



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 224 762** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 F 9/30, 9/32, 9/38, 9/40,**
9/572, A 61 K 31/662, 31/675, A 61
P 19/00

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ
ЗНАКАМ

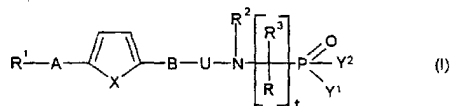
(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 2001104433/04 , 07.07.1999
(24) Дата начала действия патента: 07.07.1999
(30) Приоритет: 16.07.1998 DE 19831980.0
12.05.1999 DE 19921680.0
(43) Дата публикации заявки: 10.07.2003
(46) Дата публикации: 27.02.2004
(56) Ссылки: RU 94046137 A1, 20.10.1996.
EP 0757037 A2, 05.02.1997.
EP 0243173 A2, 28.10.1987.
WO 97/44315 A1, 27.11.1997.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 16.02.2001
(86) Заявка РСТ:
EP 99/04740 (07.07.1999)
(87) Публикация РСТ:
WO 00/04030 (27.01.2000)
(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б. Спасская, 25,
стр.3, ООО "Юридическая фирма
Городисский и Партнеры", Н.Г.Лебедевой

(72) Изобретатель: ШУДОК Манфред (DE),
ШВАБ Вильфрид (DE), ЦОЛЛЕР Герхард
(DE), БАРТНИК Эккарт (DE), БЮТТНЕР
Франк (DE), ВАЙТМАНН Клаус-Ульрих
(DE)
(73) Патентообладатель:
АВЕНТИС ФАРМА ДОЙЧЛАНД ГМБХ (DE)
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) Производные фосфиновых и фосфоновых кислот, способ их получения и
фармацевтическая композиция на их основе

(57)
Изобретение относится к производным
фосфиновых и фосфоновых кислот формулы
(I)



где R¹ означает незамещенный или
замещенный фенил,
-O-(C₁-C₆)-алкил, R² означает водород, R
и R³ означают водород, алкил,

незамещенный или замещенный фенил,
группы COOH или (CH₂)₂-CH(COOH)-NH
-SO₂-C₆H₄-C₆H₄-Cl(n), t означает целое
число 1-4, A - ковалентная связь, X - группа
-CH=CH-, B - группа -(CH₂)_o-, где o равно
0,1,2 или 3, Y¹ и Y² означают -OH,
-(C₁-C₄)-алкил, -O-(C₁-C₄)-алкил, и/или их
стереоизомерным формам и/или
физиологически приемлемым солям.
Соединения формулы (I) обладают
активностью в отношении
металлопротеиназы и могут найти
применение в медицине. 4 с. и 3 з.п. ф-лы, 3
табл.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 224 762** ⁽¹³⁾ **C2**
 (51) Int. Cl. 7 **C 07 F 9/30, 9/32, 9/38, 9/40, 9/572, A 61 K 31/662, 31/675, A 61 P 19/00**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

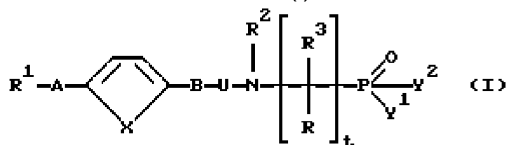
(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2001104433/04 ,
07.07.1999
 (24) Effective date for property rights: 07.07.1999
 (30) Priority: 16.07.1998 DE 19831980.0
12.05.1999 DE 19921680.0
 (43) Application published: 10.07.2003
 (46) Date of publication: 27.02.2004
 (85) Commencement of national phase: 16.02.2001
 (86) PCT application:
EP 99/04740 (07.07.1999)
 (87) PCT publication:
WO 00/04030 (27.01.2000)
 (98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25,
str.3, OOO "Juridicheskaja firma
Gorodisskij i Partnery", N.G.Lebedevoj

(72) Inventor: ShUDOK Manfred (DE),
ShVAB Vil'frid (DE), TsOLLER Gerkhard
(DE), BARTNIK Ehkkart (DE), BJuTTNER
Frank (DE), VAJTMANN Klaus-Ul'rikh (DE)
 (73) Proprietor:
AVENTIS FARMA DOJChLAND GMBKh (DE)
 (74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) DERIVATIVES OF PHOSPHINIC AND PHOSPHONIC ACIDS, METHOD FOR THEIR PREPARING AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF

(57) Abstract:
 FIELD: organophosphorus compounds, biochemistry, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to derivatives of phosphinic and phosphonic acids of the formula (I):



wherein R¹ means unsubstituted or substituted phenyl, -O-((C₁-C₆)-alkyl); R² means hydrogen atom; R and R³ mean hydrogen

atom, alkyl, unsubstituted or substituted phenyl, groups COOH or (CH₂)₂-CH(COOH)-NH-SO₂-C₆H₄-C₆H₄-Cl(n); t means a whole number 1-4; A means covalent bond; Y means group -CH=CH-; B means group -(CH₂)₀- wherein o = 0, 1, 2 or 3; Y¹ and Y² mean -OH, -(C₁-C₄)-alkyl, -O-(C₁-C₄)-alkyl, and/or their stereoisomeric forms and/or physiologically acceptable salts. Compounds of the formula (I) shows activity with regard to metalloproteinase and can be used in medicine. EFFECT: improved preparing method, valuable medicinal and biochemical properties of compounds. 7 cl, 3 tbl, 6 ex

Изобретение относится к новым производным сульфониламинофосфиновой и -фосфоновой кислот, способу их получения и их применению в качестве лекарственных средств.

В заявке на Европейский патент EP 0606046, Международных заявках WO 95/35276 и WO 96/27583 описываются арилсульфонаминогидроксамовые кислоты и их действие в качестве ингибиторов матричной металлопротеиназы. Особые арилсульфонаминокислоты служат в качестве промежуточных продуктов для получения ингибиторов тромбина (Европейский патент EP 0468231) и ингибиторов альдозаредуктазы (Европейский патент EP 0305947). В заявке на Европейский патент EP 0757037 также описывается действие производных сульфониламинокарбоновой кислоты в качестве ингибиторов металлопротеиназы. Далее арилсульфонильная группа оказалась пригодной в качестве эффективной защитной группы для аминогруппы α -аминокислот (R. Roemmele, H. Rapoport, J. Org. Chem., 53, 2367-2371 (1988)).

При поиске эффективных соединений для лечения заболеваний соединительной ткани в настоящее время показано, что предлагаемые согласно изобретению производные сульфониламинофосфиновой и -фосфоновой кислот являются сильными ингибиторами металлопротеиназ. При этом особое значение придать ингибированию стромализина (матричная металлопротеиназа 3), нейтрофильной коллагеназы (MMP-8) и агреканызы, т.к. эти ферменты в значительной степени участвуют в разрушении протеогликанов в качестве важных составных частей хрящевой ткани (A.J. Fosang and al., J. Clin. Invest., 98, 2292-2299 (1996)).

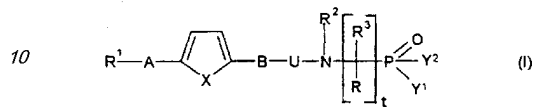
Патологическая потеря агрекана, главного протеогликана хряща, включает протеолитические расщепления в его интерглобулярном домене. Анализы аминокислотных последовательностей протеогликановых метаболитов, выделенных из синовиальной жидкости пациентов, которые страдают повреждением суставов, остеоартрозом или воспалительным заболеванием суставов, показали, что протеолитическое расщепление предпочтительно происходит между аминокислотами Glu³⁷³ и Ala³⁷⁴ в интерглобулярном домене человеческого агрекана (Lohmander and al., Arthritis Rheum., 36, 1214-1222 (1993)). Протеолитическую активность, ответственную за это расщепление, до сих пор не смогли еще идентифицировать. Ее обозначают как "агреканыза" и она может быть причислена к семейству металлопротеиназ.

Первое доказательство экспрессии MT1-MMP в человеческой хрящевой ткани (Büttner and al., Arthritis Rheum., 40, 704-709 (1997)), связанное с обнаружением того, что каталитический домен этого фермента расщепляет по сайту рестрикции "агреканыза" в рекомбинантном агрекан-слитом белке

rAgg_{mut} (Büttner and al., Biochem. J., 333, 159-165 (1998)), привело к тестированию описываемых здесь сильных ингибиторов матричной металлопротеиназы в отношении их действия против активности "агреканызы". При этом с помощью

различных методов анализа смогли показать, что производные сульфониламинофосфиновой и -фосфоновой кислот также представляют собой сильные ингибиторы активности "агреканызы".

