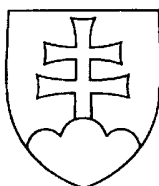


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **13. 3. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **0100902-6**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **15. 3. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **SE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 5. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **5/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/SE02/00473**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/074748**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1095-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

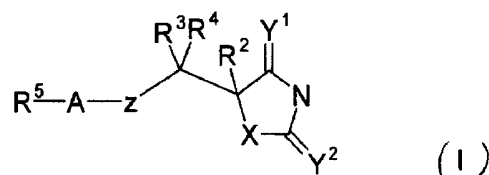
(51) Int. Cl.⁷ :

**C07D233/78,
A61K 31/4166,
A61P 35/00,
A61P 11/00,
A61P 19/00,
A61P 29/00**

- (71) Prihlasovateľ: **AstraZeneca AB, Södertälje, ŠVÉDSKO;**
(72) Pôvodca: **Munck af Rosenschöld Magnus, Lund, ŠVÉDSKO;**
(74) Zástupca: **Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Metaloproteinázové inhibítory**

- (57) Anotácia:
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde substituent Z je -O-
alebo -S-; farmaceutické prostriedky, ktoré ich obsahujú
ako účinnú látku, a ich použitie ako metaloproteinázových
inhibítorov, najmä ako inhibítorov MMP12.



Metaloproteinázové inhibítory

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka zlúčenín užitočných pri inhibícii metaloproteináz a najmä farmaceutických kompozícií, ktoré ich obsahujú, ako aj ich použitia.

Doterajší stav techniky

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú inhibítormi jedného alebo viacerých enzýmov – metaloproteináz. Metaloproteinázy sú nadrodinou proteináz (enzýmov), ktorých počet v nedávnych rokoch dramaticky vzrástol. Na základe štruktúrnych a funkčných aspektov boli tieto enzýmy klasifikované do rodín a podrodín, ako je opísané v publikácii N. M. Hooper (1994) FEBS Letters 354:1-6. Medzi príklady metaloproteináz patria matrixové metaloproteinázy (MMP) ako kolagenázy (MMP1, MMP8, MMP13), želatinázy (MMP2, MMP9), stromelyzíny (MMP3, MMP10, MMP11), matrilyzín (MMP7), metaloelastáza (MMP12), enamelyzín (MMP19), MT-MMP (MMP14, MMP15, MMP16, MMP17); reprolyzín alebo adamalyzín alebo rodina MDC, ktorá zahŕňa sekretázy shedázy ako TNF konvertujúce enzýmy (ADAM10 a TACE); astacínová rodina, ktorá zahŕňa enzýmy ako prokolagén spracúvajúcu proteinázu (PCP); a ďalšie metaloproteinázy ako agrekanáza, endotelín konvertujúca enzýmová rodina a angiotenzín konvertujúca enzýmová rodina.

Predpokladá sa, že metaloproteinázy sú dôležité v rade fyziologických chorobných procesov, ktoré zahŕňajú prestavbu tkaniva, napríklad embryonálny vývin, tvorba kostí a maternicová prestavba počas menštruácie. Toto je založené na schopnosti metaloproteináz štiepiť široký rad matrixových substrátov, ako je kolagén, proteoglykán a fibrinonektín. Predpokladá sa tiež, že metaloproteinázy sú dôležité v spracovaní alebo sekrécii biologicky významných bunkových mediátorov, ako je nádorový nekrotický faktor (TNF); a posttranslačnom proteolytickom spracovaní alebo ubúdání biologicky významných membránových proteínov, ako je napríklad

nízkoafinitný IgE receptor CD23 (úplnejší zoznam pozrite v práci N. M. Hooper *et al.*, (1997) *Biochem J.* 321:265-279).

Metaloproteinázy sa spájajú s mnohými chorobami alebo stavmi. Inhibícia aktivity jednej alebo viacerých metaloproteináz môže byť napríklad priaznivá pri týchto chorobách alebo stavoch: rôzne zápalové a alergické choroby ako napríklad zápal kĺbov (najmä reumatoidná artritída, osteoartritída a dna), zápal gastrointestinálneho traktu (najmä zápalová črevná choroba, ulcerózna kolitída a gastritída), zápal kože (najmä psoriáza, ekzém, dermatitída); v nádorových metastázach alebo invázii; pri chorobe spojennej s nekontrolovanou degradáciou extracelulárneho matrixu, napríklad osteoartritíde; pri resorpčnej chorobe kostí (napríklad osteoporóza a Pagetova choroba); pri chorobách spojených s aberantnou angiogenézou; zrýchlená prestavba kolagénu spojená s diabetes, periodontálna choroba (napríklad gingivitída), ulcerácia rohovky, ulcerácia kože, pooperačné stavy (napríklad črevná anastomóza) a hojenie kožných rán; demyelinačné choroby centrálnej a periférnej nervovej sústavy (napríklad roztrúsená skleróza); Alzheimerova choroba; prestavba extracelulárneho matrixu pozorovaná pri kardiovaskulárnych chorobách, napríklad restenóza a ateroskleróza; astma; rinitída; a chronické obštrukčné pľúcne choroby (COPD).

MMP12, známa aj ako makrofágová elastáza alebo metaloelastáza, bola najprv klonovaná v myši (Shapiro *et al* [1992, *Journal of Biological Chemistry* 267: 4664]) a u človeka tou istou skupinou v roku 1995. MMP-12 sa preferenčne exprimuje v aktivovaných makrofágoch a bolo ukázané, že sa vylučuje z alveolárnych makrofágov z fajčiarov [Shapiro *et al*, 1993, *Journal of Biological Chemistry*, 268: 23824] ako aj v penových bunkách v aterosklerotických léziách [Matsumoto *et al*, 1998, *Am J Pathol* 153: 109]. Myšací model COPD je založený na expozícii myši cigaretovému dymu na šesť mesiacov, dve cigarety denne šesť dní v týždni. U štandardných myší sa po tomto pôsobení vyvinul emfyzém. Keď sa v tomto modeli testovali MMP12 knock-out myši, nevyvinul sa u nich žiadny signifikantný emfyzém, čo intenzívne indikuje, že MMP-12 je kľúčovým enzýmom v patogenéze COPD. Rola MMP ako MMP12 v COPD (emfyzém a bronchitída) je diskutovaná v práci Anderson a Shinagawa, 1999, *Current Opinion in Anti-inflammatory and Immunomodulatory*

Investigational Drugs 1(1): 29-38. Nedávno sa zistilo, že fajčenie zvyšuje infiltráciu makrofágov a expresiu od makrofágov odvodenej MMP-12 v plakoch ľudskej karotídy; Kangavari [Matetzky S, Fishbein MC *et al.*, Circulation 102(18), 36-39 Suppl. S, Oct 31, 2000].

MMP13, alebo kolagenáza 3, bola najprv klonovaná z knižnice cDNA odvodenej z nádoru prsníka [J. M. P. Freije *et al.* (1994) Journal of Biological Chemistry 269(24):16766-16773]. PCR-RNA analýza RNA zo širokého radu tkanív indikovala, že expresia MMP13 je spojená s karcinómami prsníka, keďže sa nenašla v prsníkových fibroadenómoch, normálnej alebo odpočívajúcej mliečnej žľaze, placente, pečeni, vaječníkoch, maternici, prostate ani príušnici ani v bunkových líniiach rakoviny prsníka (T47-D, MCF-7 a ZR75-1). Po tomto zistení sa MMP13 zistila v transformovaných epidermálnych keratinocytoch [N. Johansson *et al.*, (1997) Cell Growth Differ. 8(2):243-250], karcinómoch šupinatých buniek [N. Johansson *et al.*, (1997) Am. J. Pathol. 151(2):499-508] a epidermálnych nádoroch [K. Airola *et al.*, (1997) J. Invest. Dermatol. 109(2):225-231]. Tieto výsledky naznačujú, že MMP13 sa vylučuje transformovanými epitelovými bunkami a môže byť zapojená do degradácie extracelulárneho matrixu a interakcie bunka – matrix spojenej s metastázami, najmä ako sa pozoruje pri invazívnych léziách rakoviny prsníka a malígnom raste epitelu v karcinogénze kože.

Nedávno publikované údaje implikujú, že MMP13 hrá úlohu pri premene iných spojovacích tkanív. Napríklad v súlade so substrátovou špecifickosťou MMP13 a preferenciou pre degradovanie kolagénu typu II [P. G. Mitchell *et al.*, (1996) J. Clin. Invest. 97(3):761-768; V. Knauper *et al.*, (1996) The Biochemical Journal 271:1544-1550] bola postavená hypotéza, že MMP13 hrá úlohu počas primárnej osifikácie a skeletálnej prestavby [M. Stahle-Backdahl *et al.*, (1997) Lab. Invest. 76(5):717-728; N. Johansson *et al.*, (1997) Dev. Dyn. 208(3):387-397], pri deštruktívnych kĺbových chorobách, ako je reumatoidná artritída a osteoartritída [D. Wernicke *et al.*, (1996) J. Rheumatol. 23:590-595; P. G. Mitchell *et al.*, (1996) J. Clin. Invest. 97(3):761-768; O. Lindy *et al.*, (1997) Arthritis Rheum 40(8):1391-1399]; a počas aseptického uvoľňovania bedrových náhrad [S. Imai *et al.*, (1998) J. Bone Joint Surg. Br. 80(4):701-

710]. MMP13 bola tiež implikovaná v chronickej periodontitíde dospelých, keďže bola lokalizovaná do epitelu chronicky zapálenej sliznice ľudského gingiválneho tkaniva [V. J. Uitto *et al.*, (1998) *Am. J. Pathol* 152(6):1489-1499] a pri premene kolagénneho matrixu pri chronických ranách [M. Vaalamo *et al.*, (1997) *J. Invest. Dermatol.* 109(1):96-101].

MMP9 (želatináza B; 92kDa kolagenáza typu IV; 92kDa želatináza) je vylučovaný proteín, ktorý bol najprv purifikovaný, potom klonovaný a sekvencovaný v roku 1989 [S. M. Wilhelm *et al* (1989) *J. Biol Chem.* 264 (29): 17213-17221; publikované erratum v *J. Biol Chem.* (1990) 265 (36): 22570]. Nedávny prehľadný článok o MMP9 poskytuje výborný zdroj podrobných informácií a referencií o tomto type proteázy: T. H. Vu a Z. Werb (1998) (In: *Matrix Metalloproteinases*, 1998, redigoval W. C. Parks a R. P. Mecham. s. 115 – 148, Academic Press, ISBN 0-12-545090-7). Nasledujúce body čerpal z tohto prehľadného článku T. H. Vu a Z. Werb (1998).

Expresia MMP9 je normálne obmedzená na niekoľko bunkových typov vrátane trofoblastov, osteoklastov, neutrofilov a makrofágov. Jej expresia však môže byť indukovaná v týchto istých bunkách a v iných bunkových typoch niekoľkými mediátormi vrátane expozície buniek rastovým faktorom alebo cytokínom. Sú to tie isté mediátory, ktoré sú často implikované pri iniciovaní zápalovej reakcie. Rovnako ako pri iných vylučovaných MMP aj MMP9 sa uvoľňuje ako neaktívny proenzým, ktorý sa následne štiepi za vzniku enzymaticky aktívneho enzýmu. Proteázy potrebné na túto aktiváciu *in vivo* nie sú známe. Rovnováha aktívnej MMP9 oproti neaktívnemu enzýmu je ďalej regulovaná *in vivo* interakciou s TIMP-1 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinases - 1), prírodne sa vyskytujúcim proteínom. TIMP-1 sa viaže na C-koncový región MMP9 čo vedie k inhibícii katalytickej domény MMP9. Rovnováha indukovanej expresie ProMMP9, štiepenie proenzýmu na aktívnu MMP9 a prítomnosť TIMP-1 sa kombinujú, aby určili množstvo katalyticky aktívnej MMP9, ktoré je prítomné na lokálnom mieste. Proteolyticky aktívna MMP9 atakuje substráty, ktoré zahŕňajú želatínu, elastín a natívne kolagény typu IV a typu V; nemá žiadnu aktivitu proti natívnemu kolagénu typu I, proteoglykánom alebo laminínom.

Rastie počet údajov implikujúcich roly pre MMP9 v rôznych fyziologických a patologických procesoch. Medzi fyziologické roly patrí invázia embryonálnych trofoblastov cez maternicový epitel v raných štádiách embryonálnej implantácie; určitá úloha v raste a vývoji kostí; a migrácii zápalových buniek z vaskulatúry do tkanív.

Uvoľňovanie MMP-9, merané pomocou enzymatického imunologického testu, bolo signifikantne zvýšené v tekutinách a v AM supernatantoch z neliečených astmatikov v porovnaní s inou populáciou [Am. J. Resp. Cell & Mol. Biol., Nov 1997, 17 (5):583-591]. Zvýšená expresia MMP9 bola pozorovaná aj pri iných patologických stavoch, čím sa implikuje MMP9 v chorobných procesoch ako COPD, artritída, nádorové metastázy, Alzheimerova choroba, roztrúsená skleróza a praskanie plaku pri ateroskleróze vedúce k akútnym koronárnym stavom, napríklad infarktu myokardu.

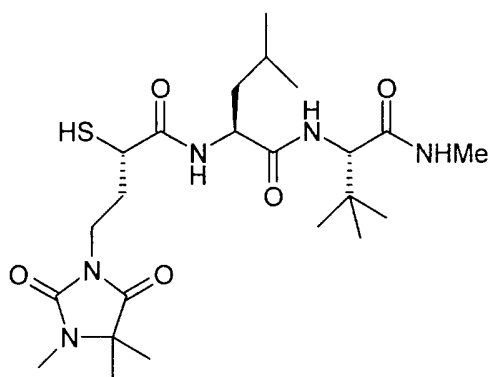
MMP-8 (kolagenáza-2, neutrofilová kolagenáza) je 53 kD enzým matrixovej metaloproteinázovej rodiny, ktorý sa preferenčne exprimuje v neutrofiloch. Neskôršie štúdie indikujú, že MMP-8 sa exprimuje aj v iných bunkách, napríklad v osteoartritických chondrocytoch [Shlopov *et al*, 1997, Arthritis Rheum, 40:2065]. MMP produkované neutrofilmi môžu spôsobovať premenu tkaniva a teda blokovanie MMP-8 by malo mať pozitívny účinok pri fibrotických chorobách napríklad pľúc a pri degradatívnych chorobách, ako je pľúcny emfyzém. Zistilo sa tiež, že MMP-8 je regulovaná nahor pri osteoartritide, čo indikuje, že blokovanie MMP-8 môže byť pri tejto chorobe tiež prospešné.

