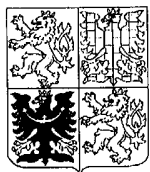


PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 02.06.1999

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 30.07.1998

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/095006

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 11.07.2001

(Věstník č. 7/2001)

(86) PCT číslo: PCT/US99/12273

(87) PCT číslo zveřejnění: WO00/06561

(21) Číslo dokumentu:

2001 -302

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 307/91	A 61 K 31/403
C 07 D 405/12	A 61 K 31/18
C 07 D 333/76	A 61 P 25/00
C 07 D 307/93	A 61 P 9/00
C 07 D 209/88	A 61 P 29/00
C 07 C 311/19	
A 61 K 31/343	
A 61 K 31/381	

(71) Přihlašovatel:

WARNER-LAMBERT COMPANY, Morris Plain, NJ,
US;

(72) Původce:

O'Brien Patrick Michael, Stockbridge, MI, US;
Picard Joseph Armand, Canton, MI, US;
Sliskovic Drago Robert, Saline, MI, US;

(74) Zástupce:

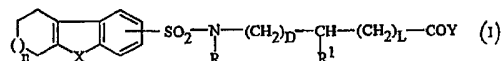
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Tricyklické sulfonamidy a jejich deriváty jako
inhibitory matricových metaloproteináz**

(57) Anotace:

Řešení se týká tricyklických sulfonamidových sloučenin obecného vzorce I, kde obecné symboly mají specifické významy, a jejich derivátů a způsobů jejich přípravy a farmaceutické prostředky, které je obsahují, které jsou užitečné jako inhibitory matricových metaloproteináz, zejména gelatinázy A, kolagenázy-3 a stromelysinu-1 a pro léčbu násobné sklerózy, protržení aterosklerotických plátů, aneurismu aorty, poškození srdce, rozšíření levé komory, restenózy, periodontálních poruch, korneální ulcerace, léčbě popálenin, dekubitálních vředů, hojení ran, rakoviny, zánětu, bolesti, artritidy, osteoporózy, renálních chorob a ostatních autoimunních nebo zánětlivých chorob závislých na invazi tkání leukocyty nebo jinými aktivními migračními buňkami, akutních a chronických neurodegenerativních chorob, jako mrtvice, trauma hlavy, poranění míchy, Alzheimerovy choroby, amyotropní laterální sklerózy, cerebrální amyloidní angiopatie, AIDS, Parkinsonovy choroby, Huntingtonovy choroby, prionové choroby, myasthenia gravis a Duchennovy muskulární dystrofie.



Tricyklické sulfonamidy a jejich deriváty jako inhibitory matricových metaloproteináz

Oblast techniky

Vynález se týká nových tricyklických sulfonamidů a jejich derivátů, které se používají jako inhibitory matricových metaloproteináz.

Dosavadní stav techniky

Předkládaný vynález se týká nových tricyklických sulfonamidových sloučenin a jejich derivátů, které jsou užitečné jako farmaceutická činidla, způsobu jejich přípravy, farmaceutických prostředků které obsahují tyto sloučeniny a farmaceutický nosič a farmaceutických metod léčení. Nové sloučeniny podle vynálezu jsou inhibitory matricových metaloproteináz, například gelatinázy A (MMP-2), kolagenázy-3 (MMP-13) a stromelysinu-1 (MMP-3). Zejména jsou nové sloučeniny podle vynálezu užitečné při léčbě protržení aterosklerotických plátů, aneurismu aorty, poškození srdce, rozšíření levé komory, restenózy, periodontálních poruch, korneální ulcerace, léčbě popálenin, dekubitálních vředů, hojení ran, rakoviny, zánětu, bolesti, artritidy, osteoporózy, násobné sklerózy, renálních chorob a ostatních autoimunních nebo zánětlivých chorob závislých na tkáňové invazi leukocytů nebo jiných aktivních migračních buněk. Dále jsou sloučeniny podle vynálezu užitečné při léčbě akutních a chronických neurodegenerativních chorob, jako je mrtvice, trauma hlavy, poranění míchy, Alzheimerova choroba, amyotropní laterální skleróza, cerebrální amyloidní angiopatie, AIDS, Parkinsonova choroba, peronové choroby, Huntingtonova choroba, myasthenia gravis a Duchennovy muskulární dystrofie.

Gelatináza A a stromelysin-1 jsou členy rodiny matricové metaloproteinázy (MMP) (Woessner J.F., FASEB J., 1991; 5: 2145-2154). Další členy zahrnují fibroblastovou kolagenázu, neutrofilní kolagenázu, gelatinázu B (92 kDa gelatináza), stromelysin-2, stromelysin-3, matrilysin, kolagenázu 3 (Freije J.M., Diez-Itza I., Balbin M., Sanchez L.M., Blasco R., Tolivia J., a Lopez-Otin C., J. Biol. Chem., 1994; 269: 16766-16773) a nově objevené matricové metaloproteinázy spojené s membránou (Sato H., Takino T., Okada Y., Cao J., Shinagawa A., Yamamoto E., a Seiki M, Nature, 1994; 370: 61-65).

Katalytický zinek v matricových metaloproteinázách je fokálním bodem pro návrh inhibitoru. Modifikace substrátů zavedením chelatačních skupin generuje silné inhibitory, jako jsou peptidové hydroxymáty a peptidy obsahující thiol. Peptidové hydroxamáty a přírodní endogenní inhibitory MMP (TIMP) se s úspěchem používají při léčbě rakoviny a zánětu u zvířecích modelů.

Schopnost matricových metaloproteináz degradovat různé složky pojivových tkání je činí potenciálními prostředky pro regulaci patologických procesů. Například přerušení aterosklerotického plátu je nejobvyklejší příčinou vyvolání koronární trombózy. Destabilizace a degradace extracelulární matrice obklopující tyto pláty s MMP byla navržena jako příčina praskání plátu. Ramena a oblasti akumulace pěnových buněk v lidských aterosklerotických plátech ukazuje na lokální zvýšení exprese gelatinázy B, stromelysinu-1 a interstitiální kolagenázy. In situ zymografie této tkáně odhaluje zvýšenou gelatinolytickou a kaseinolytickou aktivitu (Galis Z.S., Sukhova G.K., Lark M.W. a Libby P., „Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques,“ J. Clin. Invest., 1994; 94: 2494-2503). Dále, vysoké úrovně signálu stromelysinové RNA byly nalezeny v individuálních buňkách v aterosklerotických plátech odstraněných při transplantaci srdce u pacientů (Henney A.M., Wakeley P.R., Davies M.J., Foster K., Hembry R., Murphy G., a Humphries S., „Localization of stromelysin gene expression in atherosclerotic plaques by in situ hybridization,“ Proc. Nat'l. Acad. Sci., 1991; 88: 8154-8158).

Inhibitory matricových metaloproteináz budou užitečné při léčbě degenerativní aortové nemoci spojené se zeslabením střední aortové stěny. Zvýšené úrovně proteolytické aktivity MMP byly identifikovány u pacientů s aneurismem aorty a stenózou aorty (Vine N. a Powell J.T., „Metalloproteinases in degradative aortic diseases,“ Clin. Sci., 1991; 81: 233-239).

Selhání srdce se zvyšuje z řady různých etiologií, ale obecná charakteristika spočívá v rozšíření srdce, které bylo identifikováno jako nezávislý rizikový faktor pro mortalitu (Lee T.H., Hamilton M.A., Stevenson L.W., Moriguchi J.D., Fonarow G.C., Child J.S., Laks H. a Walden J.A., „Impact of left ventricular size on the survival in advanced heart failure,“ Am. J. Cardiol., 1993; 72: 672-676). Toto remodelování selhání srdce zahrnuje zhroucení extracelulární matrice. Matricové metaloproteinázy jsou zvýšeny u pacientů jak s idiopatickým, tak ischemickým selháním srdce (Reddy

H.K., Tyagi S.C., Tjaha I.E., Voelker D.J., Campbell S.E., a Weber K.T., „Activated myocardial collagenase in idiopathic dilated cardiomyopathy,“ Clin. Res., 1993; 41: 660A; Tyagi S.C., Reddy H.K., Voelker D., Tjara I.E., a Weber K.T., „Myocardial collagenase in failing human heart,“ Clin. Res., 1993; 41, 681A). Selhání srdce u zvířecích modelů ukazuje, že indukce gelatinázy je důležitá v rozšíření srdce (Armstrong P.W., Moe G.W., Howard R.J., Grima E.A., a Cruz T.F., Structural remodeling in heart failure: gelatinase induction,“ Can. J. Cardiol., 1994; 10: 214-220) a rozšíření srdce předchází značnému deficitu v srdeční funkci (Sabbah H.N., Kono T., Stein P.D., Mancini G.B., a Goldstein S., „Left ventricular shape changes during the course of evolving heart failure,“ Am. J. Physiol., 1992; 263: H266-270).

Neointimální proliferace, vedoucí k restenóze se často rozvíjí po koronární angioplastice. Migrace buněk vaskulárních hladkých svalů (VSMC) z prostředí obalu do neointimy je klíčovou příčinou ve vývoji a rozvoji řady vaskulárních nemocí a je velmi pravděpodobně důsledkem mechanického poranění krevních cév (Bendeck M.P., Zempo N., Clowes A.W., Galardy R.E., a Reidy M., „Smooth muscle cell migration and matrix metalloproteinase expression after arterial injury in the rat,“ Circulation Research, 1994; 75: 539-545). Zymografické analýzy indikují, že gelatináza A je základní MMP exprimovaná a vylučovaná těmito buňkami. Dále, antisera, která jsou schopná selektivně neutralizovat aktivitu gelatinázy A také inhibují VSMC migraci přes základní membránovou bariéru. Po poranění cévy se aktivita gelatinázy A zvýší více než 20 násobně jak VSMC prodělává přechod z nehybného stavu do proliferačního, pohybového fenotypu (Pauly R.R., Passaniti A., Bilato C., Monticone R., Cheng L., Papadopoulos N., Gluzband Y.A., Smith L., Weinstein C., Lakatta E. a Crow M.T., „Migration of cultured vascular smooth muscle cells through a basement membrane barrier requires type IV collagenase activity and is inhibited by cellular differentiation,“ (Circulation Research, 1994; 75: 41-54).

Aktivita kolagenázy a stromelysinu byly demonstrovány ve fibroblastech izolovaných ze zanícené dásně (Uitto V.J., Applegren R. a Robinson P.J., „Collagenase and neutral metalloproteinase activity in extracts from inflamed human gingiva,“ J. Periodontal Res., 1981; 16: 417-424), a úrovně enzymů byly v souladu s vážností choroby (Overall C.M., Wiebkin O.W., a Thonard J.C., „Demonstrations of tissue collagenase activity in vivo and its relationship to inflammation severity in human gingiva,“ J. Periodontal Res., 1987; 22: 81-88). Proteolytická degradace

extracelulární matrice byla pozorována v korneální ulceraci po popálení alkáliemi (Brown S.I., Weller C.A., a Wasserman H.E., „Collagenolytic activity of alkali burned corneas," Arch. Ophthalmol., 1969; 81: 370-373). Peptidy obsahující thiol inhibují kolagenázu izolovanou z rohovky popálené alkálií u králíků (Burns F.R., Stack M.S., Gray R.D., a Paterson C.A. Invest. Ophthalmol., 1989; 30: 1569-1575).

Stromelysin je produkován bazálními keratinocyty v řadě chronických vředů (Saarialho-Kere U.K., Ulpu K., Pentland A.P., Birkedal-Hansen H., Parks W.O., a Welgus H.G., „Distinct Populations of Basal Keratinocytes Express Stromelysin-1 and Stromelysin-2 in Chronic Wounds," J. Clin. Invest., 1994; 94: 79-88).

Stromelysin-1 mRNA a protein byly stanoveny v bazálních keratinocytech, sousedících s, ale vzdálené od konce poranění, což pravděpodobně představuje místa proliferační pokožky. Stromelysin-1 tak může zabraňovat hojení pokožky.

Davies a kol., (Cancer Res., 1993; 53: 2087-2091) uvádí, že peptidový hydroxymát, BB-94, sníží potíže způsobené nádorem a prodlouží přežití myší, majících xenoimplantáty lidského karcinomu vaječníku. Peptidy zachovalé MMP propeptidové sekvence jsou slabými inhibitory gelatinázy A a inhibují invazi lidských nádorů přes vrstvu rekonstituované základní membrány (Melchiori A., Albili A., Ray J.M., a Stetler-Stevenson W.G., Cancer Res., 1992; 52: 2353-2356). Přírodní tkáňový inhibitor metaloproteinázy-2 (TIMP-2) také vykazuje blokování invaze nádorových buněk v in vitro modelech (DeClerck Y.A., Perez N., Shimada H., Boone T.C., Langley K.E., a Taylor S.M., Cancer Res., 1992; 52: 701-708). Studie lidských rakovin ukazují, že gelatináza A je aktivována na povrchu invazní nádorové buňky (Strongin A.Y., Marmer B.L., Grant G.A., a Golberg G.I., J. Biol. Chem., 1993; 268: 14033-14039) a zůstává zde během interakce s receptorem podobnou molekulou (Monsky W.L., Kelly T., Lin C.Y., Yeh Y., Stetler-Stevenson W.G., Mueller S.C. a Chen W.T., Cancer Res. 1993; 53: 3159-3164).

Inhibitory MMP vykazují aktivitu v modelech nádorové angiogeneze (Taraboletti G., Garofalo A., Belotti D., Drudis T., Borsotti P., Scanziani E., Brown P.D. a Giavazzi R., Journal of the National Cancer Institute, 1995; 87: 293 a Benelli R., Adatia R., Ensoli B., Stetler-Stvenson W.G., Santi L., a Albini A., Oncology Research, 1994; 6: 251-257).

Někteří badatelé demonstrovali konzistentní zvýšení stromelysinu a kolagenázy v synoviálních tekutinách z osteo- a revmatické artritidy u pacientů ve



srovnání s kontrolami (Walakovits L.A., Moore V.L., Bhardwaj N., Gallick G.S., a Lark M.V., „Detection of stromelysin and collagenase in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and post-traumatic knee injury,” *Arthritis Rheum.*, 1992; 35-42; Zafarullah M., Pelletier J.P., Cloutier J.M., a Marcel-Pelletier J., „Elevated metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase mRNA in human osteoarthritic synovia,” *J. Rheumatol.*, 1993; 20: 693-697). TIMP-1 a TIMP-2 zabraňuje tvorbě kolagenových fragmentů, nikoliv však proteoglykanových fragmentů, jak v hovězích nazálních, tak vepřových artikulárních chrupavkových modelech pro artritidu, zatímco syntetický peptidový hydroxamát může zabránit tvorbě obou fragmentů (Andrews H.J., Plumptre T.A., Harper G.P., a Cawston T.E., *Agents Actions*, 1992; 37: 147-154; Ellis A.J., Curry V.A., Powell E.K., a Cawston T.E., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994; 201: 94-101).

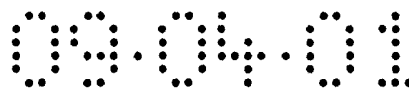
Gijbels a kol., (*J. Clin. Invest.*, 1994; 94: 2177-2182) nedávno popsali peptidový hydroxamát, GM 6001, který potlačuje vývoj nebo opětný návrat klinické exprese experimentální autoimunní encephalomyelitidy (EAE) způsobem, který je závislý na dávce a navrhli použití inhibitorů MMP při léčbě autoimunních zánětlivých chorob, jako je násobná skleróza.