Изобретение относится поэтому к соединению формулы (I)



и/или стереоизомерной форме соединения формулы (I) и/или к физиологически приемлемой соли

соединения формулы (I), причем: R¹ означает:

1. фенил;
2. фенил, одно- или двукратно замещенный
- 2.1. линейным, циклическим или разветвленным (C₁-C₆)-алкилом,
- 2.2. гидроксиллом,
- 2.3. (C₁-C₆)-алкил-C(O)-O-,
- 2.4. (C₁-C₆)-алкил-O-,
- 2.5. (C₁-C₆)-алкил-O- (C₁-C₄)-алкил-O-,
- 2.6. галогеном,
- 2.7. -CF₃,
- 2.8. -CN,
- 2.9. -NO₂,
- 2.10. HO-C(O)-,
- 2.11. (C₁-C₆)-алкил-O-C(O)-,
- 2.12. метилendioксигруппой,
- 2.13. R⁴-(R⁵)N-C(O)-,
- 2.14. R⁴(R⁵)N- или
- 2.15. остатком гетероароматического

соединения из группы 3.1-3.16;

3. остаток гетероароматического соединения из нижеследующей группы 3.1-3.16, незамещенного или замещенного, как описано в пп.2.1-2.15:

- 3.1. пиррол,
- 3.2. пиразол,
- 3.3. имидазол,
- 3.4. триазол,
- 3.5. тиофен,
- 3.6. тиазол,
- 3.7. оксазол,
- 3.8. изоксазол,
- 3.9. пиридин,
- 3.10. пиримидин,
- 3.11. пирролидин,
- 3.12. индол,
- 3.13. бензотиофен,
- 3.14. бензимидазол,
- 3.15. бензоксазол или
- 3.16. бензотиазол; или
4. -O-(C₁-C₆)-алкил;

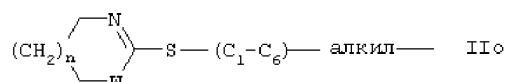
R², R⁴ и R⁵ являются одинаковыми или разными и означают:

1. атом водорода,
2. (C₁-C₆)-алкил-,
3. HO-C(O)-(C₁-C₆)-алкил-,
4. фенил-(CH₂)_n-, где фенил не замещен или одно- или двукратно замещен, как описано в пп.2.1-2.15, или замещен -NH-C(O)-(C₁-C₃)-алкилом и n означает целое число 0, 1 или 2, или
5. пиколил, или
6. R⁴ и R⁵ вместе с кольцевой аминогруппой образуют 4-7-членный цикл, где один из атомов углерода может быть

заменен на -O-, -S- или -NH- или два соседних атома углерода 4-7-членного цикла являются частью бензильного остатка;

R и R³ являются одинаковыми или разными и означают:

1. атом водорода,
2. (C₁-C₁₀)-алкил-, где алкил не замещен или один атом водорода алкильного остатка заменен на группу -OH,
3. (C₂-C₁₀)-алкенил-, где алкенил является линейным или разветвленным,
4. R²-O-(C₁-C₆)-алкил-,
5. R²-S(O)_n-(C₁-C₆)-алкил-, причем n имеет вышеуказанное значение,
6. R²-S(O)(=NH)-(C₁-C₆)-алкил,
7. остаток формулы (IIo)



где n означает целое число 0, 1 или 2, и W означает атом азота, кислорода или серы;

8. фенил-(CH₂)_m-, где m означает целое число 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 и/или один атом водорода - (CH₂)_m-цепи заменен группой -OH и фенил не замещен или одно- или двукратно замещен;

8.1. как описано в пп. 2.1-2.15,

8.2. -O-(CH₂)_m-фенилом, где фенил не замещен или одно- или двукратно замещен, как описано в пп.2.1-2.15, и m означает целое число 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

8.3. -C(O)-(CH₂)_m-фенилом, где фенил имеет указанное в п.8.2 значение;

9. гетероарил-(CH₂)_m-, где гетероарил имеет указанное в пп.3.1-3.16 значение, m имеет вышеуказанное значение и/или один атом водорода (CH₂)_m-цепи заменен группой -OH и гетероарил не замещен или одно- или двукратно замещен:

9.1. как описано в пп.2.1-2.15,

9.2. -CH(O),

9.3. -SO₂-фенилом, где фенил не замещен или имеет указанное в п.8.2. значение,

9.4. -O-(CH₂)_m-фенилом;

10. -(CH₂)_m-P(O)(OH)-(C₁-C₃)-алкил, где m имеет вышеуказанное значение;

11. характерный остаток аминокислоты или

12. R⁶-C(O)-(C₁-C₆)-алкил, где R⁶ означает:

1. атом водорода,

2. (C₁-C₆)-алкил, где алкил является линейным, разветвленным или циклическим,

3. фенил, где фенил не замещен или замещен как описано в пп.2.1-2.15,

4. гетероарил, где гетероарил имеет указанное в пп.3.1-3.16 значение и/или замещен, как описано в пп.2.1-2.15, или замещен с помощью (C₁-C₄)-алкил-COOH,

5. -OH,

6. -OR², где R² имеет вышеуказанное значение,

7. -NR⁴-(R⁵), где R⁴ и R⁵ имеют вышеуказанное значение,

8. гетероарил-(CH₂)_m-NH-, где гетероарил имеет указанное в пп.3.1-3.16 значение и/или замещен, как описано в пп.2.1-2.15, и m имеет вышеуказанное значение,

9. R⁴-(R⁵)N-NH-, где R⁴ и R⁵ имеют вышеуказанное значение,

10. HO-C(O)-CH(R³)-NH-, где R³ имеет

вышеуказанное значение,

13. - (CH₂)_p-N(R⁹)(R¹⁰), где p означает целое число 0, 1, 2, 3 или 4; R⁹ и R¹⁰ являются одинаковыми или разными и означают:

1. атом водорода,

2. фенил-(CH₂)_m-, где фенил не замещен или одно- или двукратно замещен, как описано в пп.2.1-2.15, и m означает целое число 0, 1, 2 или 3;

3. R^x-C(O)-, где R^x означает:

3.1. (C₁-C₆)-алкил-,

3.2. (C₂-C₆)-алкенил-,

3.3. фенил-(CH₂)_m-, где фенил не замещен или одно- или двукратно замещен, как описано в пп.2.1-2.15, и m означает целое число 0, 1, 2 или 3;

3.4. гетероарил-(CH₂)_m-, где гетероарил имеет указанное в пп.3.1-3.16 значение и/или замещен, как описано в пп.2.1-2.15, и m означает целое число 0, 1, 2 или 3;

4. R^x-O-C(O)-, где R^x имеет вышеуказанное значение,

5. R^x-CH(NH₂)-C(O)-, где R^x имеет вышеуказанное значение,

6. R⁸-N(R⁷)-C(O)-, где R⁸ означает:

6.1. атом водорода,

6.2. (C₁-C₆)-алкил-,

6.3. фенил-(CH₂)_m-, где фенил не замещен или одно- или двукратно замещен, как описано в пп.2.1-2.15, и m означает целое число 0, 1, 2 или 3; или

6.4. гетероарил-(CH₂)_m-, где гетероарил имеет указанное в пп.3.1-3.16 значение и/или замещен, как описано в пп.2.1-2.15, и m означает целое число 0, 1, 2 или 3,

и где R⁷ означает атом водорода или (C₁-C₆)-алкил-, или

где R⁷ и R⁸ вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-7-членный цикл и цикл не замещен или один атом углерода в цикле заменен на -O-, -S- или -NH-;

7. R^x-SO₂-, где R^x имеет вышеуказанное значение,

8. R^x-NH-C(=NR⁷)-, где R^x и R⁷ имеют вышеуказанное значение или означают:

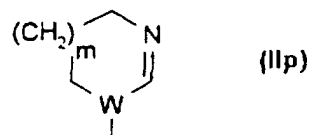
8.1. (C₁-C₆)-алкил-C(O)-,

8.2. -NO₂ или

8.3. -SO₂-(CH₂)_q-фенил, где фенил не замещен или одно- или двукратно замещен, как описано в пп.2.1-2.15, и q означает целое число 0, 1, 2 или 3;

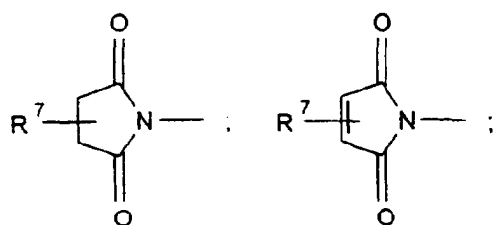
9. -SO₂-(CH₂)_q-фенил-фенил, где фенил не замещен или одно- или двукратно замещен, как описано в пп.2.1-2.15, и q означает целое число 0, 1, 2 или 3;

10. остаток формулы (IIp)



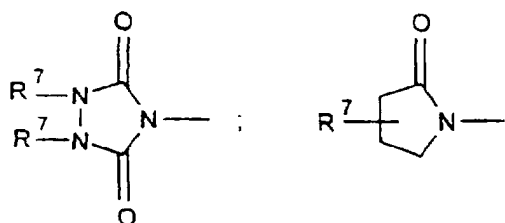
где m означает целое число 0, 1, 2 или 3 и W означает атом азота; или

R⁹ и R¹⁰ вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют цикл частичной формулы от (IIa) до (IIn)



