[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99812932.1

[51] Int. Cl[7]
C07C311/19
C07D295/12
C07D209/08
C07D209/30
A61K 31/197
A61K 31/5375
A61P 19/00

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1206213C

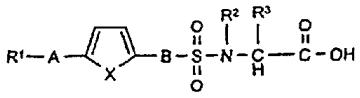
[22] 申请日 1999.10.21 [21] 申请号 99812932.1
[30] 优先权
[32] 1998.11. 6 [33] DE [31] 19851184.1
[86] 国际申请 PCT/EP1999/007979 1999.10.21
[87] 国际公布 WO2000/027808 德 2000.5.18
[85] 进入国家阶段日期 2001.4.30
[71] 专利权人 阿文蒂斯药物德国有限公司
地址 德国法兰克福
[72] 发明人 W·施瓦布 W·索瓦特
M·舒多克 B·哈斯
审查员 陈 矛
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 刘明海
A61P 9/10 A61P 35/00 A61P 29/00
A61P 1/02

权利要求书 9 页 说明书 26 页

[54] 发明名称 N－芳基磺酰氨基酸 ω －酰胺

[57] 摘要

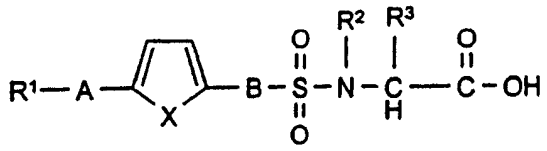
本发明涉及式 I 化合物和/或式 I 化合物的立体异构形式和/或式 I 化合物的生理学上可耐受的盐，它们适合于制备药物，该药物用于有基质降解性金属蛋白酶参与其过程的疾病的治疗和预防。



(I)

ISSN1008-4274

1、式 I 化合物



(I)

或式 I 化合物的立体异构形式或式 I 化合物的生理学上可耐受的盐，其中

R^1是 1. 苯基，

2. 单或二取代的苯基，取代基是

2.1. 直链、环状或支链(C_1-C_6)-烷基，

2.2. 羟基，

2.3. (C_1-C_6)-烷基-C(O)-O-，

2.4. (C_1-C_6)-烷基-O-，

2.5. (C_1-C_6)-烷基-O-(C_1-C_4)-烷基-O-，

2.6. 卤素，

2.7. $-CF_3$，

2.8. -CN，

2.9. $-NO_2$，

2.10. HO-C(O)-，

2.11. (C_1-C_6)-烷基-O-C(O)-，

2.12. 亚甲二氧基，

2.13. $R^4-(R^5)N-C(O)-$，

2.14. $R^4-(R^5)N-$，或

2.15. 选自下组的杂环：异噁唑烷、吗啉、异噻唑烷、硫代吗啉、吡唑烷、咪唑烷、哌嗪、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯啉、吡咯烷、吡啶、氮杂䓬、哌啶、噁唑、异噁唑、咪唑、吡唑、噻唑、异噻唑、二氮杂䓬、硫代吗啉、嘧啶和吡嗪，它是未取代的或者如2.1至2.14中R^1所述被取代，或

R^2是氢原子或(C_1-C_6)-烷基，

R^4和R^5是相同或不同的，是

1. 氢原子，

2. (C_1-C_6)-烷基-，

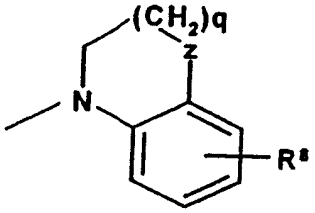
3. HO-C(O)-(C_1-C_6)-烷基-，

4. 苯基-$(CH_2)_n$-，其中苯基是未取代的或者如2.1至2.14中R_1所述被单或二取代，n是整数0、1或2，或

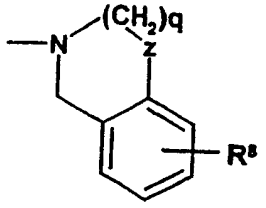
5. 吡啶甲基，或者

6. R^4和R^5与环氨基一起形成4至7元环，其中如果适当的话，有一个碳原子被-O-、-S-或-NH-取代，

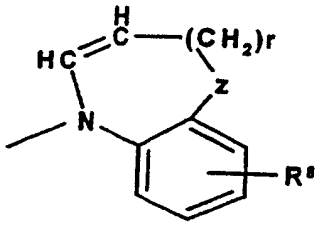
R^3是1. -(C_1-C_4)-烷基-C(O)-N(R^6)-R^7，其中R^6和R^7与它们所键合的氮一起形成子式IIa、IIb或IIe原子团



(IIa)



(IIe)



(IIb)

其中在子式IIa、IIb或IIe中，

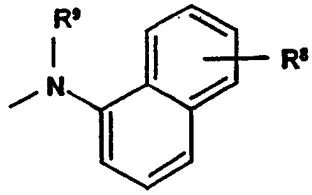
q是整数0、1或2，

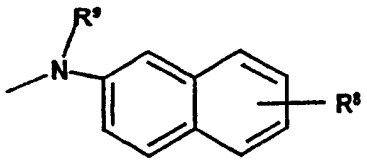
r是整数0或1，

Z是碳、氮、氧或硫原子，或共价键，

R^8是氢原子，或者具有上面2.1至2.14下R^1所述含义，

2. -(C_1-C_4)-烷基-C(O)-Y，其中Y是子式IIc或IId原子团


(IIc)


(IId)

其中在子式 IIc 和 IId 中，

R^8是氢原子，或者具有上面 2.1 至 2.14 下 R^1所述含义，

R^9是 2.1. 氢原子，

2.2. (C_1-C_6)-烷基-，

2.3. HO-C(O)-(C_1-C_6)-烷基-，

2.4. 苯基-$(CH_2)_n$-，其中苯基是未取代的或者如 2.1 至 2.14 下 R^1所述被单或二取代，n 是整数 0、1 或 2，或

2.5. 吡啶甲基，或

3. -(C_1-C_4)-烷基-C(O)-N(R^9)-$(CH_2)_o$-N(R^4)-R^5，其中

R^9具有上述含义，

o 是整数 2、3、4 或 5，

R^4和 R^5具有上述含义，

A 是 a) 共价键，

B 是 a) -$(CH_2)_m$-，其中 m 是整数 0，

X 是 -CH=CH-。

2、如权利要求 1 所要求保护的式 I 化合物，其中

R^1是 1. 苯基，或

2. 单取代的苯基，取代基是

2.1. 直链、环状或支链(C_1-C_6)-烷基-，

2.2. -OH，

2.3. (C_1-C_6)-烷基-C(O)-O-，

2.4. (C_1-C_6)-烷基-O-，

2.5. (C_1-C_6)-烷基-O-(C_1-C_4)-烷基-O-，

2.6. 卤素，

2.7. $-CF_3$，或

2.8. $R^4-(R^5)N-$，

R^2是氢原子或者(C_1-C_6)-烷基，

R^4和R^5是相同或不同的，是

1. 氢原子，

2. (C_1-C_6)-烷基-，或者

3. R^4和R^5与环氨基一起形成4至7元环，其中如果适当的话，有一个碳原子被-O-、-S-或-NH-取代，

R^3是1. $-(C_1-C_4)$-烷基-C(O)-$N(R^6)-R^7$，其中R^6和R^7与它们所键合的氮一起形成子式IIa原子团，其中在子式IIa中，

q是整数0或1，

Z是碳、氮、氧或硫原子，

R^8是氢原子，或者具有上面2.1至2.8下R^1所述含义，

2. $-(C_1-C_4)$-烷基-C(O)-Y，其中Y是子式IIc或IId原子团，其中在子式IIc和IId中，

R^8是氢原子，或者具有上面2.1至2.8下R^1所述含义，

R^9是氢原子，或

3. $-(C_1-C_4)$-烷基-C(O)-$N(R^9)-(CH_2)_o-N(R^4)-R^5$，其中

R^9是氢原子，

o是整数2或3，

R^4和R^5是相同或不同的，是

1. 氢原子，

2. (C_1-C_6)-烷基-，或者

3. R^4和R^5与环氨基一起形成4至7元环，其中如果适当的话，有一个碳原子被-O-、-S-或-NH-取代，

A是共价键，

B是a) $-(CH_2)_m-$，其中m是整数0，

X是 -CH=CH-。

3、如权利要求 1 所要求保护的式 I 化合物，其中

R^1是 1. 苯基，或

2. 单取代的苯基，取代基是

2.1. 氯，

2.2. 溴，

2.3. 氟，

2.4. 吡咯烷，或

2.5. 吗啉，

R^2是氢原子，

R^3是 1. $-(C_1-C_4)$-烷基-C(O)-$N(R^6)-R^7$，其中 R^6和 R^7与它们所键合的氮一起形成子式 IIa 原子团， 其中在子式 IIa 中，