MMP-3 (stromelyzín-1) je 53 kD enzým matrixovej metaloproteinázovej rodiny. Aktivita MMP-3 bola demonštrovaná vo fibroblastoch izolovaných zo zapálených ďasien [Uitto V. J. *et al*, 1981, J. Periodontal Res., 16:417-424] a enzýmové hladiny boli korelované so závažnosťou ochorenia ďasien [Overall C. M. *et al*, 1987, J. Periodontal Res., 22:81-88]. MMP-3 je produkovaná aj bazálnymi keratinocyty v rade chronických vredov [Saarialho-Kere U. K. *et al*, 1994, J. Clin. Invest., 94:79-88]. mRNA a proteín MMP-3 boli zistené v bazálnych keratinocytoch susediacich ale distálnych od okraja rany v tom, čo pravdepodobne predstavuje proliferujúcu epidermu. MMP-3 môže teda brániť epiderme v hojení. Niekoľkí výskumníci ukázali konzistentné zvýšenie MMP-3 v synoviálnych tekutinách z reumatických a osteoartritických

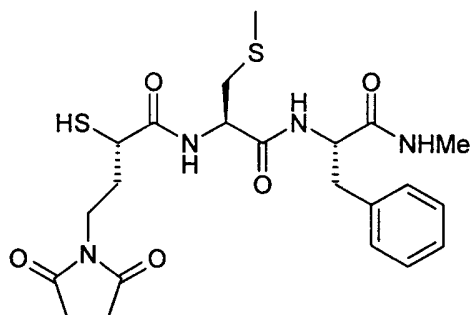
pacientov v porovnaní s kontrolami [Walakovits L. A. *et al*, 1992, *Arthritis Rheum.*, 35:35-42; Zafarullah M. *et al*, 1993, *J. Rheumatol.*, 20:693-697]. Tieto štúdie poskytli základ pre presvedčenie, že inhibítor MMP-3 bude liečiť choroby zahŕňajúce narušenie extracelulárneho matrixu vedúce k zápalu v dôsledku lymfocytickej infiltrácie alebo strate štruktúrnej integrity potrebnej pre funkciu orgánu.

Je známych niekoľko inhibítorov metaloproteináz (pozrite napríklad prehľadný článok o inhibítoroch MMP autorov Beckett R. P. a Whittaker M., 1998, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8(3):259-282]. Rôzne triedy zlúčenín môžu mať rôzne stupne potencie a selektivity pre inhibíciu rôznych metaloproteináz.

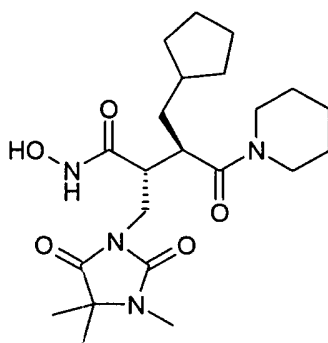
Whittaker M. *et al* (1999, *Chemical Reviews* 99(9):2735-2776] uvádzajú prehľad širokého radu známych zlúčenín – inhibítorov MMP. Uvádzajú, že účinný inhibítor MMP vyžaduje skupinu viažucu zinok alebo ZBG (zinc binding group; funkčná skupina schopná chelácie zinočnatého iónu aktívneho miesta), aspoň jednu funkčnú skupinu, ktorá poskytuje interakciu vodíkovej väzby s enzýmovým hlavným reťazcom, a jeden alebo viacero bočných reťazcov, ktoré podliehajú účinným van der Waalsovým interakciám s enzýmovými vedľajšími aktívnymi miestami. Skupiny viažuce zinok v známych inhibítoroch MMP zahŕňajú karboxylové skupiny, hydroxámové skupiny, sulfhydryl alebo merkaptó atď. Napríklad Whittaker M. *et al* diskutujú nasledujúce inhibítory MMP:



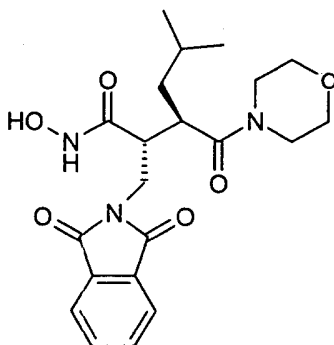
Vyššie uvedená zlúčenina vstúpila do klinického vývoja. Má merkaptoacylovú skupinu viažucu zinok, trimetylhdyantoinyletylovú skupinu v polohe P1 a leucinyl-*terc*-butylglycinylový hlavný reťazec.



Vyššie uvedená zlúčenina má merkaptoacylovú skupinu viažucu zinok a imidovú skupinu v polohe P1.

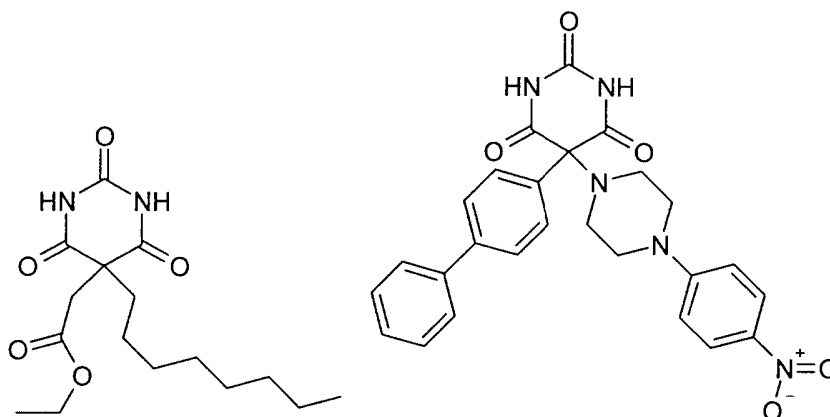


Vyššie uvedená zlúčenina bola vyvinutá na liečbu artritídy. Má nepeptidickú sukcinylhydroxamátovú skupinu viažucu zinok a trimetylhdyantoinyletylovú skupinu v polohe P1.



Vyššie uvedená skupina je ftalimidoderivát, ktorý inhibuje kolagenázy. Má nepeptidickú sukcinylhydroxamátovú skupinu viažucu zinok a cyklickú imidovú skupinu v polohe P1.

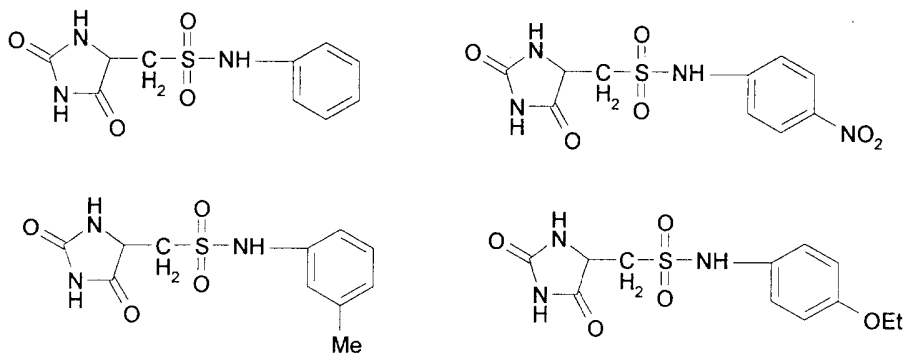
Whittaker M. *et al* diskutujú aj iné inhibítory majúce P1 cyklickú imidoskupinu a rôzne skupiny viažuce zinok (sukcinylhydroxamátovú, karboxylovú, tiolovú, fosforečnanovú skupinu).



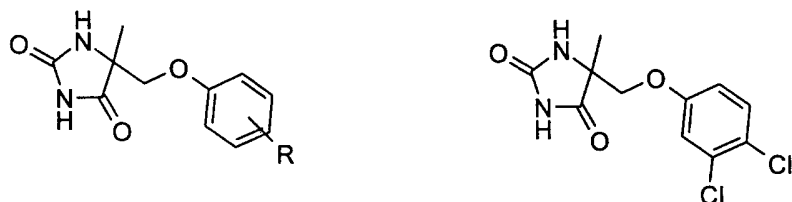
Zdá sa, že vyššie uvedené zlúčeniny sú dobrými inhibítormi MMP8 a MMP9 (patentové prihlášky PCT WO9858925, WO9858915). Majú pyrimidín-2,3,4-triónovú skupinu viažucu zinok.

Nasledujúce zlúčeniny nie sú známe ako inhibítory MMP:

Lora-Tamayo, M *et al* (1968, An. Quim 64(6): 591-606) opisujú syntézu nasledujúcich zlúčenín ako potenciálnych protirakovinových prostriedkov:

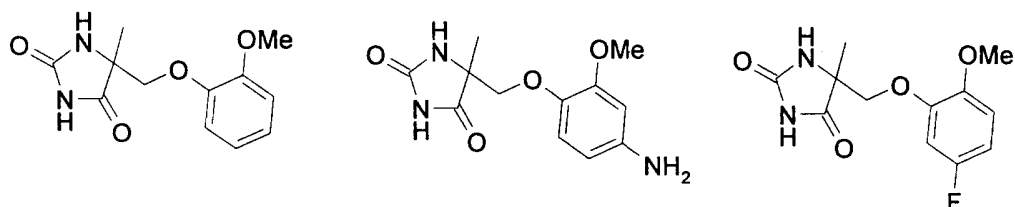


České patenty číslo 151744 (19731119) a 152617 (1974022) opisujú syntézu a antikonvulzívnu aktivitu nasledujúcich zlúčenín:

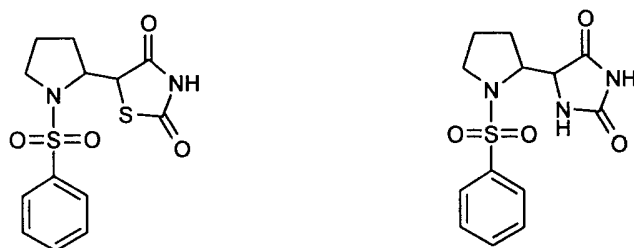


R = 4-NO₂, 4-OMe, 2-NO₂,

Patent USA číslo 3529019 (19700915) opisuje nasledujúce zlúčeniny používané ako intermediáty:



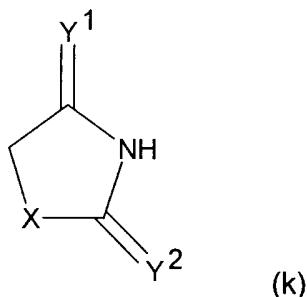
Patentová prihláška PCT číslo WO 00/09103 opisuje zlúčeniny užitočné na liečbu poruchy zraku vrátane nasledujúcich (zlúčeniny 81 a 83, tabuľka A, strana 47):



Podstata vynálezu

Objavili sme novú triedu zlúčenín, ktoré sú inhibítormi metaloproteináz a sú osobitne zaujímavé pri inhibícii MMP, ako je MMP-12. Zlúčeniny sú inhibítormi metaloproteináz a majú skupinu viažucu kovy, ktorá sa nenachádza u známych inhibítorov metaloproteináz. Konkrétne sme objavili zlúčeniny, ktoré sú potentnými inhibítormi MMP12 a majú vhodné profily aktivity. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu majú priaznivú potenciu, selektivitu a/alebo farmakokinetické vlastnosti.

Metaloproteinázové inhibítory podľa vynálezu majú skupinu viažucu kovy a jednu alebo viacero iných funkčných skupín alebo bočných reťazcov a vyznačujú sa tým, že skupina viažuca kovy má vzorec k



kde X je vybrané spomedzi NR^1 , O, S;

Y^1 a Y^2 sú nezávisle vybrané spomedzi O, S;

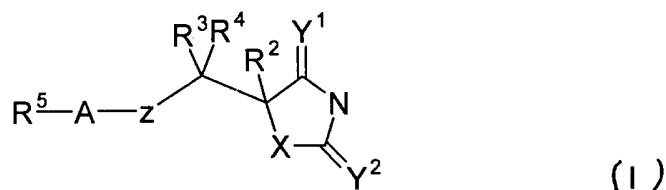
R^1 je vybrané spomedzi nasledujúcich: H, alkyl, haloalkyl;

Akékolvek alkylové skupiny spomínané vyššie môžu byť lineárne alebo rozvetvené; akákoľvek alkylová skupina spomínaná vyššie je s výhodou (C_{1-7}) alkyl a s najväčšou výhodou (C_{1-6}) alkyl.

Metaloproteinázový inhibítor je zlúčenina, ktorá inhibuje aktivitu metaloproteinázového enzýmu (napríklad MMP). Ako neobmedzujúci príklad môže inhibítor vykazovať IC_{50} *in vitro* v rozmedzí 0,1 – 10000 nanomólov, s výhodou v rozmedzí 0,1 – 1000 nanomólov.

Skupina viažuca kovy je funkčná skupina schopná viazať kovový ión z aktívneho miesta enzýmu. Napríklad skupinou viažucou kovy bude skupina chelačne viažuca zinok v inhibítoroch MMP viažuca zinočnatý ión z aktívneho miesta. Skupina viažuca kovy vzorca k je na báze päťčlennej kruhovej štruktúry a s výhodou ide o hydantoínovú skupinu, s najväčšou výhodou 5-substituovaný 1-H,3-H-imidazolidín-2,4-dión.