Nedávné studie, které provedl Madri objasňují úlohu gelatinázy A v extravazaci T-buněk z krevního řečiště během zánětu (Ramanic A.M., a Madri J.A., „The Induction of 72 kDa Gelatinase in T Cells upon Adhesion to Endothelial Cells is VCAM-1 Dependent,” *J. Cell Biology*, 1994; 125: 1165-1178). Tato transmigrace přes endoteliální buněčnou vrstvu koordinovanou s indukcí gelatinázy A a je zprostředkována vazbou na vaskulární buněčnou adhezní molekulu-1 (VCAM-1). Jakmile je bariéra ohrožena, v CNS se vytváří otok a zánět. Je známo, že migrace leukocytů přes bariéru krev-mozek je spojena se zánětovou odezvou v EAE. Inhibice metaloproteinázy gelatinázy A by mohla blokovat degradaci extracelulární matrice aktivovanými T-buňkami, což je nezbytné k pronikání do CNS.

Tyto studie poskytují základ pro předpoklad, že účinný inhibitor gelatinázy A a/nebo stromelysinu bude cenným při léčbě nemocí, zahrnující přerušení extracelulární matrice, vedoucí v zánět v důsledku lymfocytární infiltrace, nepřiměřené migrace metastázových nebo aktivovaných buněk nebo ztráty strukturní integrity nezbytné pro funkci orgánu.

Neurozánětlivé mechanismy jsou implikovány v širokém rozsahu akutních a chronických neurodegenerativních chorob, zahrnující mrtvici, trauma hlavy, násobnou sklerózu a Alzheimerovu nemoc (McGeer E.G. a McGeer P.L., „Neurodegeneration and the immune systém“. V: Calne D.B., ed. *Neurodegenerative Diseases*, W.B. Saunders, 1994: 277-300). Další choroby, které zahrnují amyotrofní laterální sklerózu (Leigh P.N., „Pathogenic mechanisms in amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders“ V: Calne D.B., ed., *Neurodegenerative Diseases*, W.B. Saunders, 1994: 473-88), cerebrální amyloidní angiopatii (Mandybur T.I. a Balko G., „Cerebral amyloid angiopathy with granulomatous angiitis ameliorated by steroid-cytoxan treatment, „*Clin. Neuropharm.*, 1992; 15: 241-7), AIDS (Gendelman H.E. a Tardieu M., „Macrophages/microglia and the pathophysiology of CNS injuries in AIDS,“ *J. Leukocyte Biol.*, 1994; 56: 387-8), Parkinsonovy choroby, Huntingtonovy choroby, prionové choroby a určité choroby zahrnující periferní nervový systém, jako je myasthenia gravis a Duchennova muskulární dystrofie. Neurozáněť, ke kterému dochází jako odezva na poranění mozku nebo při autoimunních nemocech je příčinou destrukce zdravých tkání (Martin R., MacFarland H.F., a McFarlin D.E., „Immunological aspects of demyelinating diseases,“ *Annul Rev. Immunol.*, 1992; 10: 153-87; Clark R.K., Lee E.V., Fish C.J., a kol., „Development of tissue damage, inflammation and resolution following stroke: an immunohistochemical and quantitative planimetric study,“ *Brain Res. Bull.*, 1993; 31: 565-72; Giullian D a Vaca K., „Inflammatory glia mediate delayed neuronal damage after ischemia in central nervous systém,“ *Stroke*, 1993; 24 (dod. 12): 184-90; Patterson P.H., „Cytokines in Alzheimer's disease and multiple sclerosis,“ *Cur. Opinion Neurobiol.*, 1995; 5: 642-6; McGeer P.L., Rogers J., a McGeer E.G., „Neuroimmune mechanisms in Alzheimer disease pathogenesis,“ *Alzheimer Dis. Assoc. Disorders*, 1994; 8: 149-58; Martin R. a McFarland H.F., „Immunological aspect of experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis,“ *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 1995; 32: 121-82; Rogers J., Webster S., Lue L.F., a kol., „Inflammation and Alzheimer's disease pathogenesis“ V: *Neurobiolog of Anging*, 1996; 17: 681-686; Rothwell N.J. a Relton J.K., „Involvement of cytokines in acute neurodegeneration in the CNS,“ *Neuroscxi. Biobehav. Rev.*, 1993; 17: 217-27).

Patologické profily a klinické průběhy těchto chorob se liší, ale všechny mají obecně společné imunní a zánětlivé prvky v těchto postupech. Zejména, řada



neurodegenerativních chorob je charakterizována značným počtem reaktivní mikrogliie v posmrtných vzorcích mozku, svědčící o aktivním zánětlivém procesu (McGeer E.G. a McGeer P.L., shora 1994).

Zvýšená pozornost je věnována zánětlivým mechanismům při Alzheimerově nemoci. Některé důkazy podporují poškození neurozánětu při Alzheimerově nemoci:

- 1) Dochází ke značnému zvýšení v zánětlivých indikátorů v Alzheimerově mozku, zahrnující akutní fázové reakční složky, cytokiny, kompletní proteiny a molekuly MHC (McGeer a kol., shora, 1994; Rogers a kol., shora);
- 2) Je zřejmé že β -amyloid indukuje neurodegenerativní změny primárně přes interakce se zánětlivými molekulami a zánět samotný je dostatečný k indukování neurodegenerace (Rogers a kol., shora a
- 3) Rostoucí množství epidemiologických dat indikuje, že protizánětlivá terapie může zpozdit počátek a zpomalit průběh Alzheimerovy choroby (McGeer P.L. a Rogers J., „Anti-inflammatory agents as therapeutic approach to Alzheimer's disease," *Neurology*, 1992; 44: 7-9; Canadian Study of a Health and Aging, „Risk factors for Alzheimer's disease in Canada," *Neurology*, 1994; 44: 2073-80; Lucca U., Tettamanti M., Forloni G. a Spagnoli A., „Nonsteroidal antiinflammatory drug use in Alzheimer's disease," *Biol. Psychiatry*, 1994; 36: 854-66; Hampel H. a Muller N., „Inflammatory and immunological mechanisms in Alzheimer's disease," *DN&P*, 1995; 8: 599-608; Breitner J.C.S., Gau B.A., Welsh K. A. a kol., „Inverse association of anti-inflammatory treatments and Alzheimer's disease: Initial results of co-twin control study," *Neurology*, 1994; 44: 227-32; Breitner J.C.S., Welsh K.A., Helms M.J. a kol., „Delayed onset of Alzheimer's disease with nonsteroidal anti-inflammatory and histamine H₂ blocking drugs," *Neurobiol. Aging*, 1995; 16: 523-30; Andersen K., Launer L.J., Ott A., Hoes A.W., Breteler M.M.B., a Hofman A., „Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs decrease the risk for Alzheimer's disease? The Rotterdam Study," *Neurology*, 1995; 45: 1441-5; Rich J.B., Rasmusson D.X., Folstein M.F. a kol., „Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease," *Neurology*, 1995; 45: 51-5; Aisen P.S., „Anti-inflammatory therapy for Alzheimer's disease", *Dementia*, 1995; 9: 173-82; Rogers a kol., shora). Chronické použití nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID), nejobecněji pro léčbu revmatické artritidy, snižuje pravděpodobnost vývoje Alzheimerovy nemoci a to je příčinou se domnívat, že další zánětlivá činidla mohou být také účinná, ačkoliv přímý důkaz pro účinnost takové léčby zatím chybí (Hamper a Muller, shora, 1995). Dále, prakticky všechny běžně

dostupné sloučeniny, které obsahují kortikosteroidy, NSAID, léčiva proti malárii a kolchicin, mají vážné nevýhody v léčbě chronických nemocí. Glukokortikoidy, které jsou široce používána klinická protizánětlivá a imunosupresní léčiva mohou být přímo neurotoxické a jsou také toxické k systémovým orgánům při mírných až vysokých dávkách. NSAID mají gastrointestinální a renální vedlejší účinky, které zabraňují dlouhodobé používání většině lidí a některé z nich procházejí bariéru krev-mozek ve značném množství. Toxické vlastnosti chlorchinových sloučenin a kolchicinu jsou velmi dobře známé. Protizánětlivé léčivo, které je velmi dobře snášeno pacienty a které prochází bariéru krev-mozek má značné výhody pro léčbu akutních a chronických degenerativních nemocí centrálního nervového systému.

Normální funkce ledvin je závislá na zásobování tkání vybudovaných z diferenciovaných a vysoce specializovaných renálních buněk, které jsou v dynamické rovnováze s jejich prostředím extracelulárních matricových (ECM) složek (Davies M. a kol., „Proteinase and glomerular matrix turnover,“ *Kidney Int.*, 1992; 41: 671-678). Účinná glomerulární filtrace vyžaduje, aby semipermeabilní glomerulární základní membrána (GBM) složená z kolagenů, fibronektinu, enaktinu, lamininu a proteoglykanů byla zachována. Strukturální rovnováha se dosáhne vyrovnáním souvislého povlaku proteinů ECM s jejich degradací specifickými metaloproteinázami (MMP). MMP patří ke supergenové rodině zinečnatých endopeptidáz (Woessner J.F., „Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling,“ *FASEB J.* 1991; 5. 2145-2154). Tyto proteiny se nejprve vylučují jako proenzymy a následně se aktivují v extracelulárním prostoru. Tyto proteinázy se zase podrobí počítačovému vyrovnání regulace jejich aktivity za pomoci v přírodě se vyskytujících inhibitorů uváděných jako TIMP (tkáňové inhibitory metaloproteinázy).

Deficit nebo defekt jakékoliv složky filtrační bariéry může mít katastrofické následky pro dlouhodobou renální funkci. Například při dědičné nefritidě Alportova typu, spojené s mutacemi v genech kódující ECM proteiny, defekt ve shromažďování kolagenu vede k progresivnímu renálnímu selhání spojené s rozštěpením GBM a případně glomerulární a interstiální fibróze. Naproti tomu při zánětlivých renálních chorobách, jako je glomerulonefritida, buněčná proliferace složek glomerulusu často předchází očividnou ultrastrukturální změnu ECM matrice. Cytokiny a růstové faktory obsažené v proliferační glukonefritidě, jako je interleukin-1, faktor nekrózy nádorů a transformační růstový faktor beta mohou regulovat

metaloproteinázovou expresi v renálních mesangiálních buňkách (Martin J. a kol., Enhancement of glomerular mesangial cell neutral proteinase secretion by macrophages: role of interleukin 1, „J. Immunol., 1986; 137: 525-529; Marti H.P. a kol., „Homology cloning rat 72 kDa type IV collagenase: Cytokine and second-messenger inducibility in mesangial cells,“ Biochem. J., 1993; 291: 441-446; Marti H.P. a kol., „Transforming growth factor- β stimulates glomerular mesangial cell synthesis of the 72 kDa type collagenase,“ Am. J. Pathol., 1994; 144: 82-94). Má se za to, že tyto metaloproteinázy jsou dokonale zahrnuty v aberantní remodelaci tkání a buněčné proliferaci charakteristické pro renální nemoci, jako je IgA nefropatie, která se může vyvíjet během procesu graduální glomerulární fibrózy a může ztrácet funkční GBM do konečného stadia renální nemoci. Metaloproteinázová exprese může být také velmi dobře charakterizovaná v experimentální imunním komplexem zprostředkované glomerulonefritidě, jako je kryší model anti-Thy 1.1 (Bagchus W.M., Hoedemaeker P.J., Rozing J., Bakker W.W., „Glomerulonephritis induced by monoclonal anti-Thy 1.1 antibodies: A sequential histological and ultrastructural study in the rat,“ Lab. Invest., 1986; 55: 680-687; Lovett D.H., Johnson R.J., Marti H.P., Martin J., Davies M., Couser W.G., „Structural characterization of the mesangial cell type IV collagenase and enhanced expression in a model immune complex mediated glomerulonephritis,“ Am. J. Pathol., 1992; 141: 85-98).

Bohužel, v současné době je velmi omezený počet strategií pro modifikaci průběhu progresivní renální nemoci. Ačkoliv má řada renálních nemocí zánětlivou složku, jejich odezvy na standardní imunosupresivní režimy jsou nepředvídatelné a potenciálně nebezpečné pro individuální pacienty. Sekundární důsledky postupného nefronového selhání, jako je aktivace systému renin-angiotensin, doprovázená individuální nefronovou glomerulární hyperfiltrací a renální hypertenzí mohou být účinně léčeny inhibitory ACE nebo antagonisty receptoru angiotensinu II; ale v nejlepším případě tyto sloučeniny mohou pouze redukovat rychlost poklesu GFR.

Nová strategie léčby alespoň některých renálních nemocí byla navržena na základě nedávného pozorování chování MMP. Kryší mesangiální buňka MMP byla klonována (MMP-2), která je regulována v tkáni specifickým způsobem a na rozdíl od jiných buněčných zdrojů jako jsou nádorové buněčné linie, je indukována cytokiny (Brown P.D., Levy A.T., Margulies I., Liotta L.A., Stetler-Stevenson W.G., „Independent expression and cellular processing of Mr 72,000 type IV collagenase

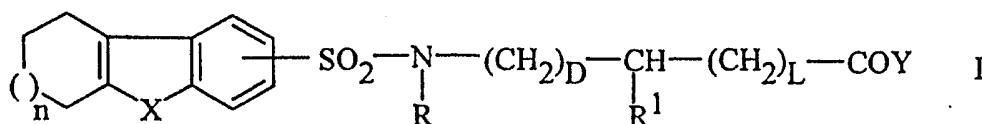
and interstitial collagenase in human tumorigenic cell lines," *Cancer Res.*, 1990; 50: 6184-6191; Marti H.P. et al., „Homology cloning of rat 72 kDa type IV collagenase: Cytokine and second-messenger inducibility in mesangial cells," *Biochem. J.* 1993; 291: 441-446). Vzhledem k tomu, že MMP-2 může specificky degradovat okolní ECM, také působí na fenotyp sousedních mesangiálních buněk. Inhibice MMP-2 protismyslovými oligonukleotidy nebo transfekčními technikami může indukovat reverzi proliferačního fenotypu kulturních mesangiálních buněk na nehybný nebo neproliferační fenotyp napodobující přirozené in vitro chování těchto buněk (Kitamura M. a kol., „Gene transfer of metalloproteinase transin induces aberrant behaviour of cultured mesangial cells," *Kidney Int.*, 1994; 45: 1580-1586; Turck J. a kol., „Matrix metalloproteinase 2 (gelatinase A) regulates glomerular mesangial cell proliferation and differentiation," *J. Biol. Chem.*, 1996; 271: 15074-15083).

Inhibitory MMP (MMPi) mají potenciální klinické využití u hostitele nemocí, charakterizovaných narušením interakcí extracelulární matrice-buňka, vedoucí k abnormální tkáňové remodelaci (Vincenti M.O.P. a kol., „Using inhibitors of metalloproteinases to treat arthritis," *Arthritis Rheum.*, 1994; 8: 1115-1126; Grams F. a kol., „X-ray structures of human neutrophil collagenase complexed with peptide hydroxamate and peptide thiol inhibitors: Implications for substrate binding and rational drug design," *Eur. J. Biochem.*, 1995; 228: 830-841).

Identifikovali jsme řadu tricyklických sulfonamidových sloučenin a jejich derivátů, které jsou inhibitory matricové metaloproteinázy, zejména kolagenázy-3, stromelysinu-1 a gelatinázy A a jsou proto užitečná terapeutická činidla při léčbě protržení aterosklerotických plátů, restenózy, aneurismu aorty, poškození srdce, rozšíření levé komory, periodontálních poruch, korneální ulcerace, léčbě popálenin, dekubitálních vředů, hojení ran, rakoviny, zánětu, bolesti, artritidy, osteoporózy, renálních chorob a ostatních autoimunních nebo zánětlivých chorob závislých na invazi tkání leukocyty nebo jinými aktivními migračními buňkami. Dále jsou sloučeniny podle vynálezu užitečné při léčbě akutních a chronických neurodegenerativních chorob, jako mrtvice, trauma hlavy, poranění míchy, Alzheimerovy choroby, amyotropní laterální sklerózy, cerebrální amyloidní angiopatie, AIDS, Parkinsonovy choroby, Huntingtonovy choroby, prionové choroby, myasthenia gravis a Duchennovy muskulární dystrofie.