q 是整数 0 或 1，

Z 是碳原子，

R^8是氢原子、氯、溴或氟，

2. $-(C_1-C_4)$-烷基-C(O)-Y，其中 Y 是子式 IIc 或 IId 原子团，其中在子式 IIc 和 IId 中，

R^8和 R^9各自是氢原子，或

3. $-(C_1-C_4)$-烷基-$C(O)-N(R^9)-(CH_2)_o-N(R^4)-R^5$，其中

R^9是氢原子，

o 是整数 2 或 3，

R^4和 R^5是相同或不同的，彼此独立地是

1. 氢原子，

2. 苯基，或

3. 吗啉，

A 是共价键，

B 是共价键，

X 是 -CH=CH-。

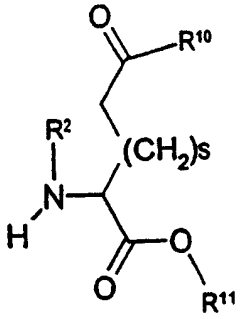
4、如权利要求 1 或 2 所要求保护的式 I 化合物，它是选自下组

的化合物：2-(联苯-4-磺酰氨基)-4-(萘-1-基氨基甲酰基)丁酸、2-(联苯-4-磺酰氨基)-4-(萘-2-基氨基甲酰基)丁酸、2-(联苯-4-磺酰氨基)-4-(2-苯氨基乙基氨基甲酰基)丁酸、2-(4'-氯联苯-4-磺酰氨基)-4-(3-吗啉-4-基丙基氨基甲酰基)丁酸、4-(3-(4-(联苯-4-磺酰氨基)-4-羧基丁酰氨基)丙基)吗啉-4-鎓三氟乙酸盐、2-(联苯-4-磺酰氨基)-5-(2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸、5-(2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代-2-(4'-吡咯烷-1-基联苯-4-磺酰氨基)戊酸、2-(4'-氯联苯-4-磺酰氨基)-5-(2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸、2-(4'-溴联苯-4-磺酰氨基)-5-(2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸、2-(4'-氯联苯-4-磺酰氨基)-5-(5-氟-2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸、2-(4'-溴联苯-4-磺酰氨基)-5-(5-氟-2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸、5-(5-氟-2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代-2-(4'-吡咯烷-1-基联苯-4-磺酰氨基)戊酸或 5-(5-氟-2,3-二氢吲哚-1-基)-2-(4'-吗啉-4-基联苯-4-磺酰氨基)-5-氧代戊酸。

5、如权利要求 4 所要求保护的式 I 化合物，它是 2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇盐、三甲胺盐、三乙胺盐、乙醇胺盐或三乙醇胺盐。

6、如权利要求 1 至 5 任一项所要求保护的式 I 化合物的制备方法，该方法包括

a) 在一种碱的存在下，或者如果适当的话在一种脱水剂的存在下，使式 II 氨基羧酸

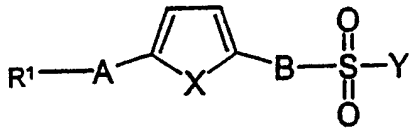


(II)

其中 R^{11} 是氢原子或肽化学常用的酯保护基团，s 是整数 0、1、2

或 3，R^{10}是原子团$-OR^{12}$，其中 R^{12}是在 R^{11}的存在下可以裂解的酯保护基团或氢原子，或者 R^{10}是原子团$-N(R^6)-R^7$，其中 R^6和 R^7是如权利要求 1 的式 I 所定义的，

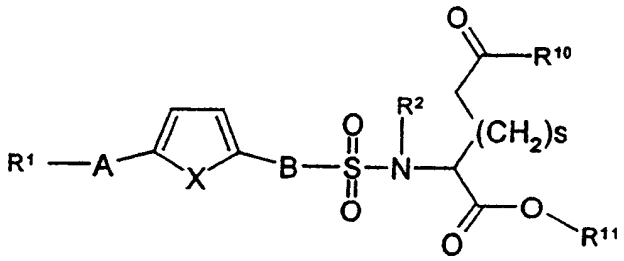
与式 III 磺酸衍生物反应，



(III)

其中 R^1、X、A 和 B 是如式 I 所定义的，Y 是卤原子、咪唑基或 OR^{13}，其中 R^{13}是氢原子、(C_1-C_6)-烷基、苯基或苄基，它是可选被取代的，

得到式 IV 化合物

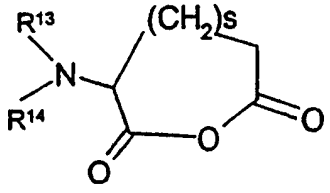


(IV)

其中 R^1、A、X、B、R^2、s、R^{10}和 R^{11}具有上述含义，

然后在保护基团 R^{11}的存在下，除去可能包括在原子团 R^{10}中的保护基团 R^{12}，然后通过肽化学已知的适当的羧基活化作用引入原子团$-N(R^6)-R^7$，接着除去所包括的保护基团 R^{11}，得到式 I 化合物，或者

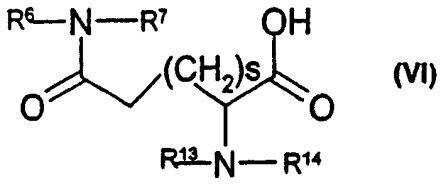
b) 使式 V 氨基酸酐



(V)

其中 R^{13}是氢原子，R^{14}是肽化学已知的 N-保护基团，或者 R^{13}和 R^{14}是环状 N-保护基团，s 是如上述方法 a)所定义的，

与伯或仲原子团$-N(R^6)-R^7$进行环打开反应，得到式 VI 中间体



(VI)

其中 R^{13}、R^{14}、s、R^6和 R^7具有上述含义，

其中这种环打开反应因保护基团和反应条件而异，通常区域选择性地得到如式 VI 所示异构体，如果存在区域异构体混合物，那么可以通过结晶法或色谱法加以进一步富集，然后裂解所包括的保护基团 R^{13}和/或 R^{14}，同时释放出胺，然后如 a)下所述与式 III 磺酸衍生物进行 N-磺化，得到式 I 产物，或者

c)将由于其化学结构而以对映异构形式存在的按照方法 a)或 b)制备的式 I 化合物拆分为纯的对映异构体，方法是与对映异构纯的酸或碱生成盐、手性固定相色谱法或借助手性对映异构纯的化合物例如氨基酸进行衍生，分离所得到的非对映异构体，除去手性辅助基团，或者

d) 分离按照方法 a)、b)或 c)制备的式 I 化合物为游离形式，或者如果存在酸性或碱性基团，则转化为生理学上可耐受的盐。

7、药物，其中含有有效量的如权利要求 1 至 5 任一项所要求保护的式 I 化合物以及药学上适合的且生理学上可耐受的赋形剂、添加剂和/或其它活性化合物和助剂。

8、至少一种如权利要求 1 至 5 任一项所要求保护的式 I 化合物在药物制备中的用途，该药物用于有基质降解性金属蛋白酶参与其过程的疾病的预防和治疗。

9、如权利要求 8 所要求保护的用途，所述药物用于预防和治疗

变性关节疾病；或结缔组织疾病；或血管疾病；或者用于治疗皮肤上的炎症；乳腺癌症或癌症恶病质，用于阻断或检查转移瘤的形成和蔓延；食欲缺乏、脓毒性休克、牙周变性或牙周炎。

10、如权利要求 9 所要求保护的用途，其中所述变性关节疾病为骨关节病、类风湿性关节炎、椎关节强硬、关节创伤后的软骨溶解或相对较长的关节固定术，在半月板或髌骨损伤之后或韧带撕裂；和结缔组织疾病为胶原性疾病、牙周病、伤口愈合性疾病和慢性运动器官疾病；和血管疾病为血管闭塞、动脉粥样硬化噬斑或动脉瘤。

11、如权利要求 10 所要求保护的用途，其中所述慢性运动器官疾病为炎症、免疫性或代谢性急性或慢性关节炎、关节病、肌痛和骨代谢疾病；和所述血管疾病是威胁性破裂或任何发病机理的狭窄；和所述皮肤上的炎症包括伤口和溃疡。

12、如权利要求 11 所要求保护的用途，其中所述骨代谢疾病为骨质疏松。

13、药物的制备方法，该方法包括利用药学上适合的且生理学上可耐受的载体，如果适当的话还利用其它活性化合物、添加剂或助剂，将至少一种如权利要求 1 至 5 任一项所要求保护的式 I 化合物制成合适的给药剂型。