Podľa prvého aspektu uvádzame zlúčeniny vzorca I



kde

X je vybrané spomedzi NR^1 , O, S;

Y^1 a Y^2 sú nezávisle vybrané spomedzi O, S;

Z je vybrané spomedzi O, S;

A je vybrané spomedzi nasledujúcich: priama väzba, (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) haloalkyl alebo (C_{1-6}) heteroalkyl obsahujúci heteroskupinu vybranú spomedzi N, O, S, SO, SO_2 alebo obsahujúci dve heteroskupiny vybrané spomedzi N, O, S, SO, SO_2 a oddelené najmenej dvoma atómami uhlíka;

R^1 je vybrané spomedzi nasledujúcich: H, (C_{1-3}) alkyl, haloalkyl;

R^2 a R^3 je nezávisle vybrané spomedzi nasledujúcich: H, halogén (s výhodou fluór), alkyl, heteroalkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heteroaryl, alkylaryl, alkyl-heteroaryl, heteroalkyl-aryl, heteroalkyl-heteroaryl, aryl-alkyl, aryl-heteroalkyl, heteroaryl-alkyl, heteroaryl-heteroalkyl, aryl-aryl, aryl-heteroaryl, heteroaryl-aryl, heteroaryl-heteroaryl, cykloalkyl-alkyl, heterocykloalkyl-alkyl, alkyl-cykloalkyl, alkyl-heterocykloalkyl;

R^4 je vybrané spomedzi nasledujúcich: H, halogén (s výhodou fluór), (C_{1-3}) alkyl alebo haloalkyl;

Každý z radikálov R^2 a R^3 môže byť nezávisle voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými (s výhodou jednou) skupinami vybranými spomedzi nasledujúcich: alkyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl, halogén, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, tiol, alkyltiol, aryltiol, alkylsulfón, haloalkylsulfón, arylsulfón, aminosulfón, N-alkylaminosulfón, N,N-dialkylaminosulfón, arylaminosulfón, amino, N-alkylamino, N,N-

dialkylamino, amido, N-alkylamido, N,N-dialkylamido, kyano, sulfonamino, alkylsulfonamino, arylsulfonamino, amidino, N-aminosulfón-amidino, guanidino, N-kyano-guanidino, tioguanidino, 2-nitro-etén-1,1-diamín, karboxy, alkyl-karboxy, nitro, karbamát;

Voliteľne môžu byť R^2 a R^3 spojené, čím sa vytvorí kruh obsahujúci do 7 atómov v kruhu, alebo môžu R^2 a R^4 tvoriť kruh obsahujúci do 7 atómov v kruhu, alebo R^3 a R^4 môžu byť spojené, čím sa vytvorí kruh obsahujúci do 7 atómov kruhu;

R^5 je monocyklická, bicyklická alebo tricyklická skupina obsahujúca jednu, dve alebo tri kruhové štruktúry, každá do 7 atómov v kruhu, nezávisle vybraná spomedzi nasledujúcich: cykloalkyl, aryl, heterocykloalkyl alebo heteroaryl, pričom každá kruhová štruktúra je nezávisle voliteľne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými spomedzi nasledujúcich: halogén, hydroxy, alkyl, alkoxy, haloalkoxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, alkylsulfonamino, alkylkarboxyamino, kyano, nitro, tiol, alkyltiol, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkylaminosulfonyl, karboxylát, alkylkarboxylát, aminokarboxy, N-alkylamino-karboxy, N,N-dialkylamino-karboxy, kde akýkoľvek radikál v rámci akéhokoľvek substituentu môže byť sám voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými spomedzi nasledujúcich: halogén, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, N-alkylsulfonamino, N-alkylkarboxyamino, kyano, nitro, tiol, alkyltiol, alkylsulfonyl, N-alkylaminosulfonyl, karboxylát, alkylkarboxy, aminokarboxy, N-alkylaminokarboxy, N,N-dialkylaminokarboxy, karbamát;

keď je R^5 bicyklická alebo tricyklická skupina, každá kruhová štruktúra je spojená s ďalšou kruhovou štruktúrou priamou väzbou, cez -O-, (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) haloalkyl, (C_{1-6}) heteroalkyl, (C_{1-6}) alkenyl, (C_{1-6}) alkinyl, sulfón, CO, S, alebo je prikondenzovaná na nasledujúcu kruhovú štruktúru;

Akákoľvek heteroalkylová skupina uvedená vyššie je heteroatómom substituovaný alkyl obsahujúci jednu alebo viacero heteroskupín nezávisle vybraných spomedzi N, O, S, SO, SO₂, (pričom heteroskupinou je heteroatóm alebo skupina atómov);

Akákkoľvek heterocykloalkylová alebo heteroarylová skupina uvedená vyššie obsahuje jednu alebo viacero heteroskupín vybraných spomedzi N, O, S, SO, SO₂;

Akékkoľvek alkylové, alkenylové alebo alkinylové skupiny spomínané vyššie môžu byť lineárne alebo rozvetvené; ak nie je uvedené inak, akákkoľvek alkylová skupina spomínaná vyššie je s výhodou (C₁₋₇)alkyl a s najväčšou výhodou (C₁₋₆)alkyl;

Za predpokladu, že

keď X je NR¹, R¹ je H, Y¹ je O, Y² je O, Z je O, R² je metyl, R³ je H, R⁴ je H a A je priama väzba, potom R⁵ nie je p-chlórfenyl, o-metoxymenyl, p-metoxymenyl, 3,4-dichlórfenyl, o-nitrofenyl, p-nitrofenyl, 2-metoxi-4-aminofenyl, 2-metoxi-5-fluórfenyl alebo p-benzoyloxyfenyl;

keď X je NR¹, R¹ je H, Y¹ je O, Y² je O, Z je O, R² je fenyl, R³ je H, R⁴ je H a A je priama väzba, potom R⁵ nie je p-chlórfenyl.

Výhodné zlúčeniny vzorca I sú tie, kde platí ktorákkoľvek alebo viacero z nasledujúcich:

X je NR¹;

Aspoň jedno z Y¹ a Y² je O; s výhodou Y¹ aj Y² sú O;

R¹ je H, (C₁₋₃) alkyl, (C₁₋₃) haloalkyl; s výhodou je R¹ H;

R² je H, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aryloxy alkyl, aminoalkyl, cykloalkyl-alkyl, alkyl-cykloalkyl, arylalkyl, alkylaryl, alkyl-heteroaryl, heteroalkyl, heterocykloalkyl-alkyl, alkyl-heterocykloalkyl, heteroaryl-alkyl, heteroalkyl-aryl; s výhodou R² je alkyl, aminoalkyl, alkyl-heteroaryl, alkyl-heterocykloalkyl alebo heteroaryl-alkyl.

R³ a/alebo R⁴ je H;

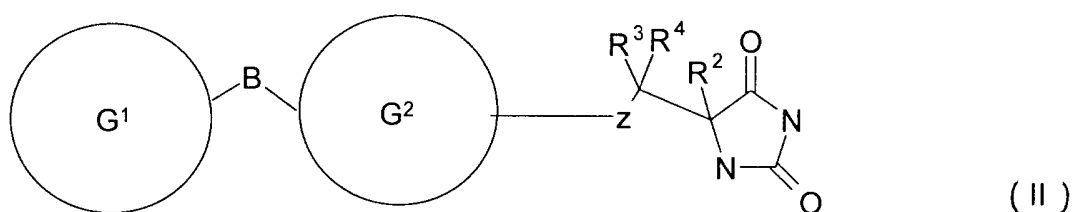
R³ a/alebo R⁴ je metyl;

R^5 zahŕňa jeden, dva alebo tri voliteľne substituované arylové alebo heteroarylové 5- alebo 6-členné kruhy;

R^5 je bicyklická alebo tricyklická skupina zahŕňajúca dve alebo tri voliteľne substituované kruhové štruktúry.

Osobitne výhodné zlúčeniny vzorca I sú tie, kde R^5 je bicyklická alebo tricyklická skupina zahŕňajúca dve alebo tri voliteľne substituované kruhové štruktúry.

Ďalšie výhodné zlúčeniny podľa vynálezu sú zlúčeniny vzorca II



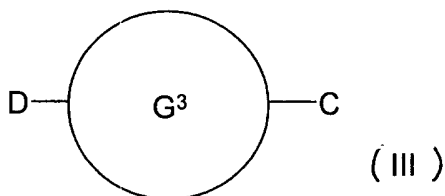
kde

každé z G^1 a G^2 je monocyklická kruhová štruktúra zahŕňajúca po až 7 atómov v kruhu nezávisle vybraná spomedzi nasledujúcich: cykloalkyl, aryl, heterocykloalkyl alebo heteroaryl, pričom každá kruhová štruktúra je nezávisle voliteľne substituovaná jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle vybranými spomedzi nasledujúcich: halogén, hydroxy, haloalkoxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, kyano, nitro, alkyl, alkoxy, alkylsulfón, haloalkylsulfón, alkylkarbamát, alkylamid, kde akýkoľvek alkylový radikál v rámci akéhokoľvek substituentu môže byť sám voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými spomedzi nasledujúcich: halogén, hydroxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, kyano, nitro, alkoxy, haloalkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, karbamát;

Z je O alebo S;

B je vybrané spomedzi nasledujúcich: priama väzba, O, (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) heteroalkyl;

R^2 je vybrané spomedzi nasledujúcich: H, (C_{1-6}) alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, (N-alkylamino)alkyl, (N,N-dialkylamino)alkyl, amidoalkyl, tioalkyl, alebo R^2 je skupina vzorca III



C a D sú nezávisle vybrané spomedzi nasledujúcich: priama väzba, H, (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) haloalkyl, alebo (C_{1-6}) heteroalkyl obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy vybrané spomedzi N, O alebo S tak, že keď sú prítomné dva heteroatómy, sú oddelené aspoň dvoma atómami uhlíka;

G^3 je monocyklická kruhová štruktúra zahŕňajúca do 7 atómov v kruhu nezávisle vybraná z nasledujúcich: cykloalkyl, aryl, heterocykloalkyl alebo heteroaryl, voliteľne substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle vybranými spomedzi nasledujúcich: halogén, hydroxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, kyano, nitro, alkyl, alkoxy, alkyl sulfón, haloalkylsulfón, alebo alkyl substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými spomedzi nasledujúcich: halogén, hydroxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, kyano, nitro, alkoxy, haloalkoxy;

Voliteľne je R^2 substituované nasledujúcimi: halogén, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, amino, aminoalkyl, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, (N-alkylamino)alkyl, (N,N-dialkylamino)alkyl, alkylsulfón, aminosulfón, N-alkylamino-sulfón, N,N-dialkylamino-sulfón, amido, N-alkylamido, N,N-dialkylamido, kyano, sulfonamino, alkyl-sulfonamino, amidino, N-aminosulfón-amidino, guanidino, N-kyano-guanidino, tioguanidino, 2-nitroguanidino, alkoxykarbonyl, karboxy, alkylkarboxy, karbamát;

R^3 a R^4 sú nezávisle vybrané spomedzi nasledujúcich: H alebo (C_{1-3}) alkyl;

Voliteľne môžu byť R^2 a R^3 spojené, čím sa vytvorí kruh obsahujúci do 7 atómov v kruhu, alebo môžu R^2 a R^4 tvoriť kruh obsahujúci do 7 atómov v kruhu, alebo R^3 a R^4 môžu byť spojené, čím sa vytvorí kruh obsahujúci do 7 atómov kruhu;

Akákkoľvek heteroalkylová skupina uvedená vyššie je heteroatómom substituovaný alkyl obsahujúci jednu alebo viacero heteroskupín nezávisle vybraných spomedzi N, O, S, SO, SO₂, (pričom heteroskupinou je heteroatóm alebo skupina atómov);

Akákkoľvek heterocykloalkylová alebo heteroarylová skupina uvedená vyššie obsahuje jednu alebo viacero heteroskupín vybraných spomedzi N, O, S, SO, SO₂;

Akékkoľvek alkylové, alkenylové alebo alkinylové skupiny spomínané vyššie môžu byť lineárne alebo rozvetvené; ak nie je uvedené inak, akákkoľvek alkylová skupina spomínaná vyššie je s výhodou (C₁₋₇)alkyl a s najväčšou výhodou (C₁₋₆)alkyl.

