

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

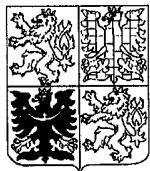
1999 -2676

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 311/29 A 61 P 35/00
C 07 C 311/20 A 61 P 19/02
C 07 D 409/04 A 61 P 31/18
C 07 D 205/04
C 07 D 211/66
A 61 K 31/18
A 61 K 31/44
A 61 K 31/445

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12.01.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **03.02.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/036857**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.09.2000**
(Věstník č. 9/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/IB98/00023**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/33768**

(71) Přihlašovatel:

PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;

(72) Původce:

Robinson Ralph Pelton Jr., Gales Ferry, CT, US;
McClure Kim Francis, Mystic, CT, US;

(74) Zástupce:

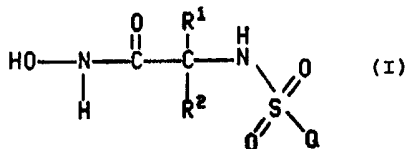
Hořejš Milan JUDr. Ing., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Deriváty arylsulfonylaminohydroxamové
kyseliny, farmaceutický prostředek, způsob
inhibice matričních metalloproteinas nebo
produkce faktoru nekrosy nádorů a způsob léčení**

(57) Anotace:

Deriváty arylsulfonylaminohydroxamové kyseliny obecného vzorce I jsou inhibitory matričních metalloproteinas nebo produkce faktoru nekrosy nádorů a jsou užitečné při léčbě stavů, zvolených ze souboru zahrnujícího arthritid, rakovinu, ulcerace tkání, restenozu, periodontální chorobu, epidermolysis bullosa, scleritid a jiné choroby charakterizované aktivitou matriční metalloproteinasy, jakož i AIDS, sepsi, septický šok a jiné choroby zahrnující produkci TNF. Kromě toho, těchto sloučenin možno používat při kombináční terapii spolu se standardními nesteroidními protizánětlivými léčivými (NSAID) a analgetiky pro léčbu arthritid a dále v kombinaci s cytotoxickými léčivými, jako je adriamycin, daunomycin, cis-platina, etoposid, taxol, taxoter a alkaloidy, jako je vinkristin, při léčbě rakoviny.



~~01-1706-99-Ho~~

Deriváty arylsulfonylaminohydroxamové kyseliny, farmaceutický prostředek, způsob inhibice matričních metalloproteinas nebo produkce faktoru nekrosy nádorů a způsob léčení

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů arylsulfonylaminohydroxamové kyseliny, které jsou inhibitory matričních metalloproteinas nebo produkce faktoru nekrosy nádorů (dále "TNF"), a jako takové jsou užitečné při léčbě stavu zvoleného ze souboru zahrnujícího arthritid, rakovinu, ulcerace tkání, restenozu, periodontální chorobu, epidermolysis bullosa, scleritid a jiné choroby charakterizované aktivitou matriční metalloproteinasy, jakož i AIDS, sepsi, septický šok a jiné choroby zahrnující produkci TNF. Kromě toho je sloučenin podle vynálezu možno používat při kombináční terapii spolu se standardními nesteroidními protizánětlivými léčivými (NSAID) a analgetiky pro léčbu arthritid a dále v kombinaci s cytotoxickými léčivými, jako je adriamycin, daunomycin, cis-platina, etoposid, taxol, taxoter a alkaloidy, jako je vinkristin, při léčbě rakoviny.

Vynález se také týká způsobu použití těchto sloučenin při léčbě výše uvedených chorob u savců, zejména lidí a farmaceutických prostředků na bázi těchto sloučenin.

Dosavadní stav techniky

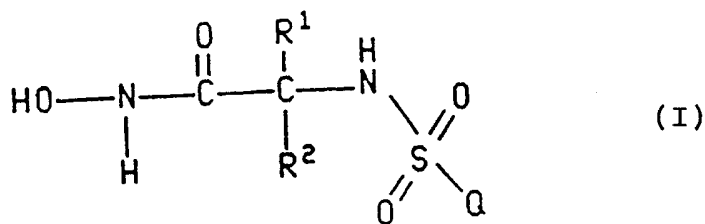
Existuje řada enzymů, které způsobují rozklad strukturních proteinů a které jsou strukturně příbuzné metalloproteinas. Metalloproteinasy degradující matrici, jako je želatinasa, stromelysin a kolagenasa, se podílejí na degradaci tkáňové matrice (například na zhroucení kolagenu)

a jsou uváděny do souvislosti s mnoha patologickými stavy, které zahrnují abnormální metabolismus pojivové tkáně a základní membránové matrice, jako je arthritida (například osteoarthritis a rheumatoidní arthritida), ulcerace tkáně (například korneální, epidermální a gastrická ulcerace), abnormální hojení ran, periodontální choroba, choroba kostí (například Pagetova choroba a osteoporosa), metastázy nebo invaze nádorů, jakož i infekce HIV (J. Leuk. Biol. 52(2): 244 až 248, 1992).

O faktoru nekrosy nádorů je známo, že se podílí na mnoha infekčních a autoimunitních chorobách (W. Fiers, FEBS Letters, 1991, 285, 199). Kromě se ukázalo, že TNF je prvotním mediátorem zánětlivé odpovědi pozorované při sepsi a septickém šoku (C. E. Spooner et al., Clinical Immunology and Immunopathology, 1992 62 S11).

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou deriváty arylsulfonylaminohydroxamové kyseliny obecného vzorce I

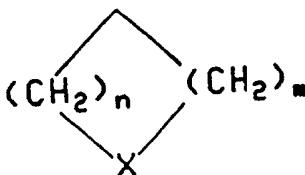


kde

R¹ a R² představuje každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, trifluormethylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkyl(difluormethylen)skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkyl(difluor-

methylenalkyl)skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, arylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylalkylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, nebo

R^1 a R^2 , brány dohromady, mohou tvořit cykloalkylový kruh se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylový kruh se 3 až 6 atomy uhlíku anelovaný k benzoskupině nebo skupinu obecného vzorce

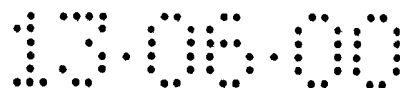


kde

n a m představuje každý nezávisle číslo 1 nebo 2; a

X představuje skupinu CF_2 , síru, kyslík nebo skupinu NR^3 , kde R^3 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, arylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylalkylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylsulfonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylsulfonylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku nebo acylskupinu; a

Q představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, aryloxy-



arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, arylarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, arylarylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, aryl-oxyheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroarylskupinu s 2 až 9 atomy uhlíku, heteroarylheteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v každé z heteroarylových částí, heteroarylarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkoxyarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, arylalkoxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, arylalkoxyalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové, 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroaryloxyarylskupinu s 2 až 9 atomy v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylheteroarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, alkoxyheteroarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, arylalkoxyheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové, 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroaryloxyheteroarylskupinu s 2 až 9 atomy uhlíku v každé z heteroarylových částí, aryloxyalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku

v alkylové části, heteroaryloxyalkylskupinu s 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylaryloxyarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové a 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, alkylheteroaryloxyarylskupinu s 1 až 6 v alkylové, 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylaryloxyheteroarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové, 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, alkoxyaryloxyarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, alkoxyheteroaryloxyarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové, 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části nebo alkoxyaryloxyheteroarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové, 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, přičemž každá z arylskupin je popřípadě substituována fluorem, chlorem, bromem, alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo perfluoralkylskupinou s 1 až 3 atomy uhlíku;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Pod pojmem "alkyl", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí, pokud není uvedeno jinak, nasycené jedno-
vazné uhlovodíkové zbytky s řetězcem přímým, rozvětveným
nebo cyklickým nebo jejich kombinace.

Pod pojmem "alkoxy", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí skupiny vzorce O-alkyl, kde alkyl má shora uvedený význam.

Pod pojmem "aryl", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí, pokud není uvedeno jinak, organické zbytky odvozené od aromatických uhlovodíků odstraněním jednoho atomu vodíku. Jako příklady arylskupin je možno uvést fenylskupinu nebo naftylskupinu, popřípadě substituovanou jedním až třemi substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru, chloru, trifluormethylskupiny, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aryloxyskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, trifluormethoxyskupiny, difluormethoxyskupiny a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku.

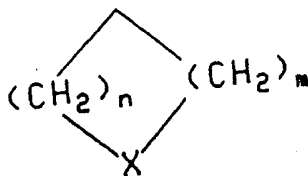
Pod pojmem "heteroaryl", jak se ho používá v tomto textu, pokud není uvedeno jinak, se rozumí organické zbytky odvozené od aromatických heterocyklických sloučenin odstraněním jednoho atomu vodíku. Jako příklady heteroarylskupin je možno uvést pyridyl-, furyl-, pyroyl-, thienyl-, isothiazolyl-, imidazolyl-, benzimidazolyl-, tetrazolyl-, pyrazinyl-, pyrimidinyl-, chinolyl-, isochinolyl-, benzofuryl-, isobenzofuryl-, benzothienyl-, pyrazolyl-, indolyl-, isoindolyl-, purinyl-, karbazolyl-, isoxazolyl-, thiazolyl-, oxazolyl-, benzthiazolyl- nebo benzoxazolylskupinu, z nichž každá je popřípadě substituována 1 až 2 substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru, chloru, trifluormethylskupiny, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aryloxyskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, trifluormethoxyskupiny, difluormethoxyskupiny a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku.