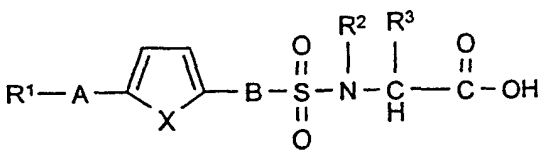
N-芳基磺酰氨基酸ω-酰胺

本发明涉及新颖的N-芳基磺酰氨基酸ω-酰胺、它们的制备方法及其作为药物的用途。

专利申请EP 0606046、WO 95/35276和WO 96/27583描述了芳基磺酰氨基异羟肟酸和它们作为基质金属蛋白酶抑制剂的作用。特殊的芳基磺酰氨基羧酸用作凝血酶抑制剂的制备中间体(EP 0468231)和醛糖还原酶抑制剂的制备中间体(EP 0305947)。专利申请EP 0757037还描述了磺酰氨基酸衍生物作为金属蛋白酶抑制剂的作用。

人们在为寻找对结缔组织疾病治疗有效的化合物而付出努力之后，现已发现，根据本发明的磺酰氨基羧酸是间质金属蛋白酶的强抑制剂。它们对基质溶素(MMP-3)和嗜中性胶原酶(MMP-8)的抑制作用是特别有价值的，因为这两种酶确实参与蛋白聚糖的降解，而后者又是软骨组织的重要成分（A. J. Fosang等《临床研究杂志》98(1996) 2292-2299）。那些参与组成降解和间质成分合成的酶同样属于间质金属蛋白酶的蛋白质家族。例如，MMP-1（胶原酶-1）具有重要的生命功能，因为它参与天然的胶原降解，特别是在发生形态形成改变的情况下。因此优选这样的药用活性化合物，它们能够抑制MMP-3和MMP-8，与此同时使MMP-1多半不受影响。这样一种活性化合物甚至可以是特别优选于治愈人或动物体，该化合物对MMP-1不显示或者显示微弱的作用，总之仅具有适度的MMP-3和-8抑制作用。

本发明因此涉及式I化合物



和/或式I化合物的立体异构形式和/或式I化合物的生理学上可耐受的盐，其中

R^1是 1. 苯基，

2. 单或二取代的苯基，取代基是

2.1. 直链、环状或支链(C_1-C_6)-烷基，

2.2. 羟基，

2.3. (C_1-C_6)-烷基-C(O)-O-，

2.4. (C_1-C_6)-烷基-O-，

2.5. (C_1-C_6)-烷基-O-(C_1-C_4)-烷基-O-，

2.6. 卤素，

2.7. $-CF_3$，

2.8. -CN，

2.9. $-NO_2$，

2.10. HO-C(O)-，

2.11. (C_1-C_6)-烷基-O-C(O)-，

2.12. 亚甲二氧基，

2.13. $R^4-(R^5)N-C(O)-$，

2.14. $R^4-(R^5)N-$，或

2.15. 选自下组的杂环：异噁唑烷、吗啉、异噻唑烷、硫代吗啉、吡唑烷、咪唑烷、哌嗪、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯啉、吡咯烷、吡啶、氮杂䓬、哌啶、噁唑、异噁唑、咪唑、吡唑、噻唑、异噻唑、二氮杂䓬、硫代吗啉、嘧啶和吡嗪，它是未取代的或者如2.1至2.14所述被取代，或

3. 选自下组3.1至3.15的杂芳基，它是未取代的或者如2.1至2.14所述被取代，

3.1. 吡咯，

3.2. 吡唑，

3.3. 咪唑，

3.4. 三唑，

3.5. 噻吩，

3.6. 噻唑，

3.7. 噁唑，

3.8. 异噁唑，

3.9. 吡啶，

3.10. 嘧啶，

3.11. 吲哚，

3.12. 苯并噻吩，

3.13. 苯并咪唑，

3.14. 苯并噁唑，或

3.15. 苯并噻唑，

R^2、R^4和R^5是相同或不同的，是

1. 氢原子，

2. (C_1-C_6)-烷基-，

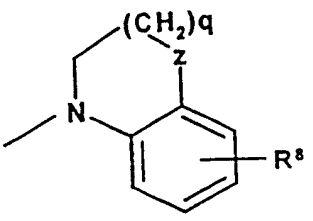
3. HO-C(O)-(C_1-C_6)-烷基-，

4. 苯基-$(CH_2)_n$-，其中苯基是未取代的或者如2.1至2.14所述被单或二取代，n是整数0、1或2，或

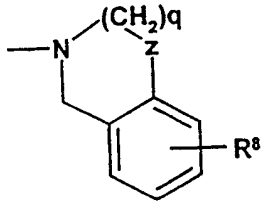
5. 吡啶甲基，或者

6. R^4和R^5与环氨基一起形成4至7元环，其中如果适当的话，有一个碳原子被-O-、-S-或-NH-取代，

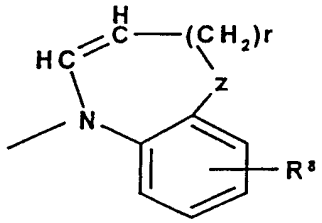
R^3是1. -(C_1-C_4)-烷基-C(O)-N(R^6)-R^7，其中R^6和R^7与它们所键合的氮一起形成子式IIa、IIb或IIe原子团



(IIa)



(IIe)



(IIb)

其中在子式 IIa、IIb 或 IIe 中，

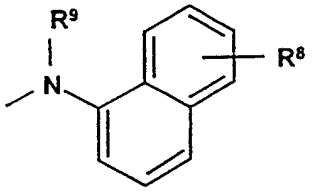
q 是整数 0、1 或 2，

r 是整数 0 或 1，

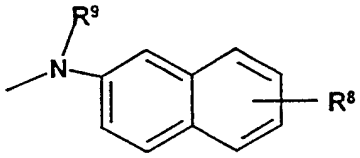
Z 是碳、氮、氧或硫原子，或共价键，

R^8 是氢原子，或者具有上面 2.1 至 2.14 下 R^1 所述含义，

2. $-(C_1-C_4)$-烷基-C(O)-Y，其中 Y 是子式 IIc 或 IId 原子团



(IIc)



(IId)

其中在子式 IIc 和 IId 中，

R^8 是氢原子，或者具有上面 2.1 至 2.14 下 R^1 所述含义，

R^9 是 2.1. 氢原子，

2.2. (C_1-C_6)-烷基-，

2.3. HO-C(O)-(C_1-C_6)-烷基-，

2.4. 苯基-$(CH_2)_n$-，其中苯基是未取代的或者如 2.1 至 2.14 中 R^1 所述被单或二取代，n 是整数 0、1 或 2，或

2.5. 吡啶甲基，或

3. $-(C_1-C_4)$-烷基-C(O)-N(R^9)-$(CH_2)_o$-N(R^4)-R^5，其中

R^9 具有上述含义，

o 是整数 2、3、4 或 5，

R^4 和 R^5 具有上述含义，

A 是 a) 共价键，

b) -O-，

c) -CH=CH-，或

d) -C≡C-，

B是 a) $-(CH_2)_m-$，其中m是整数0、1、2、3、4、5或6，

b) $-O-(CH_2)_p$，其中p是从1至5的整数，或

c) -CH=CH-，

X是 -CH=CH-、氧原子或硫原子。

优选的式I化合物中，

R^1是 1. 苯基，或

2. 单取代的苯基，取代基是

2.1. 直链、环状或支链(C_1-C_6)-烷基-，

2.2. -OH，

2.3. (C_1-C_6)-烷基-C(O)-O-，

2.4. (C_1-C_6)-烷基-O-，

2.5. (C_1-C_6)-烷基-O-(C_1-C_4)-烷基-O-，

2.6. 卤素，

2.7. $-CF_3$，或

2.8. $R^4-(R^5)N-$，

R^2、R^4和R^5是相同或不同的，是

1. 氢原子，

2. (C_1-C_6)-烷基-，或者

3. R^4和R^5与环氨基一起形成4至7元环，其中如果适当的话，有一个碳原子被-O-、-S-或-NH-取代，

R^3是 1. $-(C_1-C_4)$-烷基-C(O)-$N(R^6)-R^7$，其中R^6和R^7与它们所键合的氮一起形成子式IIa原子团，其中在子式IIa中，

q是整数0或1，

Z是碳、氮、氧或硫原子，

R^8是氢原子，或者具有上面2.1至2.8下R^1所述含义，

2. $-(C_1-C_4)$-烷基-C(O)-Y，其中Y是子式IIc或IId原子团，其中在子式IIc和IId中，

R^8是氢原子，或者具有上面 2.1 至 2.8 下 R^1所述含义，

R^9是氢原子，或

3. -(C_1-C_4)-烷基-C(O)-N(R^9)-(CH_2)$_o$-N(R^4)-R^5，其中

R^9是氢原子，

o 是整数 2 或 3，

R^4和 R^5是相同或不同的，是

1. 氢原子，

2. (C_1-C_6)-烷基-，或者

3. R^4和 R^5与环氨基一起形成 4 至 7 元环，其中如果适当的话，有一个碳原子被-O-、-S-或-NH-取代，

A 是共价键或-O-，

B 是 a) -(CH_2)$_m$-，其中 m 是整数 0、1 或 2，或

b) -O-(CH_2)$_p$，其中 p 是整数 1 或 2，

X 是 -CH=CH-。

进一步优选的式 I 化合物中，

R^1是 1. 苯基，或

2. 单取代的苯基，取代基是

2.1. 氯，

2.2. 溴，

2.3. 氟，

2.4. 吡咯烷，或

2.5. 吗啉，

R^2是氢原子，

R^3是 1. -(C_1-C_4)-烷基-C(O)-N(R^6)-R^7，其中 R^6和 R^7与它们所键合的氮一起形成子式 IIa 原子团，　其中在子式 IIa 中，

