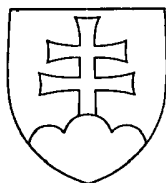


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

257-99

(22) Dátum podania: 22.08.97

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/024 846

(32) Dátum priority: 28.08.96

(33) Krajina priority: US

(40) Dátum zverejnenia: 10.12.99

(86) Číslo PCT: PCT/US97/14553, 22.08.97

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

C 07D 239/06
C 07D 243/08
C 07D 403/12
C 07D 281/06
C 07D 409/12
C 07D 409/14
C 07D 413/14
C 07D 487/06
A 61K 31/505

(71) Prihlasovateľ: THE PROCTER and GAMBLE COMPANY, Cincinnati, OH, US;

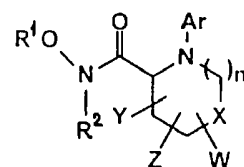
(72) Pôvodca vynálezu: Pikul Stanislaw, Mason, OH, US;
McDow-Dunham Kelly Lynn, Loveland, OH, US;
De Biswanath, Cincinnati, OH, US;
Taiwo Yetunde Olabisi, West Chester, OH, US;
Almstead Neil Gregory, Loveland, OH, US;
Bradley Rimma Sandler, Fairfield, OH, US;
Natchus Michael George, Glendale, OH, US;
Cupps Thomas Lee, Oxford, OH, US;

(74) Zástupca: Patentservis Bratislava, a. s., Hybešova 40, 831 06 Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Heterocyklické inhibitory metaloproteináz**

(57) Anotácia:

Sú opísané zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ich optické izoméry, diastereoizoméry alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, alebo biohydrolyzovateľný amid, ester alebo imid, kde R¹ predstavuje H, R² je vodík, alkylová skupina alebo acylová skupina, Ar je skupina COR³ alebo SO₂R⁴, X je O, S, SO, SO₂ alebo NR⁵, kde R⁵ je vybrané z vodíka, alkylovej skupiny, alkylovej skupiny s heteroatómom, jednoväzbového zostatku aromatického heterocyklu, arylovej skupiny, SO₂R⁶, COR⁷, CSR⁸, PO(R⁹)₂ alebo tvorí kruh s W alebo Y, Z je nula alebo je to spiro skupina alebo oxoskupina substituovaná na heterocyklickom kruhu, n je 1 až 4, význam ďalších substituentov W, Y a R⁵ až R⁹ je uvedený v opisnej časti. Uvedené zlúčeniny majú uplatnenie ako inhibitory metaloproteináz.



(I)

Heterocyklické inhibítory metaloproteináz

Oblasť techniky

Tento vynález je zameraný na zlúčeniny, ktoré sú výhodné pri liečbe ochorení, porúch a stavov spojených s nežiadúcou metaloproteinázovou aktivitou.

Doterajší stav techniky

Mnohé štruktúrne príbuzné metaloproteinázy [MPs] ovplyvňujú rozpad štruktúrálnych bielkovín. Tieto metaloproteinázy často pôsobia na medzibunkový matrix a tak sa zúčastňujú rozpadu prestavby tkaniva. O týchto bielkovinách sa hovorí ako o metaloproteinázach alebo MPs. Existuje niekoľko rôznych skupín MPs, klasifikovaných sekvenčnou homológiou. V odbore je popísané niekoľko známych MPs, rovnako ako aj ich príkladov.

Tieto MPs zahrňujú matrixové metaloproteinázy [MMPs], zinkové metaloproteinázy, mnohé z membránovo viazaných metaloproteináz, enzýmy meniace TNF, enzýmy meniace angiotenzín /ACEs), disintegríny a do toho zahrňujúce ADAMs (pozri Wolfsberg et al, J. Cell Bio. 131,275 až 78, október 1995) a enkefalinázy. Príklady MPs zahrňujú fibroblastovú kolagenázu ľudskej kože, fibroblastovú želatinázu ľudskej kože, kolagenázu z ľudských slín, aggrekanázu a želatinázu a ľudský stromelyzín. O kolagenáze, stromelyzíne, aggrekanáze a príbuzných enzýmoch sa predpokladá, že sú dôležité pri spostredkovaní symptomatológie viacerých chorôb.

Potenciálne terapeutické indikácie MP inhibítorov sú diskutované v literatúre. Pozri napríklad U.S. pat. 5,506,242 (Ciba Geigy Corp.), U.S. pat. 5,403,952 (Merck & Co.), PCT publikovaná prihláška WO 96/06074 (British Bio Tech Ltd), PCT publikácia WO 96/00214 (Ciba Geigy), WO 95/35275 (British Bio

Tech Ltd), WO 95/33731 (Hoffmann-LaRoche), WO 95/33709 (Hoffmann-LaRoche), WO 95/32944 (British Bio Tech Ltd), WO 95/26989 (Merck), WO 95/29892 (DuPont Merck), WO 95/24921 (Inst. Ophthalmogy), WO 95/23790 (SmithKline Beecham), WO 95/22966 (Sanofi Wintroph), WO 95/19965 (Glycomed), WO 95/19956 (British Bio Tecvh Ltd), WO 95/19957 (British Bio Tech Ltd), WO 95/19961 (British Bio Tech Ltd), WO 95/13289 (Chiroscience Ltd), WO 95/12603 (Syntex), WO 95/09633 (Florida State Univ.), WO 95/09620 (Florida State Univ.), WO 95/25434 (Celltech), WO 94/25735 (Celltech), WO 93/14112 (Merck), WO 94/0019 (Glaxo), WO 93/21942 (British Bio Tech Ltd), WO 92/22523 (Res. Corp. Tech. Inc.), WO 94/10990 (British Bio Tech Ltd), publikovanej európskej prihlášky EP 95/684240 (Hoffman LaRoche), EP 574758 (Hoffmann LaRoche), EP 575844 (Hoffmann LaRoche), publikovanej japonskej prihlášky JP 08053403 (Fujusowa Phram. Co. Ltd.), JP 7304770 (Kanebo Ltd.) a Bird et al, J. Med. Chem. 37, str. 158 až 69 (1994). Príklady potenciálneho terapeutického použitia zahrňujú kĺbový reumatizmus (Mullins D.E. et al, Biochim. Biophys. Acta (1983), 695, 117 až 214, osteoartrídu (Henderson B. et al, Drugs of the Future (1990), 15, 495 až 508, metastázu rakovinových buniek (ibid, Broadhurst M.J. et.al, európska patentová prihláška 276,436 (publikovaná 1987), Reich R. et al Canver Res. 48,3307 až 3312 (1988) a rôzne zvredivatenia alebo vredovité stavy tkaniva. Vredovité stavy môžu napríklad vzniknúť v rohovke ako výsledok popálenín alkáliami alebo ako výsledok nákazy *Pseudomonas aeruginosa*, *Acanthamoeba*, *Herpes simplex* a vírusmi kravských kiahní.

Iné príklady stavov charakterizovaných nežiadúcou aktivitou metaloproteináz zahrňujú periodontálne ochorenie, pluzgierové odlúčenie pokožky, horúčku, zápal a skleritídu (DeCicco et al, WO 95/29892, publikovaný 9. novembra 1995).

So zreteľom na zapojenie týchto metaloproteináz do mnohých chorobných stavov boli robené pokusy pripraviť inhibítory týchto enzýmov. Mnoho takýchto inhibítorov je popísaných v literatúre. Príklady zahrňujú U.S. pat. č. 5,183,900, Galardy, vydaný 2. februára 1993, U.S. pat. Č. 4,996,358, Handa

et al, vydaný 26. februára 1991, U.S. pat. Č. 4,771,038, Wolanin et al, vydaný 13. septembra 1988, U.S. pat. č. 4,743,587, Dickens et al, vydaný 10. mája 1988, európska patentová publikácia číslo 575,844, Broadhurst et al, publikovaná 29. decembra 1993, medzinárodná patentová publikácia č. WO 93/09090, Isomura et al, publikovaná 13. mája 1993, svetová patentová publikácia 92/17460, Markwell et al, publikovaná 15. októbra 1992 a európska patentová publikácia číslo 498,665, Beckett et al, publikovaná 12. augusta 1992.

Inhibitory metaloproteináz sú užitočné v liečení chorôb aspoň čiastočne zapríčinených poruchami štrukturálnych bielkovín. Hoci boli pripravené rôzne inhibitory, stále existuje potreba účinných inhibítorov matrixových metaloproteináz užitočných v liečbe týchto chorôb.

Prihlasovatelia zistili, že zlúčeniny predloženého vynálezu sú prekvapivo účinnými inhibítormi metaloproteináz.

Zámerom predloženého vynálezu je poskytnúť zlúčeniny užitočné v liečbe stavov a ochorení charakterizovaných nežiadúcou MP aktivitou.

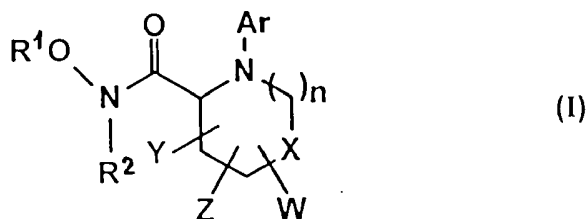
Zámerom vynálezu je taktiež poskytnúť účinné inhibitory metaloproteináz.

Ďalším zámerom vynálezu je poskytnúť farmaceutické prípravky, ktoré obsahujú takéto inhibitory.

Zámerom vynálezu je taktiež poskytnúť spôsob liečby chorôb súvisiacich s metaloproteinázami.

Podstata vynálezu

Vynález poskytuje zlúčeniny, ktoré sú užitočné ako inhibitory metaloproteináz a ktoré sú účinné pri liečení stavov charakterizovaných zvýšenou aktivitou týchto enzýmov. Predložený vynález sa vzťahuje najmä na zlúčeninu všeobecného vzorca (I) :



kde R^1 je H,

R^2 je vodík, alkylová skupina alebo acylová skupina,

Ar je skupina COR^3 alebo SO_2R^4 a

R^3 je alkoxykupina, aryloxykupina, heterocyklická aryloxykupina, alkylová skupina, arylová skupina, jednoväzbový zvyšok aromatického heterocyklu, alkylová skupina s heteroatómom, aminoskupina, alkyaminoskupina, dialkylaminoskupina a alkylrylaminoskupina,

R^4 je alkylová skupina, alkylová skupina s heteroatómom, arylová skupina alebo jednoväzbový zvyšok aromatického heterocyklu, substituovaný alebo nesubstituovaný,

X je O, S, SO, SO_2 alebo NR^5 , kde R^5 sa nezávisle vyberie z vodíka, alkylovej skupiny, alkylovej skupiny s heteroatómom, jednoväzbového zostatku aromatického heterocyklu, arylovej skupiny, SO_2R^6 , COR^7 , CSR^8 , $PO(R^9)_2$ alebo výhodne tvorí kruh s W alebo Y a

R^6 je alkylová skupina, arylová skupina, jednoväzbový zvyšok aromatického heterocyklu, alkylová skupina s heteroatómom, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, arylaminoskupina, diarylaminoskupina a alkylarylaminoskupina,

R^7 je vodík, alkoxykupina, aryloxykupina, heterocyklická aryloxykupina, alkylová skupina, arylová skupina, jednoväzbový zvyšok aromatického heterocyklu, alkylová skupina s heteroatómom, aminoskupina, alkylaminoskupina,

dialkylaminoskupina, arylaminoskupina a alkylarylaminoskupina,

R^8 je alkylová skupina, arylová skupina, jednoväzbový zvyšok aromatického heterocyklu, alkylová skupina s heteroatómom, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, arylaminoskupina, diarylaminoskupina a alkylarylaminoskupina,

R^3 je alkylová skupina, arylová skupina, jednoväzbový zvyšok aromatického heterocyklu, alkylová skupina s heteroatómom,

W je vodík alebo jedna alebo viacej nižších alkylových skupín alebo alkylénový mostík, arylénový mostík alebo heterocyklický arylénový mostík medzi dvoma susediacimi alebo nesusediacimi uhlíkmi (tvoriac tak kondenzovaný kruh),

Y je nezávisle jeden alebo viacej vodíkov, hydroxyskupina, SR^{10} , SOR^4 , SO_2R^4 , alkoxyskupina, aminoskupina, kde aminoskupina má vzorec NR^{11} , R^{12} , kde R^{11} a R^{12} sa nezávisle vyberú z vodíka, alkylovej skupiny, alkylovej skupiny s heteroatómom, jednoväzbového zostatku aromatického heterocyklu, arylovej skupiny, SO_2R^6 , COR^7 , CSR^8 , $PO(R^9)_2$ a

R^{10} je vodík, alkylová skupina, jednoväzbový zvyšok aromatického heterocyklu,

Z je nula alebo je to spiroskupina alebo oxoskupina substituovaná na heterocyklickom kruhu,

n je 1 až 4.

Táto štruktúra taktiež zahrňuje optický izomér, diastereoizomér alebo enantiomér vzorca (I) alebo ich farmaceuticky prijateľnú soľ alebo biohydrolyzovateľný amid, ester alebo imid.

Tieto zlúčeniny majú schopnosť inhibovať aspoň jednu cicavčiu metaloproteinázu. Podľa tohoto je vynález v iných aspektoch zameraný na farmaceutické prípravky obsahujúce zlúčeniny vzorca (I) a na spôsob liečenia chorôb charakterizovaných nežiadúcou metaloproteinázovou aktivitou pri použití týchto zlúčenín alebo farmaceutických prípravkov, ktoré ich obsahujú.

Metaloproteinázy, ktoré sú aktívne na zvlášť nežiadúcom mieste (napr. orgáne alebo v určitých druhoch buniek), je možné cielene na tomto mieste dosiahnuť konjugáciu zlúčenín vynálezu na cieleň ligand špecifický pre marker, ako je protilátka alebo jej fragment alebo receptorový ligand. Konjugačné spôsoby sú v odbore známe.

Vynález je taktiež zameraný na rôzne spôsoby, ktoré využívajú výhody jedinečných vlastností týchto zlúčenín. V inom

aspekte je vynález zameraný na zlúčeniny vzorca (I) konjugované na pevné nosiče. Tieto konjugáty je možné použiť ako afinitné činidlá na vyčistenie požadovanej metaloproteinázy.

V ďalšom aspekte je vynález zameraný na zlúčeniny vzorca (I), ktoré sa konjugujú na značenie. Pretože sa zlúčeniny vynálezu viažu na aspoň jednu metaloproteinázu, značenie môže byť použité na detekciu prítomnosti relatívne vysokých hladín metaloproteinázy, značenie môže byť využité na detekciu prítomnosti relatívne vysokých hladín metaloproteinázy, s výhodou metaloproteinázy matrixu bunkovej kultúry in vivo alebo in vitro.

Naviac zlúčeniny vzorca (I) môžu byť konjugované na nosiče, čo dovoľuje použitie týchto zlúčenín v imunizačných postupoch na prípravu protilátok špecificky imunoreaktívnych so zlúčeninami vynálezu. Typické konjugačné spôsoby sú v odbore dobre známe. Tieto protilátky sú potom výhodné ako v terapii, tak v monitorovaní dávkovania inhibítorov.

Zlúčeniny predloženého vynálezu sú inhibítory cicavčích metaloproteináz, s výhodou metaloproteináz matrixu. Tieto zlúčeniny sú s výhodou zlúčeniny vzorca (I) alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo biohydrolyzovateľný amid, ester alebo imid.

Publikácie a patenty sú v celom tomto popise odkazované s úsilím úplne popísať stav techniky. Všetky tu citované odvolania sú takto zahrnuté v odkazoch.

Definície a používanie termínov.

Nasleduje zoznam tu používaných termínov.

Acylová skupina alebo karbonylová skupina je popísaná ako radikál, ktorý môže vzniknúť odstránením hydroxyskupiny z karboxylovej kyseliny (to je $R-C(=O)-$). Zvýhodnené acylové skupiny zahrňujú (napríklad) acetylovú skupinu, formylovú skupinu a propionylovú skupinu.

Acyloxyskupina je oxyradikál s acylovým substituentom (to je $-O-$ acylová skupina), napríklad $-O-C(=O)-$ alkylová skupina.

Alkoxyacylskupina je acylový radikál ($-C(=O)-$) s alkoxy substituentom (to je $-O-R$), napríklad $-C(=O)-O$ -alkylová skupina. Tento radikál môže byť uvádzaný ako ester.

Acylaminoskupina je aminoradikál s acylovým substituentom (to je $-N$ -acylová skupina), napríklad $-NH-C(=O)$ -alkylová skupina.

Alkenylová skupina je nesubstituovaný alebo substituovaný radikál uhľovodíkového reťazca s 2 až 15 uhlíkovými atómami, s výhodou 2 až 10 uhlíkovými atómami, výhodnejšie 2 až 8 uhlíkovými atómami, s výnimkou, kde je uvedená. Alkenylové substituenty majú aspoň jednu olefinickú dvojitú väzbu (do toho zahrnutú napríklad vinylovú, alylovú a butenylovú skupinu).

Alkinylová skupina je nesubstituovaný alebo substituovaný radikál uhľovodíkového reťazca s 2 až 15 uhlíkovými atómami, s výhodou 2 až 10 uhlíkovými atómami, výhodnejšie 2 až 8 uhlíkovými atómami, s výnimkou, kde je uvedená. Reťazec má aspoň jednu trojitú väzbu medzi dvoma uhlíkmi.

Alkoxy skupina je kyslíkový radikál so substituentom uhľovodíkového reťazca, kde uhľovodíkový reťazec je alkylová alebo alkenylová skupina (to je $-O$ -alkylová skupina alebo $-O$ -alkenylová skupina). Zvýhodnené alkoxy skupiny zahrňujú (napríklad) metoxy skupinu, etoxy skupinu, propoxy skupinu a alyloxy skupinu.

Alkoxyalkylová skupina je nesubstituovaná alebo substituovaná alkylová skupina substituovaná alkoxy skupinou (to je $-alkyl-O$ -alkylová skupina). Je výhodné, ak má alkylová skupina 1 až 6 uhlíkových atómov (výhodnejšie 1 až 3 uhlíkové atómy) a alkyloxy skupina má 1 až 6 uhlíkových atómov (výhodnejšie 1 až 3 uhlíkové atómy).

Alkylová skupina je nesubstituovaný alebo substituovaný radikál nasýteného uhľovodíkového reťazca s 1 až 15 uhlíkovými atómami, s výhodou 1 až 10 uhlíkovými atómami, s výhodou 1 až 10 uhlíkovými atómami, výhodnejšie 1 až 4 uhlíkovými atómami, s výnimkou, kde je uvedená. Zvýhodnené alkylové skupiny zahrňujú (napríklad) substituovanú alebo nesubstituovanú metylovú, etylovú, propylovú, izopropylovú a butylovú skupinu.

Termíny spirozlúčeniny alebo spiranové zlúčeniny sa vzťahujú na cyklické skupiny majúce uhlík s iným kruhom. Takáto cyklická zlúčenina sa môže skladať z uhlíkových atómov alebo mať heterocyklickú povahu. Zvýhodnené heteroatómy obsiahnuté v kostre heterocyklického spirokruhu zahrňujú kyslík, dusík alebo síru. Spiranové kruhy môžu byť nesubstituované alebo substituované. Zvýhodnené substituenty zahrňujú oxoskupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu, arylalkylovú skupinu, alkoxy skupinu, aminoskupinu, alkylovú skupinu s heteroatómom, aryloxyskupinu, prikondenzované kruhy (napr. benzéntiolové, cykloalkylové, cykloalkylové substituenty s heteroatómom, benzimidazolové substituenty, pyridyltiolové atď., ktoré môžu byť ďalej taktiež substituované) a podobne. Navyše heteroatóm heterocyklu môže byť substituovaný, pokiaľ to mocenstvo dovoľí. Zvýhodnené veľkosti spiranových kruhov zahrňujú 3 až 7 členné kruhy.

Alkylénová skupina sa vzťahuje na alkylovú, alkenylovú alebo alkinylovú skupinu, ktorá je biradikálom, skôr ako radikálom. Alkylénová skupina s heteroatómom je definovaná podobne ako (biradikálová) alkylénová skupina vo svojom reťazci.

Alkylaminoskupina je aminoradikál s jedným (sekundárny amín) alebo dvoma (terciárny amín) alkylovými substituentsmi (to je -N-alkylová skupina). Napríklad je to metylaminoskupina (-NH-CH₃), dimethylaminoskupina (-N(CH₃)₂), metylétylaminoskupina (-N(CH₃)CH₂CH₃).

Aminoacylová skupina je acylový radikál s aminosubstituentom (to je -C(=O)-N), napríklad -C(=O)-NH₂. Aminoskupina aminoacylovej skupiny môže byť nesubstituovaná (to je primárny amín) alebo môže byť substituovaná jednou sekundárny amín) alebo dvoma (to je terciárny amín) alkylovými skupinami.

Arylová skupina je radikál aromatického karbocyklického kruhu. Zvýhodnené arylové skupiny zahrňujú (napríklad) fenylovú, tolylovú, xylylovú, kumenylovú, naftylovú, bifenylovú

fluorenylovú skupinu. Tieto skupiny môžu byť substituované alebo nesubstituované.