Výhodné zlúčeniny vzorca II sú tie, kde platí jedno alebo viacero z nasledujúcich:

B je priama väzba alebo O;

R² je vybrané spomedzi nasledujúcich: H, (C₁₋₆)alkyl, aryl-(C₁₋₆)alkyl alebo heteroaryl-(C₁₋₆)alkyl voliteľne substituovaný nasledujúcimi: halogén, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, amino, aminoalkyl, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, (N-alkylamino)alkyl, (N,N-dialkylamino)alkyl, alkylsulfón, aminosulfón, N-alkylamino-sulfón, N,N-dialkylamino-sulfón, amido, N-alkylamido, N,N-dialkylamido, kyano, sulfónamino, alkyl-sulfónamino, amidino, N-aminosulfón-amidino, karboxy, alkylkarboxy, alkoxykarbonyl, karbamát;

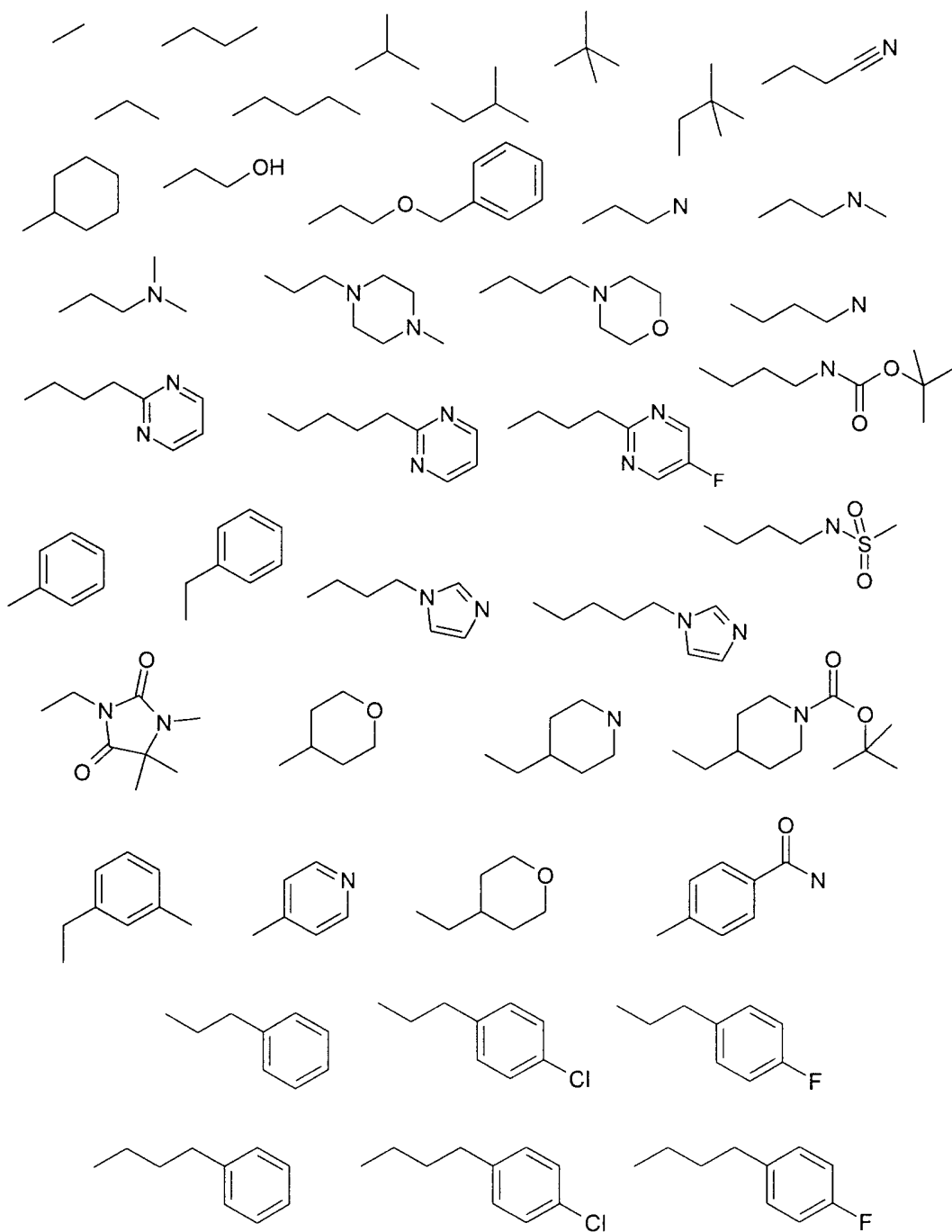
R³ aj R⁴ sú H;

G¹ aj G² je voliteľne substituovaná monocyklická skupina, pričom každá kruhová štruktúra zahŕňa do 6 atómov v kruhu nezávisle vybraných spomedzi arylu alebo heteroarylu; G¹ je s výhodou substituované nasledujúcimi: halogén, hydroxy, haloalkoxy, amido, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, kyano, alkyl, haloalkyl, alkoxy, kde akýkoľvek radikál v rámci akéhokoľvek substituenta môže byť sám voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými spomedzi

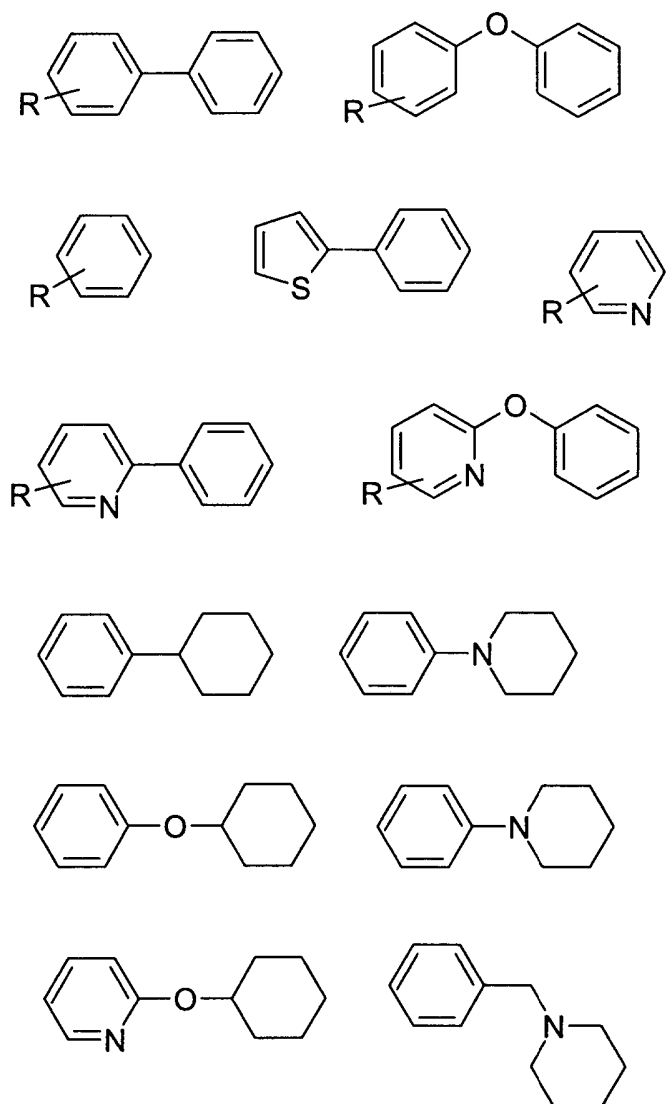
nasledujúcich: halogén, hydroxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, alkoxy, haloalkoxy, kyano, karbamát.

Konkrétne zlúčeniny podľa vynálezu zahŕňajú napríklad zlúčeniny vzorca II, kde B je priama väzba alebo O; a Z je O alebo S; a R^2 je vybrané spomedzi nasledujúcich: H, (C_{1-6}) alkyl, aryl- (C_{1-6}) alkyl alebo heteroaryl- (C_{1-6}) alkyl voliteľne substituovaný nasledujúcimi: halogén, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, amino, aminoalkyl, N-alkylamino, N,N-dialkylamino a R^3 aj R^4 je H; a G^1 aj G^2 je monocyklická skupina, pričom každá kruhová štruktúra zahŕňa do 6 atómov v kruhu nezávisle vybraných spomedzi arylu alebo heteroarylu; G^1 je s výhodou substituované nasledujúcimi: halogén, hydroxy, haloalkoxy, amido, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, kyano, alkyl, haloalkyl, alkoxy, kde akýkoľvek alkylový radikál v rámci akéhokoľvek substituenta môže byť sám voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými spomedzi nasledujúcich: halogén, hydroxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, alkoxy, haloalkoxy, kyano, karbamát.

Medzi vhodné hodnoty pre R^2 patria nasledujúce:



Medzi vhodné hodnoty pre R⁵ patria nasledujúce:



R= F, Cl, Br, CF₃, CF₃O, CH₃O, OH, CF₃CH₂, CN, NCOMe

Bude zrejmé, že konkrétne substituenty a počet substituentov v zlúčeninách vzorca I je vybraný tak, aby sa predišlo stéricky nežiaducim kombináciám.

Každá zlúčenina uvedená ako príklad predstavuje konkrétny a nezávislý aspekt vynálezu.

Kde v zlúčeninách vzorca I existujú opticky aktívne centrá, uvádzame všetky jednotlivé opticky aktívne formy a ich kombinácie ako jednotlivé konkrétne

uskutočnenia vynálezu ako aj ich zodpovedajúce racemáty. Racemáty možno rozdeliť na jednotlivé opticky aktívne formy pomocou známych postupov (Advanced Organic Chemistry: 3. vydanie: autor J. March, s. 104-107) vrátane napríklad tvorby diastereomérnych derivátov s vhodnými opticky aktívnymi pomocnými látkami s nasledujúcou separáciou a potom odštiepením pomocných látok.

Bude zrejmé, že zlúčeniny podľa vynálezu môžu obsahovať jeden alebo viacero asymetricky substituovaných atómov uhlíka. Prítomnosť jedného alebo viacerých týchto asymetrických centier (chirálnych centier) v zlúčenine vzorca I môže viesť k vzniku stereoizomérov a v každom prípade vynález treba chápať tak, že pokrýva všetky také stereoizoméry vrátane enantiomérov a diastereomérov a zmesi vrátane ich racemických zmesí.

Kde v zlúčeninách vzorca I existujú tautoméry, uvádzame všetky jednotlivé tautomérne formy a ich kombinácie ako jednotlivé konkrétne uskutočnenia vynálezu.

Ako bolo naznačené vyššie, zlúčeniny podľa vynálezu sú inhibítory metaloproteináz, najmä sú inhibítormi MMP12. Každá z vyššie uvedených indikácií pre zlúčeniny vzorca I predstavuje nezávislé a konkrétne uskutočnenie vynálezu.

Isté zlúčeniny podľa vynálezu sú osobitne vhodné ako inhibítory MMP13 a/alebo MMP9 a/alebo MMP8 a/alebo MMP3.

Zlúčeniny podľa vynálezu vykazujú priaznivý profil selektivity. Hoci nechceme byť viazaní teoretickými úvahami, predpokladá sa, že zlúčeniny podľa vynálezu vykazujú selektívnu inhibíciu pre ktorúkoľvek z vyššie uvedených indikácií v porovnaní s akoukoľvek inhibičnou aktivitou voči TACE; ako neobmedzujúci príklad môžu vykazovať 100 – 1000-násobnú selektivitu oproti akejkoľvek inhibičnej aktivite voči TACE.

Zlúčeniny podľa vynálezu možno poskytovať aj ako farmaceuticky prijateľné soli. Medzi tieto patria kyselinové adičné soli ako hydrochlorid, hydrobromid, citrát a maleát a soli tvorené s kyselinou fosforečnou a sírovou. Podľa ďalšieho aspektu sú vhodnými soľami bázičné soli, napríklad soli alkalických kovov, napríklad sodné alebo

draselné, soli alkalických zemín, napríklad vápenaté alebo horečnaté, alebo soli s organickými amínmi, napríklad trietylamín.

Tieto môžu byť poskytnuté aj ako in vivo hydrolyzovateľné estery. Sú to farmaceuticky prijateľné estery, ktoré sa hydrolyzujú v ľudskom tele za vzniku základnej zlúčeniny. Také estery možno identifikovať podávaním testovanej zlúčeniny, napríklad intravenózne pokusnému zvieraťu, a následne vyšetrovaním telesných tekutín pokusného zvieraťa. Medzi vhodné estery hydrolyzovateľné in vivo patria pre karboxy metoxymetyl a pre hydroxy formyl a acetyl, najmä acetyl.

Aby sa dala používať zlúčenina – metaloproteinázový inhibítor podľa vynálezu (zlúčenina vzorca I alebo II) alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo in vivo hydrolyzovateľný ester na terapeutickú liečbu (vrátane profylaktickej liečby) cicavcov vrátane ľudí, bežne sa formuluje podľa štandardnej farmaceutickej praxe ako farmaceutická kompozícia.

Preto v rámci ďalšieho aspektu predložený vynález poskytuje farmaceutickú kompozíciu, ktorá obsahuje zlúčeninu podľa vynálezu (zlúčeninu vzorca I alebo II) alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo in vivo hydrolyzovateľný ester a farmaceuticky prijateľný nosič.

Farmaceutické kompozície podľa tohto vynálezu možno podávať štandardným spôsobom pre chorobu alebo stav, ktorý sa má liečiť, napríklad orálnym, lokálnym, parenterálnym, bukálnym, nazálnym, vaginálnym alebo rektálnym podaním alebo inhaláciou. Na tieto účely môžu byť zlúčeniny podľa vynálezu formulované spôsobmi známymi v danej oblasti techniky vo forme napríklad tabliet, kapsúl, vodných alebo olejových roztokov, suspenzií, emulzií, krémov, masť, gélov, nazálnych sprejov, supozitórií, jemne mletých práškov alebo aerosólov na inhaláciu a na parenterálne použitie (vrátane intravenózneho, intramuskulárneho alebo infúziou) vo forme sterilných vodných alebo olejových roztokov alebo suspenzií alebo sterilných emulzií.

Popri zlúčeninách podľa predloženého vynálezu môže farmaceutická kompozícia podľa tohto vynálezu obsahovať alebo byť podávaná spolu (súčasne alebo

postupne) s jedným alebo viacerými farmaceutickými prostriedkami hodnotnými pri liečbe jednej alebo viacerých vyššie uvedených chorôb alebo stavov.

Farmaceutické kompozície podľa tohto vynálezu sa budú bežne podávať ľuďom tak, aby sa získala denná dávka 0,5 až 75 mg/kg telesnej hmotnosti (a s výhodou 0,5 až 30 mg/kg telesnej hmotnosti). Túto dennú dávku možno podať v rozdelených dávkach podľa potreby, pričom presné množstvo podanej zlúčeniny a cesta podania bude závisieť od hmotnosti, veku a pohlavia liečeného pacienta a od konkrétnej liečenej choroby alebo stavu podľa zásad známych v danej oblasti.

Jednotkové liekové formy budú spravidla obsahovať približne 1 mg až 500 mg zlúčeniny podľa tohto vynálezu.

Preto v rámci ďalšieho aspektu poskytujeme zlúčeninu vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo in vivo hydrolyzovateľný ester na použitie pri spôsobe terapeutickej liečby ľudského alebo zvieracieho tela alebo na použitie ako terapeutický prostriedok. Uvádzame použitie pri liečbe choroby alebo stavu sprostredkovaného jedným alebo viacerými metaloproteinázovými enzýmami. Konkrétne uvádzame použitie pri liečbe choroby alebo stavu sprostredkovaného MMP12 a/alebo MMP13 a/alebo MMP9 a/alebo MMP8 a/alebo MMP3; najmä použitie pri liečbe choroby alebo stavu sprostredkovaného MMP12 alebo MMP9; s najväčšou výhodou použitie pri liečbe choroby alebo stavu sprostredkovaného MMP12.