q 是整数 0 或 1，

Z 是碳原子，

R^8是氢原子、氯、溴或氟，

2. -(C_1-C_4)-烷基-C(O)-Y，其中 Y 是子式 IIc 或 IId 原子

团，其中在子式 IIc 和 IId 中，

R^8和 R^9各自是氢原子，或

3. -(C_1-C_4)-烷基-C(O)-N(R^9)-(CH_2)$_o$-N(R^4)-R^5，其中

R^9是氢原子，

o 是整数 2 或 3，

R^4和 R^5是相同或不同的，彼此独立地是

1. 氢原子，
2. 苯基，或
3. 吗啉，

A 是共价键或-O-，

B 是共价键，

X 是 -CH=CH-。

特别优选的化合物是

2-(联苯-4-磺酰氨基)-4-(萘-1-基氨基甲酰基)丁酸、2-(联苯-4-磺酰氨基)-4-(萘-2-基氨基甲酰基)丁酸、2-(联苯-4-磺酰氨基)-4-(2-苯氨基乙基氨基甲酰基)丁酸、2-(4'-氯联苯-4-磺酰氨基)-4-(3-吗啉-4-基丙基氨基甲酰基)丁酸、4-(3-(4-(联苯-4-磺酰氨基)-4-羧基丁酰氨基)丙基)吗啉-4-鎓三氟乙酸盐、2-(联苯-4-磺酰氨基)-5-(2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸、5-(2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代-2-(4'-吡咯烷-1-基联苯-4-磺酰氨基)戊酸、2-(4'-氯联苯-4-磺酰氨基)-5-(2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸、2-(4'-溴联苯-4-磺酰氨基)-5-(2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸、2-(4'-氯联苯-4-磺酰氨基)-5-(5-氟-2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸、2-(4'-溴联苯-4-磺酰氨基)-5-(5-氟-2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸、5-(5-氟-2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代-2-(4'-吡咯烷-1-基联苯-4-磺酰氨基)戊酸或 5-(5-氟-2,3-二氢吲哚-1-基)-2-(4'-吗啉-4-基联苯-4-磺酰氨基)-5-氧代戊酸。

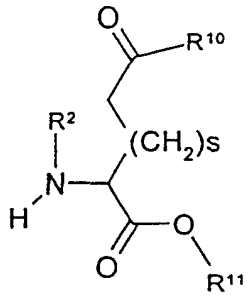
措辞“R^4和 R^5与环氨基一起形成 4 至 7 元环和/或有一个碳原子被-O-、-S-或-NH-取代”被理解为指代例如从下列杂环衍生的原子

团：异噁唑烷、吗啉、异噻唑烷、硫代吗啉、吡唑烷、咪唑烷、哌嗪、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯啉、吡咯烷、吡啶、氮杂䓬、哌啶、吡唑或二氮杂䓬。术语“卤素”被理解为指代氟、氯、溴或碘。术语“烷基”被理解为指代碳链是直链或支链的烃原子团。

化学反应的原料是已知的，或者可以通过文献已知方法易于制备。

本发明进一步涉及式 I 化合物和/或式 I 化合物的立体异构形式和/或式 I 化合物的生理学上可耐受的盐的制备方法，该方法包括（如方法 A 所述，参见实施例）

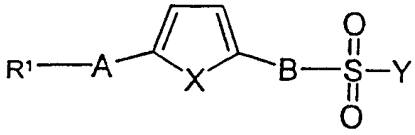
a）在一种碱的存在下，或者如果适当的话在一种脱水剂的存在下，使式 II 氨基羧酸



(II)

其中 R^{11} 是氢原子或肽化学常用的酯保护基团，s 是整数 0、1、2 或 3，R^{10} 是原子团 $-OR^{12}$，其中 R^{12} 是在 R^{11} 的存在下可以裂解的酯保护基团或氢原子，或者 R^{10} 是原子团 $-N(R^6)-R^7$，其中 R^6 和 R^7 是如式 I 所定义的，

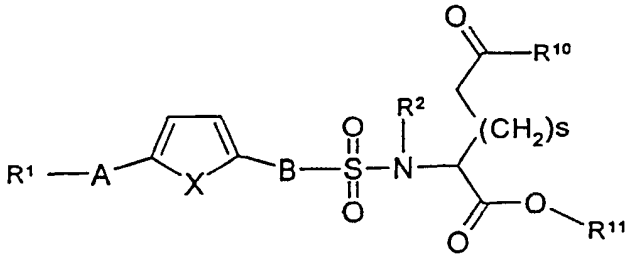
与式 III 磺酸衍生物反应，



(III)

其中 R^1、X、A 和 B 是如式 I 所定义的，Y 是卤原子、咪唑基或 OR^{13}，其中 R^{13} 是氢原子、(C_1-C_6)-烷基、苯基或苄基，它是可选被取代的，

得到式 IV 化合物

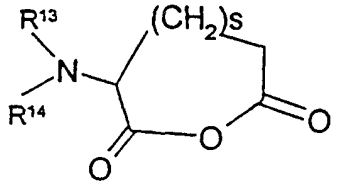


(IV)

其中 R^1、A、X、B、R^2、s、R^{10}和 R^{11}具有上述含义，

然后在保护基团 R^{11}的存在下，除去可能包括在原子团 R^{10}中的保护基团 R^{12}，然后通过肽化学已知的适当的羧基活化作用引入原子团 $-N(R^6)-R^7$，除去所包括的保护基团 R^{11}，得到式 I 化合物，或者（如方法 B 和 C 所述，参见实施例）

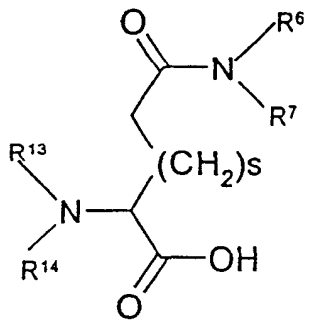
b) 使式 V 氨基酸酐



(V)

其中 R^{13}是氢原子，R^{14}是肽化学已知的 N-保护基团，例如苄酯基(Z)，或者 R^{13}和 R^{14}是环状 N-保护基团，例如苯二甲酰亚氨基，s 是如上所定义的，

与伯或仲原子团 $-N(R^6)-R^7$进行环打开反应，得到式 VI 中间体



(VI)

其中 R^{13}、R^{14}、s、R^6和 R^7具有上述含义，

其中这种环打开反应因保护基团和反应条件而异（参见 X. Huang, X. Luo, Y. Roupioz, J. W. Keillor《有机化学杂志》1997, 62,

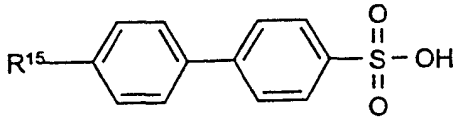
8821-8825），通常区域选择性地得到如式 VI 所示异构体，如果存在区域异构体混合物，那么可以通过结晶法或色谱法加以进一步富集，然后裂解所包括的保护基团 R^{13}和/或 R^{14}，同时释放出胺，然后如 a)下所述与式 III 磺酸衍生物进行 N-磺化，得到式 I 产物，或者

c) 将由于其化学结构而以对映异构形式存在的按照方法 a)或 b)制备的式 I 化合物拆分为纯的对映异构体，方法是与对映异构纯的酸或碱生成盐、手性固定相色谱法或借助手性对映异构纯的化合物例如氨基酸进行衍生，分离所得到的非对映异构体，除去手性辅助基团，或者

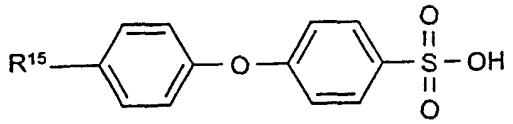
d) 分离按照方法 a)、b)或 c)制备的式 I 化合物为游离形式，或者如果存在酸性或碱性基团，则转化为生理学上可耐受的盐。

适合于该反应的保护基团优选为肽化学中习惯使用的 N-保护基团，例如尿烷型保护基团，如苄氧基羰基(Z)、叔丁氧基羰基(Boc)、9-芴氧基羰基(Fmoc)、烯丙氧基羰基(Alloc)，或酰胺型保护基团，特别是甲酰基、乙酰基或三氟乙酰基，和烷基型保护基团，例如苄基。