Arylalkylová skupina je alkylový radikál substituovaný arylovou skupinou. Zvýhodnené alkylarylskupiny zahrňujú benzylovú, fenyletylovú a fenypropylovú skupinu. Tieto skupiny môžu byť substituované alebo nesubstituované.

Arylalkylaminoskupina je aminoradikál substituovaný arylalkylovou skupinou (napr. -NH-benzyl). Tieto skupiny môžu byť substituované alebo nesubstituované.

Arylaminoskupina je aminoradikál substituovaný arylovou skupinou (to je -NH-aryl). Tieto skupiny môžu byť substituované alebo nesubstituované.

Aryloxyskupina je kyslíkový radikál s arylovým substituentom (to je -O-arylová skupina). Tieto skupiny môžu byť substituované alebo nesubstituované.

Karbocyklický kruh je nesubstituovaný alebo substituovaný, nasýtený, nenasýtený alebo aromatický radikál uhľovodíkového kruhu. Karbocyklické kruhy sú monocyklické alebo kondenzované, mostíkové alebo spiranové polycyklické systémy. Monocyklické karbocyklické kryhy všeobecne obsahujú 4 až 9 atómov, s výhodou 4 až 7 atómov. Polycyklické karbocyklické kruhy obsahujú 7 až 17 atómov, s výhodou 7 až 12 atómov. Zvýhodnené polycyklické systémy obsahujú štvorčlenné, päťčlenné, šesťčlenné alebo sedemčlenné kruhy prikondenzované na päťčlenné, šesťčlenné alebo sedemčlenné kruhy.

Karbocyklickým zvyškom substituovaná alkylová skupina je nesubstituovaný alebo substituovaný alkylový radikál substituovaný karbocyklickým zvyškom. Pokiaľ nie je uvedené inak, karbocyklický kruh je s výhodou arylová alebo cykloalkylová skupina, výhodnejšie arylová skupina. Zvýhodnené alkylové skupiny substituované karbocyklickým zvyškom zahrňujú benzylovú, fenyletylovú a fenypropylovú skupinu.

Karbocyklickým zvyškom substituovaná alkylová skupina s heteroatómom je nesubstituovaný alebo substituovaný radikál alkylovej skupiny s heteroatómom, ktorá je substituovaná zvyškom karbocyklického kruhu. Pokiaľ nie je uvedené inak,

karbocyklickú kruh je s výhodou arylová alebo cykloalkylová skupina, výhodnejšie arylová skupina. Alkylová skupina s heteroatómom je s výhodou 2-oxapropylová, 2-oxaetylová, 2-tiapropylová alebo 2-tiaetylová skupina.

Karboxyalkylová skupina je nesubstituovaný alebo substituovaný alkylový radikál substituovaný karboxyskupinou ($-C(=O)OH$), napríklad $-CH_2-C(=O)OH$.

Cykloalkylová skupina je radikál nasýteného karbocyklického kruhu. Zvýhodnené cykloalkylové skupiny zahrňujú (napríklad) cyklopropylovú, cyklobutylovú a cyklohexylovú skupinu.

Cykloalkylová skupina s heteroatómom je zvyšok nasýteného heterocyklického kruhu. Zvýhodnené cykloalkylové skupiny s heteroatómom zahrňujú (napríklad) morfolinylovú, piperidylovú, piperazinylovú, tetrahydrofurylovú a hydantionylovú skupinu.

Kondenzované kruhy sú kruhy, ktoré sú spojené dohromady tak, že majú dva reťazcové atómy. Daný kruh môže byť kondenzovaný s viac ako jedným kruhom. Kondenzované kruhy sa počítajú medzi heteroaromatické radikály, arylové a heterocyklické radikály alebo podobné.

Heterocyklickou skupinou substituovaná alkylová skupina je alkylový radikál substituovaný zvyškom heterocyklického kruhu. Heterocyklický kruh je s výhodou heteroaromatický zvyšok alebo cykloalkylová skupina s heteroatómom, výhodnejšie je to heteroaromatický zvyšok. Zvýhodnená heterocyklickým zvyškom substituovaná alkylová skupina zahrňuje C_1 až C_4 alkylovú skupinu, ktorá má s výhodou na seba pripojenú heteroaromatickú skupinu.

Heterocyklickou skupinou substituovaná alkylová skupina s heteroatómom je substituovaný alebo nesubstituovaný radikál alkylovej skupiny s heteroatómom, tento radikál je substituovaný zvyškom heterocyklického kruhu. Heterocyklický kruh je s výhodou arylová skupina alebo cykloalkylový zvyšok s heteroatómom, výhodnejšie je to arylová skupina.

Heteroatóm je dusíkový, sírový alebo kyslíkový atóm. Skupiny obsahujúce jeden alebo viacej heteroatómov môžu obsahovať rôzne heteroatómy.

Alkenylová skupina s heteroatómom je radikál nesubstituovaného alebo substituovaného nenasýteného reťazca s 3 až 8 členmi obsahujúcimi uhľikové atómy a jeden alebo dvoma heteroatómami. Reťazec má aspoň jednu dvojitú väzbu medzi uhlíkmi.

Alkylová skupina s heteroatómom je radikál nesubstituovaného alebo substituovaného nasýteného reťazca s 2 až 8 členmi obsahujúcimi atómy a jeden alebo dva heteroatómy.

Zvyšok heterocyklického kruhu je nesubstituovaný alebo substituovaný, nasýtený, nenasýtený alebo aromatický radikál kruhu, ktorý obsahuje uhľikové atómy a jeden alebo viacej heteroatómov v kruhu. Heterocyklické kruhy sú monocyklické alebo kondenzované, mostíkové alebo spiranové polycyklické kruhové systémy. Monocyklické heterocyklické kruhy obsahujú 3 až 9 atómov, s výhodou 4 až 7 atómov. Polycyklické kruhy obsahujú 7 až 17 atómov, s výhodou 7 až 13 atómov.

Zvyšok heterocyklického aromátu je aromatický heterocyklický kruh, buď monocyklický alebo bicyklický radikál. Zvýhodnené heterocyklické aromatické skupiny zahrňujú (napríklad) tienylovú, furylovú, pyrolovú, pyridinylovú, pyrazinylovú, tiazolylovú, pyrimidinylovú, chinolinylovú, tetrazolylovú skupinu, benzotiazolylovú, benzofurylovú, indolylovú skupinu a podobné. Tieto skupiny môžu byť substituované alebo nesubstituované.

Termín halo, halogén alebo halid označuje radikál atómu chlóru, brómu, fluóru alebo jódu. Zvýhodnené sú halidy brómu, chlóru a fluóru.

Ako sa tu tiež uvádza, je „nižšia“ uhľovodíková skupina (napr. nižšia alkylová skupina) uhľovodíkový reťazec, ktorý obsahuje 1 až 6 uhľikových atómov, s výhodou 1 až 4 uhľikové atómy.

Farmaceuticky prijateľná soľ je kationová soľ na hociktorej kyslej (napr. karboxylovej) skupine alebo aniónová

soľ vzniknutá na hociktorej bázeickej (napr. aminoskupine) skupine. Mnoho takýchto solí je v odbore známych, ako je to popísané vo WO patente 87/05297, Johnson et al, publikovanom 11. septembra 1987 (tu zahrnutom v odkaze). Zvýhodnené katiónové soli zahrňujú soli alkalických kovov (ako sodíka a draslíka) a solí kovov alkalických zemín (ako horčíka a vápnika) a organické soli. Zvýhodnené aniónové soli zahrňujú halogenidy (ako chloridy).

Biohydrolyzovateľný hydroxyimid je imid zlúčeniny vzorca (I), ktorý neinterferuje s metaloproteinázovou inhibičnou aktivitou týchto zlúčenín, alebo ktorý sa ľahko premení in vivo v subjekte cicavca na aktívnu zlúčeninu vzorca (I). Tieto hydroxyimidy zahrňujú tie, ktoré neinterferujú s biologickou aktivitou zlúčeniny vzorca (I).

Biohydrolyzovateľný ester sa vzťahuje na ester zlúčeniny vzorca (I), ktorý neinterferuje s metaloproteinázovou inhibičnou aktivitou týchto zlúčenín, alebo ktorý si ľahko živočích premení na aktívnu zlúčeninu vzorca (I).

Solvát je komplex vzniknutý kombináciou solutu (napr. inhibítorov metaloproteinázy) a rozpúšťadla (napr. vody). Pozri J. Honig et al, The Van Nostrand Chemist's Dictionary, str. 650 (1953). Farmaceuticky prijateľné rozpúšťadlá používané podľa tohoto vynálezu zahrňujú tie, ktoré neinterferujú s biologickou aktivitou inhibítorov metaloproteinázy (napr. voda, etanol, octová kyselina, N,N-dimetylformamid a iné rozpúšťadlá, ktoré sú známe alebo sa ľahko určia skúseným odborníkom).

Optický izomér, stereoizomér, diastereoizomér, ako sú tu odkazované, majú štandardné uznané významy (Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 11. vydanie).

Popis špecificky chránených foriem a iných derivátov zlúčenín vzorca (I) nie je myslený ako limitujúci. Použitie iných vhodných chrániacich skupín, foriem solí atď, závisí od schopností skúseného odborníka.

Ako je definované vyššie a ako sa tu používa, substituentové skupiny môžu byť samé substituované. Táto substitúcia môže byť jedným alebo viacerými substituentmi.

Takéto substituenty zahrňujú tie, ktoré sú uvedené v zozname v publikácii C. Hansch a A. Leo, *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology* (1979), zahrnuté tu v odkaze. Zvýhodnené substituenty zahrňujú (napríklad) alkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, alkoxykupinu, hydroxykupinu, oxoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, aminoalkylovú skupinu (napr. aminometylovú atď.), kyanoskupinu, halogénsubstituent, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovú skupinu (napr. etoxykarbonylovú skupinu atď.), tiolovú, arylovú, cykloalkylovú, heteroaromatickú skupinu, cykloalkylovú skupinu s heteroatómom (napr. piperidinylovú, morfolinylovú, pyrrolidinylovú atď.), iminoskupinu, tioskupinu, hydroxyalkylovú skupinu, aryloxyskupinu, aryalkylovú skupinu a ich kombinácie.

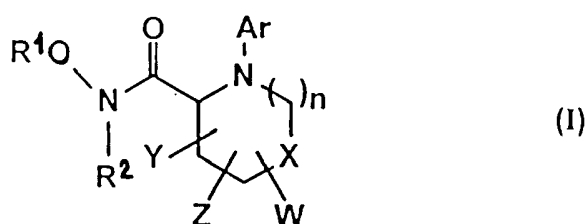
Ako sa tu používa, znamená cicavčia metaloproteináza hociktorý kov obsahujúci enzým nájdený v cicavčích zdrojoch a ktorý je schopný katalyzovať rozklad kolagénu, želatíny alebo proteoglykanu za vhodných podmienok. Vhodné skúšobné podmienky je možné nájsť napríklad v U.S. pat. č. 4,743,587, ktorý uvádza metódu Cawston et al, *Anal. Biochem.* (1979), 99,340 až 345, použitie syntetického substrátu je popísané vo Weingarten H. et al, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* (1984), 139, 11874 až 1187. Samozrejme môže byť použitá hociktorá štandardná metóda analýzy rozkladu týchto štruktúrálnych bielkovín. Tu odkazované metaloproteinázové enzýmy sú všetko proteinázy obsahujúce zinok, ktoré sú štruktúrne podobné napríklad ľudskému stromelyzínu alebo fibroblastovej kolagenáze kože. Schopnosť týchto zlúčenín inhibovať metaloproteinázovú aktivitu môže byť samozrejme testovaná v pokusoch popísaných vyššie. Izolované metaloproteinázové enzýmy môžu byť použité na potvrdenie inhibičnej aktivity zlúčenín vynálezu, alebo môžu byť použité surové extrakty, ktoré obsahujú rôzne enzýmy schopné rozkladu tkaniva.

Zlúčeniny :

Zlúčeniny vynálezu sú popísané v podstate vynálezu. Zvýhodnené zlúčeniny vynálezu sú tie, v ktorých je

Z heterocyklická alkenylová spiranová skupina, ktorá má heteroatómy s výhodou v susedstve základnej kruhovej štruktúry a výhodnejšie má táto heterocyklická alkylénová spiranová skupina 4 až 5 členov. Zvýhodnené heteroatómy sú dvojitväzbové.

Vynález poskytuje zlúčeniny, ktoré sú užitočné ako inhibítory metaloproteináz, s výhodou metaloproteináz matrixu a ktoré sú účinné pri liečení stavov charakterizovaných zvýšenou aktivitou týchto enzýmov. Predložený vynález sa zvlášť vzťahuje na zlúčeninu všeobecného vzorca (I),



kde R^1 je H,

R^2 je vodík, alkylová skupina alebo acylová skupina, Ar je skupina COR^3 alebo SO_2R^4 a

R^3 je alkoxykupina, aryloxykupina, heterocyklická aryloxykupina, alkylová skupina, arylová skupina, jednoväzbový zvyšok aromatického heterocyklu, alkylová skupina s heteroatómom, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, arylaminoskupina a

R^4 je alkylová skupina, alkylová skupina s heteroatómom, arylová skupina alebo jednoväzbový zvyšok aromatického heterocyklu, substituovaná alebo nesubstituovaná,

X je O, S, SO, SO_2 alebo NR^5 , kde R^5 sa nezávisle vyberie z vodíka, alkylovej skupiny, alkylovej skupiny s heteroatómom, jednoväzbového zvyšku aromatického heterocyklu, arylovej skupiny, SO_2R^6 , COR^7 , CSR^8 , $PO(R^9)_2$ alebo výhodne tvorí kruh s W alebo Y a

R^6 je alkylová skupina, arylová skupina, jednoväzbový zvyšok aromatického heterocyklu, alkylová skupina s heteroatómom, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, arylaminoskupina, diarylaminoskupina a alkylarylaminoskupina,

R^7 je vodík, alkoxyskupina, aryloxyskupina, heterocyklická aryloxyskupina, alkylová skupina, arylová skupina, jednoväzbový zvyšok aromatického heterocyklu, alkylová skupina s heteroatómom, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, arylaminoskupina a alkylarylaminoskupina,

R^8 je alkylová skupina, arylová skupina, jednoväzbový zvyšok heterocyklu, alkylová skupina s heteroatómom, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, arylaminoskupina, diarylaminoskupina a alkylarylaminoskupina,

R^9 je alkylová skupina, arylová skupina, jednoväzbový zvyšok aromatického heterocyklu, alkylová skupina s heteroatómom,

W je vodík alebo jedna alebo viac nižších alkylových skupín alebo alkylénový mostík, arylénový mostík alebo heterocyklický arylénový mostík medzi dvoma susediacimi alebo nesusediacimi uhlíkmi (tvoriac tak kondenzovaný kruh),

Y je nezávisle jeden alebo viacej vodíkov, hydroxyskupina, SR^{10} , SOR^4 , SO_2R^4 , alkoxyskupina, aminoskupina, kde aminoskupina má vzorec NR^{11} , R^{12} , kde R^{11} a R^{12} sa nezávisle vyberú z vodíka, alkylovej skupiny, alkylovej skupiny s heteroatómom, jednoväzbového zvyšku aromatického heterocyklu, arylovej skupiny, SO_2R^6 , COR^7 , CSR^8 , $PO(R^9)_2$ a

R^{10} je vodík, alkylová skupina, arylová skupina, jednoväzbový zvyšok aromatického heterocyklu,

Z je nula alebo je to spiroskupina alebo oxoskupina substituovaná na heterocyklickom kruhu,

n je 1 až 4.

Táto štruktúra taktiež zahrňuje optický izomér, diastereoizomér alebo enantiomér vzorca (I) alebo ich farmaceuticky prijateľnú soľ alebo biohydrolyzovateľný amid, ester alebo imid.

Príprava zlúčeniny

Hydroxamové zlúčeniny vzorca (I) môžu byť pripravené použitím rôznych postupov. Všeobecné schémy zahrňujú nasledujúce body.

Príprava skupiny Y

Na manipuláciu s Y sa mlčky predpokladá, že skúsený odborník si môže vybrať na prípravu Y fázy pred prípravou heterocyklického kruhu, po príprave alebo súčasne s prípravou heterocyklického kruhu. Pre jasnosť nie sú skupiny W a Z nižšie uvedené. V zlúčeninách vzorca (I) môžu byť prítomné viac ako jedna skupina Y a Z. Pre zlúčeniny, kde Y nesusedí s dusíkom kruhu, je výhodný spôsob výroby zlúčenín :

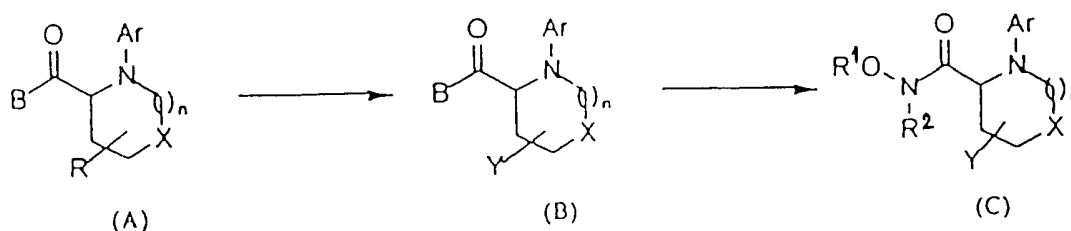


Schéma 1

Takéto zlúčeniny, kde R je derivatizovateľná skupina alebo ktorá môže byť zmenená alebo substituovaná, sú známe alebo sa pripravujú známymi spôsobmi. (A) sa premení na jej analogický sulfonamid a R sa prevedie počas tohoto alebo nasledujúceho kroku na (B). Y a Z môžu byť pripojené alebo pozmenené a potom nasleduje odpovedajúca reakcia na získanie R¹. Tento krok môže napríklad zahŕňať pôsobenie hydroxylamínu za základných podmienok získania zlúčeniny vzorca I(C).

Na prípravu a vytvorenie heterocyklického kruhu skúsený odborník si môže vybrať na prípravu Y fázy pred, po alebo súbežnú s prípravou heterocyklického kruhu. Pre jasnosť nie sú skupiny W, Y a Z nižšie uvedené. V zlúčeninách vzorca (I) môže byť prítomná viac ako jedna skupina W, Y a Z. Pre zlúčeniny, kde X je dusík, je uvedený zvýhodnený spôsob manipulácie s R⁵. V schéme nižšie je L akákoľvek prijateľná odstupujúca skupina a B je chrániaca skupina ako je uvedené vyššie. Skúsený odborník rozpozná, že výber chrániacej skupiny závisí od schopností odborníka pracujúceho v organickej chémii.

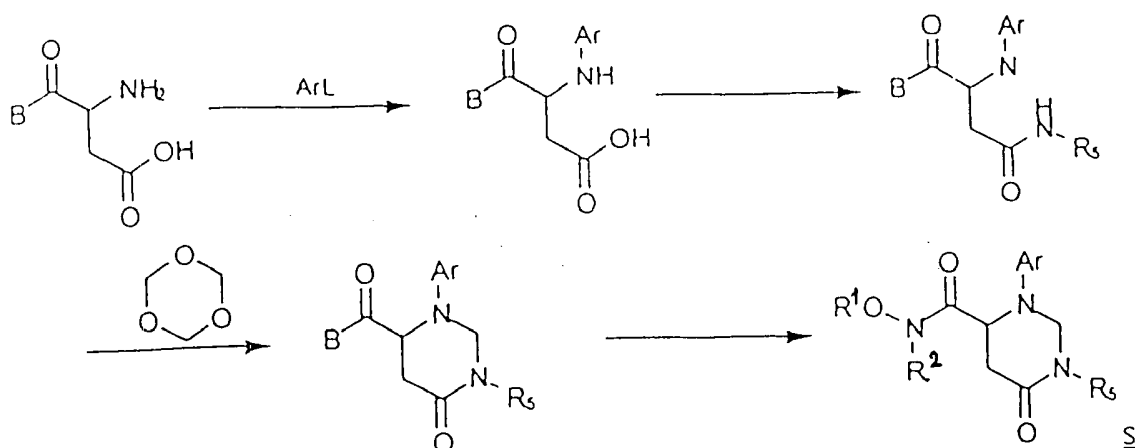


Schéma II

Pre zlúčeniny obsahujúce dve rôzne skupiny pripojené na amidový dusík je nižšie ukázaný zvýhodnený spôsob tvorby kruhu. Na prípravu a vytvorenie heterocyklického kruhu skúsený odborník si môže vybrať prípravu Y fázy pred, po alebo súbežnú s prípravou heterocyklického kruhu. Pre jasnosť nie sú skupiny W, Y a Z nižšie uvedené. V zlúčeninách vzorca (I) môže byť prítomná viacej ako jedna skupina W, Y a Z. Vznik amidu s aminoalkoholom uvoľní hydroxylovú skupinu, ktorá môže podstúpiť štandardné uzavretie kruhu za získania heterocyklického kruhu. Postup vynálezu pri tvorbe kruhu je uskutočňovaný vyššie popísaným spôsobom.