Podstata vynálezu

Podle prvního aspektu předkládaný vynález je sloučenina obecného vzorce I



kde n je nula nebo celé číslo 1 nebo 2;

X je -O-;

-S(O)_p-, kde p je nula nebo celé číslo 1 nebo 2;

-N(R²)-, kde R² je vodík, alkyl, acyl nebo benzyl;

-CH₂-; nebo

-C(=O)-;

R je vodík, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, trifluormethyl, alkanoyloxyalkyl, alkanoylaminoalkyl, alkylthioalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, N-alkylpiperazinoalkyl, N-fenylalkylpiperazinoalkyl, morfolinoalkyl, thiomorfolinoalkyl, piperidinoalkyl, pyrrolidinoalkyl, N-alkylpiperidinoalkyl, pyridylalkyl, thienylalkyl, chinolinyalkyl, thiazolylalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, fenyl;

fenyl substituovaný jedním až třemi substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje hydroxy, alkoxy, alkyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, halogen, kyano, nitro, trifluormethyl nebo na sousedních atomech uhlíku jedno nebo dvouuhlíkovou alkenylendioxy skupinou nebo dvou až tříuhlíkovou alkenylenoxyskupinou;

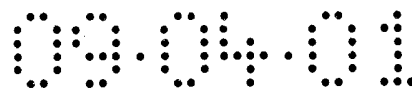
fenylalkyl;

fenylalkyl, kde fenyl je substituovaný alkylem, alkoxy, halogenem nebo trifluormethylem;

heteroaryl;

heteroaryl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje alkyl nebo halogen;

bifenyl;



bifenyl substituovaný alkylem, alkoxy, halkogenem, trifluormethylem nebo kyano;

bifenylalkyl nebo

bifenylalkyl, kde bifenyl je substituován alkylem, alkoxy, halogenem, trifluormethylem nebo kyano;

D je 0 nebo celé číslo 1 až 3;

L je 0 nebo celé číslo 1 až 3;

R^1 je vodík, postranní řetězec přírodní aminokyseliny nebo postranní řetězec nepřírodní aminokyseliny;

Y je OR^3 , kde R^3 je vodík, methyl, ethyl nebo benzyl, nebo

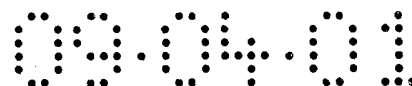
$NH-OR^4$, kde R^4 je vodík, alkyl nebo benzyl;

a jejich odpovídající izomery; nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

Jako inhibitory matricové metaloproteinázy jsou sloučeniny obecného vzorce I užitečné jako činidla pro léčbu násobné sklerózy. Jsou užitečné jako terapeutická činidla při léčbě protržení aterosklerotických plátů, restenózy, aneurismu aorty, poškození srdce, rozšíření levé komory, restenózy, periodontálních poruch, korneální ulcerace, léčbě popálenin, dekubitálních vředů, hojení ran, rakovinových metastáz, nádorové angiogenéze, zánětu, bolesti, artritidy, osteoporózy, renálních chorob a ostatních autoimunních nebo zánětlivých chorob závislých na invazi tkání leukocyty nebo jinými aktivními migračními buňkami. Dále jsou sloučeniny podle vynálezu užitečné při léčbě akutních a chronických neurodegenerativních chorob, jako mrtvice, trauma hlavy, poranění míchy, Alzheimerovy choroby, amyotropní laterální sklerózy, cerebrální amyloidní angiopatie, AIDS, Parkinsonovy choroby, Huntingtonovy choroby, prionové choroby, myasthenia gravis a Duchennovy muskulární dystrofie.

Ještě dalším provedením předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek, pro podání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I v jednotkové dávkové formě v metodách zmíněných shora. Konečně se vynález týká způsobů přípravy sloučenin obecného vzorce I.

Ve sloučeninách obecného vzorce I výraz „alkyl“ znamená přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a zahrnuje například methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, sek.butyl, izobutyl, terc.butyl, n-pentyl, n-hexyl apod.



Výraz „alkenyl“ znamená přímý nebo rozvětvený nenasycený uhlovodíkový zbytek, obsahující 2 až 6 atomů uhlíku a zahrnuje například ethenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-methyl-3-butenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl apod.

„Alkoxy“ a „thioalkoxy“ jsou O-alkyl nebo S-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, jak je definováno shora pro „alkyl“.

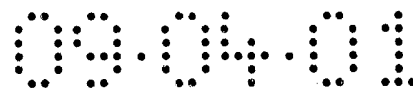
Výraz „cykloalkyl“ znamená nasycený uhlovodíkový kruh mající 3 až 7 atomů uhlíku, případně obsahující atom kyslíku nebo atom síry a zahrnuje například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl apod.

Výraz „aryl“ znamená aromatický zbytek, kterým je fenylová skupina, fenylová skupina substituovaná 1 až 4 substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje alkyl, jak je definován shora, alkoxy jak je definován shora, thioalkoxy, jak je definován shora, hydroxy, halogen, trifluormethyl, amino, alkylamino jak je definován shora pro alkyl, dialkylamino, jak je definován shora pro alkyl, nitro, kyano, karboxy, guanidino, amidino, SO_3H , CHO , C(=O)alkyl , kde alkyl je definován shora pro alkyl, C(=O)NH_2 , -C(=O)NH-alkyl , NH-C(=O)alkyl , kde alkyl je definován shora pro alkyl, C(=O)N-(alkyl)_2 kde alkyl je definován shora pro alkyl, $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{NH}_2$, kde n^2 je celé číslo 1 až 5, $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{NH-alkyl}$, kde alkyl a n^2 má význam uvedený shora pro alkyl a n^2 , $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{N(alkyl)}_2$ kde alkyl a n^2 je definován shora pro alkyl a n^2 , $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{NH-C(=O)-alkyl}$, kde alkyl a n^2 je definován shora pro alkyl a n^2 a $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{N(alkyl)-C(=O)-alkyl}$, kde alkyl a n^2 je definován shora pro alkyl a n^2 .

Výraz „arylalkyl“ znamená aromatický zbytek vázaný k alkylovému zbytku, kde alkylový a arylový zbytek jsou definovány shora, například benzyl, fenylethyl, 3-fenylpropyl, (4-chlorfenyl)methyl apod.

Výraz „acyloxymethyl“ znamená skupinu vzorce $\text{-CH}_2\text{-O-C(=O)-alkyl}$, kde alkyl má význam uvedený shora.

Výraz „heteroaryl“ znamená 5- a 6-členný heteroaromatický zbytek obsahující 1 až 3 heteroaromy vybrané z N, O a S a zahrnuje například heteroaromatickou skupinu, kterou je 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furanyl, 2- nebo 3-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridinyl, 2-pyrazinyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, 1H-indol-6-yl, 1H-indol-5-yl, 1H-benzimidazol-6-yl, 1H-benzimidazol-5-yl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-izothiazolyl, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, nebo 2- nebo 5-thiadiazolyl, případně substituovaný substituentem vybraným ze souboru, který zahrnuje alkyl jak je definováno shora, alkoxy, jako je definován shora, thialkoxy, jak



je definován shora, hydroxy, halogen, trifluormethyl, amino, alkylamino, jak je definován shora pro alkyl, dialkylamino, jak je definován shora pro alkyl, kyano, karboxy, guanidino, amidino, SO_3H , CHO , C(=O)alkyl , kde alkyl je definován shora pro alkyl, $-\text{C(=O)NH}_2$, $-\text{C(=O)NH-alkyl}$, NH-C(=O)alkyl , kde alkyl je definován shora pro alkyl, $-\text{C(=O)N-(alkyl)}_2$ kde alkyl je definován shora pro alkyl, $-(\text{CH}_2)_{n^2}\text{NH}_2$, kde n^2 je celé číslo 1 až 5, $-(\text{CH}_2)_{n^2}\text{-NH-alkyl}$, kde alkyl a n^2 má význam uvedený shora pro alkyl a n^2 , $-(\text{CH}_2)_{n^2}\text{-N(alkyl)}_2$ kde alkyl a n^2 je definován shora pro alkyl a n^2 , $-(\text{CH}_2)_{n^2}\text{-NH-C(=O)-alkyl}$, kde alkyl a n^2 je definován shora pro alkyl a n^2 a $-(\text{CH}_2)_{n^2}\text{-N(alkyl)-C(=O)-alkyl}$, kde alkyl a n^2 je definován shora pro alkyl a n^2 .

Výraz „heterocykl“ znamená 3- až 7-členný cykloalkylový zbytek obsahující 1 až 3 heteroatomy vybrané z N, O a S a zahrnuje například 2- a 3-azetidiny, 3- a 4-azetidiny-2-on, 4- a 5-imidazolidiny-2-on, 2,4-dioxy-imidazolidiny, 2,4-dioxy-1,5,5-trimethylimidazolidiny, 2-, 4- a 5-thiazolidiny, 4- a 5-oxazolidiny-2-on, 2- a 3-tetrahydrofurany, 2- a 3-pyrrolidiny, 2-, 3- a 4-piperidiny, 2- a 3-morfoliny, 2- a 3-piperaziny, 2-, 3- a 4-azacykloheptany apod.

Výraz „heterocyklylalkyl“ znamená heteroaromatický zbytek vázaný k alkylovému zbytku, kde heteroaryl a alkyl mají význam definovaný shora.

Výraz „heterocyklylalkyl“ znamená heterocyklický zbytek vázaný k alkylovému zbytku, kde heterocykl a alkyl mají význam uvedený shora.

Výraz „pyrrolidinoalkyl“ znamená pyrrolidinovou skupinu vázanou k alkylovému zbytku, kde alkyl má význam uvedený shora.

Výraz „pyridylalkyl“ znamená pyridylovou skupinu vázanou k alkylovému zbytku, kde alkyl má význam uvedený shora.

Výraz „thienylalkyl“ znamená thienylovou skupinu vázanou k alkylovému zbytku, kde alkyl má význam uvedený shora.

Výraz „chinolinylalkyl“ znamená chinolinylovou skupinu vázanou k alkylovému zbytku, kde alkyl má význam uvedený shora.

Výraz „thiazolylalkyl“ znamená thiazolylovou skupinu vázanou k alkylovému zbytku, kde alkyl má význam uvedený shora.

Výraz „fenylalkyl“ znamená fenylovou skupinu vázanou k alkylovému zbytku, kde alkyl má význam uvedený shora.

Výraz „bifenylalkyl“ znamená bifenylylovou skupinu vázanou k alkylovému zbytku, kde alkyl má význam uvedený shora.

Výraz „acyl“ znamená skupinu vzorce —C(=O)alkyl , kde alkyl má význam uvedený shora.

Výraz „hydroxyalkyl“ znamená hydroxyskupinu vázanou k alkylovému zbytku, kde alkyl má význam uvedený shora.

Výraz „alkoxyalkyl“ znamená alkoxyskupinu vázanou k alkylovému zbytku, kde alkoxy a alkyl mají význam uvedený shora.

Výraz „aminoalkyl“ znamená aminoskupinu vázanou k alkylovému zbytku, kde alkyl má význam uvedený shora.

Výraz „morfolinoalkyl“ znamená morfolinovou skupinu vázanou k alkylovému zbytku, kde alkyl má význam uvedený shora.

Výraz „thiomorfolinoalkyl“ znamená thiomorfolinovou skupinu vázanou k alkylovému zbytku, kde alkyl má význam uvedený shora.

Výraz „piperidinoalkyl“ znamená piperidinovou skupinu vázanou k alkylovému zbytku, kde alkyl má význam uvedený shora.

Výraz „cykloalkylalkyl“ znamená cykloalkylovou skupinu, vázanou k alkylovému zbytku, kde cykloalkyl a alkyl mají význam uvedený shora.

Výrazy „alkylaminoalkyl“ a „dialkylaminoalkyl“ jsou příslušné skupiny alkyl-NH a $(\text{alkyl})_2\text{N}$, kde alkyl má význam uvedený shora.

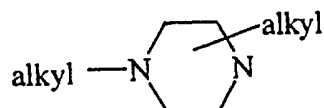
Výraz „alkylthioalkyl“, „alkylsulfinylalkyl“ a „alkylsulfonylalkyl“ jsou příslušné skupiny alkyl-S-alkyl , alkyl-SO-alkyl a $\text{alkyl-SO}_2\text{-alkyl}$, kde alkyl má význam uvedený shora.

Výraz „alkylthio“, „alkylsulfinyl“ a „alkylsulfonyl“ jsou příslušné skupiny alkyl-S- , alkyl-SO- a $\text{alkyl-SO}_2\text{-}$, kde alkyl má význam uvedený shora.

Výraz „alkanoyloxyalkyl“ znamená $\text{alkyl-C(=O)-O-alkyl}$, kde alkyl má význam uvedený shora.

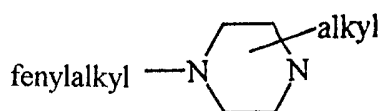
Výraz „alkanoylaminoalkyl“ znamená $\text{alkyl-C(=O)-NH-alkyl}$, kde alkyl má význam uvedený shora.

Výraz „N-alkylpiperazinoalkyl“ znamená



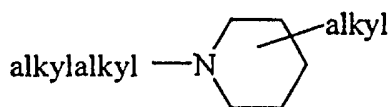
kde alkyl má význam uvedený shora.

Výraz „N-fenylalkylpiperazinoalkyl“ znamená



kde alkyl má význam uvedený shora.

Výraz „N-alkylalkylpiperidinoalkyl“ znamená



kde alkyl má význam uvedený shora.

Výraz „alkylendioxy“ znamená $-O-alkyl-O-$, kde alkyl má význam uvedený shora.

Výraz „alkylenoxy“ znamená $-alkyl-O-$, kde alkyl má význam uvedený shora.

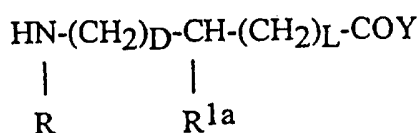
Výraz „postranní řetězec přírodní aminokyseliny“ (přírodní α aminokyseliny) znamená skupinu Q v přírodní aminokyselině obecného vzorce $H_2N-CH(Q)-COOH$.

Příklady bočních řetězců α aminokyselin zahrnují řetězce odvozené od alaninu, argininu, asparaginu, kyseliny aspartové, cysteinu, kyseliny glutamové, glycinu, histidinu, izoleucinu, leucinu, lysinu, methioninu, fenylalaninu, prolinu, serinu, threoninu, tryptofanu, tyrosinu a valinu.

Přírodní α aminokyselina je aminokyselina, nacházející se v živém organismu. Příklady takových aminokyselin zahrnují glycin, alanin, valin, leucin, isoleucin, fenylalanin, prolin, threonin, tyrosin, asparagin, glutamin, lysin, arginin, tryptofan, histidin, cystein, methionin, kyselina aspartová a kyselina glutamová.

Funkční skupiny v bočních řetězcích aminokyseliny mohou být chráněny. například karboxylové skupiny mohou být esterifikovány, aminoskupiny mohou být převedeny amidy nebo karbamáty, hydroxylové skupiny mohou být převedeny na ethery nebo estery a thiolové skupiny mohou být převedeny na thioethery nebo thioestery.

