

(S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (3 - 叠氮基丙氧基) 苯基] 丙酸苄基酯，

通过(R) - 2 - 氨基 - 3 - [4 - (4 - 叠氮基丁氧基) 苯基] 丙酸

苄基酯与丁基磺酰氨基反应，得到

(R) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 叠氨基丁氧基) 苯基] 丙酸苄基酯，和

通过 (S) - 2 - 氨基 - 3 - [4 - (6 - 叠氨基己氧基) 苯基] 丙酸苄基酯与丁基磺酰氨基反应，得到

(S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (6 - 叠氨基己氧基) 苯基] 丙酸苄基酯。

实施例 4

将 1.3 g (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 叠氨基丁氧基) 苯基] 丙酸苄基酯在 30 ml 5 : 3 : 1 的乙酸乙酯/甲醇/水中的溶液，0.2 ml TFA 和 0.1 g 在活性炭上的钨在室温和常压下氢化 3 小时。过滤掉催化剂和除掉溶剂并冷冻干燥后，从乙腈/水中得到 1.0 g (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 氨基丁氧基) 苯基] 丙酸非晶形粉末；FAB 373。

类似地，通过氢化，从

(S) - 2 - 丙基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 叠氨基丁氧基) 苯基] 丙酸苄基酯，

(S) - 2 - 苄基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 叠氨基丁氧基) 苯基] 丙酸苄基酯，

(S) - 2 - 戊基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 叠氨基丁氧基) 苯基] 丙酸苄基酯，

(R, S) - 2 - 戊基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 叠氨基丁氧基) 苯基] 丙酸苄基酯，

(S) - 2 - (4 - 甲基磺酰氨基) - 3 - [4 - (4 - 叠氨基丁氧基) 苯基] 丙酸苄基酯，

(S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (5 - 叠氨基戊氧基) 苯基] 丙酸苄基酯，

(S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (3 - 叠氨基丙氧基) 苯基] 丙酸苄基酯，

(R) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 叠氨基丁氧基) 苯基] 丙酸苄基酯，

(S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (6 - 叠氨基己氧基) 苯基] 丙酸苄基酯, 和

(S) - 2 - (樟脑 - 10 - 磺酰氨基) - 3 - [4 - (4 - 叠氨基丁氧基) 苯基] 丙酸苄基酯开始, 得到下列化合物

(S) - 2 - 丙基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 氨基丁氧基) 苯基] 丙酸,

(S) - 2 - 苄基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 氨基丁氧基) 苯基] 丙酸,

(S) - 2 - 戊基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 氨基丁氧基) 苯基] 丙酸,

(R, S) - 2 - 戊基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 氨基丁氧基) 苯基] 丙酸,

(S) - 2 - (4 - 甲基磺酰氨基) - 3 - [4 - (4 - 氨基丁氧基) 苯基] 丙酸,

(S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (5 - 氨基戊氧基) 苯基] 丙酸,

(S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (3 - 氨基丙氧基) 苯基] 丙酸,

(R) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 氨基丁氧基) 苯基] 丙酸,

(S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (6 - 氨基己氧基) 苯基] 丙酸, FAB 387 和

(S) - 2 - (樟脑 - 10 - 磺酰氨基) - 3 - [4 - (4 - 氨基丁氧基) 苯基] 丙酸。

实施例 5

将 200mg (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 氨基丁氧基) 苯基] 丙酸和 170mg 3, 5 - 二甲基吡唑 - 1 - 甲脒 (formamidinium) 硝酸盐 (DPFN) 在 60 °C 下与 150µl 三乙胺一起搅拌 12 小时。然后, 将溶液浓缩并将残渣通过 HPLC (Lichrocart RP-18, 在 1 小时内, 乙腈/水 + 0.3%TFA 的梯度变化为 99: 1 - 1: 99) 纯化。除掉溶剂后, 得到

50mg (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 胍基丁氧基) 苯基] 丙酸的非晶形粉末; m.p. 70 °C; FAB 415。