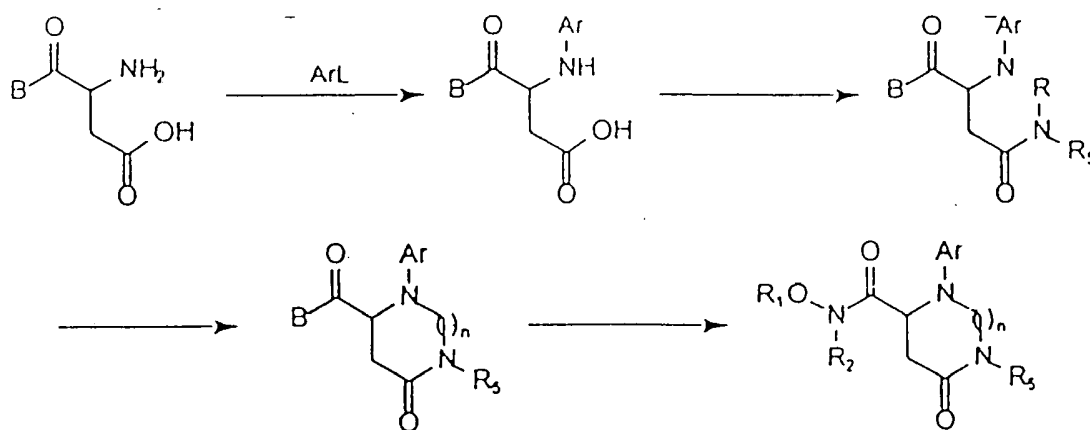


Schéma III

Pohodlný spôsob prípravy zlúčenín vynálezu je cesta alkylácie aktivovaného α -karbonylového uhlíka zlúčeniny v nižšie uvedenej schéme v zásaditom prostredí. V závislosti od

požadovanej funkčnej skupiny alkylácia s výhodou je uskutočňovaná s α -halogénesterom alebo s hociktorou zlúčeninou, kde L reprezentuje potenciálny anión alebo ľahko odstupujúcu skupinu.

V tomto prvom kroku je zvýhodnené použiť α -izokyanokarbonylovú zlúčeninu, pretože izokyanová skupina sa ľahko prevedie v kyslom prostredí na amín.

Pri použití amínu pripraveného z izokyanozlúčeniny je výhodné, aby sulfonamid reagoval podobným postupom, ako je uvedené v schéme I a podobne.

V nižšie uvedenej schéme B a P reprezentujú v uvedenom poradí blokujúce a chrániace skupiny a L reprezentuje odstupujúcu skupinu. Skúsený odborník pozná tieto skupiny zo štandardných prác v odbore. Navyše skúsený odborník pozná, že tieto skupiny sú vybrané spolu s reakčnými podmienkami a postupmi s vedomím, že konkrétny výber skupiny záleží od odborníka a je vo sfére odbornosti skúseného odborníka. Radikály W, Y a Z nie sú kvôli prehľadnosti uvedené a skúsený odborník môže pri ich príprave postupovať ako je uvedené vyššie.

Posledný krok syntézy = uzavretie kruhového systému - je uskutočnený ako vo vyššie uvedenej schéme II a/alebo schéme III.

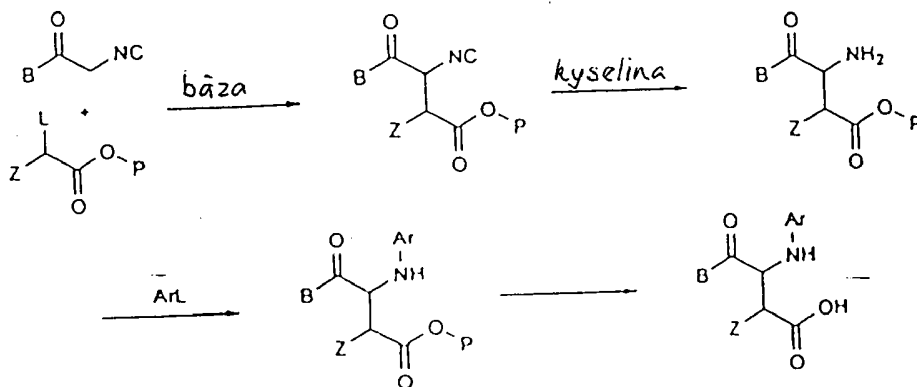


Schéma IV

Ďalší spôsob utvorenia kruhu s dvoma dusíkmi v kruhu je uvedený nižšie. Pod pojmom príprava a vytvorenie heterocyklického kruhu sa rozumie, že skúsený odborník si môže vybrať k príprave Y fázu pred, po alebo súbežnú s prípravou heterocyklického kruhu. Pre jasnosť nie sú skupiny W, Y a Z nižšie uvedené. V zlúčeninách vzorca (I) môže byť prítomná viacej ako jedna skupina W, Y a Z. V nižšie uvedenej schéme je L akákoľvek vhodná odstupujúca skupina a B je blokačná skupina, ako je uvedené vyššie. BOC (terc. butoxykarbonylová skupina) je príkladom zvýhodnenej a v odbore uznávanej blokačnej skupiny. Skúsený odborník si je vedomý, že výber chrániacej skupiny závisí od schopností odborníka pracujúceho v organickej chémii. Výber BOC nie je vyžadovaný, ale je zvýhodnený. Bifunkčná skupina, napríklad diamín, sa nechá zreagovať s vhodnou zlúčeninou obsahujúcou dva halogénové atómy, ako je uvedené nižšie. Haloskupina slúži ako odstupujúca skupina. Postup vynálezu pri tvorbe kruhu prebieha vyššie popísaným spôsobom.

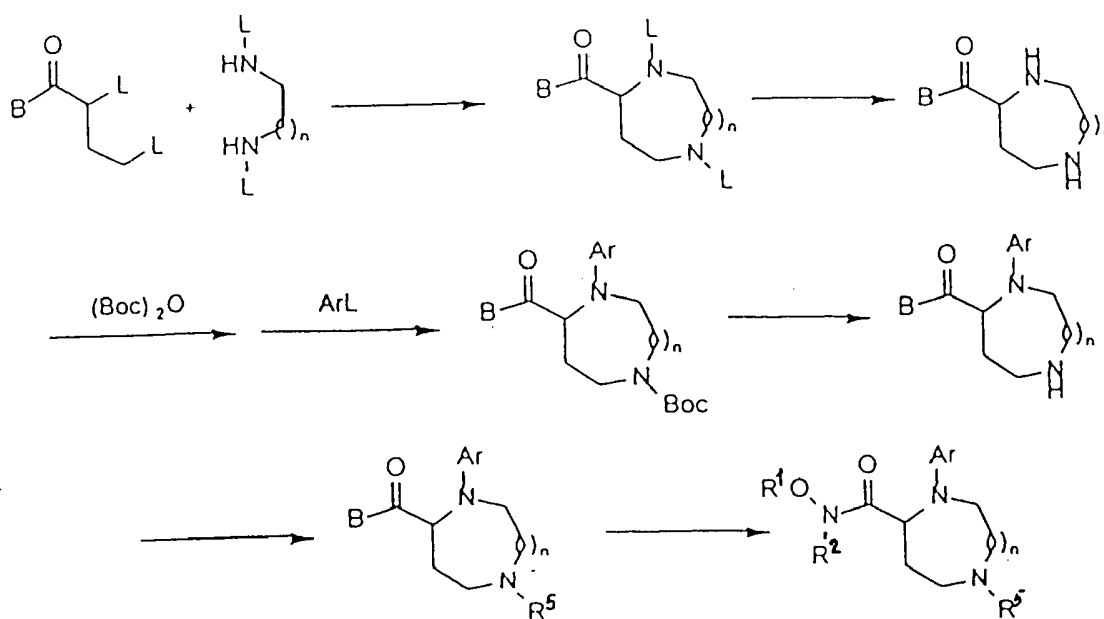


Schéma V

Príprava skupiny Z

Skúsený odborník si je samozrejme vedomý, že schému aplikovateľnú na prípravu Y je možné použiť na prípravu Z, ako je uvedené vyššie. Čitateľovi sú poskytnuté aj iné zvýhodnené spôsoby.

Kde je Z ketalová alebo tioketalová skupina, zlúčeniny vynálezu je možné pripraviť zo zlúčeniny, ktorá má v kruhu karbonyl. Takéto zlúčeniny sa pripravujú známymi spôsobmi a mnoho takých zlúčenín je známych alebo je komerčne k dispozícii. Skúsený odborník si je takto vedomý, že hydroxyskupina, aminoskupina, iminoskupina, alkoxyskupina, oxoskupina alebo akákoľvek iná skupina môže byť premenená na karbonylovú zlúčeninu. Postup vytvorenia ketalu, R^1 alebo sulfanamidu je možné zmeniť.

Zvýhodneným spôsobom výroby spirozlúčenín vynálezu je cesta karbonylovej zlúčeniny s použitím technológie chrániacej skupiny v odbore dobre známa, ako tioketalu alebo ketalu a podobne. Ketaly, acetaly a podobné sa pripravujú z karbonylových zlúčenín spôsobmi známymi v odbore. Tieto karbonylové zlúčeniny môžu byť vyrobené cestou oxidácie cyklických hydroxyalkylenamínov na ketóny alebo cestou laktámov, ktoré poskytnú funkčnú spiranovú 2-aminoskupinu.

Podobným spôsobom pri použití návodu z vyššie uvedenej schémy je možné vytvoriť rôzne zlúčeniny.

Vo vyššie uvedených schémach, kde R' je alkoxyskupina alebo alkyltioskupina, sa odpovedajúce hydroxyzlúčeniny alebo tioly odvodujú od konečných zlúčenín použitím štandardného dealkylačného postupu (Bhatt et al, Cleavage of Ethers, Synthesis, 1983, str. 249 až 281).

Tieto kroky je možné meniť, aby sa zvýšil výťažok požadovaného produktu. Skúsený odborník si je taktiež vedomý kritického významu výberu reaktantov, rozpúšťadiel a teplôt, ktoré sú dôležitou zložkou úspešnej syntézy. Zatiaľ čo určenie optimálnych podmienok atď. je rutinné, rozumie sa, že podobným

spôsobom pri použití návodu vo vyššie uvedenej schéme môže vzniknúť a byť vyrobené množstvo zlúčenín.

Východiskové suroviny použité pri príprave zlúčenín vynálezu sú známe, sú vyrobené známymi metódami alebo sú komerčne k dispozícii ako východisková surovina.

Je známe, že skúsený odborník v odbore organickej chémie môže ľahko urobiť štandardnú zmenu organických zlúčenín bez ďalších znalostí, to znamená, že je v rámci schopností a praxe skúseného odborníka urobiť tieto zmeny. To zahŕňa, ale nie je tým limitované, redukciu karbonylových zlúčenín na ich zodpovedajúce alkoholy, oxidáciu hydroxylových skupín a podobne, acyláciu, substitúciu arómatov a to ako elektrofilnú, tak nukleofilnú, eterifikáciu, esterifikáciu a zmydelňovanie a podobne. Príklady týchto zmien sú diskutované v štandardných textoch ako je March, *Advanced Organic Chemistry* (Wiley), Carey a Sundberg, *Advanced Organic Chemistry* (Zväzok 2) a Keeting, *Heterocyclic Chemistry* (všetkých 17 zväzkov).

Skúsený odborník ľahko pozná, že určité reakcie sa najlepšie urobia, keď sa iná funkčná skupina v molekule maskuje alebo chráni, čím sa vyhne akýmkoľvek nežiadúcim postranným reakciám a/alebo sa zvýši výťažok reakcie. Skúsený odborník často využije chrániace skupiny na dosiahnutie týchto výťažkov alebo na vyhnutie sa nežiadúcim reakciám. Tieto reakcie sa nájdu v literatúre a sú v rámci schopností skúseného odborníka. Príklady mnohých týchto zmien môžeme nájsť napríklad v T. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*. Samozrejme, že aminokyseliny použité ako východisková surovina s reaktívnymi postrannými reťazcami sa s výhodou blokujú na zabránenie nežiadúcich postranných reakcií.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu mať jedno alebo viacej chirálnych centier. Je možné selektívne pripraviť jeden optický izomér, do toho zahrňujúc diastereoizomér a enantiomér, a to na úkor iného izoméru, napríklad pomocou chirálnych východiskových surovín, katalyzátorov alebo rozpúšťadiel alebo je možné pripraviť obidva stereoizoméry alebo obidva optické izoméry, do toho zahrňujúc diastereoizoméry a enantioméry naraz

(racemickú zmes). Pretože zlúčeniny vynálezu môžu existovať ako racemické zmesi, zmesi optických izomérov, do toho zahrňujúc diastereoizoméry a enantioméry alebo stereoizoméry je možné oddeliť použitím známych spôsobov, ako chirálnymi soľami, chirálnou chromatografiou a podobne.

Navyše je známe, že jeden optický izomér, do toho zahrňujúc diastereoizomér a enantiomér alebo stereoizomér môžu mať v porovnaní s inými priaznivé vlastnosti. Ak je pri popisovaní a nárokovaní vynálezu popisovaná jedna racemická zmes, je počítané, že sú popísané a nárokované tiež aj obidva optické izoméry, do toho zahrňujúc diastereoizoméry a enantioméry alebo stereoizoméry v podstate neobsahujúce jeden druhého.

Spôsoby použitia

Metaloproteinázy (MPs) nájdené v tele čiastočne vyvolávajú rozpad mimobunkovej matrix, ktorá obsahuje mimobunkové bielkoviny a glykoproteíny. Tieto bielkoviny a glykoproteíny hrajú dôležitú úlohu pri zachovaní veľkosti, tvaru, štruktúry a stability tkaniva v tele. Inhibítory metaloproteináz sú výhodné pri liečení chorôb aspoň čiastočne spôsobených rozpadom týchto bielkovín. Je známe, že MPs sú úzko zapojené do pretvárania tkaniva. Výsledkom tejto aktivity je, že sú považované za aktívne v mnohých poruchách zahrňujúcich buď :

- rozpad tkaniva, zahrňujúci degeneratívne choroby, ako je kĺbový reumatizmus, roztrúsená skleróza a podobne, metastázu alebo pohyblivosť tkaniva v tele,
- pretváranie tkaniva, zahrňujúce fibrozitídu, zjazvenie, benígnu hyperpláziu a podobne.

Zlúčeniny predloženého vynálezu liečia poruchy, choroby a/alebo nežiadúce stavy, ktoré sú charakterizované nežiadúcou zvýšenou aktivitou tejto triedy proteínáz. Zlúčeniny môžu byť napríklad použité na inhibíciu proteínáz, ktoré

- ničia štruktúrne bielkoviny (tj. bielkoviny, ktoré udržujú tkanivovú stabilitu a štruktúru),

- interferujú v inter/intrabunkovom prenose informácie, zahrňujúce tie, ktoré sa zúčastňujú cytokinínovej regulácie a/alebo spracovania cytokinínov a/alebo zápalu, rozpadu tkaniva a iných chorôb [Mohler K.M. et al, Nature 370(1994), 218 až 220, Grearing A.J.H. et al, Nature 370 (1994), 555 až 557, McGeehan G.M. et al, Nature 370 (1994), 558 až 561] a/alebo
- urýchľujú pochody, ktoré sú v liečenom subjekte nežiadúce, napríklad pochody dozrievania spermií, oplodnenia vajíčka a podobne.

Ako sa tu používa, je „s MP zviazaná porucha“ alebo „s MPs zviazaná choroba“ tá, ktorá zahrňuje nežiadúcu alebo zvýšenú MP aktivitu v biologických prejavoch choroby alebo poruchy, v biologickom stupňovitom pochode vedúcom k poruche alebo ako symptóm poruchy. Toto zapojenie zahrňuje :

- nežiadúcu alebo zvýšenú aktivitu MP ako príčinu poruchy alebo biologického prejavu, hoci bola táto aktivita zvýšená geneticky, infekciou, autoimunitou, poranením, biomechanickými príčinami, životným štýlom (napr. obezitou) alebo niektorými inými príčinami.
- MP ako súčasť pozorovateľného prejavu choroby alebo poruchy. To znamená, že choroba alebo porucha je merateľná vo forme zvýšenej MP aktivity alebo z klinického hľadiska, keď nežiadúce alebo zvýšené MP hladiny indikujú chorobu. MPs nemusia byť charakteristickým znakom choroby alebo poruchy.
- nežiadúca alebo zvýšená MP aktivita je súčasťou biochemického alebo bunkového stupňovitého pochodu, ktorého výsledkom je, alebo ktorý sa vzťahuje na chorobu alebo poruchu. V tomto ohľade inhibícia MP aktivity preruší stupňovitý pochod a tak kontroluje chorobu.

Výhodne mnohé MPs nie sú rovnomerne distribuované v tele. Distribúcia MPs tak vyjadrená pre rôzne tkanivá je pre tieto tkanivá často špecifická. Napríklad distribúcia metaloproteináz, ktoré sa zúčastňujú rozpadu tkaniva kíbov, nie je rovnaká ako distribúcia metaloproteináz nájdených v iných

tkanivách. Takto, hoci to nie nevyhnutné pre aktivitu alebo účinnosť, určité poruchy sa s výhodou liečia zlúčeninami, ktoré pôsobia na špecifické MPs nájdené v postihnutých tkanivách alebo oblastiach tela. Napríklad zlúčenina, ktorá vykazuje vyšší stupeň afinity a inhibície pre MP nájdené v kĺboch (napr. chondrocyty) by bola zvýhodnená na liečenie tam nájdenej choroby, ako inej zlúčeniny, ktorá je menej špecifická.

Navyše určité inhibítory sú lepšie biologicky dostupné pre určité tkanivá ako pre iné a tento uvážlivý výber inhibítorov so selektivitou popísanou vyššie poskytne liečbu poruchy, choroby alebo nežiadúceho stavu. Napríklad zlúčeniny vynálezu sa rôznia vo svojej schopnosti preniknúť do centrálného nervového systému. Tak je možné prostredníctvom MPs, ktoré sa nachádzajú konkrétne vo vnútri centrálnej nervovej sústavy, vybrať zlúčeniny na vyvolanie nimi sprostredkovaných účinkov.

Určenie špecifity MP inhibítorov určitej MP je vo sfére schopnosti odborníka v tejto oblasti. Vhodné podmienky skúšky je možné nájsť v literatúre. Špecifické skúšky sú známe pre stromelyzín a kolagenázu. Napríklad U.S. pt. Č.4,743,587 odkazuje na postup Cawston et al, Anal.Biochem (1979) 99,340 až 345. Použitie syntetického substrátu v skúške je popísané vo Weingarten H. et al, Biochem. Biophys. Res. Comm. (1984)139, 1184 až 1187. Je možné samozrejme použiť štandardný spôsob analýzy rozpadu štrukturálnych bielkovín vplyvom MPs.

Schopnosť zlúčenín vynálezu inhibovať metaloproteinázovú aktivitu môže byť samozrejme testovaná skúškami nachádzajúcimi sa v literatúre alebo ich variantami. Izolované metaloproteinázové enzýmy je možné použiť na potvrdenie inhibičnej aktivity zlúčenín vynálezu, alebo je možné použiť surové extrakty, ktoré obsahujú rôzne enzýmy schopné rozložiť tkanivo.

Výsledkom MP inhibičného účinku zlúčenín vynálezu je, že zlúčeniny vynálezu sú účinkom svojej metaloproteinázovej aktivity taktiež vhodné na liečbu nasledujúcich porúch.

Zlúčeniny tohoto vynálezu sú taktiež vhodné v profylaktickej a akútnej liečbe. Sú podávané akýmkoľvek

spôsobom, ktorý je požadovaný skúseným odborníkom na poli medicíny a farmakológie. Skúsenému odborníkovi je okamžite zrejmé, že zvýhodnené cesty podávania budú závisieť od stupňa liečenej choroby a vybranej formy dávkovania. Zvýhodnené cesty podávania do krvného obehu zahrňujú perorálne alebo parenterálne podanie.

Avšak skúsený odborník ľahko pre mnohé poruchy ocení výhodu podania MP inhibítora priamo do postihnutej oblasti. Napríklad môže byť výhodné podať MP inhibítory priamo do oblasti choroby alebo stavu, ako do oblasti postihnutej chirurgickým poranením (napr. angioplastikou), oblasti postihnutej zjazvením alebo popálením (napr. miestnym na koži).

Pretože znovuvytvorenie kostí zahrňuje MPs, zlúčeniny vynálezu sú výhodné na prevenciu uvoľňovania protézy. V odbore je známe, že časom sa protézy uvoľňujú, stávajú sa bolestivými a môžu rezultovať v ďalšom poranení kostí, vyžadujúc takto výmenu. Potreba výmeny takýchto protéz zahrňuje také, ako sú výmeny kĺbov (napríklad bedrovej, kolennej a ramennej výmeny, zubnú protetiku, vrátane zubnej protézy, mostíky a protézy upevnené na hornú čelusť a/alebo dolnú čelusť.

MPs sú taktiež aktívne v znovuvytvorení kardiovaskulárneho systému (napríklad pri celkovom zlyhaní srdca). Predpokladá sa, že jedným z dôvodov, prečo má angioplastika vyšší ako očakávaný dlhodobý stupeň zlyhania (znovuuzavretie po určitej dobe) je, že MP aktivita nie je potrebná alebo je zvýšená v odpovedi na to, čo môže byť považované telom za poranenie bazálnej membrány cievy. Tak regulácia MP aktivity pri indikáciách, ako pri rozšírenej kardiomyopatii, celkovom zlyhaní srdca, ateroskleróze, uvoľnení sklerotického plátu, reperfúznom poranení, ischémii, chorobe chronického plúcneho upchávania, angioplastickom zúžení a vydutí srdcovnice môže zvýšiť dlhodobú úspešnosť hociktorej inej liečby alebo môže byť sama osebe liečbou.