Pod pojmem "acyl", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí, pokud není uvedeno jinak, zbytky obecného vzorce RCO, kde R představuje alkylskupinu, alkoxy skupinu, arylskupinu, arylalkylskupinu nebo arylalkyloxyskupinu, přičemž "alkyl" a "aryl" má význam uvedený výše.

Pod pojmem "acyloxy" se rozumí O-acylskupina, přičemž "acyl" má výše uvedený význam.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou obsahovat centra chiralit, a proto se mohou vyskytovat v různých enantiomerních formách. Do rozsahu tohoto vynálezu spadají všechny optické isomery a stereoisomery sloučenin obecného vzorce I a jejich směsi.

Přednost se dává sloučeninám obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 , brány dohromady, tvoří cykloalkylový kruh se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylový kruh se 3 až 6 atomy uhlíku anelovaný k benzoskupině nebo skupinu obecného vzorce



kde m a n představuje každý nezávisle číslo 1 nebo 2; X představuje skupinu CF_2 , síru, kyslík nebo skupinu NR^3 , kde R^3 představuje představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, arylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylalkylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylsulfonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylsulfonylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku nebo acylskupinu.

Dalšími přednostními sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 , brány dohromady, tvoří cykloalkylový kruh se 3 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylový kruh se 3 až 6 atomy uhlíku anelovaný k benzoskupině.

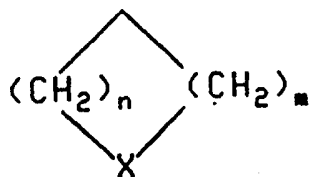
Dalšími přednostními sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde Q představuje arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, arylarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v kaž-

dé z arylových částí, aryloxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, aryloxyheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, heteroarylheteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v každé z heteroarylových částí, arylheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroarylarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části nebo heteroaryloxyarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části.

Dalšími přednostními sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde Q představuje aryloxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí.

Dále se dává přednost sloučeninám obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 představuje každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Větší přednost se dává sloučeninám obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 , brány dohromady, tvoří cykloalkylový kruh se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylový kruh se 3 až 6 atomy uhlíku anelovaný k benzoskupině nebo skupinu obecného vzorce



kde m a n představuje každý nezávisle číslo 1 nebo 2; X představuje skupinu CF_2 , síru, kyslík nebo skupinu NR^3 , kde R^3 představuje představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, arylalkylskupinu se 6 až 10

atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylalkylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylsulfonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylsulfonylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku nebo acylskupinu; a Q představuje arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, arylarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, aryloxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, aryloxyheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, heteroarylheteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v každé z heteroarylových částí, arylheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroarylarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části nebo heteroaryloxyarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části.

Větší přednost se dává sloučeninám obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 , brány dohromady, tvoří cykloalkylový kruh se 3 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylový kruh se 3 až 6 atomy uhlíku anelovaný k benzoskupině; a Q představuje arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, arylarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, aryloxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, aryloxyheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, heteroarylheteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v každé z heteroarylových částí, arylheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroarylarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části nebo heteroaryloxyarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části.

Větší přednost se dává sloučeninám obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 představují každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a Q představuje arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, arylarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, aryloxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, aryloxyheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, heteroarylheteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v každé z heteroarylových částí, arylheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroarylarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části nebo heteroaryloxyarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části.

Větší přednost se dává sloučeninám obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 představují každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a Q představuje aryloxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí.

Jako konkrétní přednostní sloučeniny obecného vzorce I je možno uvést:

hydroxyamid 3-[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylamino]azetid-
din-3-karboxylové kyseliny;

hydroxyamid 4-[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylamino]pipe-
ridin-4-karboxylové kyseliny;

hydroxyamid 1-[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylamino]cyklo-
propan-1-karboxylové kyseliny;

hydroxyamid 1-[4-(4-chlorfenoxy)benzensulfonylamino]cyklo-
propan-1-karboxylové kyseliny;

hydroxyamid 1-[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylamino]cyklobutan-1-karboxylové kyseliny;

hydroxyamid 1-[4-(4-chlorfenoxy)benzensulfonylamino]cyklobutan-1-karboxylové kyseliny;

hydroxyamid 1-[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylamino]cyklopentan-1-karboxylové kyseliny;

hydroxyamid 1-[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylamino]cyklohexan-1-karboxylové kyseliny;

2-[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylamino]-N-hydroxy-2-methylpropionamid;

2-[4-(4-chlorfenoxy)benzensulfonylamino]-N-hydroxy-2-methylpropionamid;

N-hydroxy-2-methyl-2-(5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonylamino)propionamid;

hydroxyamid 1-(5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonylamino)cyklopentan-1-karboxylové kyseliny;

hydroxyamid 1-(4'-fluorbifenyl-4-sulfonylamino)cyklopropan-1-karboxylové kyseliny;

hydroxyamid 1-(4'-fluorbifenyl-4-sulfonylamino)cyklobutan-1-karboxylové kyseliny;

hydroxyamid 1-(4'-fluorbifenyl-4-sulfonylamino)cyklopentan-1-karboxylové kyseliny;

hydroxyamid 2-(4-methoxybenzensulfonylamino)indan-2-karboxylové kyseliny; a

hydroxyamid 2-[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylamino]indan-2-karboxylové kyseliny.

Předmětem vynálezu je dále také farmaceutický prostředek a) pro léčení stavu zvoleného ze souboru sestávajícího z arthritidy, rakoviny, ve formě synergické kombinace s cytotoxickými protirakovinovými činidly, ulcerace tkání, degenerace makuly, restenozy, periodonální choroby, epidermolysis bullosa, scleritidy, v kombinaci se standardními nesteroidními protizánětlivými léčivými a analgetiky, a jiných chorob charakterizovaných aktivitou matriční metalloproteinasy, jakož i AIDS, sepse, septického šoku a jiných chorob zahrnujících produkci faktoru nekrosy nádorů (TNF) nebo b) pro inhibici matričních metalloproteinasy nebo produkce faktoru nekrosy nádorů (TNF) u savců, včetně člověka, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství, které je účinné pro takové léčení nebo inhibici a farmaceuticky vhodný nosič.

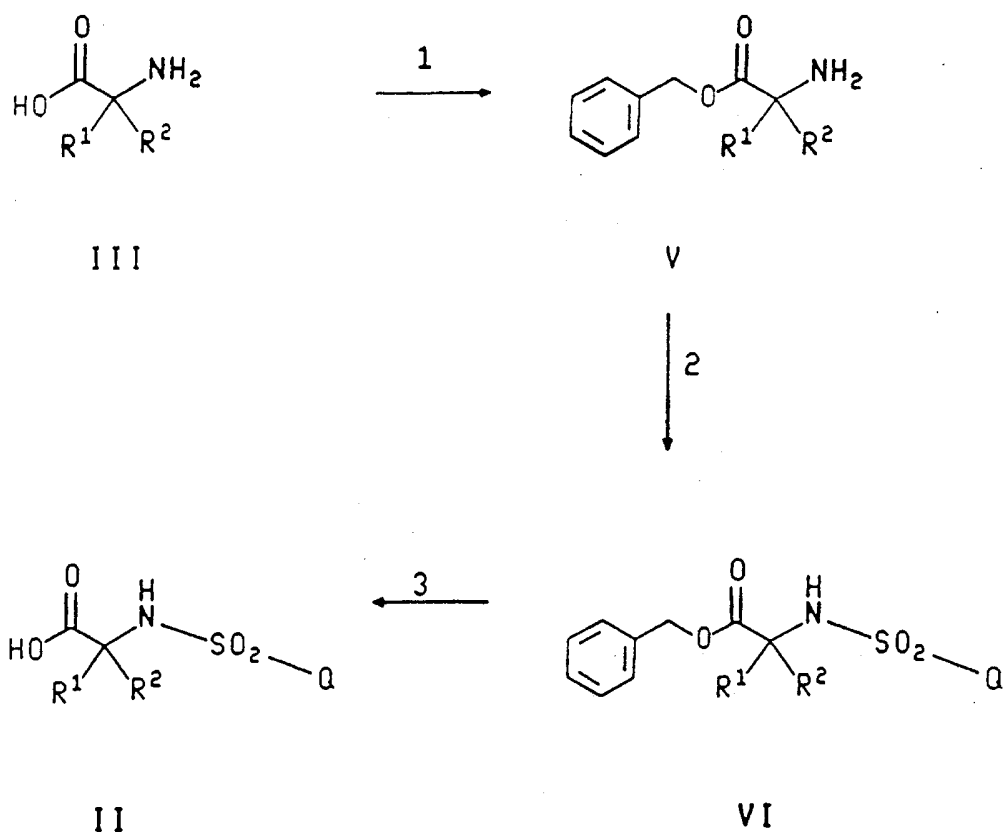
Předmětem vynálezu je dále také způsob inhibice (a) matričních metalloproteinasy nebo (b) produkce faktoru nekrosy nádorů (TNF) u savců, včetně člověka, při němž se takovému savci podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli.