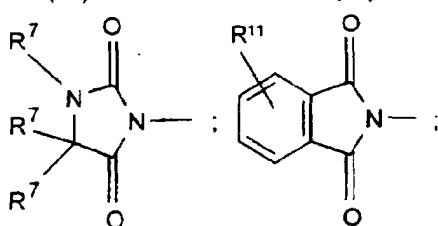
(IIa)

(IIb)



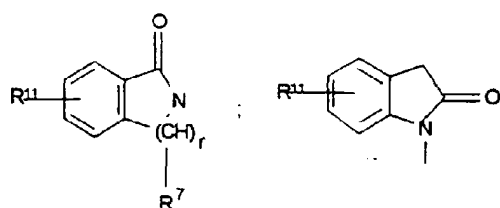
(IIc)

(IId)



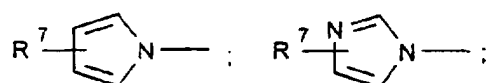
(IIe)

(IIf)



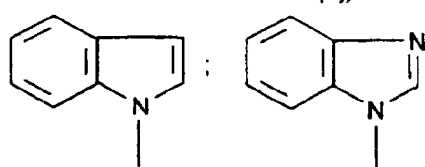
(IIg)

(IIh)



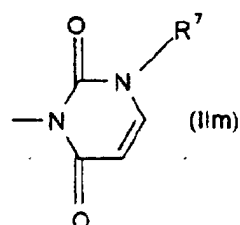
(IIIi)

(IIIj)

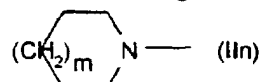


(IIIk)

(IIIl)



(IIIm)



(IIIn)

причем g означает целое число 1 или 2, R^{11} означает остаток, как указанный в пп.2.1-2.15, и R^7 и m имеют вышеуказанное значение;

14. $-\text{OH}$,

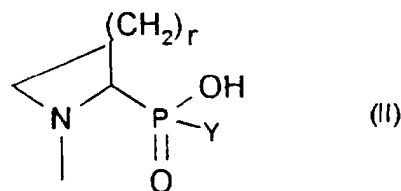
15. $=\text{O}$ или

16. (C_1-C_6) -алкил; или

остаток $-\text{C}(\text{R})(\text{R}^3)-$ означает $-\text{NH}-$ или $-\text{NR}^2-$, где R^2 имеет вышеуказанное значение, и

t означает целое число 1, 2, 3 или 4; или

R^2 и R^3 вместе образуют цикл с экзотическим остатком фосфиновой или фосфоновой кислоты частичной формулы (II)



(II)

где g означает целое число 0, 1, 2 или 3 и/или один из атомов углерода в цикле заменен на $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ или $-(\text{R}^7)\text{N}-$, где R^7 означает:

1. атом водорода,

2. (C_1-C_6) -алкил,

3. фенил, где фенил не замещен или замещен, как описано в пп.2.1-2.15,

4. бензил, где бензил не замещен или замещен, как описано в пп.2.1-2.15, или

5. $\text{R}^2\text{N}-\text{C}(\text{NH})-$, причем R^2 имеет вышеуказанное значение; и/или атомы углерода в цикле частичной формулы (II) одно- или многократно замещены (C_1-C_6) -алкилом, фенилом, группой фенил- $(\text{CH}_2)_m-$ или группой $\text{HO}-$;

U означает $-\text{SO}_2-$ или $-\text{CO}-$;

Y^1 и Y^2 являются одинаковыми или разными и независимо друг от друга означают:

а) атом водорода,

б) $-\text{OH}$,

в) (C_1-C_4) -алкил, где алкил является линейным или разветвленным,

г) $(\text{CH}_2)_u$ -фенил, где u означает 0 или 1,

д) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -алкил, где алкил является линейным или разветвленным, или

е) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_s$ -фенил, где s означает 0 или 1;

A означает:

а) ковалентную связь,

б) $-\text{O}-$,

в) $-\text{CH}=\text{CH}-$ или

г) $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

B означает:

а) $(\text{CH}_2)_o$, где o означает целое число 0, 1, 2, 3 или 4,

б) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p$, где p означает целое число 1-5, или

в) $-\text{CH}=\text{CH}-$; и

X означает $-\text{CH}=\text{CH}-$, атом кислорода или

атом серы.

Предпочтительным является соединение формулы (I), причем

R¹ означает:

1. фенил; или

2. фенил, однократно замещенный

2.1. (C₁-C₆)-алкилом, где алкил является линейным, циклическим или разветвленным,

2.2. -ОН,

2.3. -C(O)-ОН,

2.4. -O-(C₁-C₆)-алкилом,

2.5. пирролидином,

2.6. галогеном или

2.7. -CF₃;

или

3. -O-(C₁-C₆)-алкил;

R², R⁴ и R⁵ являются одинаковыми или разными и означают атом водорода или (C₁-C₆)-алкил;

R означает атом водорода;

R³ означает:

1. (C₁-C₆)-алкил-, где алкил является линейным, разветвленным или циклическим, и/или один атом водорода алкильного остатка заменен группой -ОН;

2. R²-S(O)_n- (C₁-C₆)-алкил-, где R² означает (C₁-C₆)-алкил или фенил-(CH₂)_n- и n означает целое число 0 или 1;

3. -(CH₂)_m- фенил, где фенил не замещен или одно- или двукратно замещен, как описано в пп.2.1-2.15, и/или один атом водорода -(CH₂)_m-цепи заменен группой -ОН, и m означает целое число 1, 2, 3, 4 или 5;

4. -(CH₂)_m-гетероарил, где гетероарил имеет указанное в пп.3.3, 3.5, 3.6, 3.9 или 3.11 значение и/или замещен, как описано в пп.2.1-2.15, и/или один атом водорода -(CH₂)_m-цепи заменен группой -ОН, и m означает целое число 1, 2, 3 или 4;

5. характерный остаток аминокислоты; или

6. -(CH₂)_p-N(R⁹)(R¹⁰), где p означает целое число 0, 1 или 2 и где R⁹ и R¹⁰ являются одинаковыми или разными и означают атом водорода или -SO₂-(CH₂)_q-фенил-фенил, где фенил не замещен или одно- или двукратно замещен, как описано в пп.2.1-2.15, и q означает целое число 0, 1, 2 или 3; или

7. R⁶-C(O)-, где R⁶ означает:

7.1. -ОН,

7.2. R²O-, где R² имеет вышеуказанное значение, или

7.3. R⁴-(R⁵)N-, где R⁴ и R⁵ имеют вышеуказанное значение;

8. атом водорода;

9. -ОН;

10. =O; или

11. (C₁-C₆)-алкил; или

остаток -C(R)(R³) означает -NH- или -NR²-, где R² имеет вышеуказанное значение, и

t означает целое число 1, 2, 3 или 4;

U означает -SO₂-;

Y¹ означает -ОН;

Y² означает:

а) -O-(C₁-C₄)-алкил, где алкил является линейным или разветвленным,

б) -ОН, или

в) -(C₁-C₄)-алкил, где алкил является линейным или разветвленным;

A означает ковалентную связь или -O-;

B означает ковалентную связь или -(C₁-C₄)-алкил; и

X означает -CH=CH-.

Особенно предпочтительным является соединение формулы (I), причем:

R¹ означает фенил, который однократно замещен галогеном;

R² означает атом водорода;

R означает атом водорода;

10 R³ означает:

1. (C₁-C₄)-алкил-,

2. фенил, где фенил не замещен или одно- или двукратно замещен группой -CF₃ или -COOH;

3. атом водорода;

15 4. -ОН или

5. -NH-SO₂-фенил-фенил, где фенил не замещен или замещен галогеном;

t означает целое число 1, 2, 3 или 4;

U означает -SO₂-;

20 Y¹ и Y² означают -ОН или -O-CH₃;

A означает ковалентную связь;

B означает ковалентную связь или -(CH₂)_o-, где o означает 1, 2 или 3; и

X означает -CH=CH-.

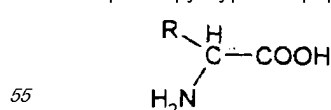
25 B особенности предпочтительны соединения:

(R)-[1-(4'-хлордифенил-4-сульфониламино)-2-метилпропил]фосфоновая кислота; диметиловый эфир

30 [3-(4'-хлордифенил-4-сульфониламино)-1-гидрокси-3-(4'-трифторметилфенил)пропил]фосфоновой кислоты или [1-(4'-хлордифенил-4-сульфониламино)-3-метилбутил]фосфоновая кислота.

35 Под выражением "R⁴ и R⁵ вместе с кольцевой аминогруппой образуют 4-7-членный цикл и/или один из атомов углерода заменен на -O-, -S- или -NH-" понимают остатки, производимые, например, от азетидина, пиррола, пирролина, пиридина, азепина, пиперидина, оксазола, изоксазола, имидазола, индолина, пиразола, тиазола, изотиазола, диазепина, тиоморфолина, пириимидина или пиразина. Под термином "галоген" понимают фтор, хлор, бром или йод. Под термином "алкил" или "алкенил" понимают углеводородные остатки, углеродные цепи которых являются 45 линейными или разветвленными. Циклические алкильные остатки представляют собой, например, 3-6-членные моноциклы, как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Далее, алкенильные остатки могут содержать также несколько двойных связей.