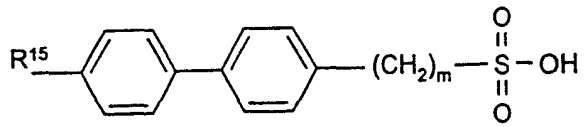
用于式 III 磺酸衍生物制备的原料优选为式 VII 磺酸或其盐，例如



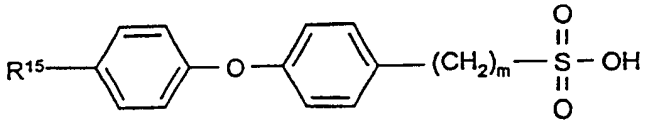
VIIa



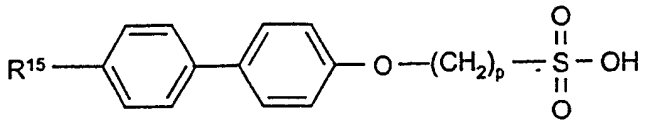
VIIb



VIIc



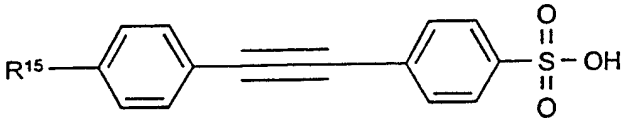
VIId



VIIe



VIIf



VIIg

其中 R^{15} 是 2.1 至 2.14 下 R^1 所述原子团。

象 R^{15} 一样含有 $-N(R^4)-R^5$ 型仲胺或环胺的式 III 磺酸衍生物优选地这样高产量地制备，遵循已知的文献操作（参见 A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald《应用化学》1995, 107, 1456-1459），在 Pd 的催化下，用仲胺取代双芳基卤化物、优选为溴化物，随后借助氯磺酸进行氯磺化。在这种情况下，磺酰氯官能优选地被胺基的定向作用导入所需的对位。

有利使用的催化剂二氯双(三甲苯基膦)钯(II)可以按照类似于 R. F. Heck《有机合成中的钯试剂》Academic Press, London (1985), p. 18 所述方法，从三邻甲苯基膦、氯化钯(II)和 LiCl 的甲醇溶液制备。

关于式 VIIa 和 VIIb 芳基磺酸的制备，优选地如 Houben-Weyl《Methoden der Organischen Chemie》(有机化学方法)9 卷 540-546

页所述用浓硫酸进行磺化，如果适当的话，在催化剂三氧化硫及其加合化合物或卤代磺酸（例如氯磺酸）的存在下进行。特别是在式VIIb联苯醚的情况下，使用浓硫酸和乙酸酐作为溶剂（参见C. M. Suter《美国化学会会志》53 (1931) 1114）或者与过量氯磺酸反应（J. P. Bassin, R. Cremlyn和F. Swinbourne《磷、硫和硅》72 (1992) 157）已被证实是适合的。根据式VIIc、VIId或VIIe的磺酸可以按本身已知的方式进行，也就是使适当的芳烷基卤化物与亚硫酸盐（例如亚硫酸钠或亚硫酸铵）在水性或水性/醇性溶液中反应，在四有机铵盐（例如四丁基氯化铵）的存在下有可能促进反应的进行。

所用根据式III的磺酸衍生物特别地是磺酰氯。关于它们的制备，按已知方式使相应的磺酸以及它们的盐形式（例如钠盐、铵盐或吡啶鎓盐）与五氯化磷或亚硫酰氯反应，反应无需溶剂，或者在一种溶剂的存在下进行，例如三氯氧化磷，或者在一种惰性溶剂的存在下进行，例如二氯甲烷、环己烷或氯仿，反应温度一般在20℃至所用反应介质的沸点。有利的是也可以使用氯磺酸、硫酰氯或焦硫酰氯进行直接的适当芳基的氯磺化作用（Houben-Weyl《Methoden der Organischen Chemie》（有机化学方法）9卷(1995), 572-579页）。

根据方法变例a)或b)的式III磺酸衍生物与式II氨基酸的反应有利地按照肖顿-鲍曼反应方式进行。适合于该反应的碱特别地是碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠，但是也可以是碱金属乙酸盐、碱金属碳酸氢盐、碱金属碳酸盐和胺。反应在水中或一种水可混溶性或不可混溶性溶剂中进行，例如四氢呋喃(THF)、丙酮、二噁烷或乙腈，反应温度一般保持在-10℃至50℃。在反应在无水介质中进行的情况下，在一种碱的存在下，例如三乙胺、N-甲基吗啉、N-乙基-或二异丙基乙胺，特别使用四氢呋喃或二氯甲烷、乙腈或二噁烷，可选地使用N,N-二甲氨基吡啶作为催化剂。

在另一种变例中，特别是当使用以未保护形式存在的极性原料时，可以借助于一种硅烷化剂，例如双-三甲基甲硅烷基三氟乙酰胺

(BSTFA)，首先将式 II 氨基羧酸转化为它们的硅烷化形式，然后与磺酸衍生物反应，得到式 IV 化合物。

包括立体异构形式在内的能够成盐的式 I 化合物的生理学上可耐受的盐按本身已知的方式制备。碱性试剂例如氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐、醇化物和氨，或有机碱，例如 2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇（氨基丁三醇（tromethamine））、三甲胺或三乙胺、乙醇胺或三乙醇胺，或碱性氨基酸，例如赖氨酸、鸟氨酸或精氨酸，羧酸与它们生成稳定的碱金属盐、碱土金属盐，如果适当的话还生成取代的铵盐。式 I 化合物与所述有机碱所生成的盐显示水溶性高。如果式 I 化合物具有碱性基团，那么也可以使用强酸制备稳定的酸加成盐。为此，无机酸和有机酸都是适合的，例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、4-溴苯磺酸、乙酸、草酸、酒石酸、三氟甲磺酸、环己氨基磺酸、琥珀酸或三氟乙酸。

本发明也涉及药物，其中含有有效量的至少一种式 I 化合物和/或式 I 化合物的生理学上可耐受的盐和/或式 I 化合物的可选的立体异构形式，以及药学上适合的且生理学上可耐受的赋形剂、添加剂和/或其它活性化合物和助剂。

由于所具有的药理学性质，根据本发明的化合物适合于所有有间质降解性金属蛋白酶参与其过程的那些疾病的预防和治疗。这些包括变性性关节疾病，例如骨关节病、类风湿性关节炎、椎关节强硬、关节创伤后的软骨溶解或相对较长的关节固定术，例如在半月板或髌骨损伤之后或韧带撕裂的治疗。另外，也包括结缔组织疾病，例如胶原性疾病、牙周病（甚至可能导致牙齿损失）、伤口愈合性疾病和慢性运动器官疾病，例如炎症、免疫性或代谢性急性与慢性关节炎、关节病、肌痛和骨代谢疾病（例如骨质疏松）。根据本发明的式 I 化合物的药用可以适用于血管疾病，例如血管闭塞、动脉粥样硬化噬斑或动脉瘤，特别适用于威胁性破裂或任何发病机理的狭窄。式 I 化合物进一步适用于治疗炎症，包括伤口和溃疡，特别是皮肤上的；适用于治疗癌症，特别适用于阻断或检查转移瘤的形成

和蔓延，以及乳腺癌症。根据本发明的化合物的进一步药用范围是恶病质、食欲缺乏、脓毒性休克、牙周变性和牙周炎的治疗。

一般来说，根据本发明的药物是口服或肠胃外给药的。直肠或透皮给药也是可能的。

本发明也涉及药物的制备方法，该方法包括利用药学上适合的且生理学上可耐受的载体，如果适当的话还利用合适的活性化合物、添加剂或助剂，将至少一种式 I 化合物制成合适的给药剂型。

合适的固体或盖伦氏药物剂型例如颗粒剂、粉末剂、包衣片剂、片剂、（微）胶囊剂、栓剂、糖浆剂、药汁、混悬液、乳剂、滴剂或可注射溶液以及活性化合物的延迟释放制剂，在这些制剂中使用惯用的助剂，例如赋形剂、崩解剂、粘合剂、包衣剂、膨松剂、滑动剂或润滑剂、矫味剂、甜味剂和增溶剂。可以提到的常用助剂是碳酸镁、二氧化钛、乳糖、甘露糖醇和其它糖类、滑石、乳蛋白、明胶、淀粉、纤维素及其衍生物、动物与植物油（例如鳕鱼肝油、葵花油、花生油或芝麻油）、聚乙二醇和溶剂，例如无菌水和一元或多元醇（例如甘油）。

药物制剂优选地按剂量单位制备和给药，每个单位含有特定剂量的根据本发明的式 I 化合物作为活性成分。在固体剂量单位的情况下，例如片剂、胶囊剂、包衣片剂或栓剂，剂量可以高达约 1000mg，但是优选为约 50 至 300mg，在安瓿形式的注射液的情况下，剂量可以高达约 300mg，但是优选为约 10 至 100mg。