Dále je předmětem vynálezu způsob léčby stavů zvolených ze souboru sestávajícího z arthritidy, rakoviny, ulcerace tkání, degenerace makuly, restenozy, periodonální choroby, epidermolysis bullosa, scleritidy, přičemž sloučenina obecného vzorce I může být použita v kombinaci se standardními nesteroidními protizánětlivými léčivými a analgetiky nebo v kombinaci s cytotoxickými protirakovinovými činidly, a jiných chorob charakterizovaných aktivitou matriční metalloproteinasy, jakož i AIDS, sepse, septického

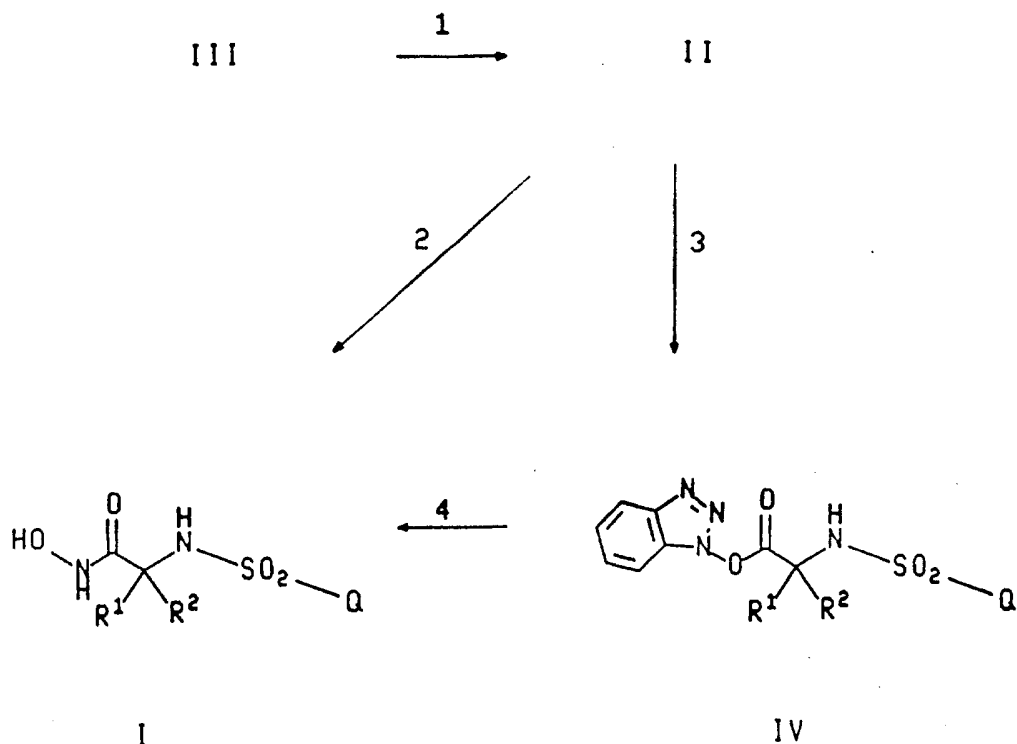
šoku a jiných chorob zahrnujících produkci faktoru nekrosy nádorů (TNF), u savců, včetně člověka, při němž se takovému savci podává sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodná sůl v množství účinném pro léčbu takového stavu.

Výroba sloučenin podle vynálezu je ilustrována v následujících reakčních schématech. Pokud není uvedeno jinak, mají symboly R¹, R² a Q v těchto reakčních schématech a připojené diskusi výše uvedený význam.

P r e p a r a t i v n í s c h e m a A



S c h e m a 1



Při reakci 1 podle preparativního schematu A se aminokyselina obecného vzorce III nechá reagovat s benzylalkoholem a kyselinou obecného vzorce HX, kde X přednostně představuje 4-toluensulfonátovou skupinu, v inertním rozpouštědle, jako benzenu nebo toluenu (toluenu přednostně) za vzniku odpovídající benzylester-soli s kyselinou. Tato ester-sůl odpovídá obecnému vzorce V. Reakce se obvykle provádí po dobu asi 1 hodiny až asi 24 hodin při teplotě varu použitého rozpouštědla. Voda vzniklá v průběhu reakce se obvykle shromažďuje v Dean-Starkově odlučovači.

Při reakci 2 podle preparativního schematu A se sloučenina obecného vzorce V převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce VI tak, že se sloučenina obecného vzorce V nechá reagovat s reaktivním funkčním derivátem sulfonové kyseliny (QSO_2OH), jako sulfonylchloridem (QSO_2Cl), za přítomnosti báze, jako hydroxidu sodného nebo triethyl-

aminu, v rozpouštědle, jako methylenchloridu, tetrahydrofuranu, dioxanu, vodě nebo acetonitrilu, přednostně ve směsi dioxanu a vody. Reakční směs se míchá při teplotě od asi 0 do asi 50°C, přednostně při teplotě místnosti, po dobu asi 10 minut až asi 2 dnů, přednostně po dobu asi 60 minut.

Při reakci 3 podle preparativního schematu A se meziprodukt obecného vzorce VI hydrogenolyzuje za vzniku meziproduktu obecného vzorce II. Tato reakce se provádí při v rozpouštědle, jako ethanolu, pod atmosférou vodíku (přednostně za tlaku 0,3 MPa) za přítomnosti katalyzátoru, jako 10% palladia na aktivním uhlí. Reakční směs se obvykle míchá při teplotě místnosti po dobu asi 30 minut až asi 24 hodin, přednostně po dobu asi 1,5 hodiny.

Při reakci 1 podle schematu 1 se aminokyselinová sloučenina obecného vzorce III převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce II tak, že se sloučenina obecného vzorce III nechá reagovat s reaktivním funkčním derivátem kyseliny sulfonové obecného vzorce QSO_2OH , kde Q má výše uvedený význam, jako sulfonylchloridem (QSO_2Cl), za přítomnosti báze, jako hydroxidu sodného nebo triethylaminu, v polárním rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu, dioxanu, vodě nebo acetonitrilu, přednostně ve směsi dioxanu a vody. Reakční směs se míchá při teplotě od asi 0 do asi 50°C, přednostně při teplotě místnosti, po dobu asi 10 minut až asi 2 dnů, přednostně po dobu asi 60 minut.

Při reakci 2 podle schematu 1 se karboxylová kyselina obecného vzorce II převede na sloučeninu hydroxamové kyseliny obecného vzorce I tak, že se sloučenina obecného vzorce II nechá reagovat s 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidem a 1-hydroxybenztriazolem v polárním rozpouštědle, jako N,N-dimethylformamidu a po asi 15 minutách až asi 1 hodině, přednostně po asi 30 minutách se k reakční

směsi přidá hydroxylamin. Hydroxylamin se přednostně generuje in situ ze své solné formy, jako hydrochloridu hydroxylaminu, za přítomnosti báze, jako je triethylamin. Alternativně se může namísto hydroxylaminu nebo soli hydroxylaminu použít chráněného derivátu hydroxylaminu nebo jeho solné formy, v němž je hydroxylová skupina chráněna vytvořením terc.butyl-, benzyl-, allyl- nebo 2-trimethylsilylethyletheru. Odštěpení chránicí skupiny hydroxyskupiny se provádí hydrogenolýzou v případě benzylové chránicí skupiny, při níž je přednostním katalyzátorem 5% palladium na síranu barnatém, nebo - v případě terc.butylové chránicí skupiny - působením silné kyseliny, jako je kyselina trifluoroctová. Allylovou chránicí skupinu je možno odstranit působením tributylstannihydridu a kyseliny octové za přítomnosti chloridu bis(trifenylfosfin)palladnaného, jako katalyzátoru. 2-Trimethylsilylethylether se může štěpit reakcí se silnou kyselinou, jako je kyselina trifluoroctová nebo se zdrojem fluoridu, jako s etherátem fluoridu boritého. Reakce sloučeniny obecného vzorce II s hydroxylaminem nebo solí hydroxylaminu nebo chráněným derivátem hydroxylaminu nebo solí chráněného derivátu hydroxylaminu je rovněž možno provádět za přítomnosti (benztriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)-fosfoniumhexafluorfosfátu a báze, jako triethylaminu, v inertním rozpouštědle, jako methylenchloridu. Reakční směs se míchá při teplotě od asi 0 do asi 50°C, přednostně při teplotě místnosti, po dobu asi 1 hodiny až asi 3 dnů, přednostně po dobu asi 1 dne. Sloučenina obecného vzorce II se na sloučeninu obecného vzorce I přednostně převádí tak, že se sloučenina obecného vzorce II nechá reagovat s hydrochloridem O-benzylhydroxylaminu za přítomnosti (benztriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorfosfátu a triethylaminu za použití methylenchloridu, jako rozpouštědla. Následné odstranění chránicí O-benzylové skupiny za vzniku sloučeniny obecného vzorce I se provádí hydrogenolýzou za tlaku vodíku 0,3 MPa při teplotě místnosti za

použití 5% palladia na síranu barnatém, jako katalyzátoru. Přednostním rozpouštědlem je methanol. Reakční doba může být v rozmezí od asi 1 hodiny do asi 5 hodin a přednostně je 3,5 hodiny.