50 α-Аминокислоты отвечают следующей общей структурной формуле:



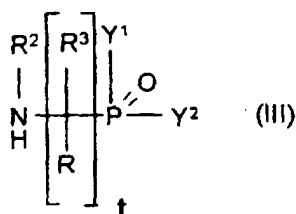
60 α-Аминокислоты отличаются друг от друга остатком R, который в рамках настоящего изобретения обозначают как "характерный остаток" аминокислоты.

Исходные вещества для химических превращений известны или их можно получать известными из литературы способами. Используемые в качестве исходных веществ для синтеза предлагаемых согласно изобретению соединений аминокислоты и -фосфоновые кислоты, если в отдельном случае они коммерчески

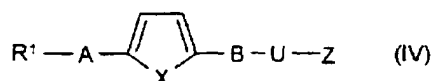
недоступны, синтезируют известными способами (R.S. Rogers, M.K. Stern, Synlett, 708 (1992); P.P. Giannousis, P.A. Bartlett, J. Med. Chem., 30, 1603 (1987); J.P. Genet, M. Uziel, A.M. Touzin, S. Roland, S. Thorimbert, S. Tanier, Tetrahedron Lett., 33, 77 (1992); E.K. Baylis, C.D. Campbell, J.G. Dingwall, J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 2845 (1984)).

Изобретение относится, далее, к способу получения соединения формулы (I) и/или стереоизомерной формы соединения формулы (I) и/или физиологически приемлемой соли соединения формулы (I), отличающемуся тем, что:

а) аминокислотную или -фосфоновую кислоту формулы (III)

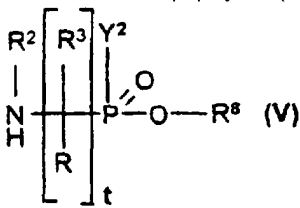


где R^2 , Y^1 , Y^2 , R и R^3 имеют указанное в формуле (I) значение, вводят во взаимодействие с производным сульфокислоты или карбонильным производным формулы (IV)

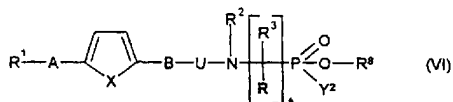


где R^1 , A , X , U и B имеют указанное в формуле (I) значение и Z означает атом галогена, имидазолил или $-\text{OR}^8$, где R^8 представляет собой атом водорода, (C_1-C_6) -алкил, фенил или бензил, возможно замещенный,

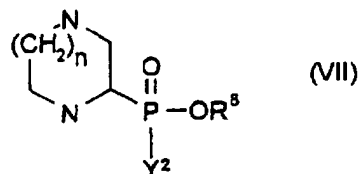
в присутствии основания или, в случае необходимости, обезвоживающего средства, для получения соединения формулы (I); или б) эфир аминокислотной или -фосфоновой кислоты формулы (V)



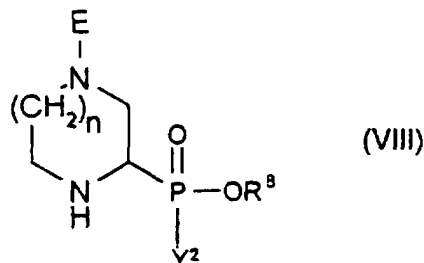
где R^2 , R^3 , t , Y^2 и R^8 имеют вышеуказанное значение, вводят во взаимодействие с производным сульфокислоты или карбонильным производным формулы (IV) для получения соединения формулы (VI)



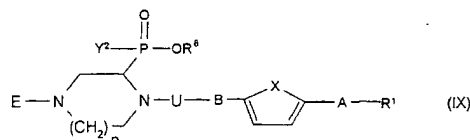
и соединение формулы (VI) путем отщепления остатка R^8 , предпочтительно в присутствии основания или кислоты, превращают в соединение формулы (I); или в) соединение формулы (VII)



причем n означает целое число 0, 1 или 2, с помощью защитной группы E превращают в соединение формулы (VIII)



и соединение формулы (VIII) путем взаимодействия с соединением формулы (IV) переводят в соединение формулы (IX)



и затем соединение формулы (IX) путем отщепления защитной группы E и остатка R^8 с помощью пригодного отщепляющего реагента переводят в соединение формулы (I); или

г) полученное по способам а), б) или в) соединение формулы (I), которое из-за своей химической структуры находится в энантиомерных формах, путем солеобразования с энантиомерно чистыми кислотами или основаниями, хроматографии на хиральных неподвижных фазах или дериватизации с помощью хиральных энантиомерно чистых соединений, как аминокислоты, разделения таким образом полученных диастереомеров и отщепления хиральных вспомогательных групп, разделяют на чистые энантиомеры; или

д) полученное по способам а), б), в) или г) соединение формулы (I) либо выделяют в свободной форме, либо, в случае наличия кислотных или основных групп, превращают в физиологически приемлемые соли.

В качестве пригодной защитной группы E для этой цели используют предпочтительно обычные в химии пептидов N-защитные группы, например защитные группы уретанового типа, бензилоксикарбонил (Z), трет-бутоксикарбонил (Boc), 9-флуоренилоксикарбонил (Fmoc), аллилоксикарбонил (Alloc), или типа амида кислоты, в особенности формил, ацетил или трифторацетил, а также алкильного типа, например бензил.

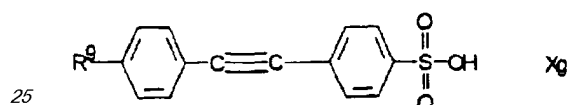
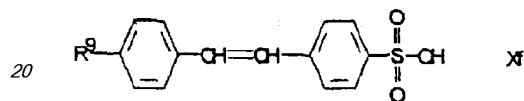
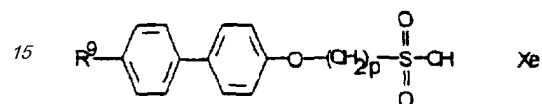
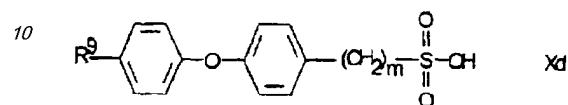
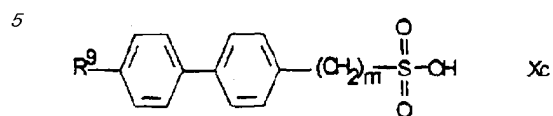
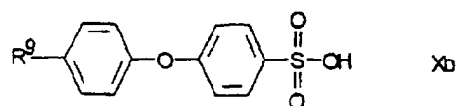
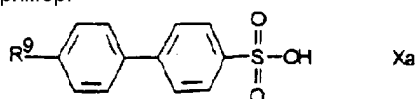
В качестве соединений формулы (III), в которых R^2 означает атом водорода и R^3 представляет собой характерный остаток аминокислоты, предпочтительно используют характерные остатки следующих, встречающихся в природе α -аминокислот, как глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, фенилаланин, тирозин, триптофан, серин, треонин, цистеин, метионин, аспарагин, глутамин, лизин,

гистидин, аргинин, глутаминовая кислота и аспарагиновая кислота. В качестве соединений формулы (III), в которых R^2 означает атом водорода и R^3 представляет собой характерный остаток аминокислоты, предпочтительно используют характерные остатки, например, следующих, не встречающихся в природе, аминокислот, как 2-аминоадипиновая кислота, 2-аминомасляная кислота, 2,4-диаминомасляная кислота, 2-аминоизомасляная кислота, 2,3-диаминопропионовая кислота, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоновая кислота, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота, 2-аминопимелиновая кислота, фенилглицин, 3-(2-тиенил)аланин, 3-(3-тиенил)аланин, 2-(2-тиенил)глицин, 2-аминогептановая кислота, пипеколиновая кислота, гидроксизин, саркозин, N-метилизолейцин, 6-N-метиллизин, N-метилвалин, норвалин, норлейцин, орнитин, аллоизолейцин, аллотреонин, 4-гидроксипролин, 3-гидроксипролин, аллогидроксизин, 3-(2-нафтил)аланин, 3-(1-нафтилаланин), гомофенилаланин, гомоцистеин, гомоцистеиновая кислота, гомотриптофан, цистеиновая кислота, 3-(2-пиридил)аланин, 3-(3-пиридил)аланин, 3-(4-пиридил)аланин, цитруллин, фосфинотрицин, 4-фторфенилаланин, 3-фторфенилаланин, 2-фторфенилаланин, 4-хлорфенилаланин, 4-нитрофенилаланин, 4-аминофенилаланин, циклогексилаланин, 5-фтортриптофан, 5-метокситриптофан, метионинсульфон, метионинсульфоксид или возможно замещенный $NH_2-NH-CONH_2$. В случае встречающихся в природе, однако, также не встречающихся в природе аминокислот, которые содержат в боковой цепи R^3 функциональную группу, как аминогруппа, гидроксил, карбоксил, меркаптогруппа, гуанидил, имидазолил или индолил, эта группа также может быть защищена.