类似地, 通过将 DPFN 与

(S) - 2 - 丙基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 氨基丁氧基) 苯基] 丙酸,

(S) - 2 - 苄基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 氨基丁氧基) 苯基] 丙酸,

(S) - 2 - 戊基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 氨基丁氧基) 苯基] 丙酸,

(S) - 2 - (4 - 甲苯基磺酰氨基) - 3 - [4 - (4 - 氨基丁氧基) 苯基] 丙酸,

(S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (5 - 氨基戊氧基) 苯基] 丙酸,

(S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (3 - 氨基丙氧基) 苯基] 丙酸, 和

(S) - 2 - (樟脑 - 10 - 磺酰氨基) - 3 - [4 - (4 - 氨基丁氧基) 苯基] 丙酸反应, 得到下列化合物

(S) - 2 - 丙基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 胍基丁氧基) 苯基] 丙酸, FAB 401,

(S) - 2 - 苄基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 胍基丁氧基) 苯基] 丙酸, FAB 449,

(S) - 2 - 戊基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 胍基丁氧基) 苯基] 丙酸, FAB 429,

(S) - 2 - (4 - 甲苯基磺酰氨基) - 3 - [4 - (4 - 胍基丁氧基) 苯基] 丙酸, FAB 449,

(S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (5 - 胍基戊氧基) 苯基] 丙酸, FAB 429,

(S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (3 - 胍基丙氧基) 苯基] 丙酸, FAB 401, 和

(S) - 2 - (樟脑 - 10 - 磺酰氨基) - 3 - [4 - (4 - 胍基丁氧

基) 苯基] 丙酸, FAB 509。

实施例 6

按照与实施例 4 类似的方法, 通过将 0.5 g (S) - 3 - [4 - (4 - 叠氨基丁氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基氨基丙酸苄基酯氨化, 得到 370mg (S) - 3 - [4 - (4 - 氨基丁氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基氨基丙酸 (“B”); FAB 353。按照与实施例 5 类似的方法, 通过将 105mg “B” 与 DPFN 反应, 得到 160mg (S) - 3 - [4 - (4 - 胍基丁氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基氨基丙酸; FAB 395。按照与实施例 2 类似的方法, 通过除掉 BOC 基, 得到 (S) - 2 - 氨基 - 3 - [4 - (4 - 胍基丁氧基) 苯基] 丙酸, FAB 295。

实施例 7

将 0.4g (S) - 3 - (4 - 氨基苯基) - 2 - 丁基磺酰氨基丙酸乙酯, FAB 329 [可通过将 (S) - 3 - (4 - 硝基苯基) - 2 - 叔丁氧基羰基氨基丙酸乙酯与 TFA 反应得到 (S) - 3 - (4 - 硝基苯基) - 2 - 氨基丙酸乙酯, 然后与丁基磺酰氯反应, 得到 (S) - 3 - (4 - 硝基苯基) - 2 - 丁基磺酰氨基丙酸乙酯, FAB 359, 再按照与实施例 4 类似的方法还原得到], 0.268g 4 - BOC - 氨基丁酸, 0.5g O - (苯并三唑 - 1 - 基) - N, N, N', N' - 四甲基脲 (tetramethyluronium) 四氟硼酸盐 (TBTU), 0.05g HOBT 和 260 μ l 的 N - 甲基吗啉在 10ml DMF 中的溶液在室温下搅拌 12 小时。将该混合物用常规方法处理, 得到 0.62g (S) - 3 - [4 - (4 - 叔丁氧基羰基氨基丁酰氨基) 苯基] - 2 - 丁基磺酰氨基丙酸乙酯; FAB 514。

实施例 8

在室温下, 将 0.62 g (S) - 3 - [4 - (4 - 叔丁氧基羰基氨基丁酰氨基) 苯基] - 2 - 丁基磺酰氨基丙酸乙酯在 5ml 二噁烷中的溶液与 2.4ml 1N 的 NaOH 一起搅拌 12 小时。然后, 将溶液用 TFA 中和并浓缩, 将残渣溶解在 2ml TFA 中。在室温下搅拌 2 小时后用常规方法处理。冷冻干燥后, 从乙腈/水中得到 (S) - 3 - [4 - (4 - 氨基丁酰氨基) 苯基] - 2 - 丁基磺酰氨基丙酸的白色非晶形粉末; FAB 386。