V starostlivosti o kožu sa MPs zúčastňuje na znovuvytvorení alebo premene pokožky. Vo výsledku zlepšiť regulácia MPs liečenie stavov pokožky, ktoré zahrňujú, ale nie

sú na ne obmedzené, zahľadzenie vrások, reguláciu a prevenciu a nápravu poškodenia pokožky indukovanej ultrafialovým žiarením. Toto liečenie zahrňuje profylaktické liečenie alebo pôsobenie pred objavením sa zrejmých fyziologických prejavov. Mp je možné použiť napríklad v pôsobení pred expozíciou na zabránenie poškodenia ultrafialovým žiarením a/alebo počas alebo po expozícii na prevenciu alebo minimalizáciu poškodenia po expozícii. Navyše sú MPs zapojené v kožných poruchách a chorobách zviazaných s abnormálnymi tkanivami, ktoré sú výsledkom abnormálnej premeny, ktorá zahrňuje metaloproteinázovú aktivitu ako je pluzgierové odlúčenie pokožky, psoriáza, sklerodermia a atopická dermatitída. Zlúčeniny vynálezu sú taktiež výhodné v liečení následkov bežného poranenia pokožky, vrátane zjazvenia alebo stiahnutia tkaniva, napríklad po popáleninách. MP inhibícia je taktiež výhodná pri chirurgických postupoch pokožky, na prevenciu zjazvenia a podporu normálneho rastu tkaniva, vrátane takých aplikácií ako je replantácia končatiny a chirurgia opakovaných zlomenín (laserom alebo chirurgickým otvorením).

MPs sa navyše vzťahujú na poruchy zahrňujúce nepravidelnú obnovu iných tkanív, ako kostí, napríklad v otoskleróze a/alebo osteoporóze alebo špecifických orgánov, ako pri cirhóze pečene a fibrózii pľúc. MPs môžu byť zapojené v chorobách, ako je roztrúsená skleróza i v nepravidelnej tvorbe hematoencefalickej bariéry a/alebo myelínových púzdier nervového tkaniva. Regulácia MP aktivity takto môže byť použitá ako stratégia v liečení, prevencii a kontrole týchto chorôb.

O MPs sa taktiež predpokladá, že sú zapojené do mnohých infekcií, zahrňujúc cytomegalovírusový (CMV) zápal sietnice, HIV a výsledný syndróm AIDS.

MPs môžu byť taktiež zapojené do vonkajšieho vytvorenia ciev, kde obklopujúce tkanivo musí byť odstránené, aby vytvorilo miesto pre nové krvné cievy ako u angiofibrómu a hemangiómu.

Pretože MPs rozkladajú mimobunkový matrix, uvažuje sa, že inhibítory týchto enzýmov môžu byť použité ako činidlá

kontrolujúce pôrodnosť, napríklad v prevencii ovulácie, prevencii preniknutia spermie do a cez extracelulárne prostredie vajíčka, zahniezdenie oplodneného vajíčka a v prevencii dozrievania spermií.

Navyše sa taktiež uvažuje, že sú užitočné v prevencii alebo zastavení predčasných pôrodných sťahov a pôrodu.

Pretože MPs sú taktiež zapojené v zápalových odozvách a v spracovaní cytokinínov, sú tieto zlúčeniny taktiež užitočné ako protizápalové látky na použitie v chorobe, kde je zápal prevažujúci, vrátane zápalového ochorenia čriev, Crohnovej choroby, vredovitého zápalu hrubého čreva, zápalu slinivky brušnej, zápalu divertikulu, astmy alebo príbuzného ochorenia pľúc, kĺbového reumatizmu, dny a Reiterov syndróm.

Kde je príčinou poruchy autoimunita, imunitná odpoveď často spustí MP a cytokinínovú aktivitu. Regulácia MPs v liečení týchto autoimunitných porúch je výhodnou stratégiou liečby. MP inhibítory môžu byť použité na liečenie porúch zahrňujúcich lupus erythematosus, znehybnenie stavcov zrastami a autoimunitný zápal rohovky. Niekedy postranné efekty autoimunitnej liečby rezultujú v aktivácii iných stavov sprostredkovaných MPs. Tu je MP inhibičná terapia taktiež účinná, napríklad pri autoimunitnej terapii indukovanej fibrózou.

Iné fibrotické choroby samé vedú k tomuto typu terapie, zahrňujúc ochorenie pľúc, bronchitídu, rozdutie pľúc, cystickú fibrózu, akútny dýchací tiesňový syndróm (obzvlášť akútna fázová reakcia).

Kde sa MPs zúčastňuje nežiadúceho rozpadu tkaniva exogénnymi činidlami, tam sa môže liečiť MP inhibítormi. Napríklad sú účinné ako antidotum pri uhryznutí štrkáčom, ako činidla pri tvorení pluzgierov, v liečbe alergických zápalov, septikémie a šoku. Navyše sú výhodné ako antiparazitiká (napr. u malárie) a protiinfekčné látky. Sú napríklad výhodné v liečbe alebo prevencii vírusových infekcií, vrátane infekcie, ktorá by rezultovala v opare, prechladnutí (napr. rinovirálna nákaza), meningitíde, hepatitíde, nákaze HIV a AIDS.

MP inhibítory sú taktiež výhodné pri liečbe Alzheimerovej choroby, amyotrofickéj laterálnej sklerózy (ALS), svalovej dystrofie, komplikácií spojených alebo vzniknutých z cukrovky a obzvlášť tých, ktoré zahrňujú stratu životaschopnosti tkaniva, koagulácii, choroby odmietnutia štepu, leukémii, kachexii, anorexii, proteinurii a možnej regulácii vlasov.

Pre niektoré choroby, stavy alebo poruchy je inhibícia MP považovaná za zvýhodnený spôsob liečenia. Tieto choroby, stavy alebo poruchy zahrňujú zápal kĺbov (zahrňujúce osteoartritídu a kĺbový reumatizmus), rakovinu (najmä prevenciu alebo zastavenie rastu nádoru a metastáz), očné poruchy (obzvlášť zvreďovatenie rohovky, zlé hojenie rohovky, degeneráciu makuly a pterygium) a ochorenie ďasien (obzvlášť periodontálne ochorenie a gingivitídu).

Zlúčeniny zvýhodnené, ale nie limitované na liečenie zápalu kĺbov (vrátane osteoartritídy a kĺbového reumatizmu) sú tie zlúčeniny, ktoré sú selektívne k metaloproteinázam a rozpadovým metaloproteinázam.

Zlúčeniny zvýhodnené, ale nie limitované na liečenie rakoviny (obzvlášť prevenciu alebo zastavenie rastu nádorov a metastázy) sú tie zlúčeniny, ktoré prednostne inhibujú želatinázy alebo kolagenázy typu 4.

Zlúčeniny zvýhodnené, ale nie limitované na liečenie očných porúch (obzvlášť vredeďovatenie rohovky, zlé hojenie rohovky, degeneráciu makuly a pterygia) sú tie zlúčeniny, ktoré všeobecne inhibujú metaloproteinázy. Tieto zlúčeniny sa s výhodou podávajú miestne, výhodnejšie ako kvapky alebo gél.

Zlúčeniny zvýhodnené, ale nie limitované na liečenie ochorenia ďasien (obzvlášť periodontálneho ochorenia a gingivitídy) sú tie zlúčeniny, ktoré prednostne inhibujú kolagenázy.

Zloženie

Zlúčeniny vynálezu zahrňujú :

- a) bezpečné a účinné množstvo zlúčeniny vzorca (I) a
- b) farmaceuticky prijateľný nosič.

Ako bolo vyššie diskutované, o mnohých chorobách je známe, že sú sprostredkované nadbytočnou alebo nežiadúcou metaloproteinázovou aktivitou. Tieto choroby zahŕňujú nádorovú metastázu, osteoartitídu, kĺbový reumatizmus, zápal kože, vredovatenie, obzvlášť rohovky, reakcie na injekciu, periodontitídu a podobne. Zlúčeniny vynálezu sú tak výhodné v terapii s ohľadom na podmienky zahrňujúce túto nežiadúcu aktivitu.

Zlúčeniny vynálezu preto môžu byť zostavené do farmaceutických prípravkov na použitie v liečbe alebo profylaxii týchto stavov. Používajú sa štandardné farmaceutické zostavovacie techniky, ktoré sú napríklad popísané v Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., najnovšie vydanie.

Bezpečné a účinné množstvo zlúčeniny vzorca (I) je množstvo, ktoré je u cicavcov účinné na inhibíciu metaloproteináz na mieste (miestach) ich aktivity bez neprípustných škodlivých vedľajších účinkov (ako je jedovatosť, podráždenie alebo alergická reakcia), porovnateľných s rozumným pomerom zisku/risku pri použití v spôsoboch tohoto vynálezu. Konkrétne bezpečné a účinné množstvá sa pochopiteľne menia s takými faktormi ako je konkrétny liečený stav, fyzický stav pacienta, dĺžka liečenia, povaha súbežnej terapie (ak vôbec nejaká existuje), konkrétna použitá dávkovacia forma, použitý nosič, rozpustnosť zlúčeniny vzorca (I) a žiadaný dávkovací režim prípravku.

Navyše okrem predmetnej zlúčeniny obsahujú prípravky predmetného vynálezu farmaceuticky prijateľný nosič. Termín „farmaceuticky prijateľný nosič“ znamená, ako sa tu používa, jednu alebo viac kompatibilných pevných alebo kvapalných plnivových riediacich zložiek alebo opuzdrovacích zlúčenín, ktoré sú vhodné na podanie cicavcovi. Termín „kompatibilný“, ako sa tu používa, znamená, že zložky prípravku sú schopné sa zmiešať s predmetnou zlúčeninou navzájom takým spôsobom, že medzi nimi nie je interakcia, ktorá by podstatne znížila farmaceutickú účinnosť prípravku za bežných situácií použitia.

Farmaceuticky prijateľné nosiče musia mať samozrejme dostatočne vysokú čistotu a dostatočne nízku jedovatosť, aby boli vhodné na podanie živočíchovi, s výhodou liečenému cicavcovi.

Niektoré príklady látok, ktoré môžu slúžiť ako farmaceuticky prijateľné nosiče alebo ich zložky sú cukry, ako laktóza, glukóza a sacharóza, škroby ako je kukuričný škrob a zemiakový škrob, celulóza a jej deriváty, ako je karboxymetylcelulóza sodná, etylcelulóza a metylcelulóza, práškový tragant, slad, želatína, mastok, pevné mazivá ako je kyselina steárová a stearát horečnatý, síran vápenatý, rastlinné oleje ako je arašidový olej, olej zo semien bavlny, sezamový olej, olivový olej, kukuričný olej a kakaovníkový olej, polyalkoholy ako je propylénglykol, sorbitol, manitol a polyetylénglykol, algínová kyselina, emulgátory ako je TWEENS, zmáčacie činidlá ako je laurylsulfát sodný, farbiace činidlá, chuťové činidlá, tabletovacie činidlá, stabilizátory, antioxidanty, konzervačné prostriedky, voda bez pyrogénnych látok, izotonický fyziologický roztok a roztoky fosfátových pufrov.

Výber použitého farmaceuticky prijateľného nosiča v spojení s predmetnou zlúčeninou je v podstate určený spôsobom podania zlúčeniny.

Ak je predmetná zlúčenina injektovaná, je zvýhodneným farmaceuticky prijateľným nosičom sterilný fyziologický roztok, ktorý obsahuje s krvou kompatibilné suspenzné činidlo, ktorého pH bolo upravené na 7,4.

Môžu byť použité rôzne dávkovacie formy, vrátane pevných foriem ako tablety, kapsule, granule a sypké prášky. Tieto orálne formy obsahujú bezpečné a účinné množstvo, obyčajne aspoň 5% a s výhodou 25 až 50 % zlúčeniny vzorca (I). Tablety môžu byť zlisované, rozotreté na prášok, enterosolventné, pokryté cukrom, pokryté filmom alebo viacnásobne lisované s obsahom vhodných spájadiel, mazív, zriedovacích látok, uvoľňovacích látok, farbiacích činidiel, chuťových činidiel, stekujúcich činidiel a činidiel na topenie. Kvapalné orálne dávkovacie formy zahrňujú vodné roztoky, emulzie, suspenzie,

rozriedené roztoky a/alebo suspenzie z nešumivých granúl a šumivé prípravky rozriedené zo šumivých granúl, ktoré obsahujú vhodné rozpúšťadlá, konzervačné látky, emulgačné činidlá, suspenzné činidlá, riedidlá, sladidlá, činidlá na topenie, farbiace činidlá a chuťové činidlá.

V odbore sú dobre známe farmaceuticky prijateľné nosiče vhodné na prípravu jednotkových dávkovacích foriem pre perorálne podanie. Tablety typicky obsahujú bežné farmaceuticky kompatibilné pomocné látky ako interné riedidlá, ako je uhličitan vápenatý, uhličitan sodný, manitol, laktózu, spojivá ako škrob, želatína a sacharóza, bobtnavé látky ako je škrob, alginová kyselina, látka s anglickým názvom kroskarmelóza, mazivá ako je stearát horečnatý, steárová kyselina a mastok. Látky podporujúce kĺzanie, ako je oxid kremičitý, môžu byť použité na zlepšenie tekutých charakteristík práškovej zmesi. Farbiace činidlá ako sú FD&C farbivá môžu byť pridané kvôli vzhľadu. Sladidlá a chuťové činidlá ako je aspartam, mentol, pepermint a ovocné ochucovadlá sú výhodné pomocné látky pre žuvacie tablety. Kapsule typicky obsahujú jedno alebo viacej pevných zriedovacích činidiel popísaných vyššie. Výber nosičových zložiek závisí od sekundárnych vlastností chuti, ceny, skladovacej stability, ktoré nie sú kritické na ciele predmetu vynálezu a ktoré môžu byť ľahko urobené v odbore skúsenou osobou.

Perorálne prípravky zahrňujú taktiež kvapalné roztoky, emulzie, suspenzie a podobné. Farmaceuticky prijateľné nosiče vhodné na prípravu takýchto prípravkov sú v odbore dobre známe. Typické zložky nosičov pre sirupy, liečebné nápoje, emulzie a suspenzie zahrňujú etanol, glycerol, propylénglykol, polyetylénglykol, kvapalnú sacharózu, sorbitol a vodu. Typické suspenzné činidlá pre suspenzie zahrňujú metylcelulózu, karboxymetylcelulózu sodnú, AVICEL RC-591, tragant a alginát sodný, typické zmáčacie činidlá zahrňujú lecitín a polysorbát 80 a typické konzervačné prostriedky zahrňujú metylparabén a benzoát sodný. Perorálne kvapalné prípravky môžu taktiež

obsahovať jednu alebo viacej zložiek ako sú sladidlá, chuťové činidlá a farbiace činidlá popísané vyššie.

Tieto prípravky môžu byť taktiež potiahnuté bežnými spôsobmi, typickými potahmi, ktoré sú závislé od pH alebo času tak, že sa predmetná zlúčenina uvoľňuje v tráviacom trakte v blízkosti požadovanej miestnej aplikácie alebo v rôznych časoch, aby sa predĺžil požadovaný účinok. Tieto dávkovacie formy typicky obsahujú, ale nie sú na nich obmedzené, jednu alebo viacej látok ako je ftalát celulózy, ftalát hydroxypropylmetylcelulózy, etylcelulóza, eudragitové potahy, vosky a šelak.

Prípravky predmetného vynálezu môžu výhodne obsahovať iné aktívne liečivá.

Iné prípravky vhodné na dodanie predmetných zlúčenín do krvného obehu zahrňujú podjazykové, líčne a nosné dávkovacie formy. Tieto prípravky typicky obsahujú jednu alebo viacej rozpustných plnív ako je sacharóza, sorbitol a manitol a spojivá ako ej arabská guma, mikrokryštalická celulóza, karboxymetylcelulóza a hydroxyprolylmetylcelulóza. Obsiahnuté môžu byť aj látky podporujúce kĺzanie, mazivá, sladidlá, farbiace látky, antioxidačné činidlá a chuťové činidlá popísané vyššie.

Prípravky tohoto vynálezu je možné taktiež podávať subjektu miestne, napr. priamym vrstvením alebo potiahnutím prípravku na pokožkové alebo epitelové tkanivo subjektu alebo kožne cestou náplasti. Tieto prípravky zahrňujú napríklad tekuté liekové formy na vonkajšie použitie, krémy, roztoky, gély a pevné látky. Tieto miestne prípravky obsahujú bezpečné a účinné množstvo, obyčajne 0,1 % a s výhodou 1 až 5 % zlúčeniny vzorca (I). Vhodné nosiče na miestne podanie s výhodou zostávajú miestne na pokožke ako súvislý film a bránia odstráneniu prepotením alebo ponorením do vody. Všeobecne má nosič organický charakter a je schopný rozptýliť alebo rozpustiť zlúčeninu vzorca (I). Nosič môže obsahovať farmaceuticky prijateľné zmäkčovadlá, emulgátory, zahusťovacie činidlá, rozpúšťadlá a podobné.

Spôsob podania

Tento vynález taktiež poskytuje spôsoby liečenia alebo prevencie spojených s nadbytočnou alebo nežiadúcou metaloproteinázovou aktivitou u živočícha, s výhodou cicavca a to podaním bezpečného a účinného množstva zlúčeniny vzorca (I) uvedenému subjektu. Ako sa tu používa „porucha spojená s nadbytočnou alebo nežiadúcou metaloproteinázovou aktivitou“ je akákoľvek porucha charakterizovaná rozpadom bielkovín. Spôsoby vynálezu sú vhodné pri liečení porúch, ako je (napríklad) osteoartritída, vredovatenie rohovky, nádorové bujnenie a reumatický zápal kĺbov.

Zlúčenina vzorca (I) a prípravky tohoto vynálezu môžu byť podávané miestne alebo do krvného obehu. Aplikácia do krvného obehu zahŕňa akýkoľvek spôsob zavedenia zlúčeniny vzorca (I) do tkaniva tela, napríklad vnútrokĺbovo (zvlášť pri liečbe reumatického zápalu kĺbov), intratekálne, epidurálne, vnútro svalovo, cez pokožku, intravenózne, intraperitoneálne, podkožne, podjazykovo, rektálne a orálne. Zlúčeniny vzorca (I) predloženého vynálezu sa s výhodou podávajú perorálne.

Konkrétne dávkovanie podávaného inhibítora, rovnako ako dĺžka liečby a či je liečenie miestne alebo obehové, je vzájomne závislé. Dávkovací a liečebný režim taktiež závisí od takých faktorov, ako od konkrétnej použitej zlúčeniny vzorca (I), liečebnej indikácii, schopnosti zlúčeniny vzorca (I) dosiahnuť minimálnu inhibičnú koncentráciu v mieste inhibovanej metaloproteinázy, osobných vlastností subjektu (ako je hmotnosť), poddajnosti v režime liečby a prítomnosti a vážnosti akýchkoľvek postranných efektov liečenia.

Pre dospelého človeka (vážiaceho približne 70 kg) sa podáva typicky 5 až 3000 mg, výhodnejšie 5 až 1000 mg, ešte výhodnejšie 10 až 100 mg zlúčeniny vzorca (I) na deň pri podaní do krvného obehu. Rozumie sa, že tieto dávkovacie rozmedzia sú iba príkladom a že denné podávanie môže byť upravené v závislosti od vyššie uvedených faktorov.

Zvýhodnený spôsob podávania pri liečbe reumatického zápalu kĺbov je orálnou alebo parenterálnou cestou vnútrokĺbovou

injekciou. Ako je známe a ako sa praktikuje v odbore, musia byť všetky prípravky na parenterálne podanie sterilné. Pre cicavcov a obzvlášť človeka (predpokladajúc približnú hmotnosť tela 70 kg) sú zvýhodnené individuálne dávky 10 až 1000 mg.

Zvýhodnený spôsob podania do obehu je orálny. Zvýhodnené sú individuálne dávky 10 až 1000 mg, s výhodou 10 až 300 mg.

Miestne podanie môže byť použité na dopravenie zlúčeniny vzorca (I) do krvného obehu alebo na lokálnu liečbu subjektu. Množstvá zlúčeniny vzorca (I) na miestne podanie závisia od takých faktorov, ako je citlivosť pokožky, typ a umiestnenie liečeného tkaniva, prípravku a nosiča (ak nejaký existuje) na podanie, konkrétnej podávanej zlúčeniny vzorca (I), rovnako ako od konkrétnej liečenej poruchy a rozsahu, v akom sú požadované účinky v krvnom obehu (odlišné od miestnych).