Výraz „postranní řetězec nepřírodní aminokyseliny“ znamená skupinu, R^{1a} v aminokyselině, která není přírodního původu obecného vzorce



kde

R je vodík, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, trifluormethyl, alkanoyloxyalkyl, alkanoylaminoalkyl, alkylthioalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, N-alkylpiperazinoalkyl, N-fenylalkylpiperazinoalkyl, morfolinoalkyl, thiomorfolinoalkyl, piperidinoalkyl, pyrrolidinoalkyl, N-alkylpiperidinoalkyl, pyridylalkyl, thienylalkyl, chinolinylalkyl, thiazolylalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, fenyl;

fenyl substituovaný jedním až třemi substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje hydroxy, alkoxy, alkyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, halogen, kyano, nitro, trifluormethyl nebo na sousedních atomech uhlíku jedno nebo dvouuhlíkovou alkenylendioxy skupinou nebo dvou až tříuhlíkovou alkenylenoxyskupinou;

fenylalkyl;

fenylalkyl, kde fenyl je substituovaný alkylem, alkoxy, halogenem nebo trifluormethylem;

heteroaryl;

heteroaryl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje alkyl nebo halogen;

bifenyl;

bifenyl substituovaný alkylem, alkoxy, halogenem, trifluormethylem nebo kyano;

bifenylalkyl nebo

bifenylalkyl, kde bifenyl je substituován alkylem, alkoxy, halogenem, trifluormethylem nebo kyano;

D je 0 nebo celé číslo 1 až 3;

L je 0 nebo celé číslo 1 až 3;

R^{1a} znamená postranní řetězec aminokyseliny, která se nenachází v přírodě. Tyto kyseliny jsou velmi dobře známé v oboru, například Roberts a kol., „Unusual Aminoacids in Peptide Synthesis,“ „The Peptides“, 1993; 5; 341-429 a nevyskytují se v živých organismech. Postranní řetězce nepřirodních aminokyselin zahrnují, nikoliv však s omezením:

vodík;

-(CH₂)_n-naftalimid, kde n je 0 nebo celé číslo 1 nebo 2

-(CH₂)_n-ftalimid, kde n má význam uvedený shora,

$-(CH_2)_n$ -aryl, kde n má význam uvedený dále,

alkyl;

substituovaný alkyl, kde substituent je vybrán ze souboru, který zahrnuje SH;

OR^5 , kde R^5 je vodík, alkyl, fenyl nebo benzyl; SR^5 , kde R^5 má význam uvedený

shora; halogen; NR^5-R^{5a} , kde R^5 a R^{5a} jsou stejné nebo různé a každý má

význam jak je uvedeno shora pro R^5 ; CO_2H ; COR^5 , kde R^5 má význam uvedený

shora; CHO; nebo $CONR^5R^{5a}$, kde R^5 a R^{5a} jsou stejné nebo různé a každý má

význam jak je uvedeno shora pro R^5 ;

aryl;

$-(CH_2)_n$ -fenyl, kde n má význam uvedený shora;

alkenyl;

$(CH_2)_n$ -heteroaryl, kde n má význam uvedený shora;

heteroaryl;

heterocykl;

$-(CH_2)_m-NH-Z-R^5$, kde m je celé číslo 1 až 6, Z je $-C(=O)-$, $-C(=S)-$ nebo $-SO_2$ a R^5 má význam uvedený shora;

$-(CH_2)_m-S-C(fenyl)_3$, kde m má význam uvedený shora;

$-(CH_2)_m-O-(CH_2)_{L^a}$ -fenyl, kde L^a je celé číslo 1 až 6 a m má význam definovaný shora;

$-(CH_2)_m-C(=O)-R^5$, kde R^5 má význam definovaný shora;

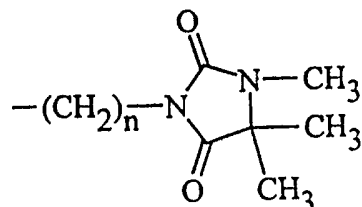
$-(CH_2)_m-NHSO_2$ -aryl, kde m má význam definovaný shora,

$-(CH_2)_m$ -cykloalkyl, kde m má význam uvedený shora,

$-(CH_2)_m-C(=O)$ aryl, kde m má význam uvedený shora,

$-(CH_2)_m-C(=O)-NH-R^5$, kde m a R^5 má význam uvedený shora,

$-(CH_2)_m-C(=O)-OR^5$, kde R^5 má význam definovaný shora nebo



kde n má význam uvedený shora; a

Y je OR^3 , kde R^3 je vodík, methyl, ethyl nebo benzyl, nebo

NH-OR^4 , kde R^4 je vodík, alkyl nebo benzyl;
s podmínkou, že R^{1a} není postranní řetězec α aminokyseliny jak je definováno shora.

Dále jsou zahrnuty postranní řetězce α aminokyselin přirozeného i nepřirozeného původu, které mají D nebo R konfiguraci.

Funkční skupiny v postranních řetězcích aminokyseliny mohou být chráněny. Například karboxylová skupina může být esterifikována, aminoskupina může být převedena na amidy nebo karbamáty, hydroxylová skupina může být převedena na ethery nebo estery a thiolové skupiny mohou být konvertovány na thioethery nebo thioestery.

„Halogen“ znamená fluor, chlor, brom nebo jod.

„Alkalický kov“ znamená kov IA skupiny periodické tabulky a zahrnuje například lithium, sodík, draslík a podobně.

Acyloxymethylestery sloučenin obecného vzorce I se mohou připravit způsoby, které jsou odborníkům známy. Například odpovídající karboxylové kyseliny mohou nejprve reagovat s vhodnou bází a získá se karboxylátový anion a následuje reakce s karboxylovým halomethylovým esterem, který se může získat od komerčních dodavatelů nebo se může připravit způsoby, které jsou odborníkům známy, případně v přítomnosti vhodného činidla k aktivaci karboxylového halomethylesteru, které jsou odborníkovi známy a získají se acyloxymethylestery.

Některé sloučeniny obecného vzorce I jsou schopné tvořit s farmaceuticky přijatelnými kyselinami nebo bázemi farmaceuticky přijatelné soli. Všechny tyto soli patří do rozsahu vynálezu.

Farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli sloučenin obecného vzorce I zahrnují soli odvozené od netoxických anorganických kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, dusičná, fosforečná, sírová, bromovodíková, jodovodíková, fluorovodíková, fosforitá apod. a rovněž soli odvozené od netoxických organických kyselin, jako jsou alifatické mono- a dikarboxylové kyseliny, fenylsubstituované alkanové kyseliny, hydroxyalkanové kyseliny, alkendiové kyseliny, aromatické kyseliny, alifatické a aromatické sulfonové kyseliny atd. Takové soli tak zahrnují sulfát, pyrosulfát, bisulfát, sulfit, bisulfit, fosfát, monohydrogenfosfát, dihydrogenfosfát, metafosfát, pyrofosfát, chlorid, bromid, jodid, acetát, trifluoracetát, propionát, kaprylát, izobutyrylát, oxalát, malonát, sukcinát, suberát, sebakát, fumarát,

maleát, mandelát, benzoát, chlorbenzoát, methylbenzoát, dinitrobenzoát, ftalát, benzensulfonát, toluensulfonát, fenylacetát, citrát, laktát, maleát, tartarát, methansulfonát apod. Rovněž jsou zahrnuty soli aminokyselin, jako arginát apod. a glukonát, galakturonát (viz například Berge, S.M. a kol. „Pharmaceutical Salts,“ J. of Pharma Sci., 1977; 66:1).

Kyselé adiční soli uvedených bázeických sloučenin se připraví kontaktem volné báze s dostatečným množstvím žádané kyseliny konvenčním způsobem. Volná báze se může regenerovat kontaktem soli s bází a izolací báze konvenčním způsobem. Volné bázeické formy se liší od svých příslušných solí v určitých fyzikálních vlastnostech, jako je rozpustnost v polárních rozpouštědlech, jinak jsou však pro účely předkládaného vynálezu soli ekvivalentní volným bázím.

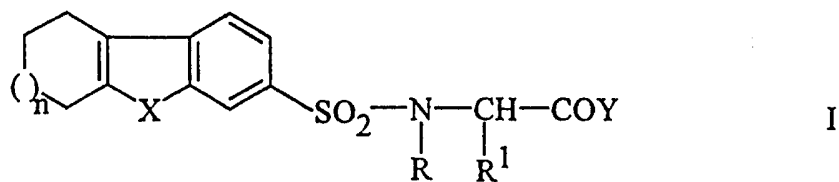
Farmaceuticky přijatelné bázeické adiční soli jsou tvořeny s kovy nebo aminy, jako jsou alkalické kovy nebo kovy alkalických zemin nebo organické aminy. Příklady kovů použité jako kationy zahrnují sodík, draslík, hořčík, vápník a podobně. Příklady vhodných aminů zahrnují N,N'-dibenzylethylendiamin, chlorprokain, cholin, diethanplamin, dicyklohexylamin, ethylendiamin, N-methylglukamin a prokain (viz například Berge S.M. a kol., „Pharmaceutical Salts,“ J. of Pharma Sci., 1977; 66:1).

Bázeické adiční soli odvozené od kyselin uvedených sloučenin se připraví kontaktem volné kyselinové formy s dostatečným množstvím žádané báze konvenčním způsobem. Volné kyselinové formy se mohou regenerovat kontaktem soli s kyselinou a izolací volné kyseliny konvenčním způsobem. Volné kyselinové formy se liší od svých příslušných solí v určitých fyzikálních vlastnostech, jako je rozpustnost v polárních rozpouštědlech, jinak jsou však pro účely předkládaného vynálezu soli ekvivalentní volným kyselinám.

Určité sloučeniny podle vynálezu mohou existovat v nesolvatovaných formách a rovněž solvatovaných formách, včetně hydratovaných forem. Obecně, solvatované formy, zahrnující hydratované formy jsou ekvivalentní nesolvatovaným formám a jsou zahrnuty do rozsahu předkládaného vynálezu.

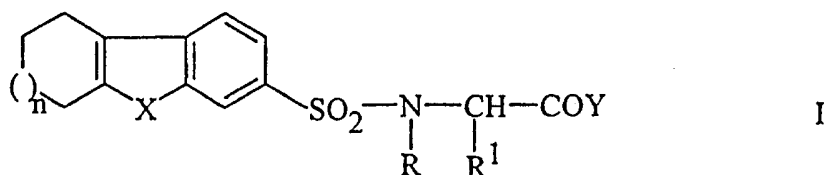
Určité sloučeniny podle předkládaného vynálezu vykazují jedno nebo více center chiralit a každé centrum může existovat v R nebo S konfiguraci. Předkládaný vynález zahrnuje všechny diastereomerní, enantiomerní a epimerní formy a rovněž jejich příslušné směsi. Dále, sloučeniny podle vynálezu mohou existovat ve formě geometrických izomerů. Předkládaný vynález zahrnuje všechny cis, trans, syn, anti, entgegen (E) a zusammen (Z) izomery a rovněž jejich příslušné směsi.

Výhodná sloučenina obecného vzorce I je



kde n, X, R, R¹ a Y mají význam uvedený shora.

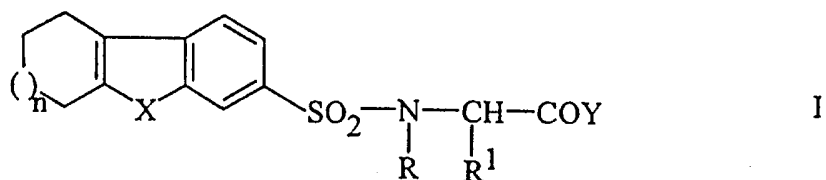
Další výhodná sloučenina obecného vzorce I je



kde n je nula nebo celé číslo 1; a

X je -O- nebo -CH₂-.

Další výhodná sloučenina obecného vzorce I je

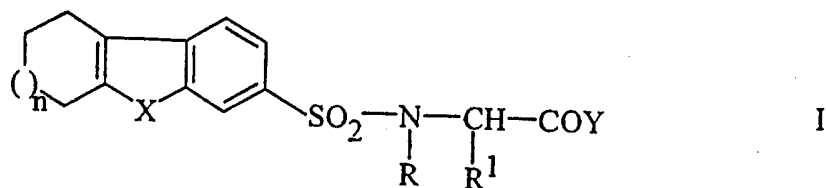


kde n je nula nebo celé číslo 1; a

X je -O- nebo -CH₂- a

R je vodík.

Výhodnější sloučenina obecného vzorce I je



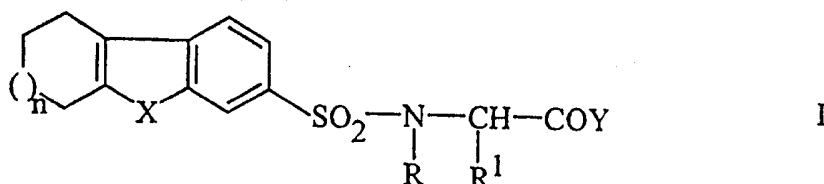
kde n je nula nebo celé číslo 1; a

X je $-O-$ nebo $-CH_2-$;

R je vodík; a

Y je OH.

Nejvýhodnější sloučenina obecného vzorce I je



kde n je nula nebo celé číslo 1; a

X je $-O-$ nebo $-CH_2-$;

R je vodík; a

Y je NHOH.

Zvlášť cenné v provedení podle vynálezu jsou následující sloučeniny:

(S) 3-Methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-butanová kyselina;

(S) N-Hydroxy-3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-butyramid;

(S) 4-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) 2-(6,7,8,9-Tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)jantarová kyselina;

(S) Fenyl-[(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)]octová kyselina;

(S) 2-(6,7,8,9-Tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-propionová kyselina;

(S) 3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)propionová kyselina;

(S) 2-(6,7,8,9-Tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)4-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)butanová kyselina;

(S) 2-(6,7,8,9-Tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-5-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)pentanová kyselina;

(S) 5-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina;

(S) 4-Fenylmethansulfinyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) 4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) S-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina;

(S) 6-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)hexanová kyselina;

(S) 7-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)heptanová kyselina;

(S) 8-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)oktanová kyselina;

(S) 4-Fenylsulfamoyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) 4-Fenylmethansulfonyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) 4-Benzylsulfanyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) 3-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)propionová kyselina;

(S) 4-(1 H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) 5-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina;

(S) 6-(1 H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)hexanová kyselina;

(S) 7-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)heptanová kyselina;

(S) 8-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)oktanová kyselina;

(S) 2-(2,3-Dihydro-1 H-8-oxa-cyklopenta[a]inden-6-sulfonylamino)-3-methylbutanová kyselina;

(S) 3-Methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-10-oxa-benzo[a]azulen-2-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) N-Hydroxy-4-fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(S) N-Hydroxy-3-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)jantarová kyselina;

(S) N-Hydroxy-2-fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)acetamid;

(S) N-Hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)propionamid;

(S) 3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-N-hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)propionamid;

(S) N-Hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-4-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)butyramid;

(S) 2-(6,7,8,9-Tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-5-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)pentanová kyselina - hydroxyamid;

(S) 5-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina - hydroxyamid;

(S) N-Hydroxy-4-fenylmethansulfinyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(S) 4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-N-hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(S) 5-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina - hydroxyamid;

(S) 6-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)hexanová kyselina - hydroxyamid;

(S) 7-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)heptanová kyselina - hydroxyamid;

(S) 8-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)oktanová kyselina - hydroxyamid;

(S) 4-Benzylsulfonyl-N-hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(S) N-Hydroxy-4-fenylsulfamoyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(S) N-Hydroxy-4-fenylmethanesulfonyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(S) N-Hydroxy-3-(1H-indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)propionamid;

(S) N-Hydroxy-4-(1H-indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(S) 5-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina - hydroxyamid;

(S) 6-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)hexanová kyselina - hydroxyamid;

(S) 7-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)heptanová kyselina - hydroxyamid;

(S) 8-(1 H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)oktanová kyselina - hydroxyamid;

(S) 2-(2,3-Dihydro-1H-8-oxacyklopenta[a]inden-6-sulfonylamino)-N-hydroxy-3-methylbutyramid;

(S) N-Hydroxy-3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-10-oxabenz[a]azulen-2-sulfonylamino)butyramid;