Uvádzame najmä zlúčeninu vzorca II alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo in vivo hydrolyzovateľný ester na použitie pri spôsobe terapeutickej liečby ľudského alebo zvieracieho tela alebo na použitie ako terapeutický prostriedok (napríklad použitie pri liečbe choroby alebo stavu sprostredkovaného MMP12 a/alebo MMP13 a/alebo MMP9 a/alebo MMP8 a/alebo MMP3; najmä MMP12 alebo MMP9; s najväčšou výhodou MMP12).

V ďalšom aspekte poskytujeme spôsob liečby metaloproteinázou sprostredkovanej choroby alebo stavu, ktorý zahŕňa podanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo in vivo

hydrolyzovateľného esteru teplokrvnému živočíchovi. Uvádzame tiež použitie zlúčeniny vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo in vivo hydrolyzovateľného prekursora pri príprave liečiva na použitie pri liečbe choroby alebo stavu sprostredkovaného jedným alebo viacerými metaloproteinázovými enzýmami.

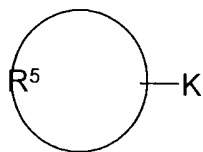
Poskytujeme napríklad spôsob liečby metaloproteinázou sprostredkovanej choroby alebo stavu, ktorý zahŕňa podanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny vzorca II (alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo in vivo hydrolyzovateľného esteru) teplokrvnému živočíchovi. Uvádzame tiež použitie zlúčeniny vzorca II (alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo in vivo hydrolyzovateľného prekursora) pri príprave liečiva na použitie pri liečbe choroby alebo stavu sprostredkovaného jedným alebo viacerými metaloproteinázovými enzýmami.

Metaloproteinázou sprostredkované choroby alebo stavy zahŕňajú astmu, rinitídu, chronické obštrukčné pľúcne choroby (COPD), artritídu (napríklad reumatickú artritídu a osteoartritídu), aterosklerózu a restenózu, rakovinu, inváziu a metastázy, choroby zahŕňajúce deštrukciu tkaniva, uvoľňovanie náhrad bedrového kĺbu, periodontálnu chorobu, fibrotickú chorobu, infarkt a srdcovú chorobu, pečeňovú a obličkovú fibrózu, endometriózu, choroby súvisiace s oslabením extracelulárneho matrixu, srdcové zlyhanie, aortálne aneurizmy, choroby súvisiace s CNS ako Alzheimerova choroba a roztrúsená skleróza, hematologické poruchy.

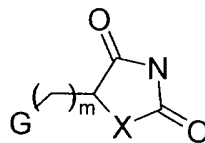
Príprava zlúčenín podľa vynálezu

Podľa ďalšieho aspektu predložený vynález poskytuje postup na prípravu zlúčeniny vzorca I alebo II alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo in vivo hydrolyzovateľného esteru, ako je opísané ďalej. Bude zrejmé, že mnohé z relevantných východiskových látok sú komerčne alebo inak dostupné, alebo ich možno syntetizovať známymi metódami, alebo ich možno nájsť vo vedeckej literatúre.

(a) Zlúčeniny vzorca I, kde Y^1 aj Y^2 je O, Z je O, a X a R^5 majú význam podľa vzorca I, možno pripraviť reakciou zlúčeniny vzorca VI, kde K je odchádzajúca skupina (napr. chlorid alebo sulfonátový ester) a R^5 má význam podľa vzorca I,



(VI)

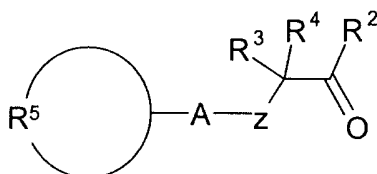


(VII)

so zlúčeninou vzorca VII, kde G je sulfhydryl (SH) alebo hydroxyl a X má význam podľa vzorca I. Reakcia sa s výhodou uskutočňuje za prítomnosti bázy, napríklad dietylizopropylamínu alebo uhličitanu cézneho, a za prítomnosti vhodného rozpúšťadla, napr. DMF.

Alternatívne možno zlúčeniny pripraviť rovnakým spôsobom reakciou zlúčenín vzorca VI a VII, ale kde K v zlúčenine VI je sulfhydryl (SH) alebo hydroxyl a G vo vzorci VIII predstavuje odchádzajúcu skupinu.

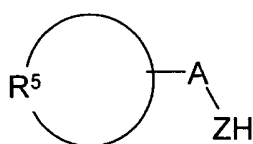
(b) Zlúčeniny vzorca I, kde Y^1 aj Y^2 je O, X je NR^1 ($R^1 = H$), Z je S alebo O a R^2 , R^3 , R^4 , R^5 majú význam podľa vzorca I, možno pripraviť reakciou zlúčeniny vzorca VIII, kde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a A majú význam podľa vzorca I,



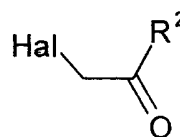
(VIII)

s amónnymi a kyanidovými soľami v protických rozpúšťadlách, s výhodou za prítomnosti nadbytku uhličitanu amónneho a kyanidu draselného v etanole v zatavenej nádobe pri 40 – 80 °C v priebehu 4 – 24 hodín.

Ketóny vzorca VIII sa s výhodou pripravujú spracovaním alkoholov alebo tiolov vzorca IX, kde R^5 a A má význam podľa vzorca I, s halo ketónmi vzorca X, kde R^2 má význam podľa vzorca I, a s nadbytkom bázy.



(IX)



(X)

Zlúčeniny podľa vynálezu možno hodnotiť napríklad v nasledujúcich testoch:

Testy s izolovaným enzýmom

Rodina matrixových metaloproteináz zahŕňajúca napríklad MMP12, MMP13.

Rekombinantnú ľudskú MMP12 katalytickú doménu možno exprimovať a vyčistiť podľa publikácie Parkar A. A. *et al.*, (2000), Protein Expression and Purification, 20:152. Vyčistený enzým možno použiť na monitoring aktivity inhibítorov nasledovne: MMP12 (konečná koncentrácia 50 ng/ml) sa inkubuje 30 minút pri laboratórnej teplote v testovacom tlmivom roztoku (0,1 M Tris-HCl, pH 7,3 obsahujúca 0,1 M NaCl, 20 mM CaCl₂, 0,040 mM ZnCl₂ a 0,05 % (hmotnosť/objem) prípravku Brij 35) použitím syntetického substrátu Mac-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂ za prítomnosti alebo neprítomnosti inhibítorov. Aktivita sa určí meraním fluorescence pri λ_{ex} 328 nm a λ_{em} 393 nm. Percentuálna inhibícia sa určí nasledovne: % inhibície sa rovná $[\text{fluorescencia}_{\text{plus inhibítor}} - \text{fluorescencia}_{\text{pozadie}}] \text{ delené } [\text{fluorescencia}_{\text{minus inhibítor}} - \text{fluorescencia}_{\text{pozadie}}]$.

Rekombinantnú ľudskú proMMP13 možno exprimovať a vyčistiť podľa publikácie Knauper *et al.* [V. Knauper *et al.*, (1996) The Biochemical Journal 271:1544-1550 (1996)]. Vyčistený enzým možno použiť na monitoring aktivity inhibítorov nasledovne: vyčistená proMMP13 sa aktivuje pomocou 1 mM kyseliny aminofenylortutnatej (APMA) 20 hodín pri 21 °C; aktivovaná MMP13 (11,25 ng na jeden test) sa inkubuje 4 – 5 hodín pri 35 °C v testovacom tlmivom roztoku (0,1 M Tris-HCl, pH 7,5 obsahujúca 0,1 M NaCl, 20 mM CaCl₂, 0,02 mM ZnCl₂ a 0,05 % (hmotnosť/objem) prípravku Brij 35) použitím syntetického substrátu 7-metoxykumarin-4-yl)acetyl.Pro.Leu.Gly.Leu.N-3-(2,4-dinitrofenyl)-L-2,3-diaminopropionyl.Ala.Arg.NH₂ za prítomnosti alebo neprítomnosti inhibítorov. Aktivita sa určí meraním fluorescence

pri λ_{exc} 328 nm a λ_{em} 393 nm. Percentuálna inhibícia sa určí nasledovne: % inhibície sa rovná $[\text{fluorescencia}_{\text{plus inhibitor}} - \text{fluorescencia}_{\text{pozadie}}] \text{ delené } [\text{fluorescencia}_{\text{minus inhibitor}} - \text{fluorescencia}_{\text{pozadie}}]$.

Podobný protokol možno použiť pre iné exprimované a vyčistené proMMP použitím substrátov a tlmivých roztokov optimálnych pre konkrétnu MMP, napríklad podľa publikácie C. Graham Knight *et al.*, (1992) FEBS Lett. 296(3):263-266.

Adamalýzínová rodina zahŕňajúca napríklad TNF konvertázu

Schopnosť zlúčenín inhibovať proTNF α konvertázu možno vyhodnotiť použitím testu s čiastočne vyčisteným, izolovaným enzýmom, ktorý sa získal z membrán THP-1 podľa opisu v práci K. M. Mohler *et al.*, (1994) Nature 370:218-220. Aktivita vyčisteného enzýmu a jeho inhibícia sa určí inkubovaním čiastočne vyčisteného enzýmu za prítomnosti alebo neprítomnosti testovaných zlúčenín použitím substrátu 4',5'-dimetoxyfluoresceínyl Ser.Pro.Leu.Ala.Gln.Ala.Val.Arg.Ser.Ser.Ser.Arg.Cys(4-(3-sukcínimid-1-yl)-fluoresceín)-NH₂ v testovacom tlmivom roztoku (50 mM Tris HCl, pH 7,4 obsahujúca 0,1 % (hmotnosť/objem) prípravku Triton X-100 a 2 mM CaCl₂) pri 26 °C v priebehu 18 hodín. Množstvo inhibície sa určí rovnako ako pri MMP13 s vúnimkou toho, že sa použili λ_{exc} 490 nm a λ_{em} 530 nm. Substrát sa syntetizoval nasledovne. Peptidická časť substrátu sa zostavila na Fmoc-NH-Rink-MBHA-polystyrénovej živici buď manuálne alebo na automatizovanom syntetizátore peptidov štandardnými metódami zahŕňajúcimi použitie Fmoc-aminokyselín a O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetrametyluróniumhexafluórfosfátu (HBTU) ako spájacieho činidla s najmenej 4- alebo 5-násobným nadbytkom Fmoc-aminokyseliny a HBTU. Ser¹ a Pro² boli syntetizované dvojnásobne. Použila sa nasledujúca stratégia ochrany bočných reťazcov; Ser¹(But), Gln⁵(Trityl), Arg^{8,12}(Pmc or Pbf), Ser^{9,10,11}(Trityl), Cys¹³(Trityl). Po zostavení sa N-koncová chrániaca skupina Fmoc odstránila pôsobením DMF na Fmoc-peptidylovú živicu. Amino-peptidylová živica takto získaná sa acylovala spracovaním počas 1,5 – 2 hod pri 70 °C 1,5 – 2 ekvivalentmi kyseliny 4',5'-dimetoxyfluoresceín-4(5)-karboxylovej [Khanna & Ullman, (1980) Anal Biochem. 108:156-161), ktorá bola predaktivovaná diizopropylkarbodiimidom a 1-hydroxybenzotriazolom v DMF]. Dimetoxyfluoresceínyl-peptid sa potom súčasne zbavil

chrániacich skupín a odštiepil zo živice pôsobením kyseliny trifluóroctovej obsahujúcej po 5 % vody a trietylsilánu. Dimetoxyluoresceinyl-peptid sa izoloval odparením, rozotrením s dietyléterom a filtráciou. Izolovaný peptid sa nechal reagovať s 4-(N-maleimido)fluoresceínom v DMF obsahujúcom diizopropyletylamín, produkt sa vyčistil pomocou RP-HPLC a nakoniec sa izoloval lyofilizáciou z vodnej kyseliny octovej. Produkt bol charakterizovaný pomocou MALDI-TOF MS a aminokyselinovou analýzou.

Prírodné substráty

Aktivita zlúčenín podľa vynálezu ako inhibítorov agrekánovej degradácie sa dá hodnotiť pomocou metód napríklad založených na publikáciách E. C. Arner *et al.*, (1998) *Osteoarthritis and Cartilage* 6:214-228; (1999) *Journal of Biological Chemistry*, 274 (10), 6594-6601 a tam opísaných protilátkach. Potenciu zlúčenín v pôsobení ako inhibítorov proti kolagenázam možno určiť podľa publikácie T. Cawston a A. Barrett (1979) *Anal. Biochem.* 99:340-345.

Inhibícia metaloproteinázovej aktivity v aktivite na bunkovej/tkanivovej báze

Test ako prostriedku na inhibíciu membránových shedáz ako TNF konvertáza

Schopnosť zlúčenín podľa tohto vynálezu inhibovať bunkové spracovanie produkcie TNF α možno vyhodnotiť v bunkách THP-1 pomocou ELISA na určenie uvoľneného TNF podľa publikácie K. M. Mohler *et al.*, (1994) *Nature* 370:218-220. Podobne možno testovať spracovanie alebo uvoľňovanie iných membránových molekúl, napríklad tých, ktoré sú opísané v N. M. Hooper *et al.*, (1997) *Biochem. J.* 321:265-279, použitím vhodných bunkových línií a s vhodnými protilátkami na detekciu uvoľneného proteínu.

Test prostriedku na inhibíciu invázie na bunkovej báze

Schopnosť zlúčeniny podľa tohto vynálezu inhibovať migráciu buniek v inváznom teste možno určiť podľa publikácie A. Albini *et al.*, (1987) *Cancer Research* 47:3239-3245.