В случае имидазольного остатка в R^3 , например, используемое для образования сульфонида производное сульфокислоты формулы (IV) служит в качестве защитной группы имидазольного азота, которую можно снова отщеплять в особенности в присутствии оснований, как раствор гидроксида натрия.

Для получения соединений формулы (I), в которых R^2 и R^3 вместе образуют цикл частичной структуры (II), в качестве исходных веществ формулы (III) используют, например, 2-метилпропилфосфоновую кислоту, пиперидин-2-фосфоновую кислоту, пиперазин-2-фосфоновую кислоту или гексагидропиридазин-3-фосфоновую кислоту, причем в особенности атом азота в положении 4 пиперазин-2-фосфоновой кислоты может быть замещен защитной группой Z, например бензилоксикарбонил или трет-бутилоксикарбонил, как описано в варианте способа в), или остатком R^7 .

В качестве исходных продуктов для получения производных сульфокислот формулы (IV) предпочтительно служат сульфокислоты или их соли формулы (X), например:



причем R^9 означает указанный в пп. 2.1-2.15 остаток.

Для получения арилсульфокислот формул (Xa) и (Xb) предпочтительно используют описанные Губен-Вейлом "Методы органической химии", т. 9, с. 450-546, способы сульфирования с помощью концентрированной серной кислоты, в случае необходимости, в присутствии катализатора, триоксида серы и его продуктов присоединения или галогенсульфокислот, как хлорсульфокислота. Особенно в случае дифенилового эфира формулы (Xb) оказывается пригодным использование концентрированной серной кислоты и уксусного ангидрида в качестве растворителя (см. C.M. Suter, J. Am. Chem. Soc., 53, 1114 (1931)), или взаимодействие с избыточным количеством хлорсульфокислоты (J.P. Bassin, R. Cremlin и F. Swinbourne, Phosphorus, Sulfur and Silicon, 72, 157 (1992)). Сульфокислоты согласно формуле (Xc), (Xd) или (Xe) можно получать само по себе известным способом, в случае которого соответствующий арилалкилгалогенид вводят во взаимодействие с сульфитами, как сульфит натрия или сульфит аммония, в водном или водно-спиртовом растворе, причем взаимодействие может ускоряться в присутствии тетраоргано-аммониевых солей, как тетрабутиламмонийхлорид.

В качестве производных сульфокислот согласно формуле (IV) в особенности находят применение хлорангидриды сульфокислот. Для их получения соответствующие сульфокислоты, также в форме их солей, как натриевые, аммониевые или пиридиновые соли, известным образом вводят во взаимодействие с пентахлоридом фосфора или тионилхлоридом, без растворителя или в присутствии растворителя, как окситрихлорид фосфора, или инертного растворителя, как дихлорметан, циклогексан или хлороформ, в общем, при температурах реакции от 20°C вплоть до температуры кипения используемой реакционной среды.

Взаимодействие производных сульфокислот формулы (IV) с

аминофосфоновыми кислотами формул (III), (V) или (VII), согласно вариантам способа а), б) или в), предпочтительно протекает по типу реакции Шоттен-Баумана. В качестве основания для этой цели особенно пригодны гидроксиды щелочных металлов, как гидроксид натрия, однако, также ацетаты, гидрокарбонаты, карбонаты щелочных металлов и амины. Взаимодействие происходит в воде и/или в смешивающемся или не смешивающемся с водой растворителе, как тетрагидрофуран (ТГФ), ацетон, диоксан или ацетонитрил, причем температуру реакции поддерживают, в общем, в диапазоне от -10°C до 50°C. В случае проведения реакции в безводной среде используют прежде всего тетрагидрофуран или дихлорметан, ацетонитрил или диоксан в присутствии основания, как триэтиламин, N-метилморфолин, N-этил- или диизопропилэтиламин, возможно в присутствии N,N-диметиламинопиридина в качестве катализатора.

Согласно другим вариантам аминокарбоновые кислоты формулы (III), (IV) или (VII) сначала с помощью силилирующего средства, как бис-триметилсилилтрифторацетамид (BSTFA), можно переводить в их силилированную форму и ее затем вводить во взаимодействие с производными сульфокислот для получения соединений формулы (I).

Физиологически приемлемые соли способных к солеобразованию соединений формулы (I), включая их стереоизомерные формы, получают само по себе известным образом. Фосфоновые или фосфиновые кислоты с реагентами основного характера, как гидроксиды, карбонаты, гидрокарбонаты, алкоголяты, а также аммиак, или с органическими основаниями, как, например, триметил- или триэтиламин, этаноламин или триэтанолламин, или также с аминокислотами основного характера, как, например, лизин, орнитин или аргинин, образуют стабильные соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов или возможно замещенные аммониевые соли. Если соединения формулы (I) содержат основные группы, то с помощью сильных кислот можно получать также стабильные соли присоединения кислот. Для этого используют как неорганические, так и также органические кислоты, как соляная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, метансульфокислота, бензолсульфокислота, п-толуолсульфокислота, 4-бромбензолсульфокислота, циклогексиламидосульфокислота, трифторметилсульфокислота, уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота или трифторуксусная кислота.

Изобретение относится также к лекарственным средствам, отличающимся тем, что они содержат эффективное количество по крайней мере одного соединения формулы (I) и/или физиологически приемлемой соли соединения формулы (I) и/или, в случае необходимости, стереоизомерной формы соединения формулы (I), вместе с фармацевтически пригодным и физиологически приемлемым носителем,

добавкой и/или другими биологически активными и вспомогательными веществами.

На основании фармакологических свойств предлагаемые согласно изобретению соединения пригодны для профилактики и лечения всех таких заболеваний, к протеканию которых причастна сильная активность разрушающих матрицу ферментов, как металлопротеиназы или агреканы. К этим заболеваниям относятся дегенеративные заболевания суставов, как остеоартрозы, спондилозы, атрофия хряща после травмы сустава или продолжительной иммобилизации суставов после повреждений мениска или коленной чашечки или разрывов связок. Далее, к ним относятся также заболевания соединительной ткани, как коллагенозы, периодонтальные заболевания, нарушения заживления ран, и хронические заболевания двигательного аппарата, как воспалительные, иммунологически или метаболически обусловленные острые и хронические поражения кожи ревматического или подагрического происхождения, артропатии, миалгии и нарушения метаболизма костей. Далее, соединения формулы (I) пригодны для лечения изъязвления, атеросклероза и стенозов. Соединения формулы (I), далее, пригодны для лечения воспалений, раковых заболеваний, образования метастазов опухолей, касхексии, анорексии и септического шока. Предлагаемые согласно изобретению лекарственные средства вводят, в общем, перорально или парентерально. Также возможно ректальное или чрескожное введение.

Изобретение относится также к способу получения лекарственного средства, отличающемуся тем, что по крайней мере одно соединение формулы (I) вместе с фармацевтически пригодным и физиологически приемлемым носителем и, в случае необходимости, другими пригодными биологически активными веществами, добавками или вспомогательными веществами доводят до пригодной формы применения.

Пригодными твердыми или галеновыми формами композиций являются, например, гранулы, порошки, драже, таблетки, (микро)капсулы, суппозитории, сиропы, соки, суспензии, эмульсии, капли или растворы для инъекций, а также препараты с пролонгированным высвобождением биологически активного вещества, при получении которых используют обычные вспомогательные средства, как носители, порофоры, связующие, средства для покрытия, способствующие набуханию средства, придающие скользкость (таблеткам) вещества или смазки, вкусовые вещества, подслащивающие средства и агенты растворения. В качестве часто используемых вспомогательных веществ следует указать карбонат магния, диоксид титана, лактозу, маннит и другие сахара, тальк, молочный белок, желатину, крахмал, целлюлозу и ее производные, животные и растительные масла, как рыбий жир, подсолнечное масло, арахисовое масло или сезамол, полиэтиленгликоль и растворители, как, например, стерильная вода и одно- или многоатомные спирты, как глицерин.

Фармацевтические препараты предпочтительно получают и вводят в виде разовых доз, причем каждая разовая доза в

качестве активного компонента содержит определенное количество предлагаемого согласно изобретению соединения формулы (I). В случае твердых разовых доз, как таблетки, капсулы, драже или суппозитории, это количество может составлять вплоть до примерно 1000 мг, однако предпочтительно примерно от 50 до 300 мг, и в случае растворов для инъекций в форме ампул вплоть до примерно 300 мг, однако предпочтительно примерно от 10 до 100 мг.