V určitých případech se dává přednost přípravě sloučeniny obecného vzorce I reakcí hydroxylaminu nebo jeho soli nebo chráněného derivátu hydroxylaminu nebo jeho soli, s aktivovaným esterem obecného vzorce IV, jak je to znázorněno v reakci 3 podle schematu 1. Tato reakce se provádí v inertním rozpouštědle, jako N,N-dimethylformamidu, při teplotě v rozmezí od asi teploty místnosti do asi 80°C, přednostně při asi 50°C, po dobu asi 1 hodiny až asi 2 dnů. Pokud se použije chráněného derivátu hydroxylaminu nebo soli chráněného derivátu hydroxylaminu, chránicí skupina se odstraňuje výše popsáním způsobem. Aktivovaný ester obecného vzorce IV se získá tak, že se sloučenina obecného vzorce II nechá reagovat s (benztriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)-fosfoniumhexafluorfosfátem a bází, jako triethylaminem, v inertním rozpouštědle, jako methylenchloridu (reakce 4 podle schematu 1). Reakční směs se míchá při teplotě od asi 0 do asi 50°C, přednostně při teplotě místnosti, po dobu asi 1 hodiny až asi 3 dnů, přednostně po dobu 1 dne.

Farmaceuticky vhodné soli kyselých sloučenin podle vynálezu jsou soli utvořené s bázemi, tj. soli s kationty, jako jsou kationty alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako je sodík, lithium, draslík, vápník, hořčík, dále též soli amonia, jako amoniové, trimethylamoniové, diethylamoniové a tris(hydroxymethyl)methylamoniové soli.

Pokud je součástí struktury sloučenin podle vynálezu také bázecká skupina, jako například pyridylskupina, jsou také možné adiční soli s kyselinami, jako s minerálními kyselinami, organickými karboxylovými kyselinami a orga-

nickými sulfonovými kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou, methansulfonovou a maleinovou.

Schopnost sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky vhodných solí (tyto látky jsou v tomto popisu souhrnně označovány názvem "sloučeniny podle vynálezu") inhibovat matriční metalloproteinasy nebo produkci faktoru nekrosy nádorů (TNF), a tedy účinnost sloučenin podle vynálezu při léčbě chorob, které jsou charakteristické uplatňováním matriční metalloproteinasy nebo produkcí faktoru nekrosy nádorů, je demonstrována v následujících in vitro zkušebních postupech.

Biologické zkoušky

Inhibice humánní kolagenasy (MMP-1)

Lidská rekombinantní kolagenasa se aktivuje tryptinem při poměru 10 μg trypsinu na 100 μg kolagenasy. Trypsin a kolagenasa se inkubují při teplotě místnosti po dobu 10 minut a potom se k inkubační směsi přidá pětinašobný nadbytek (50 $\mu\text{g}/10 \mu\text{g}$ trypsinu) sojového inhibitoru trypsinu.

Za použití dimethylsulfoxidu se vyrobí zásobní roztoky inhibitorů o 10mM koncentraci a potom se provede jejich ředění podle následujícího schématu:

10mM \rightarrow 120 μM \rightarrow 12 μM \rightarrow 1,2 μM \rightarrow 0,12 μM

Vždy 25 μl roztoku o každé koncentraci se potom přidá (3 replikace) do příslušných jamek 96-jamkové misky microfluor. Konečná koncentrace inhibitoru po přidání enzymu a substrátu je snížena v poměru 1 : 4. V jamkách D1 až D6

jsou umístěny pozitivní kontrolní vzorky (enzym, ale žádný inhibitor) a v jamkách D7 až D12 jsou umístěny slepé pokusy (žádný enzym, žádný inhibitor).

Kolagenasa se zředí na koncentraci 400 ng/ml a do příslušných jamek misky microfluor se přidá vždy 25 μ l zředěného přípravku. Konečná koncentrace kolagenasy při této zkoušce je 100 ng/ml.

Substrát (DNP-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH₂) se vyrobí jako 5mM zásobní roztok v dimethylsulfoxidu a potom zředí zkouškovým puforem na 20 μ M koncentraci. Zkouška se zahájí přidávkem 50 μ l substrátu do jamky misky microfluor, čímž se dosáhne 10 μ M koncové koncentrace.

V čase 0 a potom ve 20-minutových intervalech se odečítají hodnoty fluorescence (excitace 360 nm a emise 460 nm). Zkouška se provádí při teplotě místnosti, přičemž její obvyklé trvání je 3 hodiny.

Jak pro slepé pokusy, tak pro pokusy zahrnující vzorky s kolagenasou se potom vynese do grafu závislost fluorescence na čase (data z třech replikací se zprůměrují). Pro stanovení hodnot IC₅₀ se zvolí časový bod, který poskytuje dobrý signál (slepý pokus) a který se nalézá v lineární části křivky (obvykle okolo asi 120 minut). Hodnoty v čase 0 se používá v případě všech koncentrací všech sloučenin jako referenční hodnoty, která se odečítá od dat v čase 120 minut. Data se vynášejí do grafu jako koncentrace inhibitoru proti procentickému potlačení (podíl fluorescence inhibitoru a fluorescence samotné kolagenasy vynásobený číslem 100). Hodnoty IC₅₀ se určí z koncentrace inhibitoru, která poskytuje signál představující 50% potlačení.

Pokud jsou uvedené hodnoty IC_{50} nižší než $0,03\mu M$, potom se inhibitory zkoušejí v koncentracích $0,3\mu M$, $0,03\mu M$, $0,003\mu M$ a $0,0003\mu M$.

Inhibice želatinasy (MMP-2)

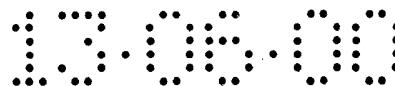
Inhibice aktivity želatinasy se provádí za použití substrátu Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH₂ ($10\mu M$) za stejných podmínek, jaké jsou popsány výše v souvislosti se zkouškou inhibice lidské kolagenasy (MMP-1).

Želatinasa (72 kD) se aktivuje $1mM$ APMA (p-amino-fenylmerkuriacetát) 15 hodin při $4^{\circ}C$ a potom se zředí na koncovou zkouškovou koncentraci 100 ng/ml . Inhibitory se zředí stejným způsobem jako při zkoušce inhibice lidské kolagenasy (MMP-1), takže se dosáhne koncových zkouškových koncentrací $30\mu M$, $3\mu M$, $0,3\mu M$ a $0,03\mu M$. Každá koncentrace se zkouší se třemi replikacemi. Fluorescence (excitace 360 nm , emise 460 nm) se odečítá v čase 0 a potom ve 20-minutových intervalech po dobu 4 hodin.

Hodnoty IC_{50} se stanoví tak, jako při zkoušce inhibice lidské kolagenasy (MMP-1). Pokud se uvádí koncentrace IC_{50} nižší než $0,03\mu M$, zkoušejí se inhibitory při konečné koncentraci $0,3\mu M$, $0,03\mu M$, $0,003\mu M$ a $0,0003\mu M$.

Inhibice aktivity stromelysinu (MMP-3)

Zkouška inhibice aktivity stromelysinu představuje modifikovanou spektrofotometrickou zkoušku, kterou popsali Weingarten a Feder (Weingarten H. a Feder J., Spectrophotometric Assay for Vertebrate Collagenase, Anal. Biochem., 147, 437 až 440 (1985)). Hydrolýza thiopeptolidového substrátu [Ac-Pro-Leu-Gly-SCH[CH₂CH(CH₃)₂]CO-Leu-Gly-OC₂H₅]



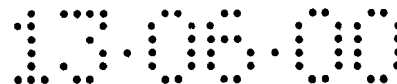
poskytuje merkaptanový fragment, který lze monitorovat za přítomnosti Ellmanova činidla.

Lidský rekombinantní prostromelysin se aktivuje trypsinem při poměru 1 μ l trypsinového zásobního roztoku o koncentraci 10 mg/ml na 26 μ g stromelysinu. Trypsin a stromelysin se inkubují při teplotě 37°C po dobu 15 minut a potom se na inkubační směs působí po dobu 10 minut při 37°C 10 μ l sojového inhibitoru trypsinu o koncentraci 10 mg/ml, za účelem eliminace trypsinové aktivity.