Test ako prostriedku na inhibíciu aktivity TNF shedázy v celej krvi

Schopnosť zlúčenín podľa tohto vynálezu inhibovať produkciu TNF α sa hodnotí v teste celej ľudskej krvi, kde sa používa LPS na stimulovanie uvoľňovania TNF α . Heparinizovaná (10 jednotiek/ml) ľudská krv získaná od dobrovoľníkov sa zriedi 1:5 médiom (RPMI1640 + bikarbonát, penicilín, streptomycín a glutamín) a inkubuje sa (160 μ l) s 20 μ l testovanej zlúčeniny (trojmo) v DMSO alebo vhodnom vehikule počas 30 min pri 37 °C vo zvlhčovanom (5 % CO₂/95 % vzduch) inkubátore pred pridaním 20 μ l LPS (*E. coli*. 0111:B4; konečná koncentrácia 10 μ g/ml). Každý test zahŕňa kontroly zriedenej krvi inkubovanej s médiom samotným (6 jamiek/platnička) alebo známym inhibítorom TNF α ako štandardom. Platničky sa potom inkubujú 6 hodín pri 37 °C (zvlhčovaný inkubátor), centrifugujú (2000 ot./min počas 10 min; 4 °C), plazma sa oddelila (50 – 100 μ l) a uložila sa v 96-jamkových platničkách pri –70 °C pred následnou analýzou na koncentráciu TNF α pomocou ELISA.

Test prostriedku na inhibíciu degradácie chrupavky in vitro

Schopnosť zlúčenín podľa tohto vynálezu inhibovať degradáciu agrekánových alebo kolagénových zložiek chrupavky možno hodnotiť v podstate podľa práce K. M. Bottomley *et al.*, (1997) *Biochem J.* 323:483-488.

Farmakodynamický test

Aby sa vyhodnotili vlastnosti klírensu a biologickej dostupnosti zlúčenín podľa tohto vynálezu, použije sa *ex vivo* farmakodynamický test, ktorý využíva vyššie uvedené testy so syntetickým substrátom alebo alternatívne HPLC alebo hmotnostnú spektrometrickú analýzu. Toto je generický test, ktorý možno použiť na odhad rýchlosti klírensu zlúčenín v celom rade druhov. Zvieratá (napr. potkany, kozmáče) sa nadávajú *iv* alebo po rozpustným prípravkom zlúčeniny (napríklad 20 % hmotnosť/objem DMSO, 60 % hmotnosť/objem PEG400) a v následných časových bodoch (napr. 5, 15, 30, 60, 120, 240, 480, 720, 1220 min) sa z vhodnej cievy odoberú vzorky krvi do 10 U heparínu. Po centrifugovaní sa získajú frakcie plazmy a plazmové proteíny sa vyzrážajú acetonitrilom (80 % hmotnosť/objem konečnej koncentrácie). Po 30 minútach pri –20 °C sa plazmové proteíny sedimentujú centrifugovaním a frakcia

supernatantu sa odparí dosucha použitím prístroja Savant speed vac. Sediment sa rekonštituuje v testovacom tlmivom roztoku a následne sa analyzuje na obsah zlúčeniny použitím testu so syntetickým substrátom. Pre hodnotenú zlúčeninu sa zostrojí krivka závislosti odozvy od koncentrácie. Sériové zriedenia rekonštituovaných plazmových extraktov sa hodnotia na aktivitu a množstvo zlúčeniny prítomnej v pôvodnej vzorke plazmy sa vypočíta pomocou krivky závislosti odozvy od koncentrácie berúc do úvahy celkový faktor zriedenia plazmy.

Hodnotenie in vivo

Test ako anti-TNF prostriedku

Schopnosť zlúčenín podľa tohto vynálezu ako *ex vivo* inhibítorov $\text{TNF}\alpha$ sa hodnotí na potkanoch. Skupiny samcov potkanov Wistar Alderley Park (AP) (180 – 210 g) sa nadávajú zlúčeninou (6 potkanov) alebo vehikulom liečiva (10 potkanov) vhodnou cestou – napr. perorálne (p.o.), intraperitoneálne (i.p.), subkutánne (s.c.). O deväťdesiat minút neskôr sa potkany usmrčia pomocou stúpajúcej koncentrácie CO_2 a nechajú sa vykrvácať cez posteriórnu vena cavae do 5 jednotiek sodného heparínu na ml krvi. Vzorky krvi sa okamžite umiestnia na ľad a centrifugujú sa pri 2000 ot./min počas 10 min pri 4 °C a oddelené plazmy sa zmrazia pri –20 °C na následný test ich účinku na produkciu TNF° LPS-stimulovanou ľudskou krvou. Vzorky potkanej plazmy sa rozmrazia a 175 μl každej vzorky sa pridá do stanoveného formátového vzoru v 96U jamkovej platničke. Do každej jamky sa potom pridá 50 μl heparinizovanej ľudskej krvi, pomieša sa a platnička sa inkubuje 30 min pri 37 °C (zvlhčovaný inkubátor). Do jamiek sa pridá LPS (25 μl ; konečná koncentrácia 10 $\mu\text{g/ml}$) a inkubácia pokračuje ďalších 5,5 hodiny. Kontrolné jamky sa inkubujú s 25 μl média samotného. Platničky sa potom centrifugujú 10 min pri 2000 ot./min a 200 μl supernatantov sa prenesie do 96-jamkovej platničky a zmrazí pri –20 °C na následnú analýzu koncentrácie TNF pomocou ELISA.

Dátová analýza špeciálnym softvérom počíta pre každú zlúčeninu/dávku:

$$\text{Percento inhibície TNF}\alpha = \frac{\text{stredná TNF}\alpha(\text{kontroly}) - \text{stredná TNF}\alpha(\text{ošetrované})}{\text{stredná TNF}\alpha(\text{kontroly})} \times 100$$

Test ako antiartritického prostriedku

Aktivita zlúčeniny ako antiartritika sa testuje v kolagénom indukovanej artritíde (CIA) vo význame podľa publikácie D. E. Trentham *et al.*, (1977) J. Exp. Med. 146:857. V tomto modeli v kyseline rozpustný nativný kolagén typu II spôsobuje polyartritídu u potkanov pri podávaní vo Freundovom nekompletnom adjuvans. Podobné podmienky možno použiť na indukovanie artritídy u myší a primátov.

Test ako protirakovinového prostriedku

Aktivitu zlúčeniny ako protirakovinového prostriedku možno hodnotiť podľa publikácie I. J. Fidler (1978) Methods in Cancer Research 15:399-439 použitím napríklad bunkovej línie B16 (opísaná v práci B. Hibner *et al.*, Abstract 283 s. 75, 10th NCI-EORTC Symposium, Amsterdam 16 – 19. júna 1998).

Test ako antiemfyzematického prostriedku

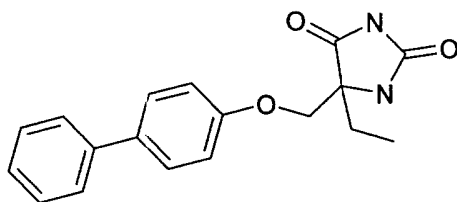
Aktivitu zlúčeniny ako antiemfyzematického prostriedku možno hodnotiť podľa publikácie Hautamaki *et al* (1997) Science, 277: 2002.

Vynález bude teraz ilustrovaný, ale nie obmedzený, nasledujúcimi príkladmi:

Príklady uskutočnenia vynálezu

Všeobecné analytické metódy: ¹H-NMR spektrá sa zaznamenali buď na prístroji Varian ^{Unity}Inova 400MHz alebo na prístroji Varian Mercury-VX 300MHz. Ako interná referencia sa použil centrálny pík chloroformu-*d* (δ_H 7,27 ppm), dimetylsulfoxidu-*d*₆ (δ_H 2,50 ppm) alebo metanolu-*d*₄ (δ_H 3,31 ppm). Hmotnostné spektrá s nízkym rozlíšením sa získali na systéme Agilent 1100 LC-MS vybavenom ionizačnou komorou APCI.

Príklad 1



5-(Bifenyl-4-yloxymetyl)-5-etyl-imidazolidín-2,4-dión

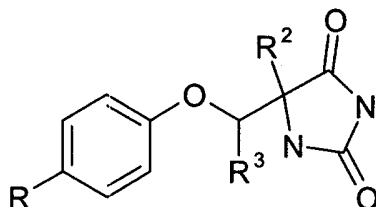
4-Hydroxybifenyl (84 mg, 0,5 mmol) sa pridala k 1-bróm-2-butanónu (0,055 ml, 0,55 mmol) a bezvodému uhličitanu draselnému (95 mg, 0,69 mmol) v suchom acetóne (2,5 ml). Zmes sa miešala 2 hodiny pri teplote prostredia a potom sa zriedila etylacetátom (2,5 ml). Supernatant sa odparil. Získaný olej sa miešal pri 75 °C cez noc v zatavenej ampulke spolu s uhličitanom amónnym (290 mg, 3,0 mmol) a kyanidom draselným (79 mg, 1,2 mmol) v 50 % etanole (3 ml). Získaný roztok sa vylial do etylacetátu (20 ml), éteru (10 ml) a vody (15 ml) spolu s nasýteným vodným roztokom chloridu amónneho (2 ml). Organická fáza sa premyla raz vodou (10 ml) a odparila sa spolu s heptánom, čím sa získala titulózná zlúčenina (112 mg, 0,36 mmol) vo forme bielej tuhej látky v 72 % výťažku.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,57 (1H, bs); 8,00 (1H, s); 7,63-7,58 (4H, m); 7,43 (2H, m); 7,01 (2H, d); 4,07 (2H, dd); 1,67 (2H, m); 0,86 (3H, t).

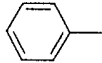
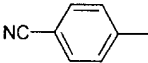
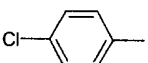
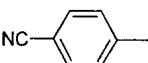
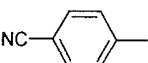
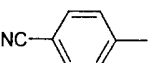
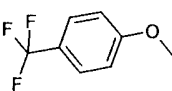
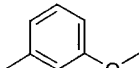
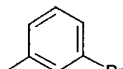
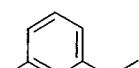
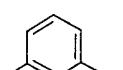
LC-MS (APCI) m/z 311,1 (MH^+).

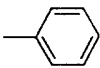
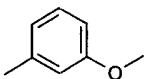
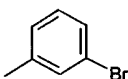
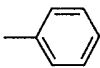
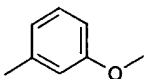
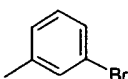
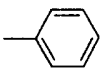
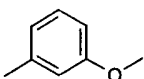
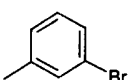
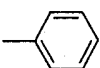
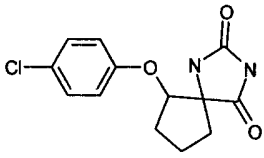
Príklad 2

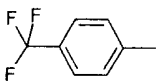
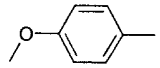
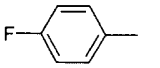
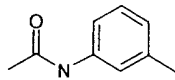
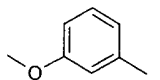
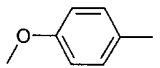
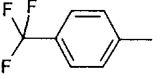
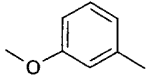
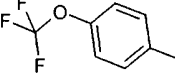
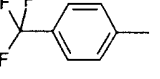
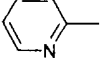
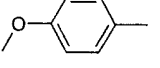
Zlúčeniny všeobecného vzorca

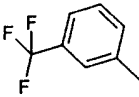
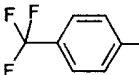
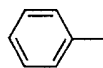
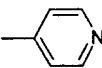


boli syntetizované podľa metódy opísanej v príklade 1.

R	R ²	R ³	Analýza
	Me	Me	m/z 311 (MH ⁺)
	Et	H	m/z 336 (MH ⁺)
	Me	H	m/z 331 (MH ⁺)
	Me	H	m/z 322 (MH ⁺)
	tBu	H	m/z 364 (MH ⁺)
	Ph	H	m/z 384 (MH ⁺)
	Me	H	m/z 381 (MH ⁺)
CN		H	m/z 338 (MH ⁺)
CN		H	m/z 386 (MH ⁺)
CN		H	m/z 308 (MH ⁺)
Br		H	m/z 393 (MH ⁺)
Br		H	m/z 443 (MH ⁺)

R	R ²	R ³	Analýza
Br		H	m/z 363 (MH ⁺)
OMe		H	m/z 343 (MH ⁺)
OMe		H	m/z 393 (MH ⁺)
OMe		H	m/z 313 (MH ⁺)
Me		H	m/z 327 (MH ⁺)
Me		H	m/z 377 (MH ⁺)
Me		H	m/z 297 (MH ⁺)
H		H	m/z 313 (MH ⁺)
H		H	m/z 363 (MH ⁺)
H		H	m/z 283 (MH ⁺)
			m/z 281 (MH ⁺)
	Me	H	m/z 303 (MH ⁺) ⁽¹⁾

R	R ²	R ³	Analýza
	Me	H	m/z 365 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	Me	H	m/z 326 (MH ⁺)
	Me	H	m/z 315 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	Me	H	m/z 354 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	Me	H	m/z 327 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	Et	H	m/z 341 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	Et	H	m/z 378 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	Et	H	m/z 340 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	Et	H	m/z 395 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	Et	H	m/z 317 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	Ph	H	m/z 426 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	tBu	H	m/z 340 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	tBu	H	m/z 368 (MH ⁺) ⁽¹⁾

R	R ²	R ³	Analýza
	tBu	H	m/z 406 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	tBu	H	m/z 407 (MH ⁺) ⁽¹⁾
		H	m/z 360 (MH ⁺) ⁽¹⁾

⁽¹⁾: Údaje NMR pozrite v experimentálnej časti.

5-[1-(Bifenyl-4-yloxy)etyl]-5-metylimidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 311,2 (MH⁺).

5-(4'-Kyanobifenyl-4-yloxymetyl)-5-etylimidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 336,2 (MH⁺).

5-(4'-Chlór-bifenyl-4-yloxymetyl)-5-metylimidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 331,2 (MH⁺).