实施例 9

按照与实施例 5 类似的方法，通过将 0.155g (S) - 3 - [4 - (4 - 氨基丁酰氨基) 苯基] - 2 - 丁基磺酰氨基丙酸与 0.121 g DPFN 反应，冷冻干燥后，得到 0.160g (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 胍基丁酰氨基) 苯基] 丙酸的白色非晶形粉末：M.P. 215 - 217 °C；FAB 428。

实施例 10

在室温下，将 2.65g 3 - [4 - (5 - (4 - 甲基苯基磺酰氨基) 戊炔 - 1 - 基) 苯基] - 2 - 丁基磺酰氨基丙酸苄基酯，FAB 612 [可通过用 TFA 从 BOC - 4 - 碘代苯丙氨酸苄基酯中除掉 BOC 基并随后与丁基磺酰氨基反应，得到 3 - (4 - 碘代苯基) - 2 - 丁基磺酰氨基丙酸苄基酯，随后与戊炔 - 5 - 醇、1 - 双(三苯基膦)氯化钨(II)和碘化铜(I)在二乙胺中反应，得到 3 - [4 - (5 - 羟基戊炔 - 1 - 基) 苯基] - 2 - 丁基磺酰氨基丙酸苄基酯，FAB 458，并在吡啶中与甲苯磺酰氨基反应得到] 和 1.4g 叠氮化钠在 25ml DMF 中的溶液搅拌 12 小时。常规处理后，得到 1.5g 3 - [4 - (5 - 叠氮基戊炔 - 1 - 基) 苯基] - 2 - 丁基磺酰氨基丙酸苄基酯的无色糖浆；FAB 483。

实施例 11

将 0.2 g 3 - [4 - (5 - 叠氮基戊炔 - 1 - 基) 苯基] - 2 - 丁基磺酰氨基丙酸苄基酯在 10ml 吡啶/水 4: 1 中的溶液用硫化氢饱和 30 分钟。除掉溶剂后，将残渣溶解在 10ml 二噁烷中并用 0.8ml 1N 的 NaOH 处理，按照与实施例 5 类似的方法，通过 HPLC 将残渣纯化后，得到 0.066g 3 - [4 - (5 - 氨基戊炔 - 1 - 基) 苯基] - 2 - 丁基磺酰氨基丙酸；FAB 367。

按照与实施例 5 类似的方法，通过将 0.05g 3 - [4 - (5 - 氨基戊炔 - 1 - 基) 苯基] - 2 - 丁基磺酰氨基丙酸与 0.038g DPFN 反应，得到 0.044g 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (5 - 胍基戊炔 - 1 - 基) 苯基] 丙酸；m.p. 147 - 150 °C；FAB 409。

实施例 12

按照与实施例 4 类似的方法，从 0.5g 3 - [4 - (5 - 叠氮基戊炔 - 1 - 基) 苯基] - 2 - 丁基磺酰氨基丙酸苄基酯开始，在常规的处理后，得

到 0.165g 3 - [4 - (5 - 氨基戊 - 1 - 基) 苯基] - 2 - 丁基磺酰氨基丙酸; FAB 371。

按照与实施例 5 类似的方法, 通过将 0.11g 3 - [4 - (5 - 氨基戊 - 1 - 基) 苯基] - 2 - 丁基磺酰氨基丙酸与 0.088g DPFN 反应, 得到 0.06g 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (5 - 氨基戊 - 1 - 基) 苯基] 丙酸的吸湿性、易潮解块; FAB 413。

实施例 13

在惰性气体气氛和室温下, 将 (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 叠氮基丁氧基) 苯基] 丙酸苄基酯和 1.1 mol 当量 NaH 在 THF 中的溶液搅拌 1 小时。然后加入 2 mol 当量的碘代甲烷, 1 小时后, 将混合物用常规方法处理, 得到 (S) - 2 - (N - 甲基丁基磺酰氨基) - 3 - [4 - (4 - 叠氮基丁氧基) 苯基] 丙酸苄基酯。

按照与实施例 4 类似的方法, 通过还原, 得到 (S) - 2 - (N - 甲基丁基磺酰氨基) - 3 - [4 - (4 - 氨基丁氧基) 苯基] 丙酸并且按照与实施例 5 类似的方法, 通过与 DPFN 反应, 得到 (S) - 2 - (N - 甲基丁基磺酰氨基) - 3 - [4 - (4 - 氨基丁氧基) 苯基] 丙酸, FAB 429。