(S) 3-Methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzothiofen-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) 3-Methyl-2-(9-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-karbazol-2-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) 4-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzothiofen-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) 4-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-fluoren-2-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) N-Hydroxy-4-fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-fluoren-2-sulfonylamino)butyramid;

(S) N-Hydroxy-3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzothiofen-3-sulfonylamino)butyramid;

(S) N-Hydroxy-3-methyl-2-(9-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-karbazol-2-sulfonylamino)butyramid;

(S) N-Hydroxy-4-fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzothiofen-3-sulfonylamino)butyramid;

(S) 3-Methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-SH-fluoren-2-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) N-Hydroxy-3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-fluoren-2-sulfonylamino)butyramid;

(R) 3-Methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) N-Hydroxy-3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(R) 4-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) 2-(6,7,8,9-Tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)jantarová kyselina;

(R) Fenyl-[(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)]octová kyselina;

(R) 2-(6,7,8,9-Tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)propionová kyselina;

(R) 3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)propionová kyselina;

(R) 2-(6,7,8,9-Tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-4-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)butanová kyselina;

(R) 2-(6,7,8,9-Tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-5-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)pentanová kyselina;

(R) 5-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina;

(R) 4-Fenylmethansulfinyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) 4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) 5-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina;

(R) 6-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)hexanová kyselina;

(R) 7-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)heptanová kyselina;

(R) 8-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)oktanová kyselina;

(R) 4-Fenylsulfamoyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) 4-Fenylmethansulfonyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) 4-Benzylsulfanyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) 3-(1 H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)propionová kyselina;

(R) 4-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) 5-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina;

(R) 6-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)hexanová kyselina;

(R) 7-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)heptanová kyselina;

(R) 8-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)oktanová kyselina;

(R) 2-(2,3-Dihydro-1H-8-oxacyklopenta[a]inden-6-sulfonylamino)-3-methylbutanová kyselina;

(R) 3-Methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-10-oxabenz[a]azulen-2-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) N-Hydroxy-4-fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(R) N-Hydroxy-3-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)jantarová kyselina;

(R) N-Hydroxy-2-fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)acetamid;

(R) N-Hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)propionamid;

(R) 3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-N-hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)propionamid;

(R) N-Hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-4-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)butyramid;

(R) 2-(6,7,8,9-Tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-5-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl)pentanová kyselina - hydroxyamid;

(R) 5-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina - hydroxyamid;

(R) N-Hydroxy-4-fenylmethansulfinyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(R) 4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-N-hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(R) 5-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina - hydroxyamid;

(R) 6-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)hexanová kyselina - hydroxyamid;

(R) 7-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)heptanová kyselina - hydroxyamid;

(R) 8-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)oktanová kyselina - hydroxyamid;

(R) 4-Benzylsulfinyl-N-hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(R) N-Hydroxy-4-fenylsulfamoyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(R) N-Hydroxy-4-fenylmethansulfonyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(R) N-Hydroxy-3-(1H-indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)propionamid;

(R) N-Hydroxy-4-(1H-indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(R) 5-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina - hydroxyamid;

(R) 6-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)hexanová kyselina - hydroxyamid;

(R) 7-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)heptanová kyselina -hydroxyamid;

(R) 8-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)oktanová kyselina - hydroxyamid;

(R) 2-(2,3-Dihydro-1H-8-oxacyklopenta[a]inden-6-sulfonylamino)-N-hydroxy-3-methylbutyramid;

(R) N-Hydroxy-3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-10-oxabenz[a]azulen-2-sulfonylamino)butyramid;

(R) 3-Methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzothiopen-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) 3-Methyl-2-(9-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-karbazol-2-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) 4-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzothiopen-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) 4-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-fluoren-2-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) N-Hydroxy-4-fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-fluoren-2-sulfonylamino)butyramid;

(R) N-Hydroxy-3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzothiopen-3-sulfonylamino)butyramid;

(R) N-Hydroxy-3-methyl-2-(9-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-karbazol-2-sulfonylamino)butyramid;

(R) N-Hydroxy-4-fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzothiofen-3-sulfonylamino)butyramid;

(R) 3-Methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-fluoren-2-sulfonylamino)butanová kyselina; a

(R) N-Hydroxy-3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-fluoren-2-sulfonylamino)butyramid;

Sloučeniny podle vynálezu jsou cennými inhibitory řady různých matricových metaloproteináz. Dříve bylo uvedeno, že inhibitory matricových metaloproteináz jsou účinné v modelech chorobných stavů, jako je artritida a metastázy, které jsou závislé na modifikaci extracelulární matrice.

Provedené in vitro experimenty demonstrují účinnost sloučenin obecného vzorce I jako silné a specifické inhibitory řady matricových metaloproteináz. Experimenty byly provedeny v plné délce katalytickými doménami proteináz. Tabulka ukazuje aktivitu příkladů 1 až 4 vůči MMP-1FL (kolagenáza-1 enzym plné délky), MMP-2CD (gelatináza A katalytická doména), MMP-2FL (gelatináza A enzym plné délky), MMP-3CD (stromelysin-1 katalytická doména), MMP-7FL (matrilysin enzym plné délky), MMP-9-FL (gelatináza B enzym plné délky), MMP-13CD (kolagenáza-3 katalytická doména) a MMP-14CD (MMP-1 membránového typu). Hodnoty IC_{50} se určí za použití thiopeptolidového substrátu, Ac-Pro-Leu-Gly-thioester-Leu-Leu-Gly-OEt (Ye Q.-Z., Johnson L.L., Hupe D.J., a Baragi V., „Purification and Characterization of the Human Stromelysin Catalytic Domain Expressed in *Escherichia coli*,“ *Biochemistry*, 1992; 31: 11231-11235; Ye G. -Z., Johnson L.L., Yu A.E., a Hupe D., „Reconstructed 19 kDa catalytic domain of gelatinase A is an active proteinase,“ *Biochemistry*, 1995; 34: 4702-4708.) MMP-13CD se exprimuje ze syntetického genu a čistí se z kultury *Escherichia coli* podle dříve popsané metody (Ye Q.-Z., Johnson L.L., a Baragi V., „Gene synthesis and epression in *E. coli* for PUMP, a human matrix metalloproteinase,“ *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1992; 186: 143-149).

TABULKA 1: Biologická aktivita sloučenin obecného vzorce I

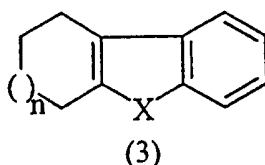
Příklad	IC ₅₀ (μM)							
	MMP-1FL	MMP-2CD	MMP-2FL	MMP-3CD	MMP-7FL	MMP-9FL	MMP-13CD	MMP-14CD
1	6,7	0,037	0,335	0,046	82	30	3,45	0,38
2	6,05	0,034	0,43	0,0245	7,5	100	2,3	0,155
3	16	0,0167	0,45	0,0056	3,2	100	0,97	0,048
4	25	0,018	0,15	0,0215	2,3	28	1,345	0,064

Dále je uveden seznam zkratk a akronymů, které se používají ve schématech a v textu:

GBM	Glomerulární základní membrána
ECM	Extracelulární matrice
CNS	Centrální nervový systém
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
EAE	Experimentální autoimunní encefalomyelitida
MMP	Matricová metaloproteináza
TIMP	Tkáňové inhibitory matricových metaloproteináz
VSMC	Buňka vaskulárního hladkého svalu
TFA	Kyselina trifluoroctová
IC ₅₀	Koncentrace sloučeniny požadované k inhibici 50% aktivity enzymu
HCl	Chlorovodík
THF	Tetrahydrofuran
Pd	Palladium
Na	Sodík
NaH	Hydrid sodný
LiOH	Hydroxid lithný
LiCl	Chlorid lithný
H ₂ O	Voda
H ₂	Vodík
CDI	1,1'-Karbonyldiimidazol
Hv	světlo
SO ₃ .DMF	Oxid sírový dimethylformamid
SOCl ₂	Thionylchlorid
tert-Bu	terciární butyl
BOC	terciární butoxykarbonyl
LDA	Lithiumdiisopropylamid
MeOH	Methanol
DMF	Dimethylformamid
p-TsOH(p-TSA)	Kyselina p-toluensulfonová
CHCl ₃	Chloroform
CDCl ₃	Deuterovaný chloroform

E	Entgegen
Z	Zusammen
H ₂ NOBz	O-Benzylhydroxylamin
TEA	Triethylamin
CH ₃ CN	Acetonitril
DBU	1,8-Diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DCC	Dicyklohexylkarbodiimid
PPA	Polyfosforečná kyselina
BaSO ₄	Síran barnatý
DMSO-d ₆	Deuterovaný dimethylsulfoxid
MgSO ₄	Síran hořečnatý
¹ H-NMR	Protonová magnetická nukleární rezonance
ppm	Částic na milion
MS	Hmotnostní spektrum

Tricyklické arylové a tricyklické heteroarylové výchozí materiály obecného vzorce 3



kde n je nula nebo celé číslo 1 nebo 2; a

X je -O-, -S-, -NR²-, kde R² je vodík, alkyl, acyl nebo benzyl,

se získají buď z komerčních zdrojů (X= N-R², kde R² má význam definovaný shora)

nebo se připraví za použití metod známých ve stavu techniky, například Bachelet

J.P. a Caubere P., J. Org. Chem., 1982; 47: 234-238; Ebel F., Helv. Chim. Acta,

1929; 12: 3-16; Vanrysselberghe a kol., Ind. Eng. Chem. Res., 1996; 35: 3311-3318;

Derouane D. a kol., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1995; 10: 993-994; Miki Y. a

Sugimoto Y., Seikiyu Gakkaishi, 1994; 386-394; Miki Y. a kol., Seikiyu Gakkaishi,

1992; 35: 332-338; Rankel L.A., Fuel Sci. Technol. Inst., 1991; 9: 1435-1447; Siskin

M. a kol., Energy Fuels, 1990; 4: 482-488; Sundaram K.M. a kol., Chem. Eng.

Commun., 1988; 71: 53-71; Francisco M.A. a kol., J. Org. Chem., 1988; 53: 596-600;

Nagai M. a kol., J. Catal., 1986; 97: 52-58; Miyake M. a kol., Bull Chem. Soc. Japan,

1979; 52: 559-563; Ando W. a kol., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1975; 17: 704-705; Fraser P.S. a kol., J. Org. Chem., 1974; 39: 2509-2513; Cagniant P. a kol., Bull. Soc. Chim. Fr., 1969; 2:697-612; a Cagniant a kol., Bull Soc. Chim. Fr., 1969; 2: 601-606; patenty USA 5 721 185; 5 670 680; mezinárodní patentová přihláška WO 95/27717; Smith W a kol., J. Org. Chem., 1990; 55: 5301-5302; Mejer S., Pol. of Chem., 1979; 53: 2385-2388; Canonne P. a kol., J. Org. Chem., 1980; 45: 1828-1835; Parham W. E. Synthesis, 1976: 116-117; japonská patentová přihláška JP 08191063 A2; Parhan W.E., J. Org. Chem., 1969; 34: 1899-1904; McClure K.F. a kol., Bioorg. Med. Chem Lett., 1998; 8: 143-146.

Příprava výchozích materiálů pro sloučeninu obecného vzorce I, kde X je -O- je ukázána ve schématu 1. Tak sloučenina, kde n je nula nebo celé číslo 1 nebo 2 reaguje s fenolem v přítomnosti sodíku nebo hydridu sodného, apod., v přítomnosti rozpouštědla, jako je benzen, tetrahydrofuran apod., za získání sloučeniny obecného vzorce 2. Cyklizace sloučeniny obecného vzorce 2 v přítomnosti kyseliny, jako je například kyselina polyfosforečná, kyselina p-toluensulfonová apod. v přítomnosti rozpouštědla, jako je benzen apod. vede ke sloučenině obecného vzorce 3.

Příprava sloučenin obecného vzorce Ia, Ib, Ic a Id je uvedena ve schématu 2. Sloučenina obecného vzorce 3, kde n má význam definovaný shora se sulfonuje za použití sulfonačního činidla, jako je například SO_3 -DMF apod., zahříváním při zpětném toku v rozpouštědle, jako je například dichlorethan a podobně za získání sloučeniny obecného vzorce 4, kde n má význam uvedený shora. Sloučenina obecného vzorce 4 se chloruje chloračním činidlem, jako je například thionylchlorid apod., při teplotě okolo teploty místnosti a získá se sloučenina obecného vzorce 5, kde n má význam uvedený shora. Sloučenina obecného vzorce 5 reaguje s aminokyselinou obecného vzorce 6, kde R^1 je vodík, postranní řetězec přírodní aminokyseliny nebo postranní řetězec nepřirodní aminokyseliny v přítomnosti báze, jako je například triethylamin apod., při teplotě místnosti a získá se sloučenina obecného vzorce Ia, kde n a R^1 mají význam definovaný shora. Alternativně, sloučenina obecného vzorce 5 reaguje s C-chráněnou aminokyselinou obecného vzorce 7, kde R^1 má význam definovaný shora v přítomnosti báze, jako je například triethylamin apod., v přítomnosti rozpouštědla, jako je například dichlormethan a podobně a získá se sloučenina obecného vzorce 8, kde n a R^1 mají význam uvedený shora. U sloučeniny obecného vzorce 8 se může odstranit chránicí skupina v

přítomnosti kyseliny, jako je například kyselina trifluoroctová apod., a rozpouštědla, jako je například dichlormethan apod., při teplotě místnosti a získá se sloučenina obecného vzorce Ia. Kopulací chloridu kyseliny obecného vzorce Ia s O-benzylhydroxylaminem v rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran apod. při přibližně $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ se získá sloučenina obecného vzorce Ic, kde n a R^1 mají význam definovaný shora. Reakcí sloučeniny obecného vzorce Ic s plynným vodíkem v přítomnosti katalyzátoru, jako je například palladium na síranu barnatém apod., v rozpouštědle, jako je například methanol, tetrahydrofuran apod. se získá sloučenina obecného vzorce Id, kde R^1 má význam definovaný shora. Reakcí sloučeniny obecného vzorce 8 se sloučeninou obecného vzorce



kde

R je vodík, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, trifluormethyl, alkanoyloxyalkyl, alkanoylaminoalkyl, alkylthioalkyl, alkylsulfynylalkyl, alkylsulfonalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, N-alkylpiperazinoalkyl, N-fenylalkylpiperazinoalkyl, morfolinoalkyl, thiomorfolinoalkyl, piperidinoalkyl, pyrrolidinoalkyl, N-alkylpiperidinoalkyl, pyridylalkyl, thienylalkyl, chinolinyalkyl, thiazolylalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, fenyl;

fenyl substituovaný jedním až třemi substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje hydroxy, alkoxy, alkyl, alkylthio, alkylsulfynyl, alkylsulfonalkyl, amino, alkylamino, dialkylamino, halogen, kyano, nitro, trifluormethyl nebo na sousedních atomech uhlíku jedno nebo dvouuhlíkovou alkenylenedioxy skupinou nebo dvou až tříuhlíkovou alkenylenoxy skupinou;

fenylalkyl;

fenylalkyl, kde fenyl je substituovaný alkylem, alkoxy, halogenem nebo trifluormethylem;

heteroaryl;

heteroaryl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje alkyl nebo halogen;

bifenyl;

bifenyl substituovaný alkylem, alkoxy, halogenem, trifluormethylem nebo

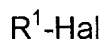
kyano;

bifenylalkyl nebo

bifenylalkyl, kde bifenyl je substituován alkylem, alkoxy, halogenem, trifluormethylem nebo kyano;

a Hal je chlor, brom nebo jod, v přítomnosti báze, jako je například DBU apod., v rozpouštědle, jako je například acetonitril apod. a získá se sloučenina obecného vzorce 9, kde n , R a R^1 mají význam uvedený shora. Reakce sloučeniny obecného vzorce 9 s kyselinou, jako je například kyselina trifluoroctová apod. v přítomnosti rozpouštědla, jako je například dichlormethan se získá sloučenina obecného vzorce 1b, kde n , R a R^1 mají význam uvedený shora.