5-(4'-Kyanobifenyl-4-yloxymetyl)-5-metylimidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 322,2 (MH⁺).

5-(4'-Kyanobifenyl-4-yloxymetyl)-5-terc-butyylimidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 364 (MH⁺).

5-(4'-Kyanobifenyl-4-yloxymetyl)-5-fenylimidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 384 (MH⁺).

5-Metyl-5-[4-(4-trifluórmetylfenoxy)fenoxy-metyl]imidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 381,4 (MH⁺).

5-(4-Kyanofenoxy-metyl)-5-(3-metoxifyfenyl)imidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 338,2 (MH⁺).

5-(4-Kyanofenoxy-metyl)-5-(3-brómfenyl)imidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 386,1 (MH⁺).

5-(4-Kyanofenoxy-metyl)-5-fenylimidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 308,1 (MH⁺).

5-(4-Brómfenoxymetyl)-5-(3-metoxifyfenyl)imidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 393,1 (MH⁺).

5-(4-Brómfenoxymetyl)-5-(3-brómfenyl)imidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 442,9 (MH⁺).

5-(4-Brómfenoxymetyl)-5-fenylimidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 363,1 (MH⁺).

5-(4-Metoxifyfenoxymetyl)-5-(3-metoxifyfenyl)imidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 343,2 (MH⁺).

5-(4-Metoxifyfenoxymetyl)-5-(3-brómfenyl)imidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 393,2 (MH⁺).

5-(4-Metoxifyfenoxymetyl)-5-fenylimidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 313,2 (MH⁺).

5-(4-Metylfenoxymetyl)-5-(3-metoxifyfenyl)imidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 327,1 (MH⁺).

5-(4-Metylfenoxymetyl)-5-(3-brómfenyl)imidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 377,1 (MH⁺).

5-(4-Metylfenoxymetyl)-5-fenylimidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 297,1 (MH⁺).

5-Fenoxymetyl-5-(3-metoxifyfenyl)imidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 313,2 (MH⁺).

5-Fenoxymetyl-5-(3-brómfenyl)imidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 363 (MH⁺).

5-Fenoxymetyl-5-fenylimidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 283,2 (MH⁺).

6-(4-Chlórfenoxi)-1,3-diazaspiro[4,4]nonán-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 281 (MH⁺).

5-Metyl-5-[(4-tiofen-2-ylfenoxymetyl)imidazolidín-2,4-dión

1-(4-Tien-2-ylfenoxi)acetón (114 mg, 0,49 mmol), kyanid sodný (40 mg, 0,81 mmol), uhličitan amónny (222 mg, 2,85 mmol), voda (5 ml) a etanol sa zmiešali

a zahrievali na 80 °C 10 hodín. Po ochladení sa k reakčnej zmesi pridala voda a tuhá fáza sa odfiltrovala a vysušila, čím sa získalo 105 mg produktu.

LC-MS (APCI) m/z 303 (MH^+).

1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 1,31 (3H, s); 3,95, 4,10 (2H, abq, $J=9,8$ Hz); 6,95 (2H, d); 7,08 (1H, dd); 7,37 (1H, d); 7,45 (1H, d); 7,55 (2H, d); 8,03 (1H, s).

Východiskové látky boli pripravené nasledovne:

1-(4-Jódfoxy)acetón

4-Jódfoenol (4,9 g, 22 mmol) sa miešal spolu s uhličitanom draselným (4,7 g, 33 mmol), chlóracetónom (4,5 ml, 55 mmol) a acetónom pri refluxe počas 18 hodín. Reakčná zmes sa vyliala do vody (100 ml), extrahovala sa etylacetátom (3 x 50 ml), extrakty sa premyli roztokom NaCl, vysušili nad síranom sodným a odparili. Zvyšok sa vyčistil flash chromatografiou elúciou dichlórmetánom.

LC-MS (APCI) m/z 275 (MH^+).

1H NMR ($CDCl_3$): δ 2,26 (3H, s); 4,51 (2H, s); 6,65 (2H, d); 7,57 (2H, d).

1-(4-Tien-2-ylfoxy)acetón

K 1-(4-jódfoxy)acetónu (192 mg, 0,69 mmol) sa pridala kyselina tiofén-2-boritá (102 mg, 0,79 mmol), [1,1'-bis(difenylfosfino)ferocén]dichlór paládnatý komplex s dichlórmetánom (1:1) (36 mg), dimetylformamid (12 ml) a octan amónny (135 mg) a zmes sa miešala pri 80 °C 3 hodiny. Po ochladení sa do reakčnej zmesi pridala zriedená kyselina chlorovodíková a extrahovala sa do etylacetátu. Produkt sa vyčistil flash chromatografiou na oxide kremičitom elúciou 50 % etylacetátu v izohexáne, čím sa získalo 114 mg produktu.

LC-MS (APCI) m/z 232 (MH^+).

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili podľa syntézy 5-metyl-5-[(4-tien-2-ylfoxy)metyl]imidazolidín-2,4-diónu:

5-Metyl-5-(4'-(trifluórmetylbifenyl-4-yloxymetyl)imidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 365 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,46 (3H, s); 4,05, 4,22 (2H, ABq, J=9,9 Hz); 7,04 (2H, d); 7,61 (2H, d); 7,04, 7,61 (4H, ABq, J=9,8 Hz).

5-(4'-(Metoxybifenyl-4-yloxymetyl)-5-metylimidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 326 (MH⁺).

5-(4'-(Fluórbifenyl-4-yloxymetyl)-5-metylimidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 315 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,45 (3H, s); 4,02, 4,20 (2H, abq, J=9,9 Hz); 6,99 (2H, d); 7,12 (2H, t); 7,50 (2H, d); 7,55 (2H, dd).

N-[4'-(4-Metyl-2,5-dioxoimidazolidín-4-ylmetoxy)bifenyl-3-yl]acetamid

LC-MS (APCI) m/z 354 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,46 (3H, s); 2,14 (3H, s); 2,15 (1H, s); 4,05, 4,20 (2H, abq, J=9,6 Hz); 7,00 (2H, d); 7,28-7,40 (3H, m); 7,46 (1H, bd); 7,53 (2H, d); 7,78-7,81 (1H, m).

5-(3'-(Metoxybifenyl-4-yloxymetyl)-5-metylimidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 327 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,45 (3H, s); 3,83 (3H, s); 4,04, 4,20 (2H, abq, J=9,6 Hz); 6,85 (1H, dd); 6,99 (2H, d); 7,08 (1H, m); 7,12 (1H, d); 7,30 (1H, t); 7,53 (2H, d).

5-Etyl-5-(4'-(metoxybifenyl-4-yloxymetyl)imidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 341 (MH⁺).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,48 (3H, t); 1,56-1,74 (2H, m); 3,77 (3H, s); 3,97, 4,11 (2H, abq, $J=10,0$ Hz); 6,94-7,00 (4H, m); 7,49-7,54 (4H, m); 7,97 (1H, s); 10,71 (1H, brs)

5-Etyl-5-(4'-(trifluórmetylbifenyl-4-yloxymetyl)imidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 378 (MH^+).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,83 (3H, t); 1,66 (2H, okt); 4,01, 4,14 (2H, abq, $J=9,8$ Hz); 7,04 (2H, d); 7,67 (2H, d); 7,75 (2H, d); 7,84 (2H, d); 8,01 (1H, s); 10,75 (1H, bs).

5-Etyl-5-(3'-(metoxybifenyl-4-yloxymetyl)imidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 340 (MH^+).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,83 (3H, t); 1,65 (2H, okt); 3,76 (3H, s); 3,97, 4,10 (2H, abq, $J=9,7$ Hz); 6,93-6,99 (3H, m); 7,49-7,53 (3H, m); 7,99 (1H, s); 10,74 (1H, bs).

5-Etyl-5-(4'-(trifluórmetyloxybifenyl-4-yloxymetyl)imidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 395 (MH^+).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,84 (3H, t); 1,56-1,74 (2H, m); 4,00, 4,13 (2H, abq, $J=10,9$ Hz); 7,01 (2H, d); 7,40 (2H, d); 7,61, 7,72 (4H, abq, $J=8,9$ Hz); 7,79 (1H, s); 10,72 (1H, bs).

5-Etyl-5-[(4-tiofen-2-ylfenoxymetyl)imidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 317 (MH^+).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,82 (3H, t); 1,54-1,74 (2H, m); 3,97, 4,12 (2H, abq, $J=10,0$ Hz); 6,95 (2H, d); 7,08 (1H, dd); 7,37 (1H, dd); 7,44 (1H, dd); 7,55 (2H, d); 7,98 (1H, s); 10,67 (1H, s).

5-Fenyl-5-(4'-(trifluórmetylbifenyl-4-yloxymetyl)imidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 426 (MH^+).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,21, 4,62 (2H, abq, $J=10,1$ Hz); 7,10 (2H, d); 7,38-7,47 (3H, m); 7,61-7,69 (4H, m); 7,76, 7,84 (4H, abq, $J=8,8$ Hz); 8,76 (1H, s); 10,92 (1H, bs).

5-*terc*-Butyl-5-(4-pyridin-3-ylfenoxymetyl)imidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 340 (MH^+).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,02 (9H, s); 4,15, 4,36 (2H, abq, $J=9,9$ Hz); 7,10 (2H, d); 7,70-7,75 (3H, m); 8,08 (1H, s); 8,39 (1H, dd); 8,65 (1H, dd); 9,00 (1H, s).

5-*terc*-Butyl-5-(4'-metoxybifenyl-4-yloxymetyl)imidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 368 (MH^+).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,01 (9H, s); 3,76 (3H, s); 4,10, 4,31 (2H, abq, $J=9,7$ Hz); 6,95-7,01 (4H, dd); 7,48-7,55 (4H, dd); 8,05 (1H, s); 10,59 (1H, bs).

5-*terc*-Butyl-5-(3'-trifluórmetylbifenyl-4-yloxymetyl)imidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 406 (MH^+).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,01 (9H, s); 4,14, 4,35 (2H, abq, $J=9,6$ Hz); 7,06 (2H, d); 7,65-7,69 (4H, m); 7,89 (1H, s); 7,93 (1H, t); 8,08 (1H, s); 10,65 (1H, s).

5-*terc*-Butyl-5-(4'-trifluórmetylbifenyl-4-yloxymetyl)imidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 407 (MH^+).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,03 (9H, s); 4,15, 4,36 (2H, abq, $J=10,0$ Hz); 7,07, 7,68 (4H, abq, $J=8,9$ Hz); 7,76, 7,84 (4H, abq, $J=8,9$ Hz); 8,08 (1H, s); 10,67 (1H, s).

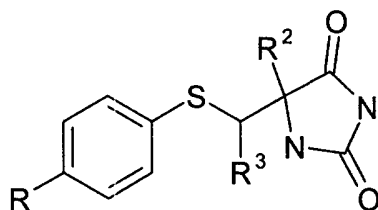
5-(Bifenyl-4-yloxymetyl)-5-pyridin-4-ylimidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 360 (MH^+).

^1H NMR (CD_3OD): δ 4,41, 4,71 (2H, ABq, $J=9,7$ Hz); 7,02 (2H, d); 7,28 (1H, t); 7,39 (2H, t); 7,55 (2H, d); 8,14 (2H, d); 8,81 (2H, d).

Príklad 3

Zlúčeniny všeobecného vzorca



boli syntetizované podľa metódy opísanej v príklade 1.

R	R ²	Analýza ⁽¹⁾
	Me	m/z 313 (MH ⁺)
	Me	-
	Me	m/z 397 (MH ⁺)

⁽¹⁾: Údaje NMR pozrite v experimentálnej časti.

5-[(1,1'-bifenyl-4-yltio)metyl]-5-metylimidazolidín-2,4-dión

LC-MS (APCI) m/z 313 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,36 (3H, s); 3,28 (2H, s); 7,34 (1H, t); 7,44 (4H, t); 7,60 (2H, d); 7,64 (2H, d); 7,97 (1H, s); 10,74 (1H, bs).

Východisková látka bola pripravená nasledovne:

1-(1,1'-bifenyl-4-yltio)propan-2-ón

Na 1-[(4-brómfenyl)tio]propan-2-ón (357 mg, 1,46 mmol) sa pôsobilo kyselinou fenyloboritou (231 mg, 1,89 mmol), [1,1'-bis(difenylfosfino)ferocén]dichlórpaládnatým

komplexom s dichlórmetánom (1:1) (36 mg), toluénom (20 ml), metanolom (7,5 ml), nasýteným roztokom uhličitanu sodného (3,5 ml) a miešali sa spolu pri 80 °C počas 18 hodín. Po ochladení sa do reakčnej zmesi pridala zriedená kyselina chlorovodíková a zmes sa extrahovala do etylacetátu. Produkt sa vyčistil flash chromatografiou na oxide kremičitom elúciou 25 % etylacetátu v izohexáne, čím sa získalo 277 mg produktu.

GC/MS m/z: 242 [M^+].

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,33 (3H, s); 3,73 (2H, s); 7,37 (1H, s); 7,42-7,48 (4H, m); 7,54-7,59 (4H, m).

Nasledujúce zlúčeniny boli pripravené podľa syntézy 5-[(1,1'-bifenyl-4-yltio)metyl]-5-metylimidazolidín-2,4-diónu:

4'-[[(4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-4-yl)metyl]tio]-1,1'-bifenyl-4-karbonitril

Východisková látka, 4'-[(2-oxopropyl)tio]-1,1'-bifenyl-4-karbonitril, sa pripravila podľa opisu pri syntéze 1-(1,1'-bifenyl-4-yltio)propan-2-ónu.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,37 (3H, s); 3,30 (2H, s); 7,45, 7,67 (4H, abq, $J=7,5$ Hz); 7,88 (4H, q); 7,99 (1H, s); 10,75 (1H, bs).