Inhibítory vynálezu môžu byť pomocou smerovacích ligandov nasmerované do konkrétnych miest, kde dochádza k akumulácii metaloproteinázy. Napríklad pre nasmerovanie inhibítorov na metaloproteinázu obsiahnutú v nádore sa inhibítor konjuguje s protilátkou alebo jej fragmentom, ktorý je imunoreaktívny s markerom nádoru, ako sa všeobecne rozumie pri príprave imunotoxínov. Smerovací ligand môže byť taktiež ligand vhodný ako receptor, ktorý je prítomný na nádore. Je možné použiť akýkoľvek špecifický ligand, ktorý špecificky reaguje s markerom zamýšľaného cieľového tkaniva. Spôsoby naviazania zlúčeniny vynálezu na smerovací ligand sú dobre známe a sú podobné tým, ktoré sú popísané nižšie pre naviazanie na nosič. Konjugáty sa zostavujú a podávajú tak ako bolo popísané vyššie.

Miestne podanie je zvýhodnené pre lokalizované stavy. Napríklad pri liečbe zvredivatelej rohovky môže priama aplikácia do zasiahnutého oka zahrnúť použitie zloženia očných kvapiek alebo aerosolu. Na liečenie rohovky môžu byť zlúčeniny vynálezu vo forme gélov, kvapiek alebo mastí alebo môžu byť začlenené do kolagénového alebo hydrofilného polymérneho krytu. Látka je možné taktiež vnieť v podobe kontaktných šošoviek alebo v nádobke alebo ako podspojivkové formy. Na liečenie kožného zápalu sa zlúčenina aplikuje na mieste v géli, paste,

hojivej masti alebo mazania. Spôsob liečby tak reflektuje povahu stavu a vhodné formy sú v odbore k dispozícii na akúkoľvek vybranú cestu.

Vo všetkom, čo predchádzalo, môžu byť zlúčeniny vynálezu podávané samostatne alebo ako zmesi a prípravky môžu taktiež obsahovať prídavné liečivá alebo masťové základy podľa odpovedajúcej indikácie.

Niektoré zo zlúčenín vynálezu inhibujú bakteriálne metaloproteinázy, hoci všeobecne menej než akú inhibíciu vykazujú oproti cicavčím metaloproteinázam. Niektoré bakteriálne metaloproteinázy sa zdajú byť menej závislé od stereochemie inhibítorov, zatiaľ čo podstatné rozdiely sú nájdené medzi diastereoizomérmi v ich schopnosti inaktivovať cicavčie proteínázy. Tento rys aktivity je možné použiť na rozlíšenie medzi cicavčiami a bakteriálnymi enzýmami.

Príprava a použitie protilátok

Zlúčeniny vynálezu môžu byť taktiež použité v imunizačných protokoloch na získanie antisér imunošpecifických pre zlúčeniny podľa vynálezu. Pretože sú zlúčeniny vynálezu relatívne malé, viažu sa výhodne na antigénovo neutrálne nosiče ako bežne používaným hemakyanínovým (keyhole limpet - KLH) a nosičom ako je sérový albumín. Pre tie zlúčeniny vynálezu, ktoré majú karboxylovú funkčnú skupinu, môže byť vytvorené pripojenie na nosič spôsobmi v odbore všeobecne známymi. Napríklad karboxylový zvyšok môže byť redukovaný na aldehyd a pripojený na nosič reakciou s amino skupinami postranného reťazca nosiča na báze bielkovín s následnou výhodnou redukciou vzniknutej iminoskupiny. Karboxylový zvyšok môže reagovať s aminoskupinami postranného reťazca za použitia kondenzačných činidiel ako je dicyklohexylkarbodiimid alebo inými dehydratačnými činidlami na báze karbodiimidu.

Na dosiahnutie spojenia môžu byť taktiež použité spojovacie zlúčeniny, a to ako s dvoma rovnakými funkčnými skupinami, tak s dvoma rôznymi funkčnými skupinami, ktoré sú

k dispozícii od Pierce Chemical Company, Rocford, III. Výsledný imunogénny komplex môže byť potom injektovaný do vhodného cicavčieho objektu ako sú myši, králiky a podobné. Vhodné postupy zahrňujú opakované injektovanie imunogénu za prítomnosti pomocných látok podľa rozpisu, ktorý podporuje produkciu protilátok v sére. Titry imunného séra môžu byť ľahko merané použitím metód imunologickej analýzy, ktoré sú teraz v odbore štandardné a používajú zlúčeniny ako antigény.

Získané antiséra môžu byť použité priamo alebo môžu byť monoklonálne protilátky získané z periférálnych krvných lymfocytov alebo sleziny imunizovaného živočícha a zachovaním buniek produkujúcich protilátky pri živote, s následnou identifikáciou vhodných producentov protilátok pri použití štandardných techník imunologickej analýzy.

Polyklonálne alebo monoklonálne prípravky sú potom výhodné v monitoračnej terapii alebo profylaxných režimoch zahrňujúcich zlúčeniny vynálezu. Vhodné vzorky, ako tie, odvodené z krvi, séra, moči alebo slín, je možné testovať na prítomnosť podaného inhibítora v rôznych časoch počas postupu liečenia pri použití štandardnej liečby použitím štandardných techník imunologickej analýzy, ktoré používajú prípravu protilátok vynálezu.

Zlúčeniny vynálezu sa môžu taktiež pri použití štandardného spájania napojiť na značkovače ako sú scintigrafické značkovače ako je technécium 99 alebo jód 131. Značené zlúčeniny sa podávajú subjektom na určenie miest nadbytočných množstiev jednej alebo viacej metaloproteináz in vivo. Schopnosť inhibítorov selektívne viazať metaloproteinázu je tak zúžitkovaná na zmapovanie distribúcie týchto enzýmov in situ. Tieto techniky môžu byť taktiež použité v histologických postupoch a označené zlúčeniny vynálezu môžu byť použité v kompetitívnej imunologickej analýze.

Nasledujúce príklady, ktoré nie sú limitujúce, popisujú zlúčeniny, prípravky a použitie predloženého vynálezu.

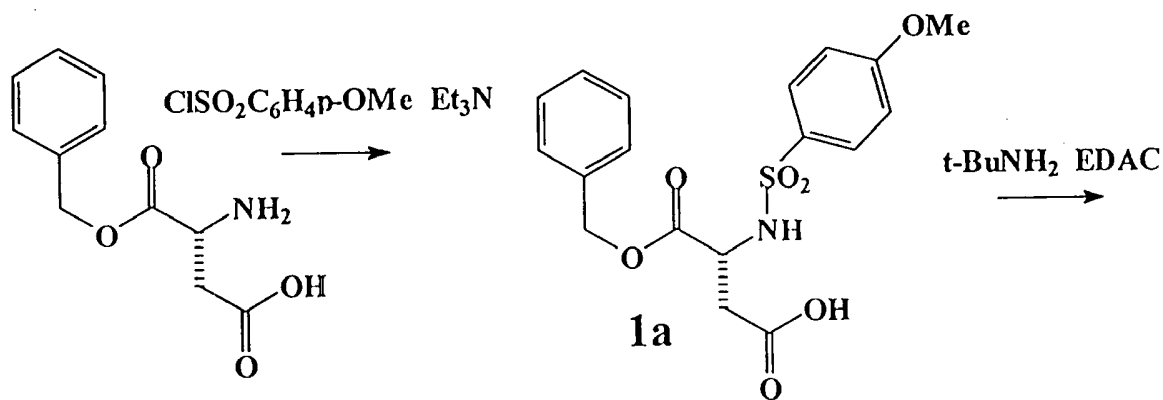
Príklady uskutočnenia vynálezu

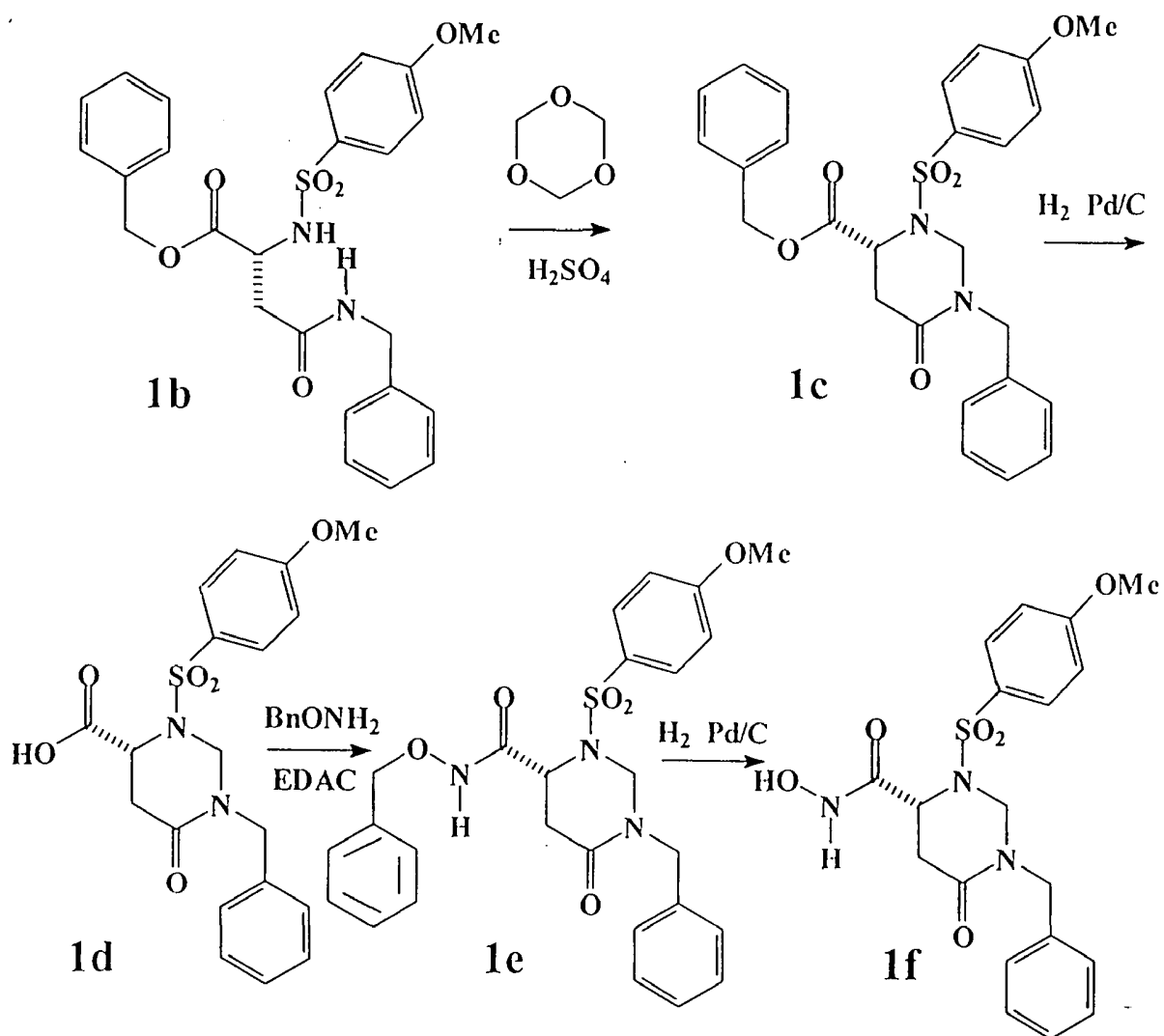
Podľa vhodnosti metód sa zlúčeniny analyzujú za použitia ^1H a ^{13}C NMR, elementárnej analýzy, hmotnostnej spektrometrie a/alebo infračervenými spektrami.

Typicky sa používajú inertné rozpúšťadlá, s výhodou vo vysušenej forme. Napríklad tetrahydrofurán (THF) sa destiluje za prítomnosti sodíka a benzofenónu, diizopropylamín sa destiluje za prítomnosti hydridu vápenatého a všetky ostatné rozpúšťadlá sa získajú v odpovedajúcej čistote. Chromatografia sa robí podľa potreby na silikagéli (70 až 230 mesh, Aldrich) alebo 230 až 300 mesh, Merck). Tenkovrstvová chromatografická analýza (TCL) sa robí na sklenených platniach so silikagélom (200 až 300 mesh, Baker) s UV detekciou alebo detekciou s 5% fosfomolybdénovou kyselinou v etanole.

Príklad 1

Syntéza N-hydroxy-1-benzyl-3((4-metoxyfenyl)-6-oxo-hexahydropyrimidín-4(R)-karboxamid (1f)





α -Benzyl-N-((4-metoxifyfenyl)sulfonyl)-D-aspartát (1a):

α -benzyl-D-aspartát (10,48 g, 47,0 mmol) sa suspenduje v 1:1 zmesi p-dioxánu:vody (600 ml) a ochladí sa na 0° C v ľadovom kúpeli. K nemu sa pridá 4-metylmorfolín (12,9 ml, 117,4 mmol) a 4-metoxifybenzénsulfonylchlorid (10,67 g, 51,7 mmol) a reakčná zmes sa mieša počas jednej hodiny pri laboratórnej teplote. PH zmesi sa upraví na 6 1M vodnou kyselinou chlorovodíkovou a potom sa pridá voda (300 ml). Produkt sa extrahuje etylacetátom (3x). Spojené organické fázy sa premyjú vodou (2x), vysušia (Na_2SO_4) a skoncentrujú za zníženého tlaku za vzniku α -benzyl-N-((4-metoxifyfenyl)sulfonyl)-D-aspartátu ako oleja.

Benzylester-N-benzyl-2-(R)-((4-metoxyfenyl)sulfonylamino)sukcínamovej kyseliny (1b) :

α -Benzyl-N-((4-metoxyfenyl)sulfonyl)-D-aspartát (1,92 g, 4,9 mmol) sa rozpustí v N,N-dimetylformamide (250 ml) a ochladí sa na 0 °C. K tomu sa pridá 1-hydroxybenzotriazol (1,98 g, 14,6 mmol), 4-metylmorfolín (1,6 ml, 14,6 mmol) a 1-etyl-3-(3-dimetylamínopropyl)karbodiimid (1,12 g, 5,86 mmol), následne po 20 minútach benzylamín (0,59 ml, 5,4 mmol). Reakcia sa nechá prebiehať počas 16 hodín za miešania pri laboratórnej teplote, pridá sa voda (400 ml) a produkt sa extrahuje etylacetátom (3x). Spojené organické fázy sa premyjú vodou (3x), vysušia (Na_2SO_4), skoncentrujú za zníženého tlaku za vzniku benzylesteru N-benzyl-2-(R)-((4-metoxyfenyl)sulfonylamino)sukcínamovej kyseliny ako oleja.

Benzyl-(1-benzyl-3-((4-metoxyfenyl)sulfonyl)-6-oxo-hexahydropyrimidín-4(R)-karboxylát) (1c) :

Do roztoku benzylesteru N-benzyl-2-(R)-((4-metoxyfenyl)sulfonylamino)sukcínamovej kyseliny vo forme oleja (2,10 g, 4,4 mmol) v 200 ml dichlórmetáne sa za miešania pridá 1,3,5-trioxan (1,57 g, 17,4 mmol) a následne dve kvapky kyseliny sírovej. Reakcia sa zahrieva pod refluxom 3 hodiny, pri ktorom čase hmotnostná spektrometria (ES) indikuje ukončenie reakcie. Reakčná zmes sa ochladí na laboratórnu teplotu, zriedi sa dichlórmetánom (250 ml) a premyje vodou (2x). Produkt sa prečistí rýchlou chromatografiou na silikagéli (1:1 zmes hexanov-etylacetát) za vzniku benzyl-1-benzyl-3-((4-metoxyfenyl)sulfonyl)-6-oxo-hexahydropyrimidín-4(R)-karboxylátu.

1-Benzyl-3-((4-metoxyfenyl)sulfonyl)-6-oxo-hexahydropyrimidín-4(R)-karboxylová kyselina (1d) :

Zmes benzyl-1-benzyl-3-((4-metoxyfenyl)sulfonyl)-6-oxo-hexahydropyrimidín-4(R)-karboxylátu (518 mg, 1,0 mmol) a 10%

Pd/C (50 mg) v metanole (25 ml) sa mieša v atmosfére vodíka 45 minút. Zmes sa odfiltruje cez celit a filtrát sa zhromaždí a skoncentruje za zníženého tlaku za vzniku 1-benzyl-3-((4-metoxifynyl)sulfonyl)-6-oxo-hexahydropyrimidín-4(R)-karboxylovej kyseliny ako sklovitej pevnej látky.

N-Benzyloxy-1-benzyl-3-((4-metoxifynyl)sulfonyl)-6-oxo-hexahydropyrimidín-(4R)-karboxamid(1e) :

1-Benzyl-3-((4-metoxifynyl)sulfonyl)-6-oxohexahydropyrimidín-4(R)-karboxylová kyselina (206 mg, 0,5 mmol) sa rozpustí v N,N-dimetylformamide (20 ml) a ochladí na 0° C. K tomu sa pridá 1-hydroxybenzotriazol (203 mg, 1,5 mmol), 4-metylmorfolín (0,16 ml, 1,5 mmol) a 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid (117 mg, 0,61 mmol) a následne po 20 minútach O-benzylhydroxylaminhydrochlorid (89 mg, 0,56 mmol). Reakčná zmes sa mieša 4 hodiny pri laboratórnej teplote, pridá sa voda (50 ml) a produkt sa extrahuje etylacetátom (3x). Spojené organické fázy sa premyjú vodou (2x), vysušia (Na₂SO₄) a skoncentrujú za zníženého tlaku za vzniku N-benzyl-3-((4-metoxifynyl)sulfonyl)-6-oxo-hexahydropyrimidín-(4R)-karboxamid.

N-hydroxy-1-benzyl-3-((4-metoxifynyl)sulfonyl)-6-oxo-hexahydropyrimidín-4(R)-karboxamid (1f) :

Zmes N-benzyloxy-1-benzyl-3-((4-metoxifynyl)sulfonyl)-6-oxo-hexahydropyrimidín-(4R)-karboxamidu (213 mg, 0,4 mmol) a 10 % Pd(50 mg) v metanole (25 ml) sa mieša v atmosfére vodíka 3 hodiny. Zmes sa odfiltruje cez celit a filtrát sa zhromaždí a skoncentruje za zníženého tlaku za vzniku oleja. Surový produkt sa prečistí rýchlou chromatografiou na silikagéli (200:1 etylacetát-mravčia kyselina) za vzniku N-hydroxyl-1-benzyl-3-((4-metoxifynyl)sulfonyl)-6-oxo-hexahydropyrimidín-4(R)-karboxamidu ako bielej pevnej látky.

MS (ESI) : 420 (M+H⁺), 437 (M+NH₄).

Príklad 2

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravujú podobne ako v príklade 1 :

N-hydroxy-1-metyl-3-((4-metoxifenyl)-6-oxo-hexahydropyrimidín-2(R)-karboxamid. MS (ESI) : 344 (M+H⁺), 361 (M+NH₄⁺),

N-hydroxy-1(1-metyletyl)-3-((4-metoxifenyl)sulfonyl)-6-oxo-hexahydropyrimidín-2(R)-karboxamid. MS (ESI) : 372 (M+H⁺), 389 (M+NH₄⁺),

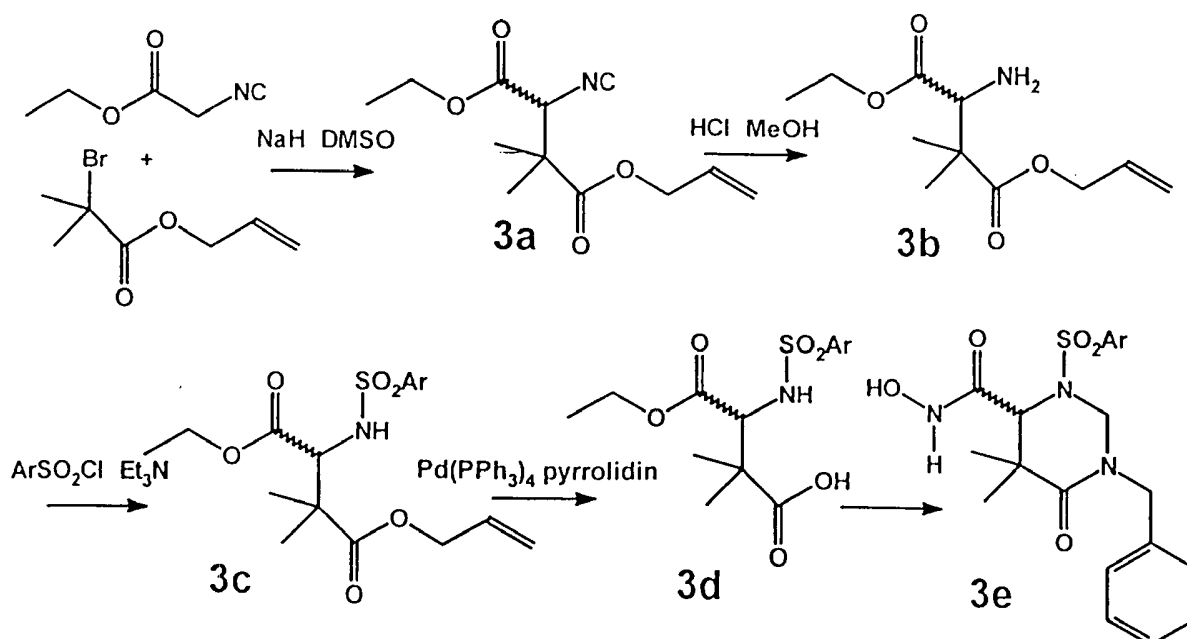
N-hydroxy-1-(1,1-dimetyletyl)-3-((4-metoxifenyl)sulfonyl)-6-oxo-hexahydropyrimidín-2(R)-karboxamid. MS (ESI):386(M+H⁺),403 (M+NH₄⁺),

N-hydroxy-1-(2-metoxyletyl)-3-((4-metoxifenyl)sulfonyl)-6-oxo-hexahydropyrimidín-2(R)-karboxamid. MS (ESI):388 (M+H⁺), 405 (M+NH₄⁺),

N-hydroxy-1-cyklohexyl-3-((4-metoxifenyl)sulfonyl)-6-oxo-hexahydropyrimidín-2(R)-karboxamid. MS (ESI) : 412 (M+H⁺), 429 (M+NH₄⁺).