Zkoušky se provádějí v celkovém objemu zkouškového pufru (200mM chlorid sodný, 50mM MES a 10mM chlorid vápenatý, pH 6,0) 250 μ l v 96-jamkových mikrotitrových miskách. Aktivovaný stromelysin se zředí zkouškovým pufrem na koncentraci 25 μ g/ml. Ellmanovo činidlo (3-karboxy-4-nitrofenyldisulfid) se vyrobí jako 1M zásobní roztok v dimethylformamidu a potom zředí na 5mM koncentraci zkouškovým pufrem. Do každé jamky se takto získaný zředěný roztok přidá v množství 50 μ l, takže koncová koncentrace je 1mM.

Za použití dimethylsulfoxidu se vyrobí zásobní roztoky inhibitorů o 10mM koncentraci a potom se provede jejich sériové ředění zkouškovým pufrem tak, aby se při přídatku 50 μ l příslušného zředěného roztoku do vhodné jamky dosáhlo konečné koncentrace 3 μ M, 0,3 μ M, 0,003 μ M a 0,0003 μ M. Při všech podmínkách se zkoušky provádějí vždy se třemi replikacemi.

Dimethylsulfoxidový zásobní roztok peptidového substrátu o koncentraci 300mM se zkouškovým pufrem zředí na 15mM koncentraci. Zkouška se zahájí přídatkem 50 μ l takto získaného zředěného roztoku do každé jamky (dosažená koncová koncentrace substrátu je tedy 3mM). Jamky se slepými



pokusy obsahují peptidový substrát a Ellmanovo činidlo bez enzymu. Tvorba produktu se monitoruje při 405 nm za použití zařízení Molecular Devices UVmax Plate Reader.

Hodnoty IC_{50} se stanoví stejným způsobem jako při zkoušce inhibice kolagenasy.

Inhibice MMP-13

Lidský rekombinantní MMP-13 se aktivuje 2mM APMA (p-aminofenylmerkuriacetát) po dobu 1,5 hodiny při 37°C a potom se zředí zkouškovým pufrem (50mM Tris, pH 7,5, 200mM chlorid sodný, 5mM chlorid vápenatý, 20 μ M chlorid zinečnatý, 0,02% povrchově aktivní látka Brij) na koncentraci 400 ng/ml. Do každé jamky v 96-jamkové misce microfluor se přidá 25 μ l zředěného enzymu. V jamce se enzym při zkoušce ještě zředí v poměru 1 : 4 přídatkem inhibitoru a substrátu, takže jeho konečná koncentrace při zkoušce je 100 mg/ml.

Vyrobí se dimethylsulfoxidové zásobní roztoky inhibitorů o koncentraci 10mM, které se pak zředí zkouškovým pufrem za použití systému ředění inhibitoru, který je uveden ve zkoušce inhibice lidské kolagenasy (MMP-1). Do jamek misky microfluor se přidá vždy 25 μ l roztoku o každé koncentraci (3 replikace). Konečná koncentrace při zkoušce je 30 μ M, 3 μ M, 0,3 μ M a 0,03 μ M.

Substrát (Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH₂) se zpracuje tak, jako při zkoušce inhibice lidské kolagenasy (MMP-1) a do každé jamky se přidá vždy 50 μ l vzniklého roztoku, čímž se dosáhne koncové zkouškové koncentrace 10 μ M. Fluorescence (excitace 360 nm, emise 450 nm) se odečítá v čase 0 a potom každých 5 minut po dobu 1 hodiny.

Pozitivní kontrolní vzorky obsahují enzym a substrát bez inhibitoru, zatímco slepé vzorky obsahují samotný substrát.

Hodnoty IC_{50} se stanoví stejným způsobem jako při zkoušce inhibice lidské kolagenasy (MMP-1). Pokud jsou uvedené hodnoty IC_{50} nižší než $0,03\mu M$, potom se inhibitory zkoušejí v konečných koncentracích $0,3\mu M$, $0,03\mu M$, $0,003\mu M$ a $0,0003\mu M$.

Inhibice produkce TNF

Schopnost sloučenin podle vynálezu a jejich farmaceuticky vhodných solí inhibovat produkci TNF, a tedy jejich použitelnost pro léčbu chorob, při nichž dochází k produkci TNF, je demonstrována následující zkouškou in vitro.

Z anti-koagulované lidské krve se izolují lidské jednojaderné buňky za použití jednostupňového separačního postupu Ficoll-hypaque. Jednojaderné buňky se třikrát promyjí v Hankově vyváženém solném roztoku (HBSS) s dvojmocnými kationty a resuspendují na hustotu $2 \times 10^6/ml$ v HBSS s obsahem 1 % BSA. Diferenciální počty stanovené za použití analyzátoru Abbott Cell Dyn 3500 ukazují, že v těchto přípravných monocytů tvoří 17 až 24 % celkového počtu buněk.

Do 96-jamkových misek s plochým dnem (Costar) se umístí vždy 180 μl vzniklé suspenze buněk. Přídavkem zkoušené sloučeniny a LPS (koncová koncentrace 100 ng/ml) se objem v každé jamce upraví na hodnotu 200 μl . Zkoušky se za všech podmínek provádějí se třemi replikacemi. Po čtyřhodinové inkubaci při $37^\circ C$ v inkubátoru se zvlhčenou atmosférou obsahující oxid uhličitý se misky vyjmou a provede se centrifugace (10 minut při asi 250 x g). Supernatanty se oddělí a analyzují na TNF- α za použití soupravy R&D ELISA.

Pro podávání savcům, včetně člověka, za účelem inhibice matričních metalloproteinás nebo produkce faktoru nekrosy nádorů (TNF) se může použít různých konvenčních cest, jako například orálního, parenterálního a topického podávání. Obvykle se bude účinná sloučenina podávat orálně nebo parenterálně v dávce v rozmezí od asi 0,1 do asi 25 mg/kg tělesné hmotnost léčebného subjektu za den, přičemž přednostní denní dávka bude ležet přibližně v rozmezí od 0,3 do 5 mg/kg. V závislosti na stavu léčeného subjektu bude nutně docházet k určitým variacím dávkování. Vhodnou dávku pro individuálního pacienta stanoví v každém případě ošetřující lékař.

Sloučeniny podle vynálezu je možno podávat v podobě široké palety různých dávkovacích forem, v nichž budou terapeuticky účinné sloučeniny podle vynálezu přítomny v koncentraci v rozmezí od asi 5,0 do asi 70 % hmotnostních.

Pro orální podávání je možno použít tablet obsahujících různé excipienty, jako je mikrokrystalická celuloza, citrát sodný, uhličitán vápenatý, dikalciumfosfát a glycin spolu s různými rozvolňovadly, jako je škrob (přednostně kukuričný, bramborový nebo tapiokový škrob), kyselina alginová a určité komplexní křemičitany a také granulačními pojivy, jako je polyvinylpyrrolidon, sacharosa, želatina a klovatina. Často jsou pro tabletování také velmi užitečná lubrikační činidla, jako je stearan hořečnatý, laurylsulfát sodný a mastek. Pevných směsí podobného typu je také možno použít jako náplně pro želatinové tobolky; jako přednostní látky je v této souvislosti možno uvést také laktosu a vysokomolekulární polyethylenglykoly. Když se má pro orální podávání použít vodných suspenzí a/nebo elixírů, mísí se účinná přísada s různými sladidly nebo ochucovadly, pigmenty nebo barvivy a je-li to zapotřebí, emulgátory a/nebo suspenzními činidly, jakož i s takovými ředidly, jako je

voda, ethanol, propylenglykol, glycerol a jejich různé směsi. V případě podávání zvířatům jsou tyto látky s výhodou zahrnuty do krmiv pro zvířata nebo picí vody v koncentraci 5 až 5000 ppm, přednostně 25 až 500 ppm.