5-metyl-5-[(4'-[(trifluórmetyl)oxy]-1,1'-bifenyl-4-yl]tio)metyl]imidazolidín-2,4-dión

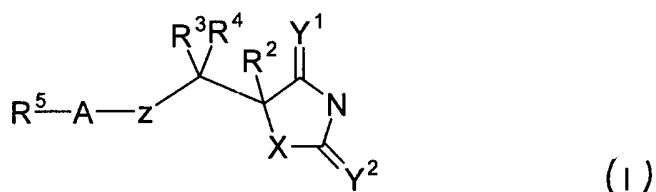
Východisková látka, 1-[(4'-[(trifluórmetyl)oxy]-1,1'-bifenyl-4-yl]tio)propan-2-ón, sa pripravila podľa opisu pri syntéze 1-(1,1'-bifenyl-4-yltio)propan-2-ónu.

LC-MS(APCI) m/z veľmi slabý 397 (MH^+).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,33 (3H, s); 3,29 (2H, s); 7,42-7,45 (4H, m); 7,61 (2H, d); 7,77 (2H, d); 7,99 (1H, s); 10,75 (1H, s).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej in vivo hydrolyzovateľný ester



kde

X je vybrané spomedzi NR^1 , O, S;

Y^1 a Y^2 sú nezávisle vybrané spomedzi O, S;

Z je vybrané spomedzi O, S;

A je vybrané spomedzi nasledujúcich: priama väzba, (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) haloalkyl alebo (C_{1-6}) heteroalkyl obsahujúci heteroskupinu vybranú spomedzi N, O, S, SO, SO_2 alebo obsahujúci dve heteroskupiny vybrané spomedzi N, O, S, SO, SO_2 a oddelené najmenej dvoma atómami uhlíka;

R^1 je vybrané spomedzi nasledujúcich: H, (C_{1-3}) alkyl, haloalkyl;

R^2 a R^3 je nezávisle vybrané spomedzi nasledujúcich: H, halogén (s výhodou fluór), alkyl, heteroalkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heteroaryl, alkylaryl, alkyl-heteroaryl, heteroalkyl-aryl, heteroalkyl-heteroaryl, aryl-alkyl, aryl-heteroalkyl, heteroaryl-alkyl, heteroaryl-heteroalkyl, aryl-aryl, aryl-heteroaryl, heteroaryl-aryl, heteroaryl-heteroaryl, cykloalkyl-alkyl, heterocykloalkyl-alkyl, alkyl-cykloalkyl, alkyl-heterocykloalkyl;

R^4 je vybrané spomedzi nasledujúcich: H, halogén (s výhodou fluór), (C_{1-3}) alkyl alebo haloalkyl;

Každý z radikálov R^2 a R^3 môže byť nezávisle voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými (s výhodou jednou) skupinami vybranými spomedzi nasledujúcich: alkyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl, halogén, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, tiol, alkyltiol, aryltiol, alkylsulfón, haloalkylsulfón, arylsulfón, aminosulfón, N-alkylaminosulfón, N,N-dialkylaminosulfón, arylaminosulfón, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, amido, N-alkylamido, N,N-dialkylamido, kyano, sulfonamino, alkylsulfonamino, arylsulfonamino, amidino, N-aminosulfón-amidino, guanidino, N-kyano-guanidino, tioguanidino, 2-nitro-etén-1,1-diamín, karboxy, alkyl-karboxy, nitro, karbamát;

Voliteľne môžu byť R^2 a R^3 spojené, čím sa vytvorí kruh obsahujúci do 7 atómov v kruhu, alebo môžu R^2 a R^4 tvoriť kruh obsahujúci do 7 atómov v kruhu, alebo R^3 a R^4 môžu byť spojené, čím sa vytvorí kruh obsahujúci do 7 atómov kruhu;

R^5 je monocyklická, bicyklická alebo tricyklická skupina obsahujúca jednu, dve alebo tri kruhové štruktúry, každá do 7 atómov v kruhu, nezávisle vybraná spomedzi nasledujúcich: cykloalkyl, aryl, heterocykloalkyl alebo heteroaryl, pričom každá kruhová štruktúra je nezávisle voliteľne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými spomedzi nasledujúcich: halogén, hydroxy, alkyl, alkoxy, haloalkoxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, alkylsulfonamino, alkylkarboxyamino, kyano, nitro, tiol, alkyltiol, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkylaminosulfonyl, karboxylát, alkylkarboxylát, aminokarboxy, N-alkylamino-karboxy, N,N-dialkylamino-karboxy, kde akýkoľvek radikál v rámci akéhokoľvek substituentu môže byť sám voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými spomedzi nasledujúcich: halogén, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, N-alkylsulfonamino, N-alkylkarboxyamino, kyano, nitro, tiol, alkyltiol, alkylsulfonyl, N-alkylaminosulfonyl, karboxylát, alkylkarboxy, aminokarboxy, N-alkylaminokarboxy, N,N-dialkylaminokarboxy, karbamát;

keď je R^5 bicyklická alebo tricyklická skupina, každá kruhová štruktúra je spojená s ďalšou kruhovou štruktúrou priamou väzbou, cez -O-, (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) haloalkyl,

(C₁₋₆)heteroalkyl, (C₁₋₆)alkenyl, (C₁₋₆)alkinyl, sulfón, CO, S, alebo je prikondenzovaná na nasledujúcu kruhovú štruktúru;

Za predpokladu, že

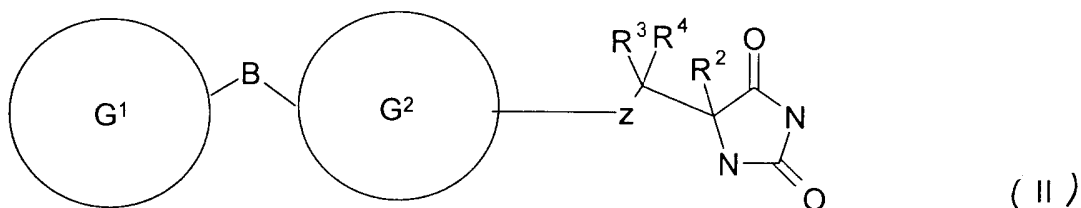
keď X je NR¹, R¹ je H, Y¹ je O, Y² je O, Z je O, R² je metyl, R³ je H, R⁴ je H a A je priama väzba, potom R⁵ nie je p-chlórfenyl, o-metoxifyenyl, p-metoxifyenyl, 3,4-dichlórfenyl, o-nitrofenyl, p-nitrofenyl, 2-metoxy-4-aminofenyl, 2-metoxy-5-fluórfenyl alebo p-benzyloxyfenyl;

keď X je NR¹, R¹ je H, Y¹ je O, Y² je O, Z je O, R² je fenyl, R³ je H, R⁴ je H a A je priama väzba, potom R⁵ nie je p-chlórfenyl.

2. Zlúčenina vzorca I podľa nároku 1 alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo in vivo hydrolyzovateľný ester, kde X je NR¹, aspoň jedno z Y¹ a Y² je O, R¹ je H, (C₁₋₃)alkyl alebo (C₁₋₃)haloalkyl.
3. Zlúčenina vzorca I podľa nároku 1 alebo 2 alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo in vivo hydrolyzovateľný ester, kde R² je H, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aryloxy alkyl, aminoalkyl, cykloalkyl-alkyl, alkyl-cykloalkyl, arylalkyl, alkylaryl, alkyl-heteroaryl, heteroalkyl, heterocykloalkyl-alkyl, alkyl-heterocykloalkyl, heteroaryl-alkyl, heteroalkyl-aryl.
4. Zlúčenina vzorca I podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej in vivo hydrolyzovateľný ester, kde každé z R³ a R⁴ je nezávisle vybrané spomedzi H a metylu.
5. Zlúčenina vzorca I podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej in vivo hydrolyzovateľný ester, kde R⁵ zahŕňa jeden, dva alebo tri voliteľne substituované arylové alebo heteroarylové 5- alebo 6-členné kruhy.
6. Zlúčenina vzorca I podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej in vivo hydrolyzovateľný ester, kde R⁵ je

bicyklická alebo tricyklická skupina zahŕňajúca dve alebo tri voliteľne substituované kruhové štruktúry.

7. Zlúčenina vzorca II alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej in vivo hydrolyzovateľný ester



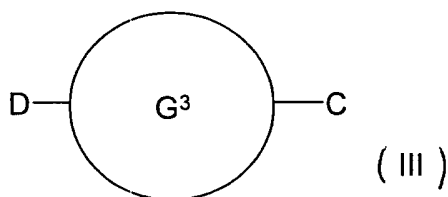
kde

každé z G^1 a G^2 je monocyklická kruhová štruktúra zahŕňajúca po až 7 atómov v kruhu nezávisle vybraná spomedzi nasledujúcich: cykloalkyl, aryl, heterocykloalkyl alebo heteroaryl, pričom každá kruhová štruktúra je nezávisle voliteľne substituovaná jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle vybranými spomedzi nasledujúcich: halogén, hydroxy, haloalkoxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, kyano, nitro, alkyl, alkoxy, alkylsulfón, haloalkylsulfón, alkylkarbamát, alkylamid, kde akýkoľvek alkylový radikál v rámci akéhokoľvek substituentu môže byť sám voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými spomedzi nasledujúcich: halogén, hydroxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, kyano, nitro, alkoxy, haloalkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, karbamát;

Z je O alebo S;

B je vybrané spomedzi nasledujúcich: priama väzba, O, (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) heteroalkyl;

R^2 je vybrané spomedzi nasledujúcich: H, (C_{1-6}) alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, (N-alkylamino)alkyl, (N,N-dialkylamino)alkyl, amidoalkyl, tioalkyl, alebo R^2 je skupina vzorca III



C a D sú nezávisle vybrané spomedzi nasledujúcich: priama väzba, H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)haloalkyl, alebo (C₁-C₆)heteroalkyl obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy vybrané spomedzi N, O alebo S tak, že keď sú prítomné dva heteroatómy, sú oddelené aspoň dvoma atómami uhlíka;

G³ je monocyklická kruhová štruktúra zahŕňajúca do 7 atómov v kruhu nezávisle vybraná z nasledujúcich: cykloalkyl, aryl, heterocykloalkyl alebo heteroaryl, voliteľne substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle vybranými spomedzi nasledujúcich: halogén, hydroxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, kyano, nitro, alkyl, alkoxy, alkyl sulfón, haloalkylsulfón, alebo alkyl substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými spomedzi nasledujúcich: halogén, hydroxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, kyano, nitro, alkoxy, haloalkoxy;

Voliteľne je R² substituované nasledujúcimi: halogén, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, amino, aminoalkyl, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, (N-alkylamino)alkyl, (N,N-dialkylamino)alkyl, alkylsulfón, aminosulfón, N-alkylamino-sulfón, N,N-dialkylamino-sulfón, amido, N-alkylamido, N,N-dialkylamido, kyano, sulfonamino, alkyl-sulfonamino, amidino, N-aminosulfón-amidino, guanidino, N-kyano-guanidino, tioguanidino, 2-nitroguanidino, alkoxykarbonyl, karboxy, alkylkarboxy, karbamát;

R³ a R⁴ sú nezávisle vybrané spomedzi nasledujúcich: H alebo (C₁₋₃)alkyl;

Voliteľne môžu byť R² a R³ spojené, čím sa vytvorí kruh obsahujúci do 7 atómov v kruhu, alebo môžu R² a R⁴ tvoriť kruh obsahujúci do 7 atómov v kruhu, alebo R³ a R⁴ môžu byť spojené, čím sa vytvorí kruh obsahujúci do 7 atómov kruhu.

8. Zlúčenina vzorca II podľa nároku 7 alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej in vivo hydrolyzovateľný ester, kde B je priama väzba alebo O.
9. Zlúčenina vzorca II podľa nároku 7 alebo nároku 8 alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo in vivo hydrolyzovateľný ester, kde R^2 je vybrané spomedzi nasledujúcich: H, (C_{1-6}) alkyl, aryl- (C_{1-6}) alkyl alebo heteroaryl- (C_{1-6}) alkyl voliteľne substituovaný nasledujúcimi: halogén, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, amino, aminoalkyl, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, kyano, sulfónamino, alkyl-sulfónamino, amidino, N-aminosulfón-amidino, karboxy, alkylkarboxy, alkoxykarbonyl, karbamát.
10. Zlúčenina vzorca II podľa ktoréhokoľvek z nárokov 7 až 9 alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej in vivo hydrolyzovateľný ester, kde každé z R^3 a R^4 je H.
11. Zlúčenina vzorca II podľa ktoréhokoľvek z nárokov 7 až 10 alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej in vivo hydrolyzovateľný ester, kde každé z G^1 a G^2 je voliteľne substituovaná monocyklická skupina, pričom každá kruhová štruktúra zahŕňa až 6 atómov v kruhu nezávisle vybraných spomedzi arylu alebo heteroarylu.
12. Zlúčenina vzorca II podľa nároku 11 alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo in vivo hydrolyzovateľný ester, kde G^1 je substituované nasledujúcimi: halogén, hydroxy, haloalkoxy, amido, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, kyano, alkyl, haloalkyl, alkoxy, kde akýkoľvek alkylový radikál v rámci akéhokoľvek substituenta môže sám byť voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými spomedzi nasledujúcich: halogén, hydroxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, alkoxy, haloalkoxy, kyano, karbamát.
13. Farmaceutická kompozícia, vyznačujúca sa tým, že obsahuje zlúčeninu vzorca I podľa nároku 1 alebo zlúčeninu vzorca II podľa nároku 7 alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo in vivo hydrolyzovateľný ester a farmaceuticky prijateľný nosič.

14. Spôsob liečby metaloproteinázou sprostredkovanej choroby alebo stavu, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa podanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny vzorca I alebo II alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo in vivo hydrolyzovateľného esteru teplokrvnému živočíchovi.
15. Použitie zlúčeniny vzorca I alebo II alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo in vivo hydrolyzovateľného prekurzora pri príprave liečiva na použitie pri liečbe choroby alebo stavu sprostredkovaného jedným alebo viacerými metaloproteinázovými enzýmami.