Príklad 3

Syntéza N-hydroxy-1-benzyl-dimetyl-3-((4-metoxifenyl)sulfonyl)-6-oxohexahydropyrimidín-4(R,S)-karboxamidu (3e).



1-Alyl-4-etylexer 3-izokyno-2,2-dimetylantárovej kyseliny (3a):

Etyl-izokyanocetát (2,19 g, 19,4 mmol) a alyl-2-bróm-2-metylpropionát (4,40 g, 21,3 mmol) sa za miešania rozpustí v dietyléteri (50 ml) a metylsulfoxidu (50 ml). V oddelenej banke sa premyje hexánom hydrid sodný (775 mg 60% disperzie v minerálnom oleji) a suspenduje sa v dietyléteri (10 ml). Suspenzia sa pridá po kvapkách do miešaného roztoku a k zmesi sa pridá ďalšie množstvo metylsulfoxidu (50 ml). Reakčná zmes sa mieša 2 hodiny pri laboratórnej teplote. Zmes sa zriedi dietyléterom (250 ml) a niekoľkokrát premyje vodou. Organická fáza sa vysuší síranom sodným a odparí za vzniku 1-alyl-4-etylexeru 3-izokyno-2,2-dimetylantárovej kyseliny.

1-Alyl-4-etylexer 3-amino-2,2-dimetylantárovej kyseliny (3b):

1-Alyl-4-etylexer 3-izokyno-2,2-dimetylantárovej kyseliny (3,75 g, 15,5 mmol) sa rozpustí v metanole (100 ml) a zmes sa ochladí na 0° C v ľadovom kúpeli. K nej sa po kvapkách pridá 37% vodná kyselina chlorovodíková (1,58 g). Reakčná zmes sa mieša 20 minút a neutralizuje 1M vodným hydroxidom sodným. Prchavé látky sa odstránia za zníženého tlaku a potom sa produkt extrahuje do etylacetátu (2x) a premyje vodou (2x). Spojené organické fázy sa vysušia síranom sodným a odparia za vzniku 1-alyl-4-etylexeru 3-amino-2,2-dimetylantárovej kyseliny ako žltého oleja.

1-Alyl-4-etylexer 3-((4-metoxifenyl)sulfonylamino)-2,2-dimetylantárovej kyseliny (3c):

1-Alyl-4-etylexer 3-amino-2,2-dimetylantárovej kyseliny (2,10 g, 9,2 mmol) sa rozpustí v roztoku zmesi 1:1 p-dioxán:voda (250 ml) a zmes sa ochladí na 0° C v ľadovom kúpeli. K tomuto roztoku sa pridá 4-metylmorfolín (2 ml, 18,2 mmol) a následne 4-metoxibenzensulfonylchlorid (1,90 g, 9,2

mmol). Reakčná zmes sa mieša 30 minút pri laboratórnej teplote. Zmes sa zriedi vodou (200 ml) a produkt sa extrahuje etylacetátom (3x). Spojené organické fázy sa premyjú vodou (3x), vysušia síranom sodným a odparia za vzniku 1-allyl-4-etylésteru 3-((4-metoxifynyl)sulfonylamino)-2,2-dimetylantárovkej kyseliny.

4-Etyléster-3-((4-metoxifynyl)sulfonylamino)-2,2-dimetylantárovkej kyseliny (3d) :

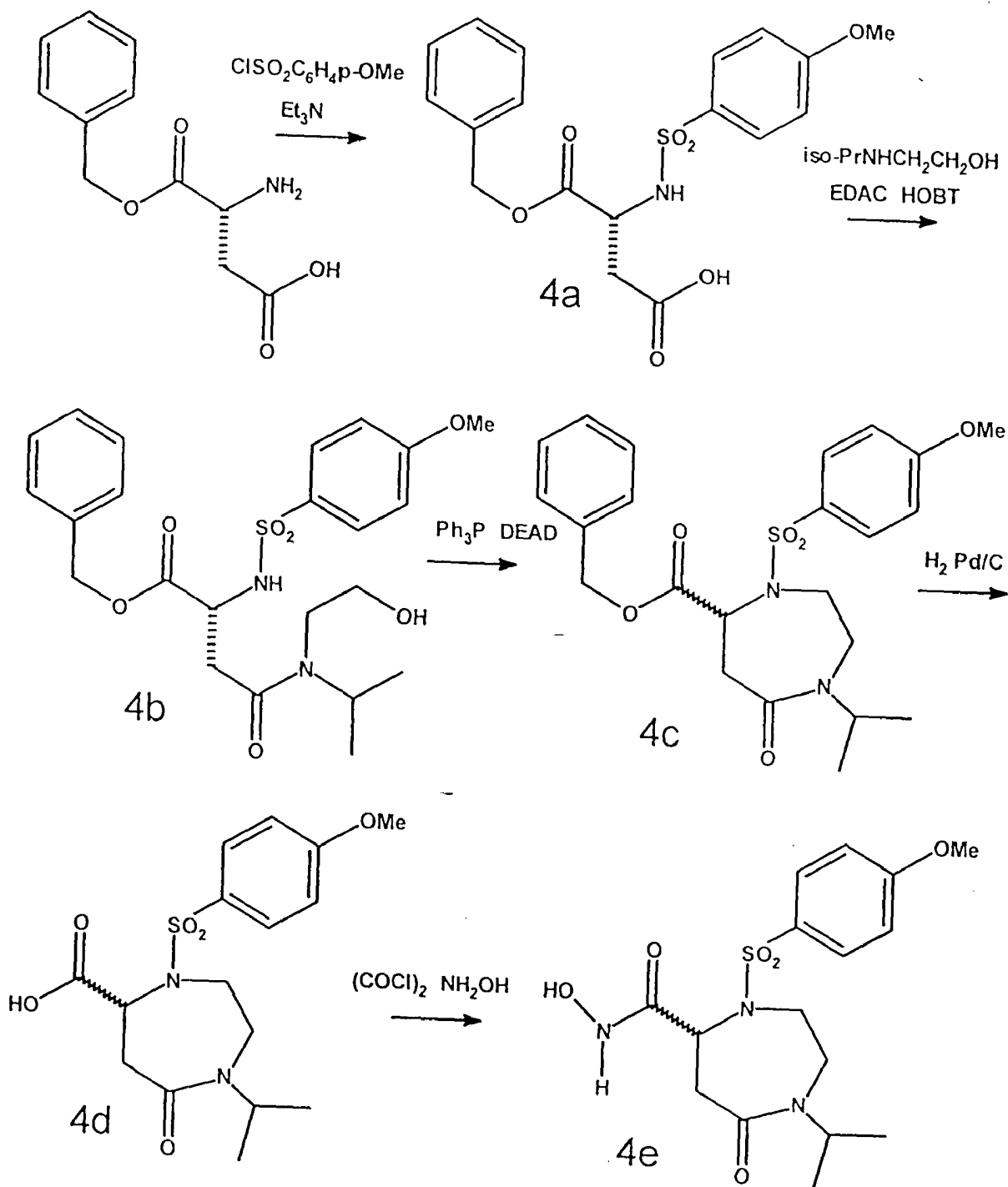
K roztoku 1-allyl-4-etylésteru 3-((4-metoxifynyl)sulfonylamino)-2,2-dimetylantárovkej kyseliny (1,50 g, 3,8 mmol) v dichlormetáne (150 ml) sa pridá tetrakis(trifenyfosfin)paládium (0) (109 mg, 0,09 mmol), trifenyfosfín (61 mg, 0,23 mmol) a pyrrolidín (0,47 ml, 5,6 mmol). Reakčná zmes sa mieša 15 minút a potom sa pridá 1M vodná kyselina chlorovodíková (200 ml) a produkt sa extrahuje do dichlórmetánu (3x). Spojené organické fázy sa premyjú vodou (1x), vysušia nad síranom sodným a odparia za vzniku 4-etylésteru 3-((4-metoxifynyl)sulfonylamino)-2,2-dimetylantárovkej kyseliny ako hnedého oleja.

N-hydroxy-1-benzyl-5,5-dimetyl-3-((4-metoxifynyl)sulfonyl)-6-oxo-hexahydropyridín-4(R,S)-karboxamid (3e) :

Rovnako ako v príklade 1 a s použitím zmesi hydroxid sodný-metanol na hydrolýzu etylesteru namiesto hydrogenolytického odstránenia benzylesteru za vzniku 1d sa 4-etyléster 3-((4-metoxifynyl)sulfonylamino)-2,2-dimetylantárovkej kyseliny prevedie na N-hydroxy-1-benzyl-5,5-dimetyl-3-((4-metoxifynyl)sulfonyl)-6-oxohexahydropyrimidín-4(R,S)-karboxamid ako bielej pevnej látky. MS (ESI) : 448 (M+H⁺).

Příklad 4

Syntéza N-hydroxy-1-(1-metyletyl)-4((4metoxyfenyl)sulfonyl amino)-7-oxo-1,4-diazepin-5(R)-karboxamidu (4e) :



α -Benzyl-N-(4-metoxyfenyl)sulfonyl)-D-aspartát (4a) :

α -Benzyl-D-aspartát (10,48 g, 47.0 mmol) sa suspenduje v zmesi 1:1 p-dioxán-voda (600 ml) a ochladí sa na 0 °C v ľadovom kúpeli. K tomu sa pridá 4-metylmorfolín (12,9 ml, 117,4 mmol) a 4-metoxybenzénsulfonylchlorid (10,67 g, 5,17 mmol) a reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri laboratórnej teplote. PH zmesi sa upraví na 6 s 1M vodnou kyselinou chlorovodíkovou a potom sa pridá voda (300 ml). Produkt sa extrahuje etylacetátom (3x). Spojené organické fázy sa premyjú vodou (2x), vysušia (Na_2SO_4) a skoncentrujú za zníženého tlaku za vzniku α -benzyl-N-(4-metoxyfenyl)sulfonyl-D-aspartátu ako oleja.

Benzylester N-(2-hydroxyetyl)-N-(1-metyletyl)-2(R)-(4-metoxyfenyl)sulfonylamino)sukcínamovej kyseliny (4b):

α -Benzyl-N-(4-metoxyfenyl)sulfonyl-D-aspartát (1,04 g, 2,6 mmol) sa rozpustí v N,N-dimetylformamide (75 ml) a ochladí na 0° C. K tomu sa pridá 1-hydroxybenzotriazol (1,07 g, 7,9 mmol), 4-metylmorfolín (0,87 ml, 7,9 mmol) a 1-etyl-3-(3-dimetylamino-propyl)karbodiimid (0,55 g, 2,9 mmol) a následne po 10 minútach 2-(izopropylamino)etanol (0,33 ml, 2,9 mmol). Reakčná zmes sa mieša pri laboratórnej teplote, potom sa pridá voda (150 ml) a produkt sa extrahuje etylacetátom (3x). Spojené organické fázy sa premyjú vodou (3x), vysušia (Na_2SO_4) a skoncentrujú za zníženého tlaku za zisku benzylesteru N-(2-hydroxyetyl)-N-(1-metyletyl)-2-(4-metoxyfenyl)sulfonylamino)sukcínamovej kyseliny ako oleja.

Benzyl-1-(1-metyletyl)-4-((4-metoxyfenyl)sulfonylamino)-7-oxo-1,4-diazepín-5(R)-karboxylát (4c) :

K roztoku benzylesteru N-(2-hydroxyetyl)-N-(1-metyletyl)-2-(4-metoxyfenyl)sulfonylamino)sukcínamovej kyseliny (500 mg,

1,0 mmol) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa za miešania pridá trifenylfosfín (328 mg, 1,3 mmol) a následne dietylazodikarboxylát (0,18 ml, 1,2 mmol). Reakčná zmes sa mieša 16 hodín pri laboratórnej teplote a skoncentruje sa zníženého tlaku. Produkt sa prečistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za vzniku benzyl-1-(1-metyletyl)-4-((4-metoxifyfenyl)sulfonylamino)-7-oxo-1,4-diazepín-5(R)-karboxylátu.

1-(1-Metyletyl)-4-((4-metoxifyfenyl)sulfonylamino)-7-oxo-1,4-diazepín-5(R)-karboxylová kyselina (4d):

Zmes benzyl-1-(1-metyletyl)-4-((4-metoxifyfenyl)sulfonylamino)-7-oxo-1,4-diazepín-5(R)-karboxylátu (253 mg, 0,6 mmol) a 10 % Pd/C (40 mg) v metanole (10 ml) sa mieša v atmosfére vodíka 45 minút. Zmes sa odfiltruje cez celit a filtrát sa zhromaždí a skoncentruje za zníženého tlaku a zisku 1-(1-metyletyl)-4-((4-metoxifyfenyl)sulfonylamino)-7-oxo-1,4-diazepín-5(R)-karboxylovej kyseliny ako sklovitej pevnej látky.

N-hydroxy-1-(1-metyletyl)-4-((4-metoxifyfenyl)sulfonylamino)-7-oxo-1,4-diazepín-5(R)-karboxamid (4e) :

1-(1-metyletyl)-4-((4-metoxifyfenyl)sulfonylamino)-7-oxo-1,4-diazepín-5(R)-karboxylová kyselina (95 mg, 0,26 mmol) sa rozpustí v dichlórmetáne a ochladí na 0° C. Pridá sa oxalylchlorid (46 ml, 0,53 mmol) a následne N,N-dimetylformamid (20 ml, 0,26 mmol) a reakčná zmes sa mieša 30 minút pri laboratórnej teplote. Vedľa sa zatiaľ rozpustí hydroxylaminhydrochlorid (71 mg, 1,0 mmol) vo vode (1 ml) a tetrahydrofuráne (3 ml) a roztok sa ochladí na 0° C a pridá sa trietylamin (0,21 ml, 1,5 mmol). Po kvapkách sa pridá pripravená kyslá chloridová zmes. Reakčná zmes sa mieša 4 hodiny, potom sa pridá voda a produkt sa extrahuje do dichlórmetánu (3x). Spojené organické fázy sa premyjú vodou (50 ml, 2x), vysušia (Na₂SO₄) a odparia za zníženého tlaku za vzniku surového produktu. Hydroxamová kyselina sa prečistí

rýchlou chromatografiou na silikagéli (v etylacetáte) za vzniku N-hydroxy-1-(1-metyletyl)-4-((4-metoxyfenyl)sulfonylamino)-7-oxo-1,4-diazepín-5(R)-karboxamidu. MS (ESI) : 386 (M+H⁺), 403 (M+H₄⁺).

Príklad 5

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravujú podobne ako v príklade 4:

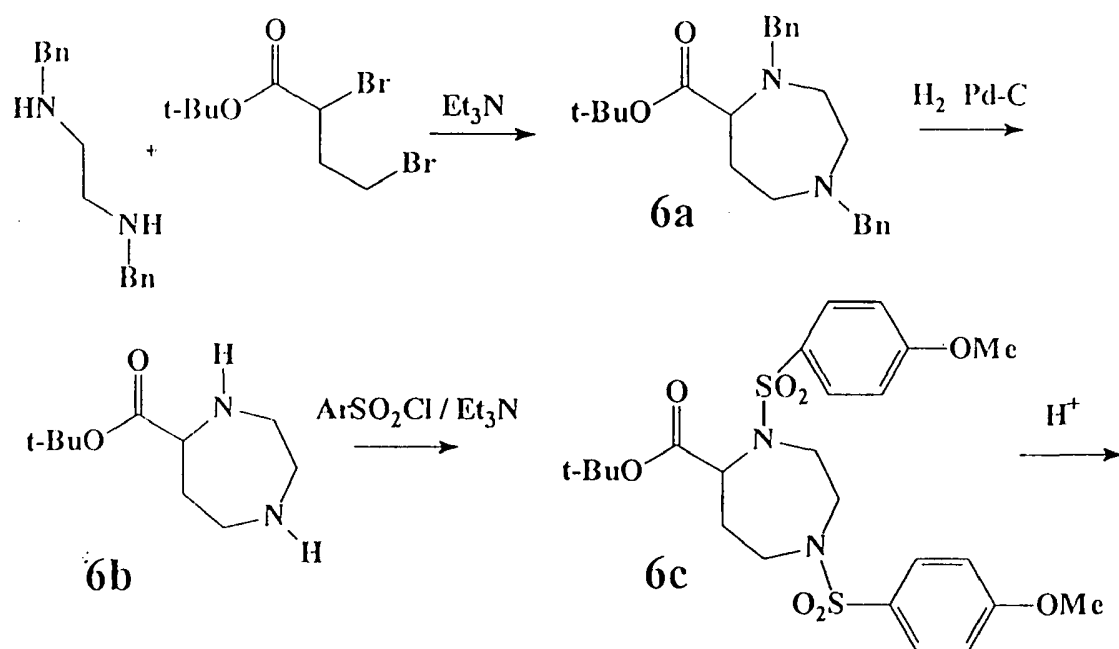
N-hydroxy-1-(1-fenylmetyl)-4-((4-metoxyfenyl)sulfonylamino)-7-oxo-1,4-diazepín-4(R)-karboxamid. MS (ESI) : 434 (M+H⁺), 451 (M+H₄⁺).

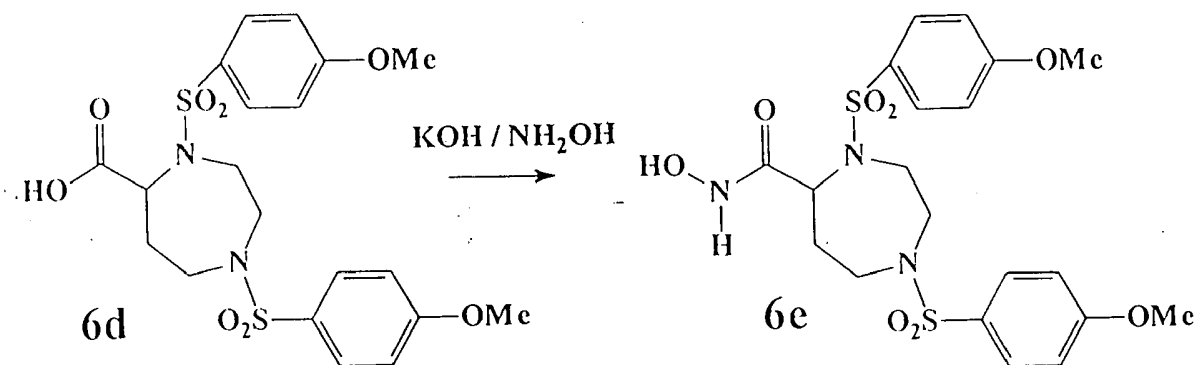
N-hydroxy-1-(1-metyletyl)-4-((4-metoxyfenyl)sulfonyl)-6-oxo-hexahydropyrimidin-2(R)-karboxamid. MS (ESI) : 372 (M+H₄⁺).

N-hydroxy-2-oxo-5-((4-metoxyfenyl)sulfonyl)-1,5-diazabicyklo-[5,3,0^{1,7}] dekan-4-karboxamid. MS (ESI): 384 (M+H⁺), 401 (M+NH₄⁺).