Pro parenterální podávání, např. intramuskulární, intraperitoneální, subkutánní a intravenosní podávání, se obvykle používá sterilních injekčních roztoků účinných přísad. Při tom se může použít roztoků terapeuticky účinné sloučeniny podle vynálezu buď v sezamovém nebo arašidovém oleji nebo také ve vodném propylenglykolu. Hodnota pH vodných roztoků by měla být, pokud je to zapotřebí, vhodným způsobem nastavena a pufována, přednostně na hodnotu vyšší než 8 a kapalně ředidlo by mělo být nejprve isotonizováno. Takové vodné roztoky se hodí pro podávání ve formě intravenosních injekcí. Olejové roztoky se hodí pro intraartikulární, intramuskulární a subkutánní injekční podávání. Všechny tyto roztoky se vyrábějí za sterilních podmínek v souladu se standardními farmaceutickými technologiemi, které jsou odborníkům v tomto oboru dobře známé. V případě podávání zvířatům, mohou být tyto sloučeniny podávány intramuskulárně nebo subkutánně, přičemž úroveň denní dávky leží v rozmezí od asi 0,1 do asi 50 mg/kg, výhodně od 0,2 do 10 mg/kg, a je možno ji podávat ve formě jediné nebo až tří dílčích dávek.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

P r e p a r a t i v n í p o s t u p A

4-(4-Fluorfenoxy)benzensulfonylchlorid

Chlorsulfonová kyselina (26 ml, 0,392 mol) se za mechanického míchání přikape k ledem chlazenému 4-fluorfenoxybenzenu (36,9 g, 0,196 mmol). Po dokončení přidavku se reakční směs 4 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté nalije do ledové vody. Produkt, 4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylchlorid (18,6 g, 33 %) se shromáždí filtrací a vysuší na vzduchu.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p B

4-(3-Methylbutoxy)benzensulfonát sodný

Roztok 4-hydroxybenzensulfonové kyseliny (10,0 g, 43,1 mmol) a hydroxidu sodného (3,3 g, 83 mmol) ve vodě (40 ml) se smísí s roztokem 1-jod-3-methylbutanu (11,3 ml, 86,4 mmol) v isopropylalkoholu (60 ml). Výsledná směs se 2 dny zahřívá ke zpětnému toku, načež se z ní za sníženého tlaku odpaří isopropylalkohol. Titulní sloučenina (10,0 g, 87 %) se shromáždí filtrací za promývání isopropylalkoholem.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p C

4-(3-Methylbutoxy)benzensulfonylchlorid

Směs 4-(3-methylbutoxy)benzensulfonátu (2,5 g, 9,4 mmol), thionylchloridu (10 ml) a 5 kapek N,N-dimethylformamidu se 5 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a odpaří se z ní přebytek thionylchloridu. Zbytek se vyjme do ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se ochladí v ledové lázni a přidá se k němu voda. Organická fáze se oddělí, promyje vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří se z ní rozpouštědlo. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě oleje (2,34 g, 95 %).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p D

4-(2-Cyklopentylethoxy)benzensulfonát sodný

Roztok 4-hydroxybenzensulfonové kyseliny (6,5 g, 28,2 mmol) a hydroxidu sodného (2,2 g, 55 mmol) ve vodě (15 ml) se smísí s roztokem 2-(bromethyl)cyklopentanu (15,0 g, 8č,7 mmol) v isopropylalkoholu (40 ml). Výsledná směs se 2 dny zahřívá ke zpětnému toku, načež se z ní za sníženého tlaku odpaří isopropylalkohol. Sloučenina uvedená v nadpisu (4,7 g, 57 %) se shromáždí filtrací za promývání isopropylalkoholem.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p E

4-(3-Methylbutoxy)benzensulfonylchlorid

Směs 4-(2-cyklopentylethoxy)benzensulfonátu sodného (2,5 g, 8,6 mmol), thionylchloridu (15 ml) a několika kapek N,N-dimethylformamidu se 5 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a odpaří se z ní přebytek thionylchloridu. Zbytek se vyjme do ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se ochladí v ledové lázni a přidá se k němu voda. Organická fáze se oddělí, promyje vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří se z ní rozpouštědlo. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě oleje (2,24 g, 90 %).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p F

4'-Fluorbifenylsulfonylchlorid

Chlorsulfonová kyselina (8,7 ml, 0,13 mmol) se za míchání v ledové lázni přikape ke 4-fluorbifenyly (10,2 g, 59 mmol). V míchání za chlazení ledem se pokračuje po

dobu 0,5 hodiny, načež se reakční směs nalije na led. Výsledná bílá sraženina se shromáždí filtrací a rozpustí v chloroformu. Chloroformový roztok se promyje vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje na bílý pevný zbytek. Požadovaný produkt, 4'-fluorbifenylsulfonylchlorid (4,3 g, 27 %) se od nežádoucího vedlejšího produktu, 4'-fluorbifenylsulfonové kyseliny, oddělí tak, že se 4'-fluorbifenylsulfonová kyselina nechá vykristalovat z ethylacetátu a 4'-fluorbifenylsulfonylchlorid se nechá vykristalovat z hexanu.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p G

4-(4-Fluorbenzyloxy)benzensulfonát

K roztoku 4-hydroxybenzensulfonové kyseliny (5,13 g, 22,1 mmol) v 1M vodném roztoku hydroxidu sodného (23 ml) se přidá roztok 4-fluorbenzylbromidu (3,3 ml, 26,5 mmol) v ethanolu (20 ml). Výsledná směs se 2 dny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a nechá stát, přičemž se z ní vyloučí bílá pevná látka. Vyloučený produkt, 4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonát sodný (4,95 g, 74 %) se shromáždí filtrací za promývání ethylacetátem a diethyletherem.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p H

4-(4-Fluorbenzyloxy)benzensulfonylchlorid

K suspenzi 4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonátu (0,5 g, 1,64 mmol) v methylenchloridu (5 ml) se přidá chlorid fosforečný (275 mg, 1,31 mmol). Výsledná směs se 7 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí v ledové lázni a rozloží vodou (15 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Získá se 4-(4-fluor-

benzyloxy)benzensulfonylchlorid ve formě bílé pevné látky
(130 mg, 26 %)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p I

4-(4-Chlorfenoxy)benzensulfonylchlorid

Chlorsulfonová kyselina (9,7 ml, 0,147 mmol) se při teplotě místnosti za míchání přikape k 4-chlorfenoxybenzenu (12,6 ml, 73,4 mmol). Po dokončení přidavku se vzniklá směs 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a poté nalije do ledové vody. Pevná látka se shromáždí filtrací, vysuší na vzduchu a překrystaluje z petroletheru a ethylacetátu. Získá se 4-(4-chlorfenoxy)benzensulfonylchlorid (7,43 g, 33 %).

P ř í k l a d 1

Hydroxyamid 1-(4-methoxybenzensulfonylamino)cyklopentan-1-karboxylové kyseliny

(A) K roztoku 1-aminocyklopentan-1-karboxylové kyseliny (6,0 g, 46,5 mmol) a triethylaminu (14 ml, 100 mmol) v dioxanu (90 ml) a vodě (90 ml) se přidá 4-methoxybenzensulfonylchlorid (10,6 g, 51,3 mmol). Výsledná směs se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti, okyselí vodným 1M roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahuje dvakrát ethylacetátem. Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Zlatohnědý pevný zbytek se trituruje s chloroformem, čímž se získá 1-(4-methoxybenzensulfonylamino)cyklopentan-1-karboxylová kyselina ve formě bílé pevné látky (5,42 g, 39 %).

(B) K roztoku 1-(4-methoxybenzensulfonylamino)-cyklopentan-1-karboxylové kyseliny (4,65 g, 15,2 mmol) a triethylaminu (2,5 ml, 17,9 mmol) v methylenchloridu (120 ml) se přidá (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)-fosfoniumhexafluorofosfát (7,4 g, 16,3 mmol). Výsledná směs se 2,5 dne míchá při teplotě místnosti a odpaří se z ní rozpouštědlo. Zbytek se vyjme do ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se promyje postupně 0,5M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří se z něj rozpouštědlo. Získá se benzotriazol-1-ylester 1-(4-methoxybenzensulfonylamino)cyklopentankarboxylové kyseliny ve formě žluté pevné látky. Tato látka se rozpustí v N,N-dimethylformamidu (120 ml). Ke vzniklému roztoku se přidá diisopropylethylamin (5,3 ml, 30 mmol) a hydrochlorid O-benzylhydroxylaminu (3,2 g, 20 mmol). Výsledná směs se 20 hodin zahřívá v olejové lázni, načež se z ní odpaří rozpouštědlo. Ke zbytku se přidá ethylacetát, vzniklá směs se přefiltruje, čímž se shromáždí bílá pevná látka. Filtrát se promyje postupně 0,5M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodným nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného a odpaří se z něj rozpouštědlo. Pevný zbytek se spojí s bílou pevnou látkou izolovanou filtrací a trituruje s ethylacetátem. Získá se benzyloxyamid 1-(4-methoxybenzensulfonylamino)cyklopentan-1-karboxylové kyseliny ve formě bílé pevné látky (2,92 g, 47 %).

(C) Roztok benzyloxyamidu 1-(4-methoxybenzensulfonylamino)cyklopentan-1-karboxylové kyseliny (1,50 g, 3,71 mmol) v methanolu (200 ml) se smísí s 5% palladiem na síranu barnatém (0,75 g). Vzniklá směs se 3,5 hodiny hydrogenuje v Parrově zařízení za tlaku 0,3 MPa, načež se z ní filtrací přes nylonový filtr o velikosti oka 0,45 μm odstraní katalyzátor. Filtrát se zkoncentruje, čímž se získá hydroxyamid

1-(4-methoxybenzensulfonylamino)cyklopentan-1-karboxylové kyseliny ve formě bílé pevné látky (1,13 g, 97 %). MS: 313 (M-1).

Sloučeniny z příkladů 2 až 8 se připraví podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 1, za použití uvedených reakčních činidel.