Для лечения взрослых пациентов массой примерно 70 кг, в зависимости от эффективности соединения согласно формуле (I), показаны суточные дозы от примерно 20 мг до 1000 мг биологически активного вещества, предпочтительно примерно 100-500 мг. При известных условиях, однако, можно вводить также более высокие или более низкие суточные дозы. Суточную дозу можно вводить как путем одноразового приема в виде единичной разовой дозы или, однако, в виде нескольких меньших разовых доз, так и путем многократного приема разделенных доз в определенные интервалы времени.

¹H-ЯМР-спектры снимали на приборе 400 МГц фирмы Bruker или на приборе 200 МГц фирмы Varian, как правило, с тетраметилсиланом (TMS) в качестве внутреннего стандарта и при комнатной температуре (RT). Используемые растворители указаны в каждом случае. Целевые продукты, как правило, определяют с помощью методов масс-спектрометрии (масс-спектрометрия с ионизацией бомбардировкой быстрыми атомами (FAB), масс-спектрометрия с ионизацией электронным распылением (ESI)); в каждом случае указаны главные пики. Температурные данные указаны в градусах Цельсия, RT означает комнатную температуру (22°C-26°C). Используемые сокращения либо пояснены, либо соответствуют обычно принятым.

Пример 1

(R)-[1-(4'-Хлордифенил-4-сульфониламино)-2-метилпропил] фосфоновая кислота
250 мг (1,6 ммоль)
(R)-[1-(Амино-2-метилпропил)фосфоновой кислоты растворяют в 6 мл 1 М раствора NaOH и 6 мл тетрагидрофурана. Затем добавляют 560 мг (1,96 ммоль) 4-хлордифенил-4'-сульфонилхлорида и перемешивают при температуре 22°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют, подкисляют с помощью 2 М соляной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Образующаяся в качестве побочного продукта 4-хлордифенил-4'-сульфофосфокислота выпадает в осадок и ее отделяют. После высушивания и концентрирования этилацетатной фазы получают твердое вещество.

Выход: 136 мг (21%); молекулярная масса: 403,83;

¹H-ЯМР (в ДМСО-d₆ (гексадегтеродиметилсульфоксид)), δ (м.д.): 10,8 (уш. с, 2H); 7,91, 7,82, 7,76, 7,63, 7,56 (5 д, 9H); 3,06 (м, 1H); 1,98 (м, 1H); 0,87, 0,80 (дд, 6H);

масс-спектрометрия (ESI; M+Na⁺): 425,9.

Пример 2

Моноэтиловый эфир
(R,S)-[1-(4'-хлордифенил-4-сульфониламино)-1-фенилметил]фосфоновой кислоты

830 мг (3,85 ммоль) моноэтилового эфира (R,S)-(аминофенилметил)фосфоновой кислоты растворяют в 6 мл 2 М раствора NaOH и 10 мл тетрагидрофурана. Затем добавляют 1,44 г (5,01 ммоль) 4-хлордифенил-4'-сульфонилхлорида и перемешивают при температуре 22°C в течение ночи. Образовавшийся осадок отделяют и распределяют в горячей смеси воды с этилацетатом. После подкисления с помощью соляной кислоты до значения pH от 1 до 2 этилцетатную фазу отделяют и концентрируют. Получают твердое вещество. Выход: 610 мг (34%); молекулярная масса: 465;

¹H-ЯМР (в ДМСО-d₆) δ (м.д.): 8,66 (уш. с, 1H); 7,57 (м, 9H); 7,16 (м, 2H); 7,01 (м, 3H); 4,58 (дд, 1H); 3,85 (м, 2H); 1,11 (м, 3H); масс-спектрометрия (FAB; M⁺, M+Na⁺): 466,0; 488,0.

Пример 3

(R,S)-[(4'-Хлордифенил-4-сульфониламино)фенилметил]фосфоновая кислота
320 мг (0,69 ммоль) моноэтилового эфира, полученного в примере 2, растворяют в 6 мл дихлорметана и при температуре 0°C смешивают с 0,36 мл (2,75 ммоль) триметилсилилбромидом. После выдерживания в течение 4 ч при комнатной температуре реакционную смесь выпаривают досуха в ротационном испарителе и остающийся остаток обрабатывают водой. Твердые вещества отделяют и водную фазу подвергают сушке вымораживанием.

Выход: 257 мг (80%); молекулярная масса: 436,8 г/моль;

¹H-ЯМР (в ДМСО-d₆) δ (м.д.): 7,6 (м, 8H); 7,2 (м, 2H); 7,0 (м, 3H); 4,2 (м, 1H); масс-спектрометрия (ESI⁺): 436,0.

Пример 4

(R,S)-[1-(4'-Хлордифенил-4-сульфониламино)-2-(1H-индол-3-ил)этил]фосфоновая кислота

150 мг (0,274 ммоль) соответствующего сложного диэтилового эфира растворяют в 4 мл дихлорметана и при комнатной температуре смешивают с 0,11 мл (0,82 ммоль) триметилсилилбромидом. Спустя 3 ч реакционную смесь выпаривают досуха в ротационном испарителе, остающийся остаток обрабатывают диизопропиловым эфиром и твердое вещество отфильтровывают.

Выход: 42 мг (33%); молекулярная масса: 490,92;

¹H-ЯМР (в ДМСО-d₆) δ (м.д.): 10,4 (с, 2H); 7,9, 7,68, 7,55 (3 д, 5H); 7,3, 6,9 (2 м, 8H); 3,7 (м, 1H); 3,2-2,6 (2м, 4H); масс-спектрометрия (ESI⁺): 491,0.

Пример 5

(R,S)-[1-(4'-Хлордифенил-4-сульфониламино)этил]фосфоновая кислота

К 178 мг (1,4 ммоль) (R,S)-1-аминоэтилфосфоновой кислоты в 30 мл ацетонитрила в атмосфере азота добавляют 733 мг (2,8 ммоль) N,O-бис-триметилсилил-трифторацетамида и в течение 2 ч кипятят с обратным холодильником. После охлаждения до температуры 15°C добавляют 490 мг (1,7 ммоль) 4'-хлордифенил-4-сульфонилхлорида в 15 мл ацетонитрила. Перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре, концентрируют, смешивают с метанолом и снова концентрируют. Остаток

хроматографируют на силикагеле с помощью смеси дихлорметана с метанолом в соотношении 75:25 и 1% уксусной кислоты.

Выход: 60 мг (33%); молекулярная масса: 375,77;

^1H -ЯМР (в DMSO-d_6) δ (м.д.): 1,0-1,2 (м, 3H); 3,35-3,55 (м, 1H); 7,5 (д, 2H); 7,68 (д, 2H); 7,8 (д, 2H); 8,0 (д, 2H);

масс-спектрометрия (ESI $^-$): 374,1.

Пример 6

(R,S)-[1-(4'-Хлордифенил-4-сульфониламино)-3-метилбутил]фосфоновая кислота

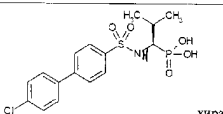
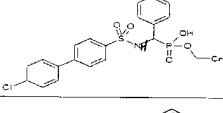
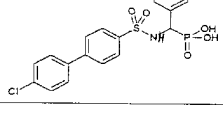
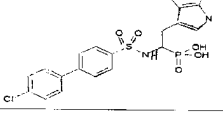
К 222 мг (1 ммоль) гидрохлорида (R,S)-1-амино-3-метилбутилфосфоновой кислоты в 30 мл ацетонитрила в атмосфере азота добавляют 516 мг (2 ммоль) N,O-бис-триметилсилил-трифторацетамида и в течение 2 ч кипятят с обратным холодильником. После охлаждения до температуры 15°C добавляют 345 мг (1,2 ммоль)

4'-хлордифенил-4-сульфонилхлорида в 15 мл ацетонитрила. Перемешивают в течение 3,5 ч при комнатной температуре, концентрируют, смешивают с метанолом и концентрируют. Остаток хроматографируют при использовании обращенной фазы C_{18} (RP18) с помощью смеси ацетонитрила с водой (содержащей 0,1% трифторуксусной кислоты) при градиенте ацетонитрила от 10% до 100%.

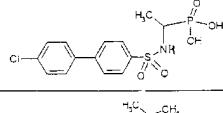
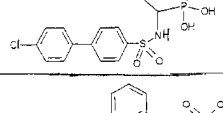
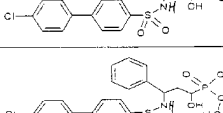
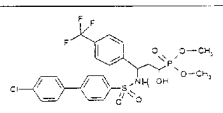
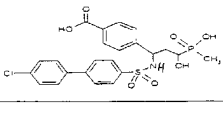
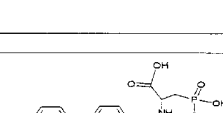
Выход: 75 мг (18%); молекулярная масса: 417,85;

масс-спектрометрия (ESI $^-$): 416,1.