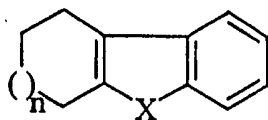
Předchozí metodologie se může aplikovat jak u přirozených, tak nepřirozených α -aminokyselin obecných vzorců 6 a 7, které jsou snadno dostupné z komerčních zdrojů nebo se mohou připravit způsoby známými ve stavu techniky. Alternativně se mohou přirozené nebo nepřirozené α -aminokyseliny obecných vzorců 6 a 7 připravit způsobem popsáným ve schématu 3. Tak podle reakce, kterou popsal Evans D.A. a kol., J. Amer. Chem. Soc., 1982, 104: 1737-1739, N-Boc-glycin vzorce 10 se kopuluje s chirální sodnou solí benzyloxazolidinu vzorce 11 v přítomnosti kopulačního činidla jako je například karbonyldiimidazol v rozpouštědle jako je například tetrahydrofuran apod. při teplotě od okolo $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ do okolo teploty místnosti a získá se sloučenina vzorce 12. Enolát sloučeniny vzorce 12 se připraví reakcí s lithiumpdiisopropylamidem a následně alkylací se sloučeninou obecného vzorce



kde R^1 a Hal mají význam definovaný shora a získá se sloučenina obecného vzorce 13 jako směs diastereomerů. Diastereomery se oddělí za použití chromatografie za použití absorbentů, jako je například silikagel a podobně a získají se čisté diastereomery. Čisté diastereomery se zpracují plynným chlorovodíkem v rozpouštědle jako je dichlormethan apod. při teplotě okolo teploty místnosti a získá se sloučenina obecného vzorce 14, kde R^1 má význam uvedený shora. Reakcí sloučeniny obecného vzorce 14 se sloučeninou obecného vzorce



kde Ar je

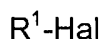


kde

X je $-O-$; $-S(O)_p-$, kde p je nula nebo celé číslo 1 nebo 2; $-N(R^2)-$, kde R^2 je vodík, alkyl, acyl nebo benzyl; $-CH_2-$; nebo $-C(=O)-$

a n má význam definovaný shora (připravená metodologií popsanou shora pro přípravu sloučeniny obecného vzorce 5 ze sloučeniny obecného vzorce 3), v přítomnosti báze, jako je například triethylamin apod., ve směsi rozpouštědel, jako je například tetrahydrofuran a voda při teplotě od okolo 10 °C do okolo teploty místnosti a získá se sloučenina obecného vzorce 15, kde R^1 má význam uvedený shora. Oxazolidonová chirální pomocná látka se odstraní hydrolýzou s bází jako je například hydroxid lithný apod., ve směsi rozpouštědel, jako je například dioxan/voda při teplotě okolo teploty místnosti a získá se sloučenina obecného vzorce 1e, kde R^1 má význam uvedený shora.

Schéma 4 ukazuje přípravu sloučeniny obecného vzorce 1a za použití metodologie, kterou popsal Myers A. G. a kol., Tetrahedron Lett., 1995; 36: 4555-4558. Tak enantiomerní pseudoefedrin glycinamid vzorce 16 nebo jeho enantiomer se přidá ke kaši chloridu lithného a diizopropylamidu lithného v rozpouštědle jako je například tetrahydrofuran při teplotě okolo 78 °C a získá se O,N-dianion, který se zahřeje na teplotu okolo 0 °C a následným zpracováním se sloučeninou obecného vzorce



kde R^1 a Hal mají význam definovaný shora a získá se sloučenina obecného vzorce 17, kde R^1 má význam uvedený shora, mající vysoký stupeň diastereoselektivity (větší než 99% de). Sloučenina obecného vzorce 17 se zpracuje se sloučeninou obecného vzorce



kde Ar má význam definovaný shora, v přítomnosti báze, jako je například triethylamin apod., v rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran/voda při teplotě okolo 10 °C do teploty okolo teploty místnosti a získá se sloučenina obecného vzorce 18, kde Ar a R^1 má význam uvedený shora. Chirální pomocná látka se odstraní hydrolýzou s bází, jako je například vodný hydroxid sodný nebo směs methanol/voda při teplotě zpětného toku a získá se sloučenina obecného vzorce 1f, kde Ar a R^1 mají význam uvedený shora. Alternativně se může provést hydrolýza zahříváním vodného roztoku obecného vzorce 18 při teplotě zpětného toku, bez přidání další báze.

Sloučeniny obecného vzorce R-Hal nebo R¹-Hal jsou komerčně dostupné nebo se mohou získat způsoby známými ve stavu techniky.

Schéma 1

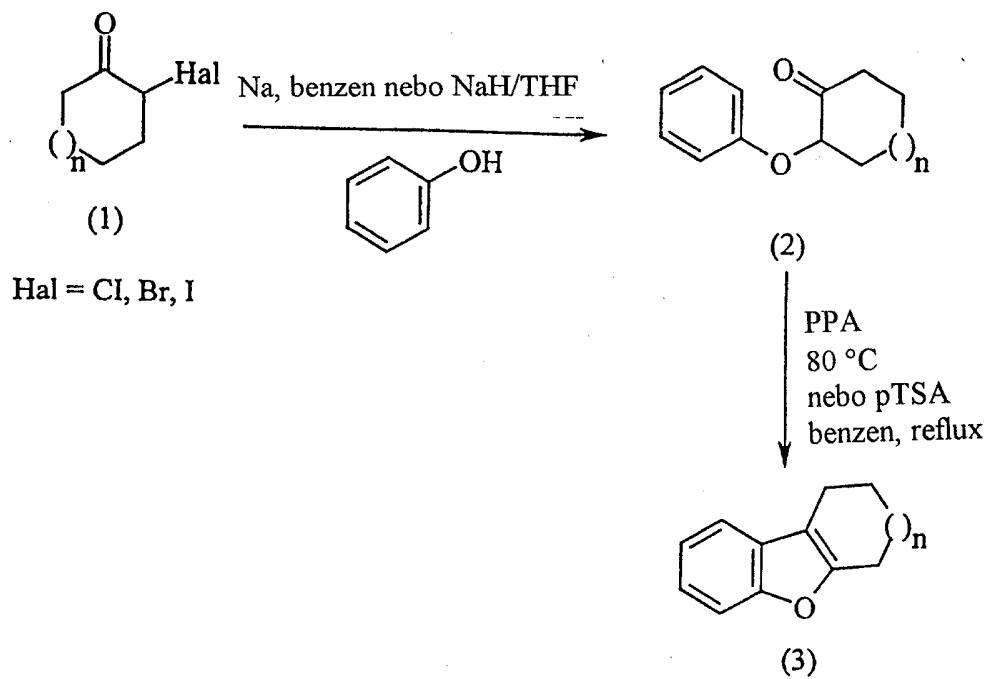


Schéma 2

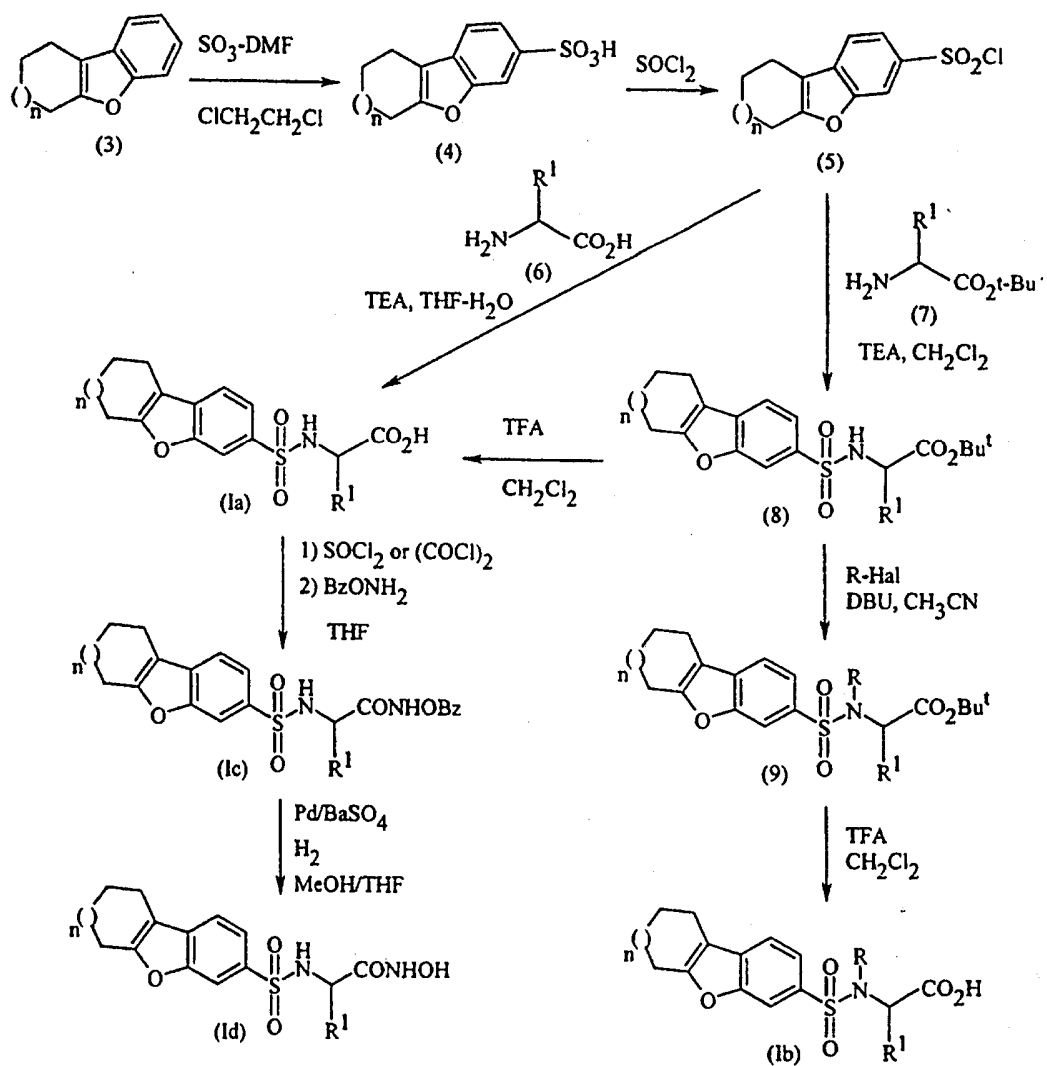


Schéma 3

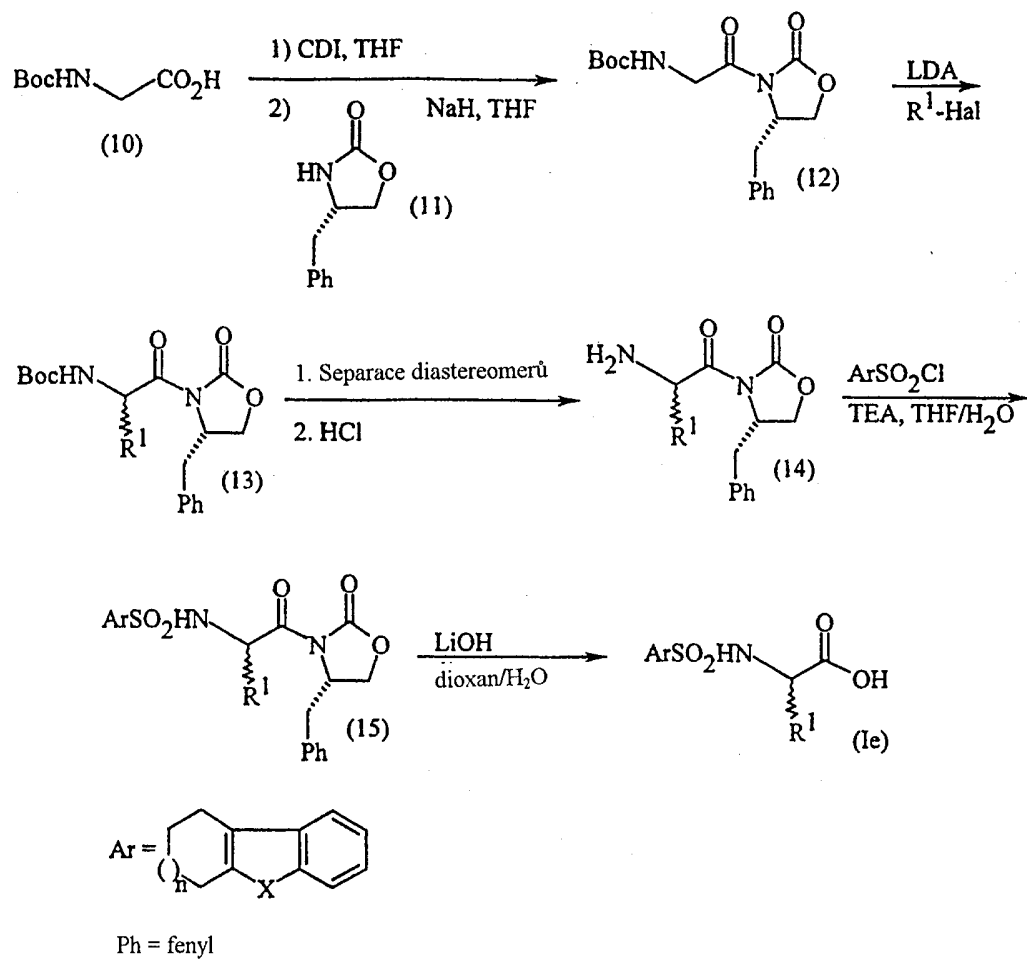
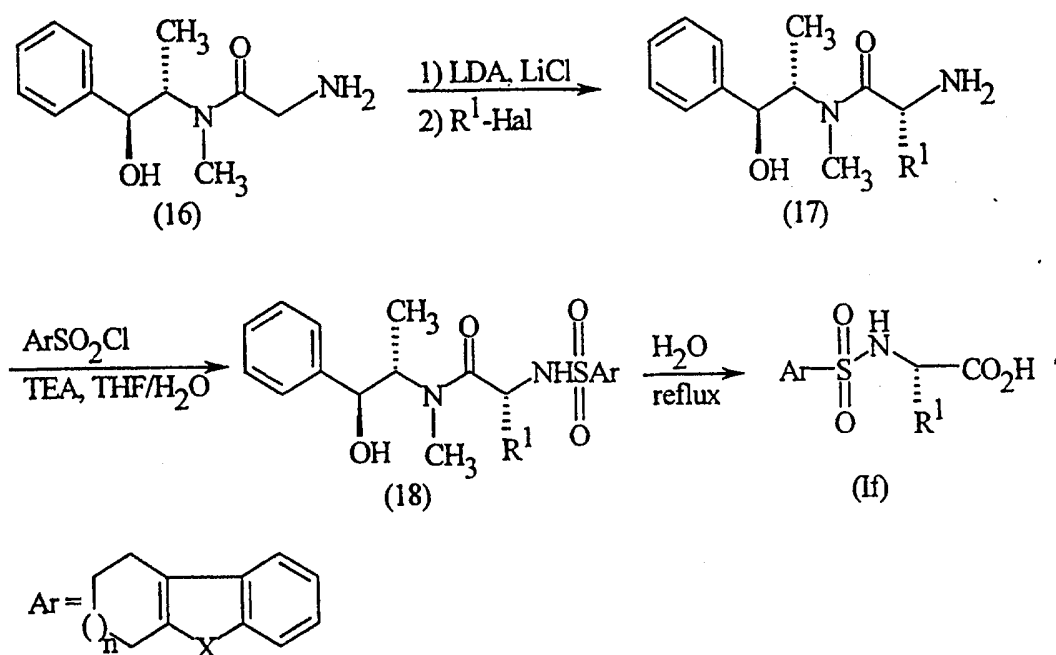


Schéma 4



Sloučeniny podle vynálezu lze připravit a podávat v celé řadě orálních a parenterálních dávkových formách. Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány ve formě injekce, tj. intravenózně, intramuskulárně, intrakutánně, subkutánně, intraduodenálně nebo intraperitoneálně. Sloučeniny podle vynálezu lze rovněž podávat formou inhalace, například intranazálně. Dále mohou být sloučeniny podle vynálezu podány transdermálně. Odborníkům v daném oboru je zřejmé, že následující dávkové formy mohou jako účinnou složku obsahovat buď sloučeninu obecného vzorce I nebo odpovídající farmaceuticky přijatelnou sůl sloučeniny obecného vzorce I.