关于体重约 70kg 的成年患者的治疗，因根据式 I 的化合物的功效而异，每日剂量为约 20mg 至 1000mg 活性化合物，优选为约 100mg 至 500mg。不过在某些情况下，即使更高或更低的剂量也可能是适当的。每日剂量既可以以单个剂量单位或若干小剂量单位的形式单次给药，也可以按一定间隔分剂多次给药。

本发明化合物通过核磁共振和质谱法加以鉴定，其中在存在区域异构形式或非对映异构形式的情况下，除了 ^{1}H 以外还采用 ^{13}C 以及多维 NMR 法以验证结构。^{1}H NMR 光谱在来自 Bruker 的 400MHz 仪器

上进行记录，通常使用四甲基硅烷(TMS)作为内标，在室温(RT)下进行。通常，终产物用质谱法测定（带有阳性或阴性电离作用的FAB-、ESI-MS）。温度为摄氏度，RT表示室温（22℃至26℃）。所用缩写参见解释或者相当于习惯约定。

制备实施例

方法A)

实施例5 4-(3-(4-联苯-4-磺酰氨基)-4-羧基丁酰氨基)丙基)吗啉-4-鎓三氟乙酸盐

第1阶段：谷氨酸叔丁酯的磺化

将3g (0.0148mol) L-Glu-OtBu溶于29.5ml 0.5N NaOH与250ml四氢呋喃(THF)，在冰浴中冷却至0℃，同时(保持pH恒定在pH 8.5)历经大约30分钟缓慢滴加4.476g (0.0177mol)联苯磺酰氯的35ml THF与29.52ml含水0.5N NaOH溶液。除去冰浴后，混合物在室温下搅拌3小时，用薄层色谱法(TLC)监测反应完全。在减压下除去THF，残余物用二乙醚萃取一次，萃取液用1N HCl酸化至pH 1.5，产物用乙酸乙酯萃取几次，萃取液干燥，在减压下除去溶剂。剩余2.89g产物，可以进一步反应而无需进一步纯化。

第2阶段：转化为酰胺

将0.25g (0.596mmol)第1阶段产物溶于50ml绝对THF，加入0.119g (0.63mmol) EDC（1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐）和0.0845g (0.55mmol) 1-羟基苯并三唑水合物，混合物搅拌30分钟，然后小心地加入0.268ml (1.79mmol) N-(3-氨基丙基)吗啉，混合物搅拌大约8小时。将其溶于水，用1N HCl酸化至pH 2，用乙酸乙酯萃取几次，用稀NaCl洗涤，干燥并浓缩。产量：250mg.

借助二氯甲烷/甲醇 9:1，可以通过硅胶色谱法进行进一步纯化。

第3阶段：除去保护基团

将0.11g第2阶段产物溶于5ml三氟乙酸与5ml二氯甲烷，在保护气体下将混合物在室温下搅拌大约3小时，直至反应完全(TLC检

查)。浓缩后，混合物用二氯甲烷夹带几次，残余物在减压下干燥。剩余 0.11g 实施例 5 化合物，为三氟乙酸盐。

方法 B)

实施例 6 2-(联苯-4-磺酰氨基)-5-(2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸

第 1 阶段：邻苯二甲酰-L-谷氨酸酐与二氢吲哚的反应

将 1.5g (0.0058mol)邻苯二甲酰-L-谷氨酸酐溶于 15ml 绝对二噁烷，在 10 分钟内滴加 0.813ml (0.0073mol)二氢吲哚的 15ml 二噁烷溶液。在 40℃下加热混合物，直至反应完全(大约 5 小时，TLC 检查)，浓缩，混合物在减压下用二氯甲烷夹带几次。产量：2.7g (产物含有大约 15mol%二噁烷)

第 2 阶段：除去保护基团

将 2.43g 第 1 阶段产物溶于 30ml 乙醇，加入 0.39ml (0.0080mol)水合肼。混合物在 80℃下搅拌 3 小时，在减压下浓缩至干，将残余物用 50ml 25%含水乙酸溶解，混合物在 80℃下加热大约 10 分钟。然后在冰浴中冷却，用吸滤法滤出所得沉淀，将沉淀再次用乙酸溶解，反复进行该操作。弃去剩余的邻苯二酰肼残余物。将合并后的滤液浓缩，得到 0.7g 产物。

第 3 阶段：引入 N-芳基磺酰原子团

将 0.5g (0.002mol)第 2 阶段产物与 0.45g (0.0033mol)碳酸钾一起溶于 50ml THF/水(1:1)，在 20 分钟内滴加 0.61g (0.0024mol)联苯磺酰氯的 50ml THF 溶液。混合物在 RT 下搅拌，直至反应完全(大约 6 至 8 小时，TLC 检查)，用二乙醚萃取一次，用 1N HCl 酸化至 pH 1.5，产物用乙酸乙酯萃取几次，干燥，在减压下浓缩。干燥后，剩余 0.42g 实施例 6 产物。

方法 C)

实施例 8 2-(4'-氯联苯-4-磺酰氨基)-5-(2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸

第 1 阶段：Cbz-Glu 酸酐与 2,3-二氢-1H-吲哚的反应

将 5g (0.019mol) L-Cbz-谷氨酸酐与 2.56ml (0.023mol) 2,3-二氢-1H-吲哚一起溶于 100ml 绝对二甲基亚砜，溶液在室温(RT)下搅拌 30 分钟，进一步在 40℃下搅拌 30 分钟，直至反应完全(TLC 检查)。将混合物加入到水中，用乙酸乙酯萃取几次，有机相用 1N HCl 和饱和 NaCl 溶液洗涤，干燥并浓缩。产量：7.07g

第 2 阶段：除去 Cbz 保护基团

在 30 分钟内将 6.8g (0.018mol)第 1 阶段产物溶于 60ml 33% HBr/冰乙酸溶液，溶液在 RT 下搅拌，直至反应完全（大约 15 小时，TLC 检查）。减压浓缩后所得粗产物与二氯甲烷夹带几次，用甲醇/水(10:1)溶解，滤出产物，干燥，再次在 THF 中搅拌进行萃取。用吸滤法滤出并在减压下干燥后，剩余 2.13g 结晶性氢溴酸盐，纯度为 98%(根据 HPLC)。

类似于实施例 12 第 4 阶段进行还原性除去保护基团，得到 2-氨基-5-(2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸的盐酸盐，收率 85%。

第 3 阶段：2-(4'-氯联苯-4-磺酰氨基)-5-(2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸

将 0.33g (1mmol)第 2 阶段产物溶于 60ml THF/水(1:1)，用滴定处理器和 0.5N NaOH 调 pH 为 12.0。在恒定 pH 下，在大约 45 分钟内滴加 0.345g (1.2mmol) 4'-氯联苯-4-磺酰氯的 30ml THF 溶液。混合物进一步在 pH 12 下搅拌 2 小时(TLC 检查)，用 0.1N HCl 处理至 pH 2，用乙酸乙酯萃取几次，用水洗涤，干燥并浓缩。

产量：0.395g，熔点：182℃，纯度超过 92%

4-氯联苯磺酸是可检测到的微量杂质，可以通过色谱法或再沉淀法除去。

实施例 12 5-(5-氟-2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代-2-(4'-吡咯烷-1-基联苯-4-磺酰氨基)戊酸

第 1 阶段：联苯-4-基吡咯烷

将 10.0g (0.043mol) 4-溴联苯与 3.7g (0.052mol)吡咯烷一起悬浮在 600ml 甲苯中，加入 6.2g (0.0642mol)叔丁醇钠和 900mg 催

化剂二氯双(三甲苯基膦)钯(II)。混合物加热回流 8 小时，冷却，用水/乙酸乙酯处理，有机相用水洗涤，经硫酸钠干燥，浓缩。将残余物溶于约 300ml 叔丁基甲基醚，加入 50ml 1N 挥发性 HCl 沉淀出产物的盐酸盐。

产量：6.0g，熔点超过 125℃(分解)

第 2 阶段：4'-吡咯烷-1-基联苯-4-磺酰氯

在冷却和保护气体下，将 6g (0.023mol)第 1 阶段产物分批引入到 11ml 氯磺酸中，混合物在 60℃下加热 3.5 小时。溶液加入冰中，加入固体碳酸氢钠调悬浮液 pH 为 8，用吸滤法滤出所沉淀的产物，在减压下干燥。

产量：7g，熔点超过 282℃(分解)