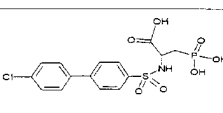
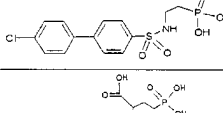
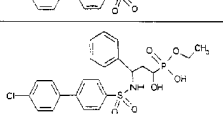
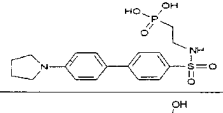
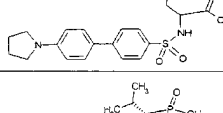
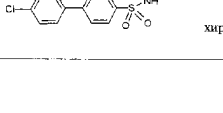
Указанные в нижеследующей таблице 1 соединения получают по методикам примеров 1-6.

Пр.	Структура	^1H -ЯМР	M^+ или M^-
1	 хиральн.	см. текст	см. текст
2		см. текст	см. текст
3		см. текст	см. текст
4		см. текст	см. текст

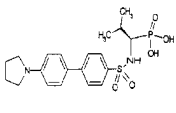
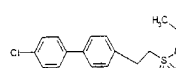
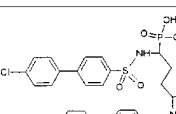
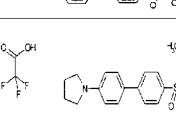
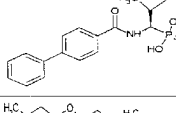
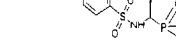
Продолжение таблицы 1

5		см. текст	см. текст
5		см. текст	см. текст
10		1,85-2,1 (м, 2H); 2,8-3,0 (м, 1H); 4,45-4,75 (м, 1H); 6,98-7,18 (м, 3H); 7,5-7,75 (м, 8H); 8,35 (м, 1H)	480,0(-)
15		1,8-2,0 (м, 2H); 3,1-3,3 (м, 1H); 3,4-3,7 (2 х д, 3H); 4,55-4,75 (м, 1H); 7,0-7,15 (м, 5H); 7,4-7,65 (м, 8H)	494,1(-)
20		1,8-2,1 (м, 2H); 3,05-3,25 (м, 1H); 3,5-3,7 (6H); 4,65 (м, 1H); 5,5-6,1 (уш., 1H); 7,3 (д, 2H); 7,35-7,7 (м, 10H); 8,4-8,7 (уш., 1H)	578,1(+)
20		1,07-1,32 (3H); 1,8-2,15 (м, 2H); 2,75-2,95 (м, 1H); 4,5-4,78 (м, 1H); 5,25-5,6 (уш., 1H); 7,2 (м, 2H); 7,42-7,72 (м, 10H);	522,1(-)

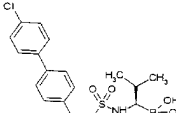
Продолжение таблицы 1

25		8,5(т, 1H)	
12		1,55-1,75 (м, 1H); 1,8-2,05 (м, 1H); 3,8-4,0 (м, 1H); 1,55 (д, 2H); 7,75 (д, 2H); 7,78-7,85 (м, 4H); 8,0-8,2 (уш., 1H)	418,1(-)
30		1,6-1,8 (м, 2H); 2,85-3,05 (м, 2H); 7,6 (д, 2H); 7,65-8,0 (м, 7H)	374,1(-)
14		1,4-2,1 (м, 4H); 3,95 (т, 1H); 7,5 (д, 2H); 7,69 (д, 2H); 7,83 (д, 2H); 7,92 (д, 2H)	433,9(+)
35		0,7-1,5 (м, 3H); 1,8-2,05 (м, 2H); 3,7-3,95 (м, 2H); 4,4-4,6 (м, 1H); 6,9-7,2 (м, 4H); 7,45-7,78 (м, 9H); 8,4 (д, 1H)	510,0(+)
40		1,55-2,1 (м, 6H); 2,8-3,05 (м, 2H); 3,2-3,4 (м, 4H); 6,65 (д, 2H); 7,5-7,9 (м, 6H)	411,1(+)
17		1,6-2,2 (м, 6H); 3,15-3,4 (м, 4H); 3,8-4,1 (м, 1H); 6,55 (д, 2H); 7,62 (д, 2H); 7,75 (с, 4H); 7,9-8,1 (уш., 1H)	455,1(+)
45		0,8 (д, 3H); 0,9 (д, 3H); 1,85-2,1 (м, 2H); 3,3-3,5 (м, 1H); 7,55 (д, 2H); 7,6-7,7 (м, 1H); 7,8 (д, 2H); 7,82 (д, 2H); 7,9 (д, 2H)	404,1(+)

Продолжение таблицы 1

19		хиральн.	0,8 (д, 3H); 0,9 (д, 3H); 1,85-2,1 (м, 5H); 3,2-3,35 (м, 4H); 3,36-3,5 (м, 1H); 6,62 (д, 2H); 7,5 (дд, 1H); 7,6 (д, 2H); 7,7 (д, 2H); 7,82 (д, 2H)	437,2(-)
20			1,28 (д, 1,5H); 1,35 (д, 1,5H); 2,9-3,6 (м, 6H); 7,25-7,8 (м, 8H)	402,1(-)
21			—	710,9(-)
22			0,88 (д, 1,5H); 0,95 (д, 1,5H); 1,9-2,1 (м, 4H); 3,3-3,4 (м, 5H); 6,63 (д, 2H); 7,55-7,9 (м, 7H)	409,2(-)
23			0,95, 1,05 (д, 6H); 2,07-2,32 (м, 1H); 7,35-7,59 (м, 3H); 7,67-7,82 (м, 4H); 8,0 (с, 2H)	332,1(-)
24		хиральн.	—	364,2(-)

Продолжение таблицы 1

25		хиральн.	0,98 (д, 3H); 2,0-2,15 (м, 1H); 2,0-2,15 (м, 1H); 2,9-3,05 (м, 1H); 3,1-3,2 (м, 1H); 3,25-3,5 (м, 3H); 7,2 (дд, 1H); 7,4 (д, 2H); 7,5 (д, 2H); 7,6 (д, 2H); 7,7 (д, 2H)	432,1(+)
----	---	----------	---	----------

Фармакологические примеры

Получение и определение ферментной активности каталитического домена человеческого стромализина и нейтрофильной коллагеназы

Оба фермента - стромализин (MMP-3) и нейтрофильная коллагеназа (MMP-8) - получают согласно Ye и др. (Biochemistry, 31, 11231-11235 (1992)). Для определения ферментной активности или действия ингибитора фермента 70 мкл буферного раствора и 10 мкл раствора фермента вместе с 10 мкл 10%-ного (объем/объем) водного раствора диметилсульфоксида, который, в случае необходимости, содержит ингибитор фермента, инкубируют в течение 15 мин. После добавления 10 мкл 10%-ного (объем/объем) водного раствора диметилсульфоксида, содержащего 1 ммоль/л субстрата, за реакцией фермента следят с помощью флуоресцентной спектроскопии (328 нм (ex)/393 (em)).

Ферментную активность представляют в виде увеличения коэффициента экстинкции в минуту. Указанные в таблице 2 значения ИК₅₀ определяют как такие концентрации ингибитора, которые, соответственно, приводят к 50%-ному ингибированию фермента.

Буферный раствор содержит 0,05% Brij (Sigma, Deisenhofen, Германия), а также 0,1 моль/л Трис/HCl, 0,1 моль/л NaCl, 0,01 моль/л CaCl₂ и 0,1 моль/л пиперазин-N,N'-бис[2-этансульфокислоты] (pH 6,5).

Раствор фермента содержит 5 мкг/мл одного из полученных согласно Ye и др.

доменов фермента. Раствор субстрата содержит 1 ммоль/л флуорогенного субстрата

(7-метоксикумарин-4-ил)ацетил-Pro-Leu-Gly-Leu-3-(2',4'-динитрофенил)-L-2,3-диамино-пропионил-Ala-Arg-NH₂ (Bachem, Гейдельберг, Германия).

Таблица 2

Пример, №	Стромализин, ИК ₅₀ (моль)	Нейтрофильная коллагеназа, ИК ₅₀ (моль)
1	6·10 ⁻⁹	1·10 ⁻⁹
2	5·10 ⁻⁶	2·10 ⁻⁷
3	1·10 ⁻⁷	7·10 ⁻⁹
4	5·10 ⁻⁷	6·10 ⁻⁸
5	1·10 ⁻⁷	5·10 ⁻⁹
6	3·10 ⁻⁶	3·10 ⁻⁹
18	10·10 ⁻⁶	1·10 ⁻⁶
19	5·10 ⁻⁹	2·10 ⁻⁹
20	8·10 ⁻⁹	2·10 ⁻⁹
22	2·10 ⁻⁸	2·10 ⁻⁸
24	4·10 ⁻⁷	3·10 ⁻⁸
25	3·10 ⁻⁹	2·10 ⁻⁹

Получение и определение ферментной активности каталитического домена агреканазы при использовании клеток хондросаркомы крыс

Для генерирования до сих пор еще неидентифицированной активности

"агреканазы" использовали клетки хондросаркомы крыс (RCS) (Lark and al., J. Biol. Chem., 270, 2550-2556 (1995)). Осуществляли посев этих клеток на 96-луночные планшеты для клеточных культур, предварительно покрытые поли-L-лизином (80000 клеток на лунку).