实施例 14

按照与实施例 1 类似的方法, 从 α -氨基羧基氨基丙酸苄基酯开始, 通过与 1, 4 - 二溴代丁烷反应, 得到 (S) - 3 - [4 - (4 - 溴代丁氧基) 苯基] - 2 - N - α -氨基羧基氨基丙酸。通过与 NaN₃ 反应并随后按照与实施例 4 类似的方法还原, 得到 (S) - 3 - [4 - (4 - 氨基丁氧基) 苯基] - 2 - N - α -氨基羧基氨基丙酸, 按照与实施例 5 类似的方法, 用 DPFN 将其转化为 (S) - 2 - N - α -氨基羧基氨基 - 3 - [4 - (4 - 氨基丁氧基) 苯基] 丙酸, FAB 477。

实施例 15

将 2.3g (S) - 3 - [4 - (5 - 溴代戊氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羧基丙酸苄基酯, EI 520 [可通过在 50ml 甲苯中, 将 2.0g BOC - L - 酪氨酸苄基酯与 2.2ml 1,5 - 二溴代戊烷, 0.815g 碳酸钾和 0.132g 18 - 冠醚 - 6 反应得到], 1.6g KCN 和 0.580g 18 - 冠醚 - 6 在 30ml 乙腈中的溶液回流 12 小时。常规的处理后, 得到 1.97g (S) - 3 - [4 - (5

- 氰基戊氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基丙酸苄基酯, FAB 467 的油性糖浆。

类似地, 从 (S) - 3 - [4 - (4 - 溴代丁氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基丙酸苄基酯开始, 得到 (S) - 3 - [4 - (4 - 氰基丁氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基丙酸苄基酯。

实施例 16

按照与实施例 2 和实施例 3 类似的方法, 从 1.97g (S) - 3 - [4 - (5 - 氰基戊氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基丙酸苄基酯开始, 通过用 TFA 处理并随后与丁基磺酰氨基反应, 得到 1.5g (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (5 - 氰基戊氧基) 苯基] 丙酸苄基酯, FAB 487。

类似地, 从 (S) - 3 - [4 - (4 - 氰基丁氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基丙酸苄基酯开始, 得到 (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 氰基丁氧基) 苯基] 丙酸苄基酯。

实施例 17

将 1.5g (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (5 - 氰基戊氧基) 苯基] 丙酸苄基酯, 0.646g 羟基胺盐酸盐和 0.780g 碳酸氢钠在 50ml 异丙醇/水 6: 1 中的溶液加热回流 12 小时。常规处理后, 得到 1.6g (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (6 - 氨基 - 6 - N - 羟基亚氨基己氧基) 苯基] 丙酸苄基酯, FAB 520 的无色糖浆。

类似地, 从 (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 氰基丁氧基) 苯基] 丙酸苄基酯开始, 得到 (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (5 - 氨基 - 5 - N - 羟基亚氨基戊氧基) 苯基] 丙酸苄基酯并且从 (S) - 3 - [4 - (4 - 氰基丁氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基丙酸苄基酯开始, 得到 (S) - 3 - [4 - (5 - 氨基 - 5 - N - 羟基亚氨基戊氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基丙酸苄基酯。

实施例 18

在室温和常压下, 通过使用 50mg 钨催化剂 (10%, 在活性炭上), 将 1.6g (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (6 - 氨基 - 6 - N - 羟基亚氨基己氧基) 苯基] 丙酸苄基酯在 30ml 乙酸 和 1ml 乙酸酐的溶液氢化。按照与实施例 5 类似的方法分离除掉催化剂、常规处理和通过制备性 HPLC

纯化后，得到 0.24g (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (5 - 咪基戊氧基) 苯基] 丙酸，FAB 414。

类似地，从 (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (5 - 氨基 - 5 - N - 羟基亚氨基戊氧基) 苯基] 丙酸苄基酯开始，得到 (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (4 - 咪基丁氧基) 苯基] 丙酸，FAB 400，并且从 (S) - 3 - [4 - (5 - 氨基 - 5 - N - 羟基亚氨基戊氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基丙酸苄基酯开始，得到 (S) - 3 - [4 - (4 - 咪基丁氧基) 苯基] - 2 - N - 叔丁氧基羰基丙酸，FAB 380。