第 3 阶段：Z-Glu 酸酐与 5-氟-2,3-二氢-1H-吲哚的反应

将 8.8g (0.0334mol) L-Z-谷氨酸酐与 5.5g (0.04mol) 5-氟-2,3-二氢-1H-吲哚一起溶于 150ml 绝对二甲基亚砜中，溶液在 RT 下搅拌，直至反应完全(大约 3 小时，TLC 检查)。将混合物加入到水中，用乙酸乙酯萃取几次，有机相用 1N HCl 和饱和 NaCl 洗涤，干燥并浓缩。

产量：13.2g

第 4 阶段：除去 Z 保护基团

将 13g (0.0325mol)第 3 阶段产物溶于 450ml 甲醇与 33ml 1N HCl，加入一满匙尖钯-碳，混合物在 40 巴和 60℃下氢化，直至反应完全(TLC 检查)。将过滤并浓缩后所得粗产物在回流下溶于 THF，冷却后滤出剩余的固体盐酸盐，在减压下干燥。

产量：7.1g，熔点超过 212℃

第 5 阶段：5-(5-氟-2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代-2-(4'-吡咯烷-1-基联苯-4-磺酰氨基)戊酸

将 0.303g (1mmol)第 4 阶段产物溶于 60ml THF/水(1:1)，用滴定处理器(686 型，Metrohm)和 0.5 N NaOH 调 pH 为 12.0。在保持 pH 恒定的同时，在大约 45 分钟内滴加 0.39g (1.2mmol)第 2 阶段产

物的 40ml THF 溶液。混合物进一步在 pH 12 下搅拌 2 小时(TLC 检查)，用 0.1N HCl 处理直至 pH 达到 2，用乙酸乙酯萃取几次，萃取液用水洗涤，干燥并浓缩。产物用硅胶色谱法纯化(二氯甲烷/甲醇 95:5)。

产量：0.393g，熔点 216℃

方法 D)

实施例 15 2-(4'-氯联苯-4-磺酰氨基)-5-(2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸的氨基三丁醇盐

将 104.5g (0.21mol)根据实施例 8 的化合物悬浮在 1000ml 乙醇中，温热至 50℃。然后向其中加入 25.4g 氨基丁三醇（2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇，TRIS）的 100ml 水溶液。混合物迅速加热至回流，趁热过滤。澄清的滤液冷却至 RT，有盐沉淀出来。用吸滤法滤出，用 9:1 乙醇/水洗涤两次，每次 150ml，在干燥器内干燥。

产量：93.9g (72%)氨基丁三醇盐

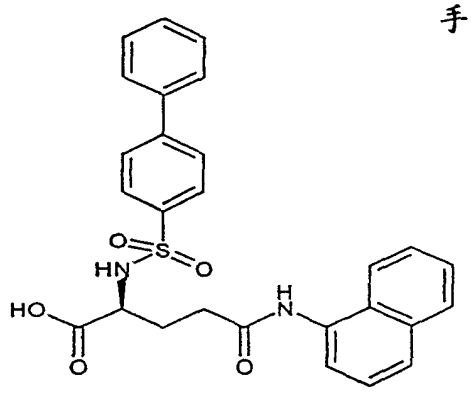
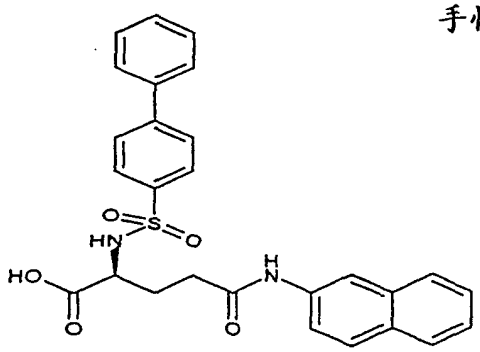
实施例 16 2-(4'-氯联苯-4-磺酰氨基)-5-(2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸三-(2-羟乙基铵)

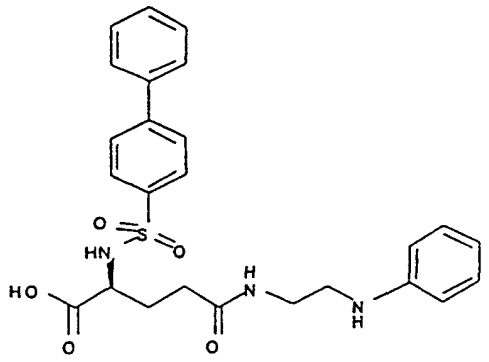
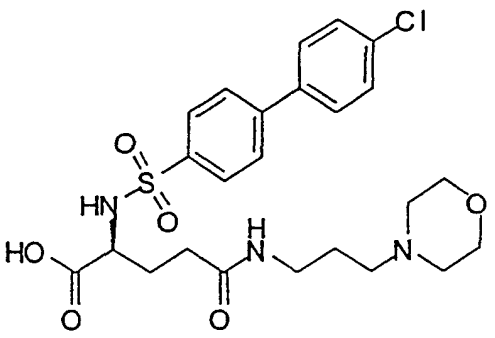
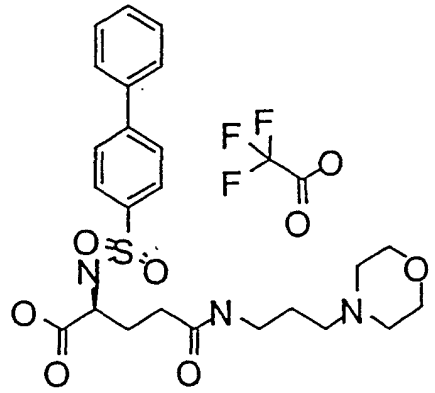
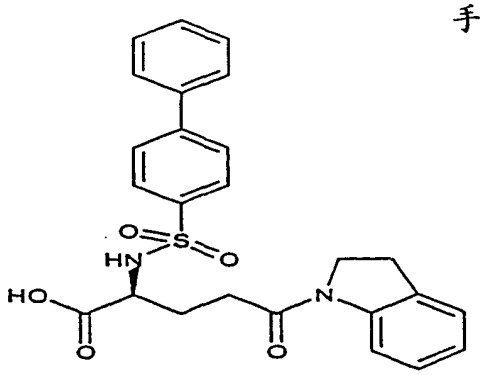
将 0.05g 实施例 8 产物溶于 3.18g 丙酮，加入 0.01g 三乙醇胺，溶液过滤，放置在 TLC 腔内的开口埃伦迈厄容器中，其底部覆盖大约 1cm 叔丁基甲基醚。大约 10 小时后开始生成晶体，4 至 5 天后完成。倾析除去上清液溶剂，所得产物在减压下干燥。

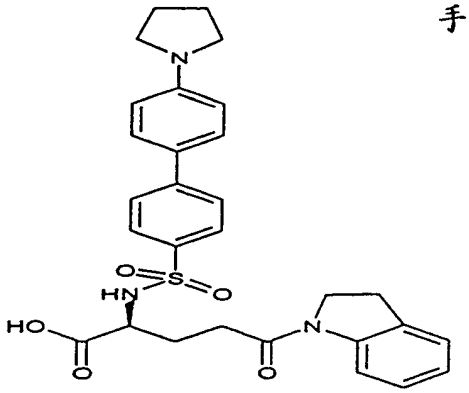
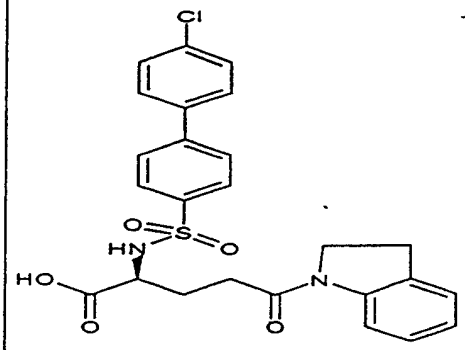
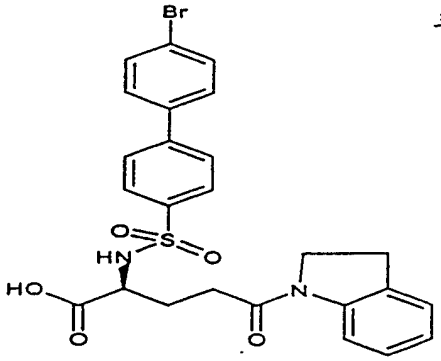
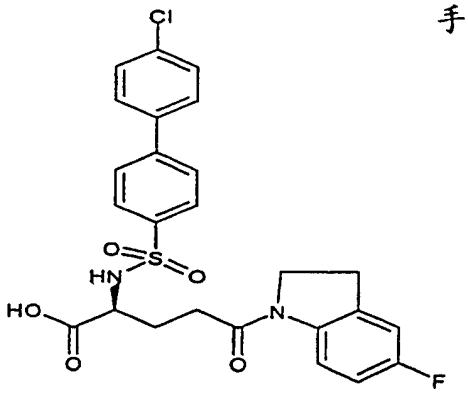
产量：0.06g，熔点 120℃