После стимуляции RCS-клеток с помощью 0,67 мкмоль ретиновой кислоты и времени инкубации 47 ч при температуре 37°C и 5% CO₂ эти клетки генерируют активность "агреканазы". Соединение (1) в качестве тестируемого вещества после этого предварительно инкубировали в течение 1 ч в содержащем "агреканазу" супернатанте клеточной культуры до введения в супернатант клеточной культуры RCS-клеток

5 мкг эукариотного rAggI_{mut} для обнаружения расщепляющей активности "агреканазы" (Büttner and al., Biochem. J., 333, 159-165 (1998); и Hughes and al., J. Biol. Chem., 272, 20269-20274 (1997)). После инкубации в течение 4 ч супернатант клеточной культуры отбирали и определяли генерированные активностью "агреканазы" продукты расщепления rAggI_{mut}-слитых белков с помощью гель-электрофореза на полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия и путем вестерн-блоттинг-анализов с помощью моноклонального антитела BC-3 (Hughes and al., Biochem. J., 305, 799-804 (1995)). Действие соединения (1) проявилось в уменьшении реакционноспособных в отношении BC-3 продуктов расщепления.

Чем меньше определено расщепленного rAggI_{mut}, тем эффективнее тестируемое соединение формулы (I).

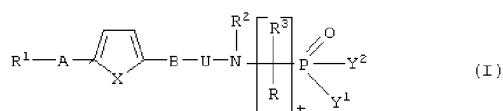
Указанные в таблице 3 значения ИК₅₀ определяют как ингибирующие концентрации, которые, соответственно, приводят к 50%-ному ингибированию фермента агреканазы.

Таблица 3

Пример, №	Аггрегатаза, ИК ₅₀
1	0,6 мкмоль
2	79 мкмоль
3	22 мкмоль
4	12 мкмоль
5	25 мкмоль
6	2,4 мкмоль
8	1,5 мкмоль
10	2,1 мкмоль
12	50 мкмоль
13	50 мкмоль
14	55 мкмоль
15	67 мкмоль
16	28 мкмоль
17	69 мкмоль
18	60 мкмоль
20	4,7 мкмоль
21	0,52 мкмоль
22	8,3 мкмоль

Формула изобретения:

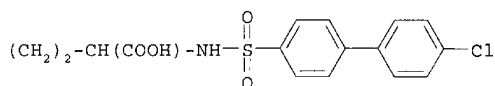
1. Производные фосфиновых и фосфиновых кислот формулы (I)



где R¹ означает фенил, который может быть замещен галогеном или пирролидином, или -O-(C₁-C₆)-алкил;

R² означает атом водорода;

R и R³ являются одинаковыми или разными и означают атом водорода, линейный или разветвленный алкил, который может быть замещен индолилом, фенил, который может быть замещен группами CF₃ или COOH, группу COOH или



t означает целое число 1, 2, 3, 4;

A означает ковалентную связь;

X означает группу -CH=CH-;

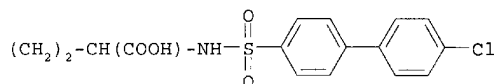
B означает группу -(CH₂)_o-, где o

означает 0, 1, 2 или 3;

U означает -SO₂- или -CO-;

Y¹ и Y² являются одинаковыми или разными и независимо друг от друга означают -OH, -(C₁-C₄)-алкил, который может быть линейным или разветвленным, или -O-(C₁-C₄)-алкил, который может быть линейным или разветвленным, и/или их стереоизомерные формы и/или физиологически приемлемые соли.

2. Соединение формулы (I) по п.1, отличающееся тем, что R¹ означает фенил, который может быть замещен галогеном или пирролидином, или -O-(C₁-C₆)-алкил, R² означает атом водорода, R означает атом водорода R³ означает атом водорода, линейный или разветвленный (C₁-C₆)-алкил, который может быть замещен индолилом, фенил, который может быть замещен группами CF₃ или COOH, группу COOH или



t означает целое число 1, 2, 3 или 4;

U означает -SO₂-;

Y¹ означает -OH;

Y² означает -OH, -(C₁-C₄)-алкил, который может быть линейным или разветвленным, или -O-(C₁-C₄)-алкил, который может быть линейным или разветвленным;

A означает ковалентную связь;

B означает -(C₁-C₄)-алкил;

X означает -CH=CH-.

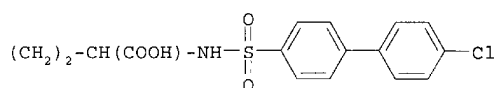
3. Соединение формулы (I) по п.1 или 2, отличающееся тем, что

R¹ означает фенил, который однократно замещен галогеном;

R² означает атом водорода;

R означает атом водорода;

R³ означает атом водорода, линейный или разветвленный (C₁-C₄)-алкил, фенил, который может быть замещен группами CF₃ или COOH, группу



t означает целое число 1, 2, 3 или 4;

U означает -SO₂-;

Y¹ и Y² означают -OH или -O-CH₃;

A означает ковалентную связь;

B означает -(CH₂)_o-, где o означает 1, 2 или 3;

X означает -CH=CH-.

4. Соединение формулы (I) по п.1, представляющее собой

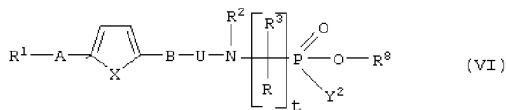
(R)-[1-(4'-хлор-дифенил-4-сульфониламино)-2-метилпропил]-фосфоновую кислоту;

диметиловый эфир [3-(4'-хлор-дифенил-4-сульфониламино)-1-гидрокси-3-(4-трифторметил-фенил)пропил] фосфоновой кислоты;

[1-(4'-хлор-дифенил-4-сульфониламино)-3-метил-бутил]фосфоновую кислоту или моноэтиловый эфир

(R,S)-[1-(4'-хлор-дифенил-4-сульфониламино)-1-фенилметил]фосфоновой кислоты.

5. Соединение формулы (VI)

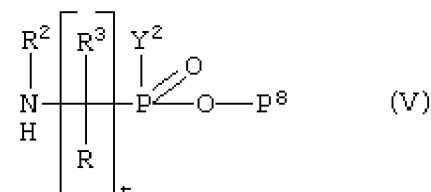


где R¹, A, X, B, U, Y², t, R² и R³ имеют значения, указанные для соединения формулы (I) по п.1;

R⁸ означает водород или (C₁-C₆)-алкил,

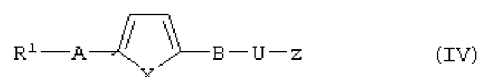
и/или его стереоизомерные формы и/или физиологически приемлемые соли.

6. Способ получения соединения формулы (I) по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что эфир аминокислоты или фосфоновой кислоты формулы (V)

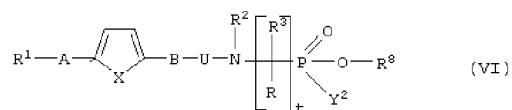


где R^2 , R^3 , t , Y^2 и R^8 имеют указанные в п.5 значения,

вводят во взаимодействие с производным сульфокислоты или карбонильным производным формулы (IV)



для получения соединения формулы (VI)



и соединение формулы (VI) путем отщепления остатка R^8 ,

предпочтительно в присутствии основания или кислоты, превращают в соединение формулы (I), при необходимости полученное соединение формулы (I), которое из-за своей химической структуры находится в энантиомерных формах, путем солеобразования с энантиомерно чистыми кислотами или основаниями, путем хроматографии на хиральных неподвижных фазах или путем дериватизации с помощью хиральных энантиомерно чистых соединений, таких, как аминокислоты, последующего

разделения полученных диастереомеров и отщепления хиральных вспомогательных групп, разделяют на чистые энантиомеры или полученное соединение формулы (I) либо выделяют в свободной форме, либо, в случае наличия кислотных или основных групп, превращают в физиологически приемлемые соли.

7. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении металлопротеиназы и содержащая эффективное количество по крайней мере одного соединения формулы (I) по любому из пп.1-5 вместе с фармацевтически пригодным и физиологически приемлемым носителем или добавкой.

Приоритет по пунктам:

16.07.1998 по всем признакам формулы изобретения;

12.05.1999 - по признакам R и R^3 означают $(CH_2)_2-CH(COOH)-NH-SO_2-C_6H_4-C_6H_4-Cl(n)$, и соединениям "диметиловый эфир [3-(4'-хлор-дифенил-4-сульфониламино)-1-гидрокси-3-(4-трифторметил-фенил)пропил] фосфоновой кислоты и [1-(4'-хлор-дифенил-4-сульфониламино)-3-метил-бутил]фосфоновая кислота".

RU 2 222 476 2 C 2

RU 2 222 476 2 C 2