Príklad 6

Syntéza N-hydroxy-1,5-di-((4-metoxyfenyl)sulfonyl)diazepín-2-karboxamidu (6e):





t-Butylester 1,5-bis(fenylmetyl)-diazepin-2-karboxylovej kyseliny (6a):

N,N'-dibenzyletyléndiamín (20,0 g, 83,2 mmol), trietylamín (25,3 g, 250 mmol, 3 ekvivalenty) a t-butyl-1,3-dibrómbutyrát (25,1 g, 83,2 mmol) sa zahrieva pod refluxom v benzéne (150 ml) počas 12 hodín. Výsledná zmes sa ochladí na laboratórnu teplotu a roztok sa premyje nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného. Produkt sa prečistí na silikagélovej kolóne s použitím eluentu 85/15 hexán/etylacetát za získania žiadaného produktu ako žltého oleja.

t-Butylester 1,5-diazepín-2-karboxylovej kyseliny (6b) :

t-Butylester 1,5-bis(fenylmetyl)-diazepín-2-karboxylovej kyseliny (4,6 g, 12,1 mmol) v etanole sa vnesie do Parrovej nádoby a pridá sa 10 % Pd/C (10 g). Výsledná zmes sa dala pod atmosféru 345 kPa vodíka a pretrepáva sa 24 hodín. Potom sa vodík odstránil a roztok sa odfiltroval cez celit. Rozpúšťadlo bolo odstránené a zostal svetložltý olej, ktorý bol použitý bez ďalšieho čistenia. MS(CI):201 (M+H⁺).

t-Butylester 1,5-di-((4-metoxifyfenyl)sulfonyl)-diazepín-2-karboxylovej kyseliny (6c) :

t-Butylester 1,5-diazepín-2-karboxylovej kyseliny (1,15 g, 5,74 mmol) v p-dioxáne (30 ml) a vode (30 ml) sa mieša pri laboratórnej teplote a potom sa pridá trietylamin (2,32 g, 22,9 mmol) a 4-metoxifynylchlorid (2,61 g, 12,6 mmol) a reakčná zmes sa mieša počas noci. Výsledný roztok sa okyslí 1M HCl na pH približne 1, naleje do vody a extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa vysušia (Na_2SO_4) a skoncentrujú za zníženého tlaku na olej. Olej sa prečistí na silikagélovej kolóne s použitím eluentu 7/3 hexán/etylacetát za získania žiadaného produktu ako svetložltého oleja. MS (CI): 541 ($\text{M}+\text{H}^+$), 558 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

1,5-Di-((4-metoxifynyl)sulfonyl)-diazepín-2-karboxylová kyselina (6d):

t-Butylester 1,5-di-((4-metoxifynyl)sulfonyl)-diazepín-2-karboxylovej kyseliny (0,45 g, 0,8 mmol) sa rozpustí v metylénchloride (1,5 mmol) a ochladí sa v ľadovom kúpeli. Potom sa pridá trifluóroctová kyselina (1,5 ml, 19,0 mmol) a výsledný roztok sa mieša pri 0°C počas 3 hodín. Reakčná zmes sa zahreje na laboratórnu teplotu a pridá sa ďalší 1 ml trifluóroctovej kyseliny. Výsledný roztok sa mieša ďalšiu hodinu a zmes sa skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa prevedie ďalej bez ďalšieho čistenia. MS (ESI) : 485 ($\text{M}+\text{H}^+$), 502 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

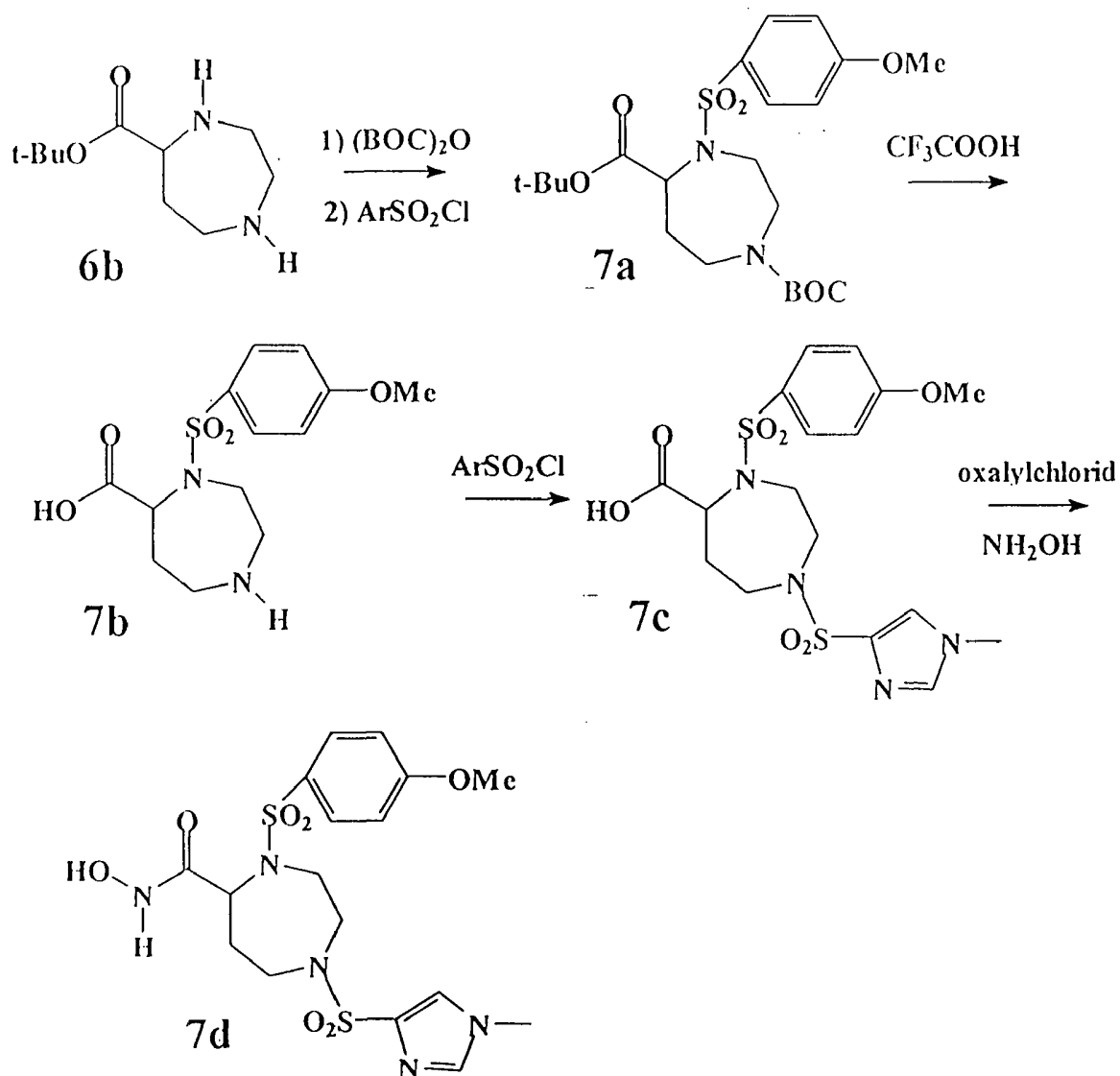
N-hydroxy-1,5-di-((4-metoxifynyl)sulfonyl)-diazepín-2-karboxamid (6e):

1,5-Di-((4-metoxifynyl)sulfonyl)-diazepín-2-karboxylová kyselina (0,60 g, 1,24 mmol) sa za laboratórnej teploty rozpustí v metylénchloride (15 ml), následne sa pridá oxalylchlorid (0,32 ml, 2,54 mmol) a pomaly sa pridá DMF (0,08 g, 1,24 mmol). Tento roztok sa mieša 30 minút za laboratórnej teploty. V samostatnej banke sa mieša pri 0°C hydroxylaminhydrochlorid (0,34 g, 5,0 mmol) vo vode (5 ml) a

THF (7 ml) a potom sa pridá trietylamin (1,0 ml, 6 ekvivalentov). Tento roztok sa mieša 15 minút. Kyslý chloridový roztok sa pridá k roztoku hydroxylamínu pri 0 °C, potom sa zahreje na laboratórnu teplotu a mieša sa 3 hodiny. Roztok sa okyslí 1M HCl na pH približne 1, naleje do vody a extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa vysušia (Na_2SO_4) a skoncentrujú na olej. Olej sa prečistí na RP-HPLC kolóne pri použití eluentu skladajúceho sa zo 65% (95 % voda, 5 % acetonitril, 0,1 % mravčia kyselina) a z 35 % (80% acetonitril, 20% voda). MS (ESI): 500 ($\text{M}+\text{H}^+$), 517 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Príklad 7

Syntéza N-hydroxy-1-((4-metoxyfenyl)sulfonyl)-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)diazepín-2-karboxamidu (7d):



t-Butylester 1-((4-metoxyfenyl)sulfonyl)-5-(t-butoxykarbonyl)-diazepín-2-karboxylovej kyseliny (7a):

t-Butylester 1,5-diazepín-2-karboxylovej kyseliny (2,0 g, 9,98 mmol) v p-dioxáne (100 ml) a vode (100 ml) sa mieša pri laboratórnej teplote a pomaly sa pridá vodný hydroxid sodný (0,399 g, 50 hmotn. %, 9,98 mmol). Ďalej sa pridá di-terc.butyldikarbonát (2,18 g, 9,98 mmol) a reakčná zmes sa mieša počas noci. K miešanému roztoku sa pridajú trietylamin (4,17 ml, 29,9 mmol), 4-dimetylamínopyridín (0,1 ekvivalentu) a 4-metoxybenzénsulfonylchlorid (2,47 g, 12,0 mol) a reakčná zmes sa mieša počas noci. Výsledná zmes sa okyslí 1M HCl na pH približne 1, naleje sa do vody a extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa vysušia (Na_2SO_4) a skoncentrujú za zníženého tlaku na olej. Olej sa prečistí na silikagélovej kolóne za použitia eluentu 5/1 hexán/etylacetát za získania žiadaného produktu ako pevnej látky.

1-((4-Metoxyfenyl)sulfonyl)-diazepín-2-karboxylová kyselina (7b):

t-Butylester 1-((4-metoxyfenyl)sulfonyl)-5-(t-butoxykarbonyl)-diazepín-2-karboxylovej kyseliny (0,45 g, 0,95 mmol) sa rozpustí v metylénchloride (1,5 ml) a ochladí na 0° C v ľadovom kúpeli. Potom sa pridala trifluóroctová kyselina (TFA) (1,5 ml, 19,0 mmol) a výsledná zmes sa miešala pri 0 °C počas troch hodín. Reakčná zmes bola zahriata na laboratórnu teplotu a pridala sa 1 ml TFA. Reakčná zmes sa znova miešala ďalšiu hodinu a zmes sa potom skoncentrovala za zníženého tlaku. Zvyšok bol prenesený ďalej bez ďalšieho čistenia. Produkt bol získaný ako soľ TFA kyseliny.

1-((4-Metoxyfenyl)sulfonyl)-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-diazepín-2-karboxylová kyselina (7c):

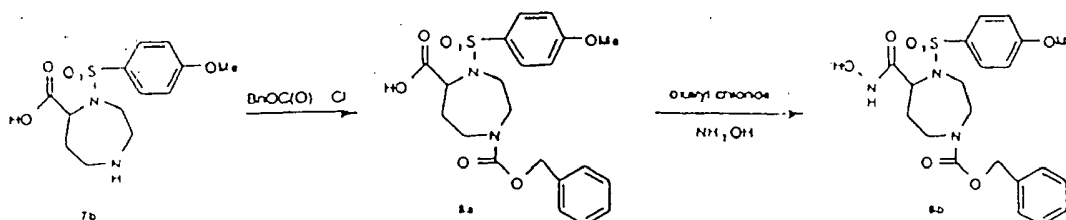
1-((4-metoxyfenyl)sulfonyl)-diazepín-2-karboxylová kyselina (0,150 g, 0,48 mmol) sa rozpustí vo vode (10 ml) a p-dioxáne (10 ml). Ďalej sa pridajú trietylamín (0,27 mmol) a 1-metyl-1H-imidazol-4-sulfonylchlorid (0,104 g, 0,58 mmol). Reakčná zmes sa mieša počas noci pri laboratórnej teplote a potom sa roztok okyslí 1M na pH približne 1, vleje sa do vody a extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa vysušia (Na_2SO_4) a skoncentrujú na olej. Olej sa prečistí na RP-HPLC kolóne s použitím eluentu skladajúceho sa zo 70% (95% voda, 5% acetonitril, 0,1 mravčej kyseliny) a z 30% (80% acetonitril, 20% voda).

N-hydroxy-1-((4-metoxyfenyl)sulfonyl)-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-diazepín-2-karboxamid (7d):

1-((4-Metoxyfenyl)sulfonyl)-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-diazepín-2-karboxylová kyselina (0,35 g, 0,76 mmol) sa rozpustí v metylénchloride (10 ml) za laboratórnej teploty, následne sa pridá oxalylchlorid (0,14 ml, 1,56 mmol) a pomaly sa pridá DMF (0,058 ml, 0,76 mmol). Zmes sa mieša 30 minút pri laboratórnej teplote. V samostatnej banke sa mieša pri 0° C hydroxylamínhydrochlorid (0,21 g, 1,56 mmol) vo vode (2 ml) a THF (5 ml) a potom sa pridá trietylamín (0,634 ml, 4,56 mmol). Zmes sa mieša 15 minút. Kyslý chloridový roztok sa pridá do roztoku hydroxylamínu pri 0 °C a výsledný roztok sa zahreje na laboratórnu teplotu a mieša sa počas 3 hodín. Roztok sa okyslí 1M HCl na pH približne 1, vleje sa do vody a extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa vysušia (Na_2SO_4) a skoncentrujú na olej. Olej sa prečistí na RP-HPLC kolóne s použitím eluentu skladajúceho sa z 80% (95 % voda, 5% acetonitril, 0,1 % mravčia kyselina) a z 20 % (80% acenotríl, 20% voda).

Príklad 8

Syntéza N-hydroxy-1-((4-metoxyfenyl) sulfonyl)-5-benzyloxykarbonyl-diazepín-2-karboxamidu (8b) :



1-((4-Metoxyfenyl) sulfonyl)-5-benzyloxykarbonyl-diazepín-2-karboxylová kyselina (8a):

1-((4-Metoxyfenyl) sulfonyl)-diazepín-2-karboxylová kyselina (0,570 g, 1,33 mmol) sa rozpustí vo vode (5 ml) a p-dioxáne (10 ml). Ďalej sa pridajú trietylamín (0,74 ml, 5,32 mmol) a benzylchlórformiát (0,228 ml, 1,95 mmol). Reakčná zmes sa mieša počas noci pri laboratórnej teplote a potom sa roztok okyslí 1M HCl na pH približne 1, vleje sa do vody a extrahuje sa metylénchloridom. Organické extrakty sa vysušia (Na_2SO_4) a skoncentrujú na olej. Olej sa prečistí na RP-HPLC kolóne s použitím eluentu skladajúceho sa zo 70% (95% voda, 5 % acetonitril, 0,1 mravčia kyselina) a z 30% (80% acetronil, 20% voda).

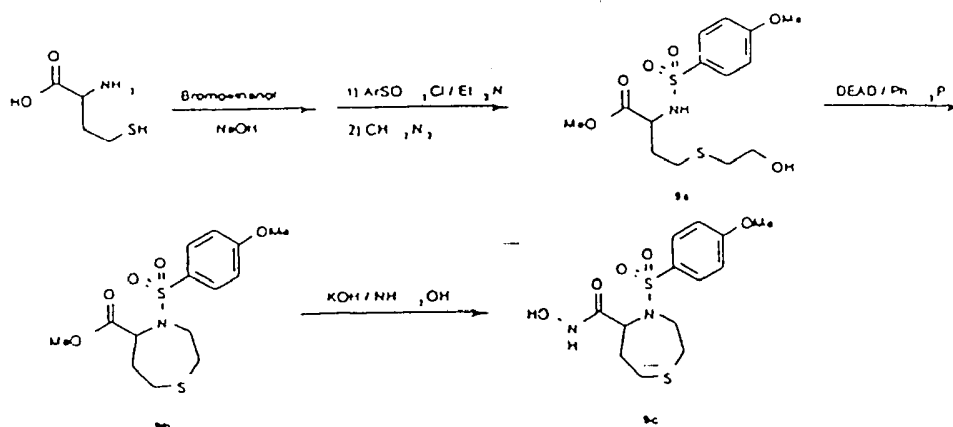
N-hydroxy-1-((4-metoxyfenyl)-5-benzyloxykarbonyl-diazepín-2-karboxamid (8b):

1-((4-Metoxyfenyl) sulfonyl)-5-benzyloxykarbonyl-diazepín-2-karboxylová kyselina (0,70 g, 1,56 mmol) sa rozpustí v metylénchloride (15 ml) pri laboratórnej teplote, následne sa pridá oxalylchlorid (0,28 ml, 3,20 mmol) a pomaly sa pridá DMF (0,12 ml, 1,56 mmol). Tento roztok sa mieša 30 min pri laboratórnej teplote. V samostatnej banke sa mieša pri 0 °C

hydroxylamínhydrochlorid (0,43 g, 6,24 mmol) vo vode (5 ml) a THF (7 ml) a potom sa pridá trietylamin (1,3 ml, 9,12 mmol). Roztok sa mieša 15 minút. Kyslý chloridový roztok sa pridá do roztoku hydroxylamínu pri 0 °C a potom sa zahreje na laboratórnu teplotu a mieša počas 3 hodín. Roztok sa okyslí 1M HCl na pH približne 1, vleje sa do vody a extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa vysušia (Na_2SO_4) a skoncentrujú na olej. Olej sa prečistí na RP-HPLC kolóne s použitím eluentu skladajúceho sa z 65% (95 % voda, 5% acetonitril, 0,1 % mravčia kyselina) a z 35 % (80% acetonitril, 20% voda).

Príklad 9

Syntéza N-hydroxy-4-((4-metoxyfenyl)sulfonyl)-thiazepín-5-karboxamidu (9c):



Metylester N-((4-metoxyfenyl)sulfonyl)-(2-hydroxyetyl)-homocysteínu (9a):

D,L-homocysteín (6,0 g, 44,3 mmol) v 2M NaOH (28,8 ml, 57,7 mmol, 1,3 ekvivalentu) sa mieša pri 0 °C v atmosfére argónu. Pri 0 °C sa pomaly po kvapkách pridá roztok 2-brómpropanolu (6,66 g, 53,3 mmol, 1,2 ekvivalentu) v etanole (50 ml). Výsledný roztok sa mieša počas noci pri laboratórnej teplote a potom sa zmes okyslí 1M HCl na pH približne 6. Rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku za zostatku hustého

oleja. Penicilamínový (3-merkaptó-D-vanilový) adukt sa potom rozpustí v dioxáne (100 ml) a vode (100 ml) a mieša sa pri laboratórnej teplote. Potom sa k reakčnej zmesi pridá trietylamín (13,5 g, 133,2 mmol, 3 ekvivalenty) a následne 4-metoxifynylsulfonylchlorid (10,0 g, 48,8 mmol, 1,1 ekvivalentu). Výsledný homogénny roztok sa mieša pri laboratórnej teplote 18 hodín a potom sa okyslí 1M HCl približne na pH 2. Roztok sa vleje do vody a extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa vysušia (MgSO_4) a skonzentrujú na olej za zníženého tlaku. Výsledný olej sa zriedi metanolom (30 ml) a pridá sa dostatok diazometánu v dietyléteri, aby vznikol žltý roztok. Zmes sa skonzentruje za zníženého tlaku so zvyškom bezfarebného oleja. Prečistenie výsledného metylesteru sa robí chromatografiou na silikagéli za použitia eluentu 1/1 hexán/EtOAc. Žiadaný produkt sa získa ako číry, bezfarebný olej. MS (ESI) : 364 ($\text{M}+\text{H}^+$), 381 ($\text{M}+\text{H}_4^+$).

Metylester 4-((4-metoxifynyl)sulfonyl)-tiazepín-5-karboxylovej kyseliny (9b):

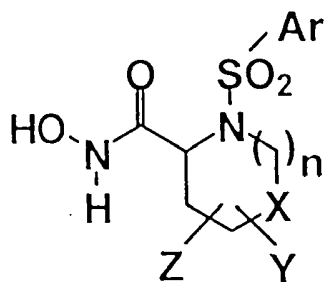
Metylester N-((4-metoxifynyl)sulfonyl)-(2-hydroxyetyl)-homocysteínu (5,23 g, 14,4 mmol) v THF (100 ml) sa mieša pri laboratórnej teplote a potom sa pridá trifenylfosfín (4,52 g, 17,3 mmol, 1,2 ekvivalentu) a následne sa pridá dietylazodikarboxylát (2,76 g, 15,8 mmol, 1,1 ekvivalentu). Výsledný roztok sa mieša za laboratórnej teploty počas 2 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni a potom sa hustý žltý olej zriedi metylénchloridom a pridá sa silikagél (30 g). Rozpúšťadlo sa odstráni a zvyškom je biely prášok. Tento prášok sa dá na chromatografickú kolónu a eluuje sa so zmesou 8/2 hexán/EtOAc. Žiadaný produkt sa získa ako bezfarebný olej. MS (ESI): 346 ($\text{M}+\text{H}^+$), 363 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

N-hydroxy-4-((4-metoxifynyl)sulfonyl)-tiazepín-5-karboxylovej kyseliny (1 g, 2,90 mmol) v metanole (50 ml) sa mieša za laboratórnej teploty a pridá sa roztok hydroxidu draselného,

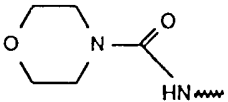
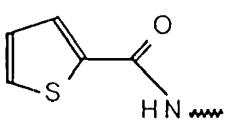
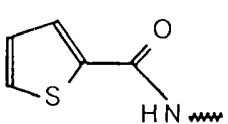
hydroxylamínu (Fieser & Fieser, zväzok 1)(5 ekvivalentov). Výsledný roztok sa mieša za laboratórnej teploty 6 hodín. Reakčná zmes sa okyslí 1M HCl a potom extrahuje dichlórmetánom. Organické extrakty boli vysušené (Na_2SO_4) a za zníženého tlaku skoncentrované na pevnú látku. Pevná látka sa rekrystalizuje z $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ za zisku bieleho prášku. MS (ESI) : 347 ($\text{M}+\text{H}^+$), 364 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Príklady 10 až 65

Nasledujúce zlúčeniny sa vyrobia použitím spôsobov popísaných a doložených vo vyššie uvedených príkladoch.