P ř í k l a d 2

Hydroxyamid 1-(4-methoxybenzensulfonylamino)cyklohexan-1-karboxylové kyseliny

1-Aminocyklohexan-1-karboxylová kyselina;
4-methoxybenzensulfonylchlorid. MS: 327 (M-1)

P ř í k l a d 3

Hydroxyamid 1-[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylamino]-
cyklopentan-1-karboxylové kyseliny

1-Aminocyklopentan-1-karboxylová kyselina; 4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylchlorid. MS: 393 (M-1). Analýza pro $C_{18}H_{19}FN_2O_5S \cdot 0,25H_2O$: vypočteno: C 54,19, H 4,93, N 7,02, nalezeno: C 54,20, H 5,13, N 7,08

P ř í k l a d 4

Hydroxyamid 1-[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylamino]cyklohexan-1-karboxylové kyseliny

1-Aminocyklohexan-1-karboxylová kyselina; 4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylchlorid. Překrystalování z chloroformu. Teplota tání 174°C, MS: 407 (M-1)

P ř í k l a d 5

Hydroxyamid 1-[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylamino]cyklopropan-1-karboxylové kyseliny

1-Aminocyklopropan-1-karboxylová kyselina; 4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylchlorid. Teplota tání 184°C. MS: 365 (M-1). Analýza pro $C_{16}H_{15}FN_2O_5S$: vypočteno: C 52,45, H 4,13, N 7,65, nalezeno: C 52,20, H 4,34, N 7,44

P ř í k l a d 6

Hydroxyamid 1-(4'-fluorbifenyl-4-sulfonylamino)cyklopentan-1-karboxylové kyseliny

1-Aminocyklopentan-1-karboxylová kyselina; 4'-fluorbifenylylsulfonylchlorid. Překrystalování z chloroformu. Teplota tání 159°C, MS: 377 (M-1)

P ř í k l a d 7

Hydroxyamid 1-[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylamino]cyklobutan-1-karboxylové kyseliny

1-Aminocyklobutan-1-karboxylová kyselina; 4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylchlorid. MS: 379 (M-1)

P ř í k l a d 8

Hydroxyamid 1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonylamino]cyklopropankarboxylové kyseliny

1-Aminocyklopropan-1-karboxylová kyselina; 4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonylchlorid. MS: 379 (M-1)

P ř í k l a d 9

N-Hydroxy-2-(4-methoxybenzensulfonylamino)-2-methylpropionamid

(A) Roztok hydrochloridu benzylesteru 2-amino-2-methylpropionové kyseliny (12,0 g, 52,2 mmol) a 4-methoxybenzensulfonylchloridu (11,9 g, 57,6 mmol) v dioxanu (100 ml) a vodě (100 ml) se chladí v ledové lázni a přidá se k němu triethylamin (18,2 ml, 0,13 mmol). Poté se ledová lázeň odstaví a reakční směs se 2 dny míchá při teplotě místnosti, načež se z ní za sníženého tlaku odstraní rozpouštědla. Zbytek se vyjme do ethylacetátu a vody. Vodná vrstva se oddělí a extrahuje dvakrát ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyjí vodným nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, 1M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a vodným roztokem chloridu sodného. Po vysušení síranem sodným a odpaření rozpouštědla se získá žlutý olej (19,3 g). Část tohoto zbytku (10 g) se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 3 : 7, jako elučního činidla. Po překrytalování ze směsi ethylacetátu a hexanu se získá benzylester 2-(4-methoxybenzensulfonylamino)-2-methylpropionové kyseliny ve formě bílé pevné látky (6,59 g, 67 %).

(B) Roztok benzylesteru 2-(4-methoxybenzensulfonylamino)-2-methylpropionové kyseliny (1,5 g, 4,13 mmol) v ethanolu (80 ml) se smísí s 10% palladiem na uhlíku (0,17 g). Vzniklá směs se 1,5 hodiny hydrogenuje v Parrově zařízení za tlaku 0,3 MPa, načež se nechá projít přes nylonový filtr o velikosti oka 0,45 μm , čímž se odstraní katalyzátor. Filtrát se zkoncentruje a získá se 2-(4-methoxybenzensulfonylamino)-2-methylpropionová kyselina ve formě bílé pevné látky (1,09 g, 96 %).

(C) Roztok 2-(4-methoxybenzensulfonylamino)-2-methylpropionové kyseliny (1,08 g, 3,95 mmol) v methylenchloridu (120 ml) se ochladí v ledové lázni a postupně se k němu přidá triethylamin (2,2 ml, 15,8 mmol), (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorofosfát (2,6 g, 5,88 mmol) a hydrochlorid O-benzylhydroxylaminu (0,95 g, 5,95 mmol). Výsledná směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti a odpaří se z ní rozpouštědlo. Zbytek se vyjme do ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se promyje postupně 1M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří se z něj rozpouštědlo. Olejovitý zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 1 : 2, jako elučního činidla. Získá se požadovaný produkt N-benzyl-oxy-2-(4-methoxybenzensulfonylamino)-2-methylpropionamid (1,41 g, 95 %).

(D) Roztok N-benzyloxy-2-(4-methoxybenzensulfonylamino)-2-methylpropionamidu (1,40 g, 3,70 mmol) v methanolu (80 ml) se smísí s 5% palladiem na síranu barnatém (0,75 g). Vzniklá směs se 1,5 hodiny hydrogenuje v Parrově zařízení za tlaku 0,3 MPa, načěž se z ní filtrací přes nylonový filtr o velikosti oka 0,45 μm odstraní katalyzátor. Filtrát se zkoncentruje, čímž se získá N-hydroxy-2-(4-methoxybenzensulfonylamino)-2-methylpropionamid ve formě bílé pevné látky (1,06 g, 100 %) o teplotě tání 122 až 125°C. MS: 289 (M+1), Analýza pro $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: vypočteno: C 45,82, H 5,59, N 9,72, nalezeno: C 45,88, H 5,60, N 9,69.

Sloučeniny z příkladu 10 až 12 se připraví podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 9, za použití uvedených reakčních činidel.

P ř í k l a d 1 0

2-[4-(4-Fluorfenoxy)benzensulfonylamino]-N-hydroxy-2-methylpropionamid

Hydrochlorid benzylesteru 2-amino-2-methylpropionové kyseliny; 4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylchlorid. Teplota tání 133 až 134°C. MS: 369 (M+1). Analýza pro $C_{16}H_{17}FN_2O_5S$: vypočteno: C 52,17, H 4,65, N 7,60, nalezeno: C 52,21, H 4,83, N 7,80

P ř í k l a d 1 1

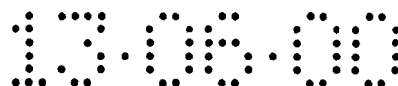
N-Hydroxy-2-methyl-2-[4-(3-methylbutoxy)benzensulfonylamino]propionamid

Hydrochlorid benzylesteru 2-amino-2-methylpropionové kyseliny; 4-(3-methylbutoxy)benzensulfonylchlorid. Překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu. Teplota tání 126,5 až 128°C. MS: 343 (M-1). Analýza pro $C_{15}H_{24}N_2O_5S$: vypočteno: C 52,31, H 7,02, N 8,13, nalezeno: C 52,30, H 7,07, N 8,16

P ř í k l a d 1 2

2-[4-(2-Cyklopentylethoxy)benzensulfonylamino]-N-hydroxy-2-methylpropionamid

Hydrochlorid benzylesteru 2-amino-2-methylpropionové kyseliny; 4-(2-cyklopentylethoxy)benzensulfonylchlorid. Překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu. Teplota tání 126 až 127°C. MS: 369 (M-1). Analýza pro $C_{17}H_{26}N_2O_5S$: C 55,12, H 7,07, N 7,56, nalezeno: C 55,46, H 7,09, N 7,38



P ř í k l a d 1 3

N-Hydroxy-2-methyl-2-(5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonylamino)-
propionamid

(A) K roztoku 2-amino-2-methylpropionové kyseliny (2,0 g, 19,4 mmol) v 1M vodném roztoku hydroxidu sodného (45 ml) a dioxanu (45 ml) se přidá 5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonylchlorid (8,41 g, 32,4 mmol). Výsledná směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti a přidá se k ní další 1M vodný roztok hydroxidu sodného (45 ml). Reakční směs se poté extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se zahodí. Vodná vrstva se okyselí 1M roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátové frakce se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Získá se 2-methyl-2-(5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonylamino)propionová kyselina ve formě bílé pevné látky (2,18 g, 34 %).

(B) K roztoku 2-methyl-2-(5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonylamino)propionové kyseliny (1,60 g, 4,91 mmol) v methylenchloridu (160 ml) se přidá triethylamin (2,3 ml, 16,5 mmol), (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorofosfát (2,4 g, 5,41 mmol) a hydrochlorid O-(2-trimethylsilylethyl)hydroxylaminu (92 g, 5,41 mmol). Výsledná směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se z ní odpaří rozpouštědlo. Zbytek se vyjme do ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se promyje dovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří se z něj rozpouštědlo. Pěnový zbytek se chromatografuje na silikage-lu za použití směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 3 : 2, jako elučního činidla, čímž se izoluje požadovaný produkt, 2-methyl-2-(5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonylamino)-N-(2-

-trimethylsilylethoxy)propionamid (220 mg, 10 %) ve formě bílé pevné látky.