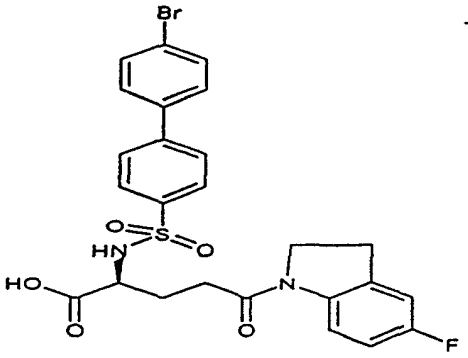
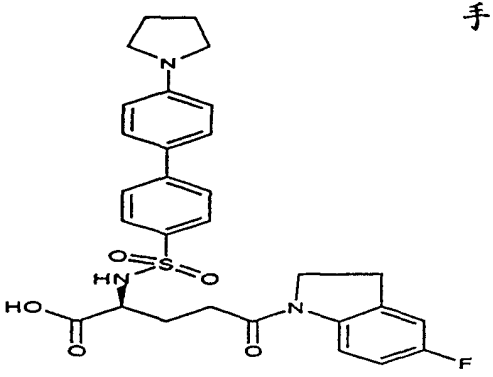
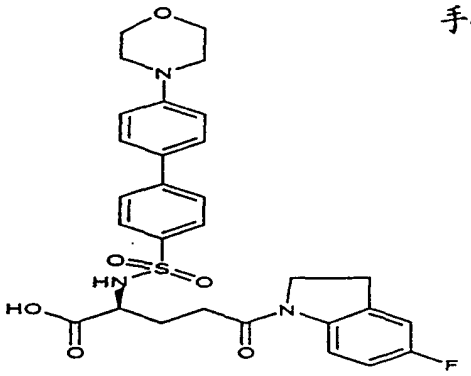
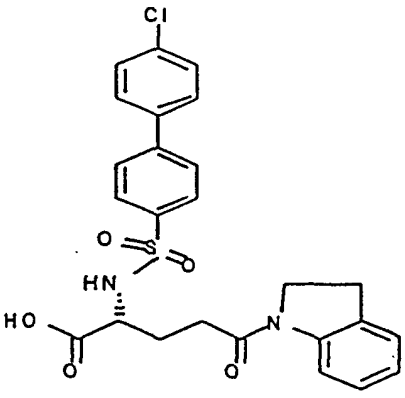
表 1 的实施例 1 至 5 是按照方法 A)制备的，实施例 6 和 7 是按照方法 B)制备的，实施例 8 至 14 是按照方法 C)制备的。实施例 13 的引入芳基磺酰侧链所需原料（4'-吗啉-4-基联苯-4-磺酰氯）是按照方法 C)第 1 阶段制备的。

表 1

实施例	结构	备注	分子量	熔点 (°C)	MS(M - H)
1	手性 	S-异构体	488,56	203	489,3 (M+H)
2	手性 	S-异构体	488,56	249,5	487,3

实施例	结构	备注	分子量	熔点 (°C)	MS(M - H)
3		S-异构体	481,57	120	482,2 (M+1)
4		S-异构体	524,01	170 (分解)	524,4 / 526,4
5		S-异构体	603,61	102	490,3 (M+1)
6	手性 	S-异构体	464,54	183	462,9

实施例	结构	备注	分子量	熔点 (°C)	MS(M - H)
7	 手性	S-异构体	533,65	130 (分解)	532,3
8	 手性	S-异构体	498,98	182	497,0
9	 手性	S-异构体	543,44	187	541,0/ 543,0
10	 手性	S-异构体	516,97	190 (分解)	515,0

实施例	结构	备注	分子量	熔点 (°C)	MS(M - H)
11	 手性	S-异构体	561,43	194	559,0/ 561,0
12	 手性	S-异构体	551,64	216	550,0
13	 手性	S-异构体	567,64	215 (分解)	566,0
14		R-异构体	498,98	182	497,0

药理学实施例

人基质溶素和嗜中性胶原酶的催化域的酶活性的准备和测定

按照 Ye 等(《生物化学》31 (1992) 11231-11235)或 Weithmann 等(《炎症研究》46(1997) 246-252)准备这两种酶——基质溶素(MMP-3)和嗜中性胶原酶(MMP-8)。关于对酶活性抑制作用的测量,将 70μl 缓冲溶液和 10μl 酶溶液用 10μl 10% (v/v)二甲基亚砜水溶液培养 15 分钟,该二甲基亚砜水溶液可选地含有酶抑制剂。加入含有 1mmol/l 底物的 10μl 10% (v/v)二甲基亚砜水溶液后,用荧光分光光度法监测酶反应(328nm (ex)/393nm (em))。酶活性以消光增值/分钟表示。测定每种情况下导致 50%酶抑制作用的抑制剂浓度,作为 IC_{50} 值列在表 2 中。缓冲溶液含有 0.05% Brij (Sigma, Deisenhofen, Germany)和 0.1mol/l 哌嗪-N,N'-双[2-乙磺酸]/NaOH、0.1mol/l NaCl、0.01mol/l $CaCl_2$ 和 0.1mol/l 哌嗪-N,N'-双[2-乙磺酸] (pH=6.5)。酶溶液含有 5μg/ml 按照 Ye 等准备的酶域之一。底物溶液含有 1mmol/l 荧光基质(7-甲氧基香豆素-4-基)乙酰-Pro-Leu-Gly-Leu-3-(2',4'-二硝基苯基)-L-2,3-二氨基丙酰-Ala-Arg-NH_2 (Bachem, Heidelberg, Germany)。

表 2:

实施例	MMP-3 IC_{50} [μmol/l]	MMP-8 IC_{50} [μmol/l]
1	0,1	0,01
2	0,2	0,02
3	0,2	0,02
4	0,1	0,02
5	0,1	0,006
6	0,5	0,02
7	0,04	0,004
8	0,1	0,01
9	0,1	0,02
10	0,1	0,02
11	0,1	0,02
12	0,03	0,002
13	0,1	0,01
14	0,05	0,01

根据实施例 8 的 2-(4'-氯联苯-4-磺酰氨基)-5-(5-氟-2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸的游离酸和根据实施例 15 的它的氨基丁三醇盐的水溶性测定

1. 所用原料

1.1 供试物

a) 根据实施例 8 的化合物; 2-(4'-氯联苯-4-磺酰氨基)-5-(5-氟-2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸

b) 根据实施例 15 的化合物; 2-(4'-氯联苯-4-磺酰氨基)-5-(5-氟-2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸的氨基丁三醇盐

1.2 试剂

-水: 去离子的, -乙腈: LiChrosolv (Merck),

-二乙胺: 用于合成(Merck), -乙酸: 浓度 1N (Merck)

2. 实验步骤

2.1 2-(4'-氯联苯-4-磺酰氨基)-5-(5-氟-2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸

先将根据 1.1a)的大约 50mg 供试物加入到 100ml 埃伦迈厄烧瓶内。加入 10ml 水后, 混合物在 25℃下搅拌。在 2 小时和 3 小时后, 取等分试样, 离心。各取 1ml 上清液用移动相稀释至 10ml。借助 HPLC 测定活性组分相对内标的浓度。

重复该实验。

2.2 2-(4'-氯联苯-4-磺酰氨基)-5-(5-氟-2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸的氨基丁三醇盐

先将根据 1.1b)的大约 800mg 氨基丁三醇盐加入到 100ml 埃伦迈厄烧瓶内。加入 10ml 水后, 混合物在 25℃下搅拌。在 2 小时和 3 小时后, 取等分试样, 离心。各取 1ml 上清液用移动相稀释至 100ml。借助 HPLC 测定活性组分相对内标的浓度。

3. 分析

仪器:	Gynkotek HPLC 设备
柱:	固定相: ChiraDex 5μm, Merck 尺寸: 250mm x 4.0mm
移动相:	乙腈 440ml; 水 560ml; 二乙胺 1ml; 用乙酸调至 pH 6.4
注射体积:	10μl
流速:	0.8ml/min
柱温:	40℃
检测:	261nm UV

4. 结果

	25℃下的水溶性(mg/ml)		
	2小时后*	3小时后*	结果
2-(4'-氯联苯-4-磺酰氨基)-5-(5-氟-2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸	0.2	0.1	0.1
2-(4'-氯联苯-4-磺酰氨基)-5-(5-氟-2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸的氨基丁三醇盐	58	58	58

*两次测定结果的平均值

2-(4'-氯联苯-4-磺酰氨基)-5-(5-氟-2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸溶解度数值的时间-依赖性差异可能归因于过饱和/饱和现象。结果采用3小时后的数据。

2-(4'-氯联苯-4-磺酰氨基)-5-(5-氟-2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸的氨基丁三醇盐的水溶性大约比 2-(4'-氯联苯-4-磺酰氨基)-5-(5-氟-2,3-二氢吲哚-1-基)-5-氧代戊酸的游离酸高 600 倍。