实施例 19

按照与实施例 7 类似的方法，通过在 10ml DMF 中，将 0.4g (S) - 3 - (4 - 氨基苯基) - 2 - 丁基磺酰氨基丙酸乙酯，0.3g N - BOC - 哌啶 - 4 - 羧酸，0.05g HOBt 和 264 μ l N - 甲基吗啉反应，在常规处理后，得到 0.428g (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (1 - 叔丁氧基羰基哌啶 - 4 - 羧酰氨基) 苯基] 丙酸乙酯，FAB 540。

实施例 20

按照与实施例 8 类似的方法，从 0.42g (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (1 - 叔丁氧基羰基哌啶 - 4 - 羧酰氨基) 苯基] 丙酸乙酯开始，通过用 NaOH 进行酯水解并用 TFA 除掉 BOC 基，得到 0.225g (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (哌啶 - 4 - 基羧酰氨基) 苯基] 丙酸，FAB 412。

按照与实施例 5 类似的方法，通过在 5ml DMF 中，将 0.16g (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (哌啶 - 4 - 基羧酰氨基) 苯基] 丙酸与 0.115g DPFN 和 105 μ l 三乙胺反应，得到 0.085g (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (1 - 咪基哌啶 - 4 - 羧酰氨基) 苯基] 丙酸，FAB 454。

实施例 21

按照与实施例 18 类似的方法，将 (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (5 - (5 - 苯基 - 1, 2, 4 - 噁二唑) 戊氧基) 苯基] 丙酸 [可通过将 (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4 - (6 - 氨基 - 6 - N - 羟基亚氨基己氧基) 苯基] 丙酸与 1.1 当量的苄基氯和三乙胺反应得到] 氢化。分离除掉催化剂并常规处理后，得到 (S) - 2 - 丁基磺酰氨基 - 3 - [4

- (5-咪基戊氧基) 苯基] 丙酸, FAB 414。

下列实施例涉及药物制剂:

实施例 A: 注射剂

将 100g 式 I 活性化合物和 5g 磷酸氢二钠在 3 L 二次蒸馏水中的溶液用 2 N 盐酸调至 pH 6.5, 无菌过滤, 充入注射小瓶中, 在无菌条件下冷冻干燥并在无菌条件下密封。各注射小瓶中含 5 mg 活性化合物。

实施例 B: 栓剂

将 20 g 式 I 活性化合物与 100g 大豆卵磷脂和 1400g 可可脂融合, 倾入模具中并放冷。各栓剂中含 20 mg 活性化合物。

实施例 C: 溶液剂

制备 1 g 式 I 活性化合物, 9.38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28.48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和 0.1 g 氯苄烷铵在 940ml 二次蒸馏水中的溶液。将其调至 pH 6.8, 总体积为 1 L 并通过辐照灭菌。该溶液可以以滴眼剂的形式使用。

实施例 D: 软膏剂

将 500mg 式 I 活性化合物与 99.5 g 凡士林在无菌条件下混合。

实施例 E: 片剂

将 1 kg 式 I 活性化合物, 4 kg 乳糖, 1.2kg 马铃薯淀粉, 0.2 kg 滑石粉和 0.1 kg 硬脂酸镁按照常规方法压片, 得到各片含 10mg 活性化合物的片剂。

实施例 F: 包衣片剂

按照与实施例 E 类似的方法压片, 然后按照常规方法, 将其用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石粉、黄耆胶和着色剂包衣。

实施例 G: 胶囊剂

按照常规方法, 将 2 kg 式 I 活性化合物填充到硬明胶胶囊中, 得到每个胶囊中含 20mg 活性化合物的胶囊剂。

实施例 H: 安瓿

将 1 kg 式 I 活性化合物在 60 L 二次蒸馏水中的溶液灭菌过滤, 充入安瓿中, 在灭菌条件下冷冻干燥并在灭菌条件下密封。各安瓿含 10mg 活性化合物。

实施例 I：吸入喷雾剂

将 14g 式 I 活性化合物溶解在 10 L 等渗 NaCl 溶液中并将该溶液填充到通过商业渠道获得的具有泵机关的喷雾容器中。该溶液可喷雾到口或鼻中。每喷（大约 0.1 ml）相当于大约 0.14 mg 剂量。