Pro přípravu farmaceutických kompozic ze sloučenin podle vynálezu lze použít farmaceuticky přijatelné nosiče v pevné nebo kapalné formě. Pevné formy preparátu zahrnují prášky, tablety, pilule, kapsle, oplatky, čípky a dispergovatelné granule. Pevný nosič může být tvořen jednou nebo více látkami, které rovněž mohou působit jako ředidla, ochucovadla, solubilizační činidla, maziva, suspenzační činidla, pojiva, konzervační činidla, dezintegrační činidla tablet nebo zapouzdřující materiál.

V prášcích je nosičem jemně dělená pevná látka, která tvoří směs s jemně dělenou účinnou složkou.

V tabletách je účinná složka smísená ve vhodném poměru s nosičem, majícím nezbytné vlastnosti a tato směs je zpracována do požadovaného tvaru a velikosti.

Prášky a tablety výhodně obsahují 5 nebo 10 až přibližně 70 % účinné složky. Vhodnými nosiči jsou uhličitán hořečnatý, mastek, cukr, sacharóza, pektin, dextrin, škrob, želatina, tragakant, methylcelulóza, karboxymethylcelulóza sodná, vosk s nízkou teplotou tání, kakaové máslo apod. . Výraz „příprava“ jak se zde používá zahrnuje formulaci účinné sloučeniny se zapouzdřujícím materiálem jako nosičem, poskytujícím kapsli, ve které je účinná složka případně s dalšími nosiči obklopena zmíněným nosičem, který je s ní tímto způsobem spojen. Podobně jsou zahrnuty oplatky a pastelky. Tablety, prášky, kapsle, pilule, mohou být použity jako pevné dávkové formy vhodné pro orální podání.

Při přípravě čípků se vosk s nízkou teplotou tání, například směs glyceridů mastných kyselin nebo kakaové máslo, nejprve roztaví a do takto roztaveného vosku se vmícháním homogenně disperguje účinná složka. Roztavená homogenní směs s následně vlije do forem majících běžné rozměry a nechá se ochladit, čímž se převede do pevného stavu.

Kapalné prostředky zahrnují roztoky, suspenze a emulze, například roztoky vody a propylenglykolu. Pro účely parenterálních injekcí mohou být kapalné přípravky formulovány ve vodném roztoku polyethylenglykolu.

Vhodné vodné roztoky pro orální aplikaci lze připravit rozpuštěním účinné složky ve vodě a přidáním vhodných barviv, ochucovadel, stabilizačních a zahušťovacích činidel.

Vhodné suspenze pro orální aplikaci lze připravit dispergováním jemně dělené účinné složky ve vodě s viskózním materiálem, například přírodními nebo syntetickými pryžemi, pryskyřicemi, methylcelulózou, karboxymethylcelulózou sodnou a dalšími, dobře známými suspenzačními činidly.

Do rozsahu vynálezu rovněž spadají pevné formy prostředků, které lze před použitím převést na kapalnou formu prostředku, vhodnou pro orální podání. Tyto kapalné formy zahrnují roztoky, suspenze a emulze. Popsané prostředky mohou obsahovat, kromě účinné složky, barviva, ochucovadla, pufry, umělá sladidla a přírodní sladidla, dispergační činidla, zahušťovadla, solubilizační činidla apod..

Farmaceutický prostředek se výhodně nachází v jednotkové dávkové formě. V této formě je prostředek rozdělen do jednotlivých dávek, obsahujících příslušná množství účinné složky. Jednotkovou dávkovou formou může být balený prostředek,

balení obsahující diskrétní množství prostředku, například balené tablety, kapsle a prášky v lahvičkách nebo ampulích. Jednotkovou dávkovou formou může být rovněž samotná kapsle, tableta, oplatka nebo pastilka nebo jejich libovolný počet v balené formě.

Množství účinné složky v jednotkové dávce se může lišit v rozsahu od 1 mg do 1000 mg, výhodně od 10 mg do 100 mg v závislosti na možné účinnosti účinné složky. Kompozice může, pokud je to žádoucí, rovněž obsahovat další slučitelná činidla.

Při terapeutickém použití jako činidel pro při léčbě násobné sklerózy, protržení aterosklerotických plátů, aneurismu aorty, poškození srdce, rozšíření levé komory, restenózy, periodontálních poruch, korneální ulcerace, léčbě popálenin, dekubitálních vředů, hojení ran, rakoviny, zánětu, bolesti, artritidy, osteoporózy, renálních chorob a ostatních autoimunních nebo zánětlivých chorob závislých na invazi tkání leukocyty nebo jinými aktivními migračními buňkami. Dále jsou sloučeniny podle vynálezu užitečné při léčbě akutních a chronických neurodegenerativních chorob, jako mrtvice, trauma hlavy, poranění míchy, Alzheimerovy choroby, amyotropní laterální sklerózy, cerebrální amyloidní angiopatie, AIDS, Parkinsonovy choroby, Huntingtonovy choroby, prionové choroby, myasthenia gravis a Duchennovy muskulární dystrofie. Sloučeniny používané ve farmaceutických metodách podle vynálezu jsou podávány v počáteční dávce obsahující 1 mg až 100 mg této sloučeniny na kilogram a den. Denní výhodná dávka je v rozsahu přibližně 25 mg až 75 mg na kilogram. Nicméně, tyto dávky se mohou lišit v závislosti na požadavcích pacienta, vážnosti choroby, která má být léčena a druhu použité sloučeniny. Stanovení správné dávky v konkrétní situaci je zcela v kompetenci odborníka v daném oboru. Léčení se zpravidla zahájí aplikací menších dávek, které jsou menší než optimální dávka sloučeniny. Postupně se dávka aplikované sloučeniny zvyšuje v malých přírůstcích až do dosažení optimální dávky. Je-li to žádoucí, může být denní dávka rozdělena do několika dílčích dávek.

Následující příklady ilustrují výhodné metody přípravy sloučenin podle vynálezu. Tyto příklady mají pouze ilustrativní charakter a v žádném případě neomezují rozsah vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(R) 3-Methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina

Stupeň (a) Příprava 6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonové kyseliny

K roztoku tetrahydrodibenzofuranu (4 g, 0,023 mol) v dichlorethanu (50 ml) se přidá v jedné části komplex oxid siřičitý-DMF (6 g, 0,039 mol). Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 14 hodin, ochladí se a koncentruje ve vakuu. Vzniklá surová kapalina se rozpustí v horké směsi diethylether/ethanol a po ochlazení se získá sraženina. Pevná látka se sebere filtrací, promyje se diethyletherem a sušením ve vakuu a získá sloučenina uvedená v názvu jako růžová pevná látka (2,3 g, 40 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,9 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,0-1,8 (m, 4H) ppm.

Stupeň (b) Příprava 6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylchloridu

6,7,8,9-Tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonová kyselina (2,1 g, 8,3 mmol) se suspenduje v thionylchloridu (25 ml) a míchá se při teplotě místnosti 6 hodin. Roztok se koncentruje ve vakuu a vzniklá kapalina se přenesse do ethylacetátu, promyje se vodou, solankou a suší se nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se koncentruje do sucha a surový produkt se trituruje s hexanem a sebere se filtrací a získá se sulfonylchlorid jako pevná látka (1,3 g, 58 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,0 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 1,9-1,7 (m, 4H) ppm.

Stupeň (c) Příprava terc.butylesteru (R) 3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanové kyseliny

K terc.butylesteru roztoku (D)-valinu (0,13 g, 0,74 mmol) a triethylaminu (0,075 g, 0,74 mmol) ve směsi tetrahydrofuran/voda (5 ml, 1:1) se přidá v jedné části při teplotě místnosti 6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylchlorid (0,20 g, 0,74 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 14 hodin, přidá se vodná HCl (1 M, 5 ml) a ethylacetát (10 ml). Organická fáze se oddělí a promyje se solankou, suší

se (MgSO_4) a koncentruje se do sucha získá se sloučenina uvedená v názvu jako bílá pevná látka (0,24 g, 80 %).

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ 7,9 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 3,6 (dd, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,9-1,8 (m, 4H), 1,1 (s, 9H), 1,0 (d, 3H) ppm.

Stupeň (d) Příprava (R) 3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanové kyseliny

K roztoku anisolu (0,062 g, 0,57 mmol) v kyselině trifluoroctové (3 ml) míchaném při teplotě místnosti se přidá terc.butylester (R) 3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanové kyseliny (0,23 g, 0,56 mmol). Hydrolýza esteru se dokončí během 4 hodin a poté se kyselý roztok vlije na led a vzniklá pevná látka se sebere filtrací. Filtrační koláč se suší ve vakuu a pevná látka se rekrystalizuje ze směsi hexan/ethylacetát ba získá se krémově zbarvený prášek (0,12 g, 71 %); teploty tání 167 až 169 °C.

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ 7,9 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 3,7 (dd, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 1,9-1,7 (m, 4H), 0,9 (d, 3H), 0,8 (d, 3H) ppm.

Podobným způsobem jak je popsáno v příkladu 1 se připraví následující slopučeniny:

Příklad 2

(S) 3-Methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina; teplota tání 162-165 °C.

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ 7,9 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 3,8 (dd, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 2,0-1,8 (m, 4H), 0,9 (d, 3H), 0,8 (d, 3H) ppm.

Příklad 3

(S) 2-(6,7,8,9-Tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)jantarová kyselina; teplota tání 176 až 179 °C.

$^1\text{HNMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) δ 7,8 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 2,9-2,5 (m, 7H), 1,9-1,7 (m, 4H) ppm.

Podobným způsobem jako v příkladu 1, ale náhradou terc.butylesteru D-valinu s methylesterem L-homofenylalaninu a použitím bazické hydrolyzy esterové části se připraví následující sloučenina:

Příklad 4

(S) 4-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina
teplota tání 167 až 169 °C

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ 7,9 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,2 (m, 3H), 7,1 (d, 2H), 5,2 (d, 1H), 4,0 (m, 1H).

Za použití postupu příkladu 1 se připraví následující sloučeniny vzorce I

Příklad 5

(S)-Fenyl-[(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)]octová kyselina

Příklad 6

(S) 5-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)]pentanová kyselina

Příklad 7

(S) 2-(2,3-Dihydro-1H-8-oxacyklopenta[a]inden-6-sulfonylamino)-3-methylbutanová kyselina

Příklad 8

(S) 3-Methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-10-oxabenz[a]azulen-2-sulfonylamino)butanová kyselina

Příklad 9

(S) N-Hydroxy-4-fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid

Příklad 10

(S) N-Hydroxy-3-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)]jantarová kyselina

Příklad 11

(R) 4-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina

Příklad 12

(R) 2-(6,7,8,9-Tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)jantarová kyselina

Příklad 13

(R) 2-(2,3-Dihydro-1H-8-oxacyklopenta[a]inden-6-sulfonylamino)-3-methylbutanová kyselina

Příklad 14

(R) 3-Methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-10-oxabenz[a]azulen-2-sulfonylamino)butanová kyselina

Příklad 15

(S) 3-Methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzothiofen-3-sulfonylamino)butanová kyselina

Příklad 16

(S) 3-Methyl-2-(9-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-karbazol-2-sulfonylamino)butanová kyselina

Příklad 17

(S) 4-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-fluoren-2-sulfonylamino)butanová kyselina

Příklad 18

(S) 3-Methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5-H-fluoren-2-sulfonylamino)butanová kyselina

Obecný postup přípravy hydroxamových kyselin obecného vzorce I ($Y = \text{NHOH}$)

Stupeň (a) Příprava O-benzylhydroxylaminového derivátu

K roztoku chloridu karboxylové kyseliny obecného vzorce I ($Y = \text{OH}$) v tetrahydrofuranu se přidají dva ekvivalenty O-benzylhydroxylaminu (chlorid kyseliny se připraví z odpovídající kyseliny a thionylchloridu nebo oxalylchloridu). Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 24 hodin. Reakční směs se zředí 1 M kyselinou chlorovodíkovou a ethylacetátem. Vrstvy se oddělí a ethylacetátový roztok se

promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Po filtraci se surový produkt trituruje s hexanem a vzniklá pevná látka se sebere filtrací.

Stupeň (b) Příprava kyseliny hydroxamové obecného vzorce I ($Y = \text{NHOH}$)

K roztoku produktu ze stupně (s) ve směsi methanol/tetrahydrofuran se přidá palladium na síranu barnatém. Roztok se vystaví plynnému vodíku buď při atmosférickém tlaku pod balonem nebo tlaku 0,35 MPa v Parrové aparatuře. Po úplné spotřebě vodíku se směs filtruje přes celit a koncentrací ve vakuu se získá hydroxamová kyselina.

Za použití obecného postupu pro přípravu hydroxamových kyselin popsaném shora se připraví následující hydroxamové kyseliny obecného vzorce I.