	X	Y	Z	Ar	n
Príklad 10	CH_3N	7-CO	2- CH_3	4-(C_6H_5)O- C_6H_4 -	2
Príklad 11	CH_3N	7-CO	2- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	4-n-BuO- C_6H_4 -	2
Príklad 12	CH_3N	7-CO	2- $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$	4- $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$ -	2
Príklad 13	$(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$	7-CO	6,6-(CH_3) ₂	4- $\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4$ -	2
Príklad 14	$(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$	7-CO	6,6-(CH_3) ₂	4-i-BuO- C_6H_4 -	2
Príklad 15	$(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$	7-CO	-	4-i-BuO- C_6H_4 -	2
Príklad 16	$(\text{CH}_3)_3\text{CN}$	7-CO	6,6-(CH_3) ₂	4-(C_6H_5)O- C_6H_4 -	2
Príklad 17	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}$	7-CO	6,6-(CH_3) ₂	4-(C_6H_5)O- C_6H_4 -	2
Príklad 18	$(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$	7-CO	6,6-(CH_3) ₂	4-(4-F- C_6H_4)O- C_6H_4 -	2
Príklad 19	$(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$	7-CO	-	4-(4-Cl- C_6H_4)O- C_6H_4 -	2
Príklad 20	$(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$	7-CO	-	4-(4-Br- C_6H_4)O- C_6H_4 -	2
Príklad 21	$(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$	7-CO	-	4-(4-Me- C_6H_4)O- C_6H_4 -	2
	$(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$	7-CO	-	4-n-BuO- C_6H_4 -	2
Príklad 22	$(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$	7-CO	6,6-(CH_3) ₂	4-(4-F- C_6H_5)- C_6H_4 -	2

Příklad 23	$(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$	6-CO	5,5- $(\text{CH}_3)_2$	4-(4-Cl- C_6H_5)- C_6H_4 -	1
Příklad 24	$(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$	6-CO	5,5- $(\text{CH}_3)_2$	4-(4-Br- C_6H_5)- C_6H_4 -	1
Příklad 25	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$	6-CO	-	4-(4-Me ₂ N- C_6H_4)- C_6H_4 -	1
Příklad 26	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$	6-CO	-	4-(4-CN- C_6H_4)- C_6H_4 -	1
Příklad 27	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$	6-CO	-	4-(4-MeO- C_6H_4)- C_6H_4 -	1
Příklad 28	S	-	-	4-(4-MeO- C_6H_4)O- C_6H_4 -	2
Příklad 29	S	-	-	4-(4-CN- C_6H_4)O- C_6H_4 -	2
Příklad 30	S	-	-	4-(4-Me ₂ N- C_6H_4)O- C_6H_4 -	2
Příklad 31	S	-	-	4-(4- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$)O- C_6H_4 -	2
Příklad 32	S	-	-	4-(3- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$)O- C_6H_4 -	2
Příklad 33	S	-	-	4-(2- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$)O- C_6H_4 -	2
Příklad 34	CH_3CON	-	-	4-(4- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$)O- C_6H_4 -	2
Příklad 35	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCON}$	-	-	4-n-BuO- C_6H_4 -	2
Příklad 36	$(\text{CH}_3)_2\text{CHNHCON}$	-	-	4-n-BuO- C_6H_4 -	2
Příklad 37	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCSN}$	-	-	4-n-BuO- C_6H_4 -	2
Příklad 38	$(\text{CH}_3)_2\text{NCON}$	-	-	4-(4- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$)O- C_6H_4 -	2
Příklad 39		-	-	4-(4- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$)O- C_6H_4 -	2
Příklad 40		-	-	4-(4- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$)O- C_6H_4 -	2
Příklad 41		-	-	4-(4-Cl- C_6H_5)- C_6H_4 -	2
Příklad 42	S	-	-	4-i-PrO- C_6H_4 -	2
Příklad 43	S	-	-	4-n-PrO- C_6H_4 -	2
Příklad 44	S	-	-	4-Br- C_6H_4 -	2
Příklad 45	S	-	-	2- CH_3 -4-Br- C_6H_3 -	2
Příklad 46	S	-	-	C_6H_5 - CH_2CH_2 -	2
Příklad 47	S	-	-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ -	2
Příklad 48	S	-	-	(4- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$) CH_2CH_2 -	2
Příklad 49	S	-	-	(2- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$) CH_2CH_2 -	2

Príklad 50	n-BuN	7-CO	-	5-(2-pyridinyl)-2-thienyl-	2
Príklad 51	n-BuN	7-CO	-	5-(3-isoxazolyl)-2-thienyl-	2
Príklad 52	n-BuN	7-CO	-	5-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-2-thienyl-	2
Príklad 53	n-BuN	7-CO	6,6-(CH ₃) ₂	5-(3-(1-methyl-5-(trifluormethyl)pyrazolyl)-2-thienyl-	2
Príklad 54	n-BuN	7-CO	6,6-(CH ₃) ₂	5-(2-pyridinyl)-2-thienyl-	2

Spôsoby:

Zlúčeniny z príkladov 10 až 54 sa pripravujú analogicky ako v príkladoch 1 až 9 použitím odpovedajúcim spôsobom substituovaného sulfonylchloridu. Sulfonylchloridy, ktoré sa používajú na prípravu zlúčenín z vyššie uvedených príkladov, sa získajú buď z komerčných zdrojov alebo sa pripravujú známymi spôsobmi. Napríklad 4-fenoxyfenylsulfonylchlorid používaný na prípravu zlúčeniny z príkladu 10 bol pripravený spôsobom popísaným v R.J.Cremlyn et al, Aust.J. Chem. 1979, 32, 445.52.

Tieto príklady poskytujú skúsenému odborníkovi dostatočný návod na realizáciu predloženého vynálezu a žiadnym spôsobom ho nelimitujú.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú užitočné na prípravu prípravkov na liečbu ochorení a podobne. Nasledujúce zloženie a príklady spôsobov nelimitujú vynález, ale poskytujú skúsenému odborníkovi návod na prípravu a použitie zlúčenín, prípravkov a spôsobov vynálezu. V každom prípade zlúčeniny vzorca I je možné príkladne nahradiť nižšie uvedenou zlúčeninou s podobnými výsledkami.

V príkladoch doložené spôsoby použitia neobmedzujú vynález, ale poskytujú skúsenému odborníkovi návod na použitie zlúčenín, prípravkov a spôsobov vynálezu. Skúsený praktik ocení, že príklady poskytujú návod a môžu byť menené v závislosti od stavu a od pacienta.

Príklad A

Podľa predloženého vynálezu je vytvorené zloženie tablety na orálne podanie, ktoré obsahuje :

Zložka	Množstvo
Zlúčenina z príkladu 9	15 mg
Laktóza	120 mg
Kukurličný škrob	70 mg
Mastok	4 mg
Stearát horečnatý	1 mg

Iné zlúčeniny so štruktúrou podľa vzorca I sa použijú v podstate s podobnými výsledkami.

Žena vážiaca 60 kg (132 libier), ktorá trpí reumatickým zápalom kĺbov, je liečená spôsobom podľa tohoto vynálezu. Konkrétne sú 2 roky podávané uvedenému subjektu orálne tri tablety denne.

Na konci liečebnej procedúry prehliadkou pacienta bolo zistené, že má znížený zápal a zvýšenú pohyblivosť bez sprievodných bolestí.

Príklad B

Podľa predloženého vynálezu je vytvorená kapsula na orálne podanie, ktorá obsahuje :

Zložka	Množstvo (hmotn.%)
Zlúčenina podľa príkladu 3	15 %
Polyetylén glykol	85 %

Iné zlúčeniny so štruktúrou podľa vzorca I sa použijú v podstate s rovnakými výsledkami.

Muž s hmotnosťou 90kg (198 libier), ktorý trpel osteoartritídou, bol liečený spôsobom podľa tohoto vynálezu. Konkrétne mu bola podávaná 5 rokov denne kapsula obsahujúca 70 mg zlúčeniny podľa príkladu 3.

Na konci liečebnej procedúry bol pacient prehliadnutý ortoskopiou a bolo zistené, že nemá žiadny ďalší postup v erózii/fibrilácii kĺbovej chrupavky.

Príklad C

Podľa predloženého vynálezu sa na lokálne podanie vytvorí prípravok založený na fyziologickom roztoku, ktorý obsahuje :

Zložka	Množstvo (hmotn. %)
Zlúčenina z príkladu 13	5%
Polyvinylalkohol	15%
Fyziologický roztok	80%

Iné zlúčeniny so štruktúrou podľa vzorca I sa použijú v podstate s rovnakými výsledkami.

Pacientovi s hlbokou abráziou rohovky sa aplikuje dvakrát denne kvapka do každého oka. Hojenie sa urýchli, nie sú viditeľné žiadne viditeľné následky.

Príklad D

Podľa predloženého vynálezu sa na lokálne podanie vytvorí vonkajší prípravok, ktorý obsahuje :

Zložka	Zloženie (hmotn. %)
Zlúčenina podľa príkladu 3	0,20
Benzalkóniumchlorid	0,02
Timerosal	0,002
D-sorbitol	5,00

Glycín	0,35
Aromatické látky	0,075
Prečistená voda	potrebné množstvo
Celkom	100,00

Hociktorá z iných zlúčenín so štruktúrou podľa vzorca I sa použije v podstate s rovnakými výsledkami.

Pacient, ktorý utrpel chemické popálenie, aplikuje prípravok pri každej zmene oblečenia (b.i.d.). Zjazvenie je podstatne znížené.

Príklad E

Podľa predloženého vynálezu sa vytvorí inhalačný aerosolový prípravok, ktorý obsahuje :

Zložka	Zloženie (hmotn.%)
Zlúčenina podľa príkladu 2	5,0
Alkohol	33,0
Askorbová kyselina	0,1
Mentol	0,1
Sacharín sodný	0,2
Pohonná zložka (F12, F114)	potrebné množstvo
Celkom	100,0

Hociktorá z iných zlúčenín so štruktúrou podľa vzorca I sa použije v podstate s podobnými výsledkami.

Pacient, ktorý trpí na astmu, rozprašuje prípravok striekačkou do úst pri inhalácii 0,01 ml. Symptómy astmy sa zmenšia.

Príklad F

Podľa predloženého vynálezu sa vytvorí oftalmologický prípravok na miestne použitie, ktorý obsahuje :

Zložka	Zloženie (hmotn.%)
Zlúčenina podľa príkladu 5	0,10
Benzalkóniumchlorid	0,01
EDTA	0,05
Hydroxyetylcelulóza (NATROSOL M™)	0,50
Hydrogénsiričitan sodný	0,10
Chlorid sodný (0,9 %)	potrebné množstvo
Celkom	100,0

Hociktorá z iných zlúčenín, so štruktúrou podľa vzorca I sa použije v podstate s podobnými výsledkami.

Muž s hmotnosťou 90 kg (198 libier), ktorý trpí vredovatením rohovky, je liečený spôsobom podľa toho vynálezu. Konkrétne sa mu 2 mesiace dvakrát denne podáva do zasiahnutého oka fyziologický roztok obsahujúci 10 mg zlúčeniny podľa príkladu 5.

Príklad G

Vytvorí sa prípravok na parenterálne podanie, ktorý obsahuje :

Zložka	Množstvo
Zlúčenina podľa príkladu 4	100 mg/ml nosiča

Nosič :

Pufor citrátu sodného s (hmotn.% z nosiča):

lecitín	0,48%
karboxymetylcelulóza	0,53%
polyvinylpyrolidón	0,50%
metylparabén	0,11%
propylparabén	0,11%

Vyššie uvedené súčasti sa miešajú za vytvorenia suspenzie. Ľudskému subjektu s premetastatickým nádorom sa podáva približne 2,0 ml suspenzie injekčnou cestou. Injekčné miesto je vedľa nádoru. Toto dávkovanie sa opakuje dvakrát denne počas približne 30 dní. Po 30 dňoch symptómy ochorenia ustupujú a dávkovanie sa znižuje na udržanie pacienta v dobrom stave.

Iné zlúčeniny so štruktúrou podľa vzorca I sa použijú v podstate s rovnakými výsledkami.

Príklad H

Prípraví sa prípravok ústnej vody.

Zložka	Hmotn. %
Zlúčenina z príkladu 1	3,00
Alkohol SDA 40	8,00
Príchut'	0,08
Emulgátor	0,08
Fluorid sodný	0,05
Glycerín	10,00
Sladidlo	0,02
Benzoová kyselina	0,05
Hydroxid sodný	0,20
Farbivo	0,04
Voda	zvyšok do 100 %

Pacient s ochorením ďasien používa 1 ml ústnej vody trikrát denne ako prevenciu ďalšej ústnej degenerácie.

Iné zlúčeniny so štruktúrou podľa vzorca I sa použijú v podstate s podobnými výsledkami.

Príklad I

Prípraví sa zloženie pastilky

Zložka	Hmotn. %
--------	----------

Zlúčenina podľa príkladu 3	0,01
Sorbitol	17,50
Manitol	17,50
Škrob	13,60
Sladidlo	1,20
Príchuč	11,70
Farbivo	0,10
Kukurličný sirup	zvyšok do 100 %

Pacient používa pastilku na prevenciu uvoľnenia implantátu v hornej čelusti. Iné zlúčeniny so štruktúrou podľa vzorca I sa použijú v podstate s podobnými výsledkami.

Príklad J

Zloženie žuvačky

Zložka	Hmotn. %
Zlúčenina z príkladu I	0,03
Kryštály sorbitolu	38,44
Paloja T gumová báza *	20,00
Sorbitol (70% vodný roztok)	22,00
Manitol	10,00
Glycerín	7,56
Príchuč	1,00

Pacient žuje žuvačku ako prevenciu uvoľňovania umelého chrupu.

Iné zlúčeniny so štruktúrou podľa vzorca I sa použijú v podstate s podobnými výsledkami.

Príklad K

Zložka	Hmotn. %
Voda USP	54,656
Metylparabén	0,05
Propylarabén	0,01

Xantánová guma	0,12
Guarová guma	0,09
Uhličitan vápenatý	12,38
Protipenivá zložka	1,27
Sacharóza	15,0
Sorbitol	11,0
Glycerín	5,0
Benzylalkohol	0,2
Citrónová kyselina	0,15
Chladidlo	0,00888
Príchut'	0,0645
Farbivo	0,0014

Príklad 1 sa pripraví najskôr zmiešaním 80 kg glycerínu a celého benzylalkoholu a zahriatím na 65 °C, potom pomalým pridaním a vzájomným zmiešaním metylparabénu, propylparabénu, vody, xantánovej gumy a guarovej gumy. Tieto súčasti sa miešajú 12 minút v Silversonovom priamom mixéri. Potom sa pomaly pridávajú nasledujúce súčasti v poradí : zostávajúci glycerín, sorbitol, protipenivé činidlo C, uhličitan vápenatý, citrónová kyselina a sacharóza. Oddelene sa skombinujú príchute a tie sa potom pomaly pridávajú k ostatným súčastiam. Mixuje sa 40 minút.

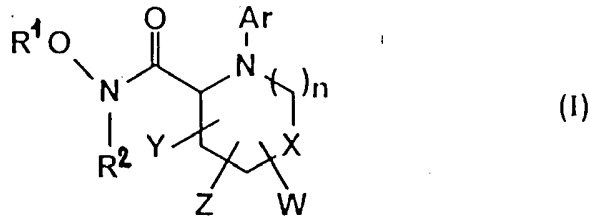
Pacient používa prípravok na prevenciu vzniku zápalu hrubého čreva.

Všetky tu popísané odkazy sú zahrnuté v referenciách.

Aj keď boli popísané konkrétne vytvorenia predmetného vynálezu, skúseným v odbore bude zrejmé, že môžu byť urobené rôzne zmeny a modifikácie predmetného vynálezu, bez odklonu od ducha a rámca vynálezu. V pripojených nárokoch je zamýšľané pokryť všetky takéto modifikácie, ktoré sú v rámci tohoto vynálezu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I,



vyznačujúca sa tým, že

R^1 je H,

R^2 je vodík, alkylová skupina alebo acylová skupina,

Ar je skupina COR^3 alebo SO_2R^4 a

R^3 je alkoxy skupina, aryloxy skupina, heterocyklická aryloxy skupina, alkylová skupina, arylová skupina, jednoväzbový zvyšok aromatického heterocyklu, alkylová skupina s heteroatómom, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina a alkylarylaminoskupina,

R^4 je alkylová skupina, alkylová skupina s heteroatómom, arylová skupina alebo jednoväzbový zvyšok aromatického heterocyklu, substituovaný alebo nesubstituovaný,

X je O, S, SO, SO_2 alebo NR^5 , kde R^5 sa nezávisle vyberie z vodíka, alkylovej skupiny, alkylovej skupiny s heteroatómom, jednoväzbového zostatku aromatického heterocyklu, arylovej skupiny, SO_2R^6 , COR^7 , CSR^8 , $PO(R^9)_2$ alebo výhodne tvorí kruh s W alebo Y a

R^6 je alkylová skupina, arylová skupina, jednoväzbový zvyšok aromatického heterocyklu, alkylová skupina s heteroatómom, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, arylaminoskupina, diarylaminoskupina a alkylarylaminoskupina,

R^7 je vodík, alkoxy skupina, aryloxy skupina, heterocyklická aryloxy skupina, alkylová skupina, arylová skupina, jednoväzbový zvyšok aromatického heterocyklu, alkylová skupina s heteroatómom, aminoskupina, alkylaminoskupina,

dialkylaminoskupina, arylaminoskupina a
 alkylarylaminoskupina,
 R^8 je alkylová skupina, arylová skupina, jednoväzbový zvyšok
 aromatického heterocyklu, alkylová skupina s heteroatómom,
 aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina,
 arylaminoskupina, diarylaminoskupina a
 alkylarylaminoskupina,
 R^9 je alkylová skupina, arylová skupina, jednoväzbový zvyšok
 aromatického heterocyklu, alkylová skupina s heteroatómom,
 W je vodík alebo jedna alebo viacej nižších alkylových
 skupín alebo alkylénový mostík, arylénový mostík alebo
 heterocyklický arylénový mostík medzi dvoma susediacimi
 alebo nesusediacimi uhlíkmi, tvoriac tak kondenzovaný kruh,
 Y je nezávisle jeden alebo viacej vodíkov, hydroxyskupina,
 SR^{10} , SOR^4 , SO_2R^4 , alkoxyskupina, aminoskupina, kde
 aminoskupina má vzorec NR^{11} , R^{12} , kde R^{12} sa nezávisle vyberú
 z vodíka, alkylovej skupiny, alkylovej skupiny
 s heteroatómom, jednoväzbového zostatku aromatického
 heterocyklu, arylovej skupiny, SO_2R^6 , COR^7 , CSR^8 , $PO(R^9)_2$ a
 R^{10} je vodík, alkylová skupina, jednoväzbový zvyšok
 aromatického heterocyklu,
 Z je nula alebo je to spiroskupina alebo oxoskupina
 substituovaná na heterocyklickom kruhu,
 n je 1 až 4, pričom táto štruktúra taktiež zahŕňa
 izomér, diastereoizomér alebo enantiomér vzorca (I) alebo
 ich farmaceuticky prijateľnú soľ alebo biohydrolyzovateľný
 amid, ester alebo imid.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým**, že X je O, S, SO , SO_2 , alebo NR^5 , kde R^5 sa nezávisle vyberie z vodíka, alkylovej skupiny, alkylovej skupiny s heteroatómom, jednoväzbového zostatku aromatického heterocyklu, arylovej skupiny, SO_2R^7 , COR^8 , CSR^9 .
3. Zlúčenina podľa predchádzajúcich nárokov 1 a 2, **vyznačujúca sa tým**, že Ar je SO_2R^4 a R^4 je alkylová skupina, alkylová

skupina s heteroatómom, aryllová skupina alebo jedno viazaný zvyšok aromatického heterocyklu, substituovaný alebo nesubstituovaný.

4. Zlúčenina podľa hociktorého z predchádzajúcich nárokov 1 až 3, *vyznačujúca sa tým*, že Ar je fenylová skupina alebo substituovaná fenylová skupina.
5. Zlúčenina podľa hociktorého z predchádzajúcich nárokov 1 až 4, *vyznačujúca sa tým*, že Ar je substituovaná fenylová skupina, ktorá je substituovaná hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, nitroskupinou alebo halogénom.
6. Zlúčenina podľa hociktorého z predchádzajúcich nárokov 1 až 5, *vyznačujúca sa tým*, že W je jeden alebo viacej vodíkov alebo C₁ až C₄ alkylová skupina.
7. Zlúčenina podľa hociktorého z predchádzajúcich nárokov 1 až 6, *vyznačujúca sa tým*, že Z je oxoskupina substituovaná na heterocyklickom kruhu.
8. Použitie zlúčeniny podľa hociktorého z predchádzajúcich nárokov 1 až 7 na prípravu farmaceutického prípravku.
9. Spôsob prevencie alebo liečenia choroby spojenej s nežiadúcou metaloproteinázovou aktivitou u cicavca, pričom spôsob zahrňuje podanie bezpečného a účinného množstva zlúčeniny vzorca I podľa nároku 1 uvedenému subjektu.
10. Spôsob liečenia svalovo-kostrovej choroby alebo kachexie, zahrňujúci podanie bezpečného a účinného množstva metaloproteinázového inhibítora podľa hociktorého z predchádzajúcich nárokov cicavcovi, ktorý takéto liečenie potrebuje.