Příklad 19

(S) N-Hydroxy-3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid

Příklad 20

(S) N-Hydroxy-4-fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid

Příklad 21

(S) N-Hydroxy-2-fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)acetamid

Příklad 22

(S) N-Hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)propionamid

Příklad 23

(S) 3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-N-hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)propionamid

Příklad 24

(S) 5-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina – hydroxyamid

Příklad 25

(S) N-Hydroxy-3-(1H-indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)propionamid

Příklad 26

(S) 2-(2,3-Dihydro-1H-8-oxacyklopenta[a]inden-6-sulfonylamino)-N-hydroxy-3-methylbutyramid

Příklad 27

(S) N-Hydroxy-3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-10-oxabenz[a]azulen-2-sulfonylamino)butyramid

Příklad 28

(S) N-Hydroxy-4-fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-fluoren-2-sulfonylamino)butyramid

Příklad 29

(S) N-Hydroxy-3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-fluoren-2-sulfonylamino)butyramid

Příklad 30

(R) N-Hydroxy-3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid

Příklad 31

(R) N-Hydroxy-4-fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid

Příklad 32

(R) N-Hydroxy-2-fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)acetamid

Příklad 33

(R) N-Hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)propionamid

Příklad 34

(R) 3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-N-hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)propionamid

Příklad 35

(R) 5-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina – hydroxyamid

Příklad 36

(R) N-Hydroxy-3-(1H-indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)propionamid

Příklad 37

(R) 2-(2,3-Dihydro-1H-8-oxacyklopenta[a]inden-6-sulfonylamino)-N-hydroxy-3-methylbutyramid

Příklad 38

(R) N-Hydroxy-3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-10-oxabenz[a]azulen-2-sulfonylamino)butyramid

Příklad 39

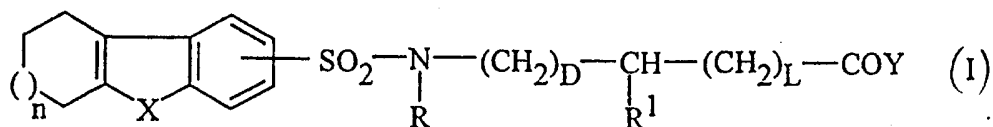
(R) N-Hydroxy-4-fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-fluoren-2-sulfonylamino)butyramid

Příklad 40

(R) N-Hydroxy-3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-fluoren-2-sulfonylamino)butyramid

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce I



kde n je nula nebo celé číslo 1 nebo 2;

X je $-\text{O}-$;

$-\text{S}(\text{O})_p-$, kde p je nula nebo celé číslo 1 nebo 2;

$-\text{N}(\text{R}^2)-$, kde R^2 je vodík, alkyl, acyl nebo benzyl;

$-\text{CH}_2-$; nebo

$-\text{C}(=\text{O})-$;

R je vodík, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, trifluormethyl, alkanoyloxyalkyl, alkanoylaminoalkyl, alkylthioalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, N -alkylpiperazinoalkyl, N -fenylalkylpiperazinoalkyl, morfolinoalkyl, thiomorfolinoalkyl, piperidinoalkyl, pyrrolidinoalkyl, N -alkylpiperidinoalkyl, pyridylalkyl, thienylalkyl, chinolinyalkyl, thiazolylalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, fenyl;

fenyl substituovaný jedním až třemi substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje hydroxy, alkoxy, alkyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, halogen, kyano, nitro, trifluormethyl nebo na sousedních atomech uhlíku jedno nebo dvouuhlíkovou alkenylenedioxy skupinou nebo dvou až tříuhlíkovou alkenylenoxyskupinou;

fenylalkyl;

fenylalkyl, kde fenyl je substituovaný alkylem, alkoxy, halogenem nebo trifluormethylem;

heteroaryl;

heteroaryl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje alkyl nebo halogen;

bifenyl;

bifenyl substituovaný alkylem, alkoxy, halogenem, trifluormethylem nebo kyano;

bifenylalkyl nebo

bifenylalkyl, kde bifenyl je substituován alkylem, alkoxy, halogenem, trifluormethylem nebo kyano;

D je 0 nebo celé číslo 1 až 3;

L je 0 nebo celé číslo 1 až 3;

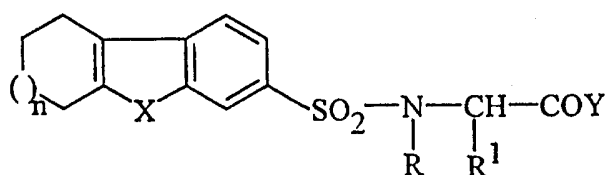
R¹ je vodík, postranní řetězec přírodní aminokyseliny nebo postranní řetězec nepřírodní aminokyseliny;

Y je OR³, kde R³ je vodík, methyl, ethyl nebo benzyl, nebo

NH-OR⁴, kde R⁴ je vodík, alkyl nebo benzyl;

a jejich odpovídající izomery; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Sloučenina obecného vzorce I kterou je



3. Sloučenina podle nároku 2, kde

n je nula nebo celé číslo 1; a

X je -O- nebo -CH₂-.

4. Sloučenina podle nároku 3, kde

n je nula nebo celé číslo 1; a

X je -O- nebo -CH₂- a

R je vodík.

5. Sloučenina podle nároku 4, kde

kde n je nula nebo celé číslo 1; a

X je -O- nebo -CH₂-;

R je vodík; a

Y je OH.

6. Sloučenina podle nároku 5, kde

kde n je nula nebo celé číslo 1; a

X je –O- nebo –CH₂-;

R je vodík; a

Y je NHOH.

7. Sloučenina, kterou je:

(S) 3-Methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-butanová kyselina;

(S) N-Hydroxy-3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-butyramid;

(S) 4-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) 2-(6,7,8,9-Tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)jantarová kyselina;

(S) Fenyl-[(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)]octová kyselina;

(S) 2-(6,7,8,9-Tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-propioniová kyselina;

(S) 3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizindol-2-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)propionová kyselina;

(S) 2-(6,7,8,9-Tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)4-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)butanová kyselina;

(S) 2-(6,7,8,9-Tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-5-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)pentanová kyselina;

(S) 5-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina;

(S) 4-Fenylmethansulfinyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) 4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) S-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina;

(S) 6-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)hexanová kyselina;

(S) 7-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)heptanová kyselina;

(S) 8-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)oktanová kyselina;

(S) 4-Fenylsulfamoyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) 4-Fenylmethansulfonyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) 4-Benzylsulfanyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) 3-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)propionová kyselina;

(S) 4-(1 H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) 5-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina;

(S) 6-(1 H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)hexanová kyselina;

(S) 7-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)heptanová kyselina;

(S) 8-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)oktanová kyselina;

(S) 2-(2,3-Dihydro-1H-8-oxacyklopenta[a]inden-6-sulfonylamino)-3-methylbutanová kyselina;

(S) 3-Methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-10-oxa-benzo[a]azulen-2-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) N-Hydroxy-4-fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(S) N-Hydroxy-3-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)jantarová kyselina;

(S) N-Hydroxy-2-fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)acetamid;

(S) N-Hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)propionamid;

(S) 3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-N-hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)propionamid;

(S) N-Hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-4-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)butyramid;

(S) 2-(6,7,8,9-Tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-5-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)pentanová kyselina - hydroxyamid;

(S) 5-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina - hydroxyamid;

(S) N-Hydroxy-4-fenylmethansulfinyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(S) 4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-N-hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(S) 5-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina - hydroxyamid;

(S) 6-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)hexanová kyselina - hydroxyamid;

(S) 7-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)heptanová kyselina - hydroxyamid;

(S) 8-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)oktanová kyselina - hydroxyamid;

(S) 4-Benzylsulfanyl-N-hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(S) N-Hydroxy-4-fenylsulfamoyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(S) N-Hydroxy-4-fenylmethanesulfonyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(S) N-Hydroxy-3-(1H-indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)propionamid;

(S) N-Hydroxy-4-(1H-indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(S) 5-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina - hydroxyamid;

(S) 6-(1 H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)hexanová kyselina - hydroxyamid;

(S) 7-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)heptanová kyselina - hydroxyamid;

(S) 8-(1 H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)oktanová kyselina - hydroxyamid;

(S) 2-(2,3-Dihydro-1H-8-oxacyklopenta[a]inden-6-sulfonylamino)-N-hydroxy-3-methylbutyramid;

(S) N-Hydroxy-3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-10-oxabenz[a]azulen-2-sulfonylamino)butyramid;

(S) 3-Methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzothiofen-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) 3-Methyl-2-(9-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-karbazol-2-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) 4-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzothiofen-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) 4-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-fluoren-2-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) N-Hydroxy-4-fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-fluoren-2-sulfonylamino)butyramid;

(S) N-Hydroxy-3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzothiofen-3-sulfonylamino)butyramid;

(S) N-Hydroxy-3-methyl-2-(9-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-karbazol-2-sulfonylamino)butyramid;

(S) N-Hydroxy-4-fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzothiofen-3-sulfonylamino)butyramid;

(S) 3-Methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-fluoren-2-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S) N-Hydroxy-3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-fluoren-2-sulfonylamino)butyramid;

(R) 3-Methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) N-Hydroxy-3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(R) 4-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) 2-(6,7,8,9-Tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)jantarová kyselina;

(R) Fenyl-[(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)]octová kyselina;

(R) 2-(6,7,8,9-Tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)propionová kyselina;

(R) 3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)propionová kyselina;

(R) 2-(6,7,8,9-Tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-4-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)butanová kyselina;

(R) 2-(6,7,8,9-Tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-5-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)pentanová kyselina;

(R) 5-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina;

(R) 4-Fenylmethansulfinyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) 4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) 5-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina;

(R) 6-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)hexanová kyselina;

(R) 7-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)heptanová kyselina;

(R) 8-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)oktanová kyselina;

(R) 4-Fenylsulfamoyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) 4-Fenylmethansulfonyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) 4-Benzylsulfanyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) 3-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)propionová kyselina;

(R) 4-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) 5-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina;

(R) 6-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)hexanová kyselina;

(R) 7-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)heptanová kyselina;

(R) 8-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)oktanová kyselina;

(R) 2-(2,3-Dihydro-1H-8-oxacyklopenta[a]inden-6-sulfonylamino)-3-methylbutanová kyselina;

(R) 3-Methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-10-oxabenz[a]azulen-2-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) N-Hydroxy-4-fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(R) N-Hydroxy-3-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)jantarová kyselina;

(R) N-Hydroxy-2-fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)acetamid;

(R) N-Hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)propionamid;

(R) 3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-N-hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)propionamid;

(R) N-Hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-4-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)butyramid;

(R) 2-(6,7,8,9-Tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)-5-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl)pentanová kyselina - hydroxyamid;

(R) 5-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina - hydroxyamid;

(R) N-Hydroxy-4-fenylmethansulfinyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(R) 4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-N-hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(R) 5-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina - hydroxyamid;

(R) 6-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)hexanová kyselina - hydroxyamid;

(R) 7-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)heptanová kyselina - hydroxyamid;

(R) 8-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)oktanová kyselina - hydroxyamid;

(R) 4-Benzylsulfonyl-N-hydroxy-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(R) N-Hydroxy-4-fenylsulfamoyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(R) N-Hydroxy-4-fenylmethansulfonyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(R) N-Hydroxy-3-(1H-indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)propionamid;

(R) N-Hydroxy-4-(1H-indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)butyramid;

(R) 5-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)pentanová kyselina - hydroxyamid;

(R) 6-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)hexanová kyselina - hydroxyamid;

(R) 7-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)heptanová kyselina -hydroxyamid;

(R) 8-(1H-Indol-3-yl)-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-sulfonylamino)oktanová kyselina - hydroxyamid;

(R) 2-(2,3-Dihydro-1H-8-oxa-cyklopenta[a]inden-6-sulfonylamino)-N-hydroxy-3-methylbutyramid;

(R) N-Hydroxy-3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-10-oxabenz[a]azulen-2-sulfonylamino)butyramid;

(R) 3-Methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzothiofen-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) 3-Methyl-2-(9-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-karbazol-2-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) 4-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzothiofen-3-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) 4-Fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-fluoren-2-sulfonylamino)butanová kyselina;

(R) N-Hydroxy-4-fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-fluoren-2-sulfonylamino)butyramid;

(R) N-Hydroxy-3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzothiofen-3-sulfonylamino)-butyramid;

(R) N-Hydroxy-3-methyl-2-(9-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-karbazol-2-sulfonylamino)butyramid;

(R) N-Hydroxy-4-fenyl-2-(6,7,8,9-tetrahydrodibenzothiofen-3-sulfonylamino)butyramid;

(R) 3-Methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-fluoren-2-sulfonylamino)butanová kyselina; a

(R) N-Hydroxy-3-methyl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-fluoren-2-sulfonylamino)butyramid;

8. Způsob inhibice matricové metaloproteinázy, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání hostiteli, který trpí touto nemocí, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v jednotkové dávkové formě.

9. Způsob inhibice gelatinázy A, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání hostiteli, který trpí touto nemocí, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v jednotkové dávkové formě.

10. Způsob inhibice stromelysinu-1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání hostiteli, který trpí touto nemocí, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v jednotkové dávkové formě.

11. Způsob inhibice kolagenázy -3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání hostiteli, který trpí touto nemocí, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v jednotkové dávkové formě.

12. Způsob prevence protržení aterosklerotických plátů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání hostiteli, který trpí touto nemocí, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v jednotkové dávkové formě.

13. Způsob inhibice aneurysmu aorty, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání hostiteli, který trpí touto nemocí, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v jednotkové dávkové formě.

14. Způsob inhibice poškození srdce, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání hostiteli, který trpí touto nemocí, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v jednotkové dávkové formě.

15. Způsob prevence restenózy, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání hostiteli, který trpí touto nemocí, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v jednotkové dávkové formě.

16. Způsob regulace periodontální nemoci, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání hostiteli, který trpí touto nemocí, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v jednotkové dávkové formě.

17. Způsob léčby korneální ulcerace, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání hostiteli, který trpí touto nemocí, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v jednotkové dávkové formě.

18. Způsob léčby popálenin, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání hostiteli, který trpí touto nemocí, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v jednotkové dávkové formě.

19. Způsob léčby dekubitálních vředů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání hostiteli, který trpí touto nemocí, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v jednotkové dávkové formě.

20. Způsob hojení ran, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání hostiteli, který trpí touto nemocí, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v jednotkové dávkové formě.

21. Způsob léčby rakoviny, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání hostiteli, který trpí touto nemocí, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v jednotkové dávkové formě.

22. Způsob léčby artritidy, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání hostiteli, který trpí touto nemocí, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v jednotkové dávkové formě.

23. Způsob léčby osteoporózy, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání hostiteli, který trpí touto nemocí, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v jednotkové dávkové formě.

24. Způsob léčby autoimunních nebo zánětlivých chorob závislých na invazi tkání leukocyty, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání hostiteli, který trpí touto nemocí, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v jednotkové dávkové formě.

25. Způsob léčby násobné sklerózy, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání hostiteli, který trpí touto nemocí, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v jednotkové dávkové formě.

26. Způsob léčby zánětu a bolesti, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání hostiteli, který trpí touto nemocí, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v jednotkové dávkové formě.

27. Způsob léčby akutních a chronických neurodegenerativních chorob, jako je mrtvice, trauma hlavy, poranění míchy, Alzheimerova choroba, amyotropní laterální skleróza, cerebrální amyloidní angiopatie, AIDS, Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba, prionová choroba, myasthenia gravis a Duchennova muskulární dystrofie, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání hostiteli, který trpí touto nemocí, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v jednotkové dávkové formě.

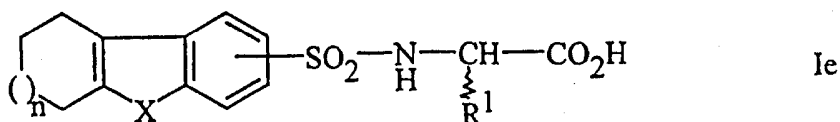
28. Způsob léčby renální nemoci, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání hostiteli, který trpí touto nemocí, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v jednotkové dávkové formě.

29. Způsob léčby rozšíření levé komory, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání hostiteli, který trpí touto nemocí, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v jednotkové dávkové formě.

30. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 ve směsi s farmaceuticky přijatelným excipientem, ředidlem nebo nosičem.

31. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 ve směsi s farmaceuticky přijatelným excipientem, ředidlem nebo nosičem.

32. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce Ie



kde n je nula nebo celé číslo 1 nebo 2

X je -O-;

-S(O)_p, kde p je nula nebo celé číslo 1 nebo 2;

-N(R²)-, kde R² je vodík, alkyl, acyl nebo benzyl;

-CH₂-; nebo

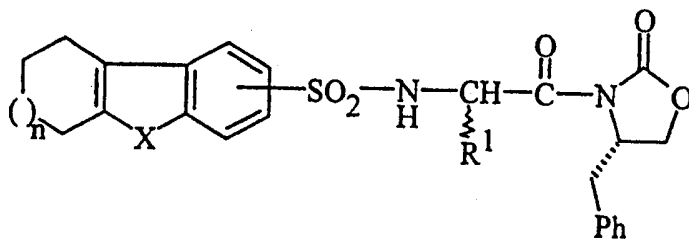
-C(=O)-; a

R¹ je vodík;

postranní řetězec přirozené aminokyseliny nebo postranní řetězec aminokyseliny,

která není přírodního původu; a jejích izomerů; nebo

farmaceuticky přijatelné soli, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se na sloučeninu obecného vzorce 15



(15)

kde Ph je fenyl a n, X a R^1 mají význam definovaný shora, působí bázi v rozpouštědle a získá se sloučenina obecného vzorce Ie a je-li to žádoucí, provede se konverze sloučeniny obecného vzorce Ie na odpovídající farmaceuticky přijatelnou sůl obvyklými způsoby, a je-li to žádoucí, provede se konverze odpovídající farmaceuticky přijatelné soli na sloučeninu obecného vzorce Ie obvyklými způsoby.