(C) 2-Methyl-2-(5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonylamino)-N-(2-triemthylsilanylethoxy)propionamid (80 mg, 0,18 mmol) se rozpustí v trifluoroctové kyselině. Výsledný roztok se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se z něj za sníženého tlaku odpaří trifluoroctová kyselina. Zbytek se předestiluje s methanolem. Získá se N-hydroxy-2-methyl-2-(5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonylamino)propionamid ve formě žlutého oleje (60 mg, 97 %), který se nechá vykrytalovat z ethanolu. Teplota tání: 165 až 166°C. MS: 342 (M+1)

Sloučeniny z příkladů 14 a 15 se připraví podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 13, za použití uvedených reakčních činidel.

P ř í k l a d 1 4

Hydroxyamid 1-(5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonylamino)cyklo-
pentan-1-karboxylové kyseliny

1-Aminocyklopentan-1-karboxylová kyselina;
5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonylchlorid. MS: 368 (M+1)

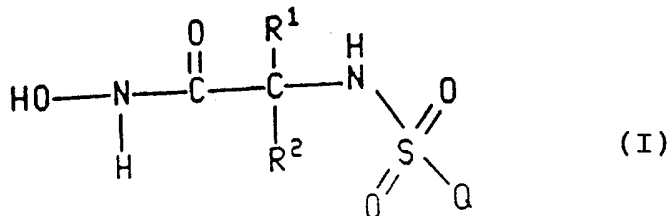
P ř í k l a d 1 5

Hydroxyamid 1-[4-(4-chlorfenoxy)benzensulfonylamino]cyklo-
propan-1-karboxylové kyseliny

1-Aminocyklopropan-1-karboxylová kyselina; 4-(4-
-chlorfenoxy)benzensulfonylchlorid. MS: 381 (M-1)

P A T E N T O V É N Á R O K Y

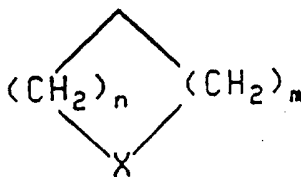
1. Deriváty arylsulfonylaminohydroxamové kyseliny
obecného vzorce I



kde

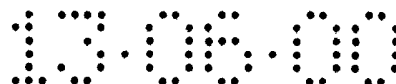
R¹ a R² představuje každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, trifluor-methylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkyl(difluormethylen)skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkyl(difluor-methylenalkyl)skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, arylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, hetero-arylalkylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v hetero-arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, nebo

R¹ a R², brány dohromady, mohou tvořit cykloalkylový kruh se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylový kruh se 3 až 6 atomy uhlíku anelovaný k benzoskupině nebo skupinu obecného vzorce



kde

- n a m představuje každý nezávisle číslo 1 nebo 2; a
- X představuje skupinu CF_2 , síru, kyslík nebo skupinu NR^3 , kde R^3 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, arylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylalkylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylsulfonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylsulfonylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku nebo acylskupinu; a
- Q představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, aryloxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, arylarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, arylarylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, aryl-oxyheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroarylskupinu s 2 až 9 atomy uhlíku, heteroarylheteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v každé z heteroarylových částí, heteroarylarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkoxyarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 6 až 10 atomy

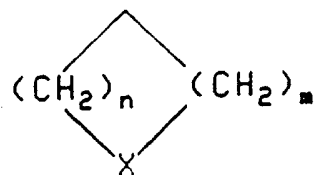


uhlíku v arylové části, arylalkoxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, arylalkoxyalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové, 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroaryloxyarylskupinu s 2 až 9 atomy v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylheteroarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, alkoxyheteroarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, arylalkoxyheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové, 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroaryloxyheteroarylskupinu s 2 až 9 atomy uhlíku v každé z heteroarylových částí, aryloxyalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroaryloxyalkylskupinu s 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylaryloxyarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové a 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, alkylheteroaryloxyarylskupinu s 1 až 6 v alkylové, 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylaryloxyheteroarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové, 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, alkoxyaryloxyarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, alkoxyheteroaryloxyarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové, 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části nebo alkoxyaryloxyheteroarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové, 6

až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, přičemž každá z arylskupin je popřípadě substituována fluorem, chlorem, bromem, alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo perfluoralkylskupinou s 1 až 3 atomy uhlíku;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

2. Deriváty arylsulfonlaminohydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^1 a R^2 , brány dohromady, tvoří cykloalkylový kruh se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylový kruh se 3 až 6 atomy uhlíku anelovaný k benzoskupině nebo skupinu obecného vzorce



kde m a n představuje každý nezávisle číslo 1 nebo 2; X představuje skupinu CF_2 , síru, kyslík nebo skupinu NR^3 , kde R^3 představuje představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, arylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylalkylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylsulfonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylsulfonylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku nebo acylskupinu.

3. Deriváty arylsulfonlaminohydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 2, kde R^1 a R^2 , brány dohromady, tvoří cykloalkylový kruh se 3 až 6 atomy uhlíku nebo

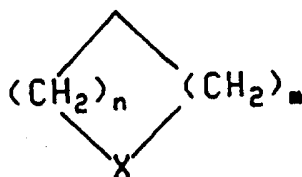
cykloalkylový kruh se 3 až 6 atomy uhlíku anelovaný k benzoskupině.

4. Deriváty arylsulfonylaminohydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 1, kde Q představuje arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, arylarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, aryloxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, aryloxyheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, heteroarylheteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v každé z heteroarylových částí, arylheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroarylarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části nebo heteroaryloxyarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části.

5. Deriváty arylsulfonylaminohydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 4, kde Q představuje aryloxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí.

6. Deriváty arylsulfonylaminohydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^1 a R^2 představuje každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

7. Deriváty arylsulfonylaminohydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^1 a R^2 , brány dohromady, tvoří cykloalkylový kruh se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylový kruh se 3 až 6 atomy uhlíku anelovaný k benzoskupině nebo skupinu obecného vzorce



kde m a n představuje každý nezávisle číslo 1 nebo 2; X představuje skupinu CF_2 , síru, kyslík nebo skupinu NR^3 , kde R^3 představuje představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, arylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylalkylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylsulfonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylsulfonylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku nebo acylskupinu; a Q představuje arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, arylarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, aryloxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, aryloxyheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, heteroarylheteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v každé z heteroarylových částí, arylheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroarylarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části nebo heteroaryloxyarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části.

8. Deriváty arylsulfonylaminohydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^1 a R^2 , brány dohromady, tvoří cykloalkylový kruh se 3 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylový kruh se 3 až 6 atomy uhlíku anelovaný

k benzoskupině; a Q představuje arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, arylarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, aryloxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, aryloxyheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, heteroarylheteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v každé z heteroarylových částí, arylheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroarylarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části nebo heteroaryloxyarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části.

9. Deriváty arylsulfonaminohydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^1 a R^2 představují každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a Q představuje arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, arylarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, aryloxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, aryloxyheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, heteroarylheteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v každé z heteroarylových částí, arylheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroarylarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části nebo heteroaryloxyarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části.

10. Deriváty arylsulfonaminohydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^1 a R^2 představují každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

a Q představuje aryloxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí.

11. Derivát arylsulfonylaminohydroxamové kyseliny podle nároku 1, kterým je

hydroxyamid 3-[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylamino]azetid-
in-3-karboxylové kyseliny;

hydroxyamid 4-[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylamino]pipe-
ridin-4-karboxylové kyseliny;

hydroxyamid 1-[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylamino]cyklo-
propan-1-karboxylové kyseliny;

hydroxyamid 1-[4-(4-chlorfenoxy)benzensulfonylamino]cyklo-
propan-1-karboxylové kyseliny;

hydroxyamid 1-[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylamino]cyklo-
butan-1-karboxylové kyseliny;

hydroxyamid 1-[4-(4-chlorfenoxy)benzensulfonylamino]cyklo-
butan-1-karboxylové kyseliny;

hydroxyamid 1-[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylamino]cyklo-
pentan-1-karboxylové kyseliny;

hydroxyamid 1-[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylamino]cyklo-
hexan-1-karboxylové kyseliny;

2-[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylamino]-N-hydroxy-2-methyl-
propionamid;

2-[4-(4-chlorfenoxy)benzensulfonylamino]-N-hydroxy-2-methyl-
propionamid;

N-hydroxy-2-methyl-2-(5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonylamino)propionamid;

hydroxyamid 1-(5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonylamino)cyklopentan-1-karboxylové kyseliny;

hydroxyamid 1-(4'-fluorbifenyl-4-sulfonylamino)cyklopropan-1-karboxylové kyseliny;

hydroxyamid 1-(4'-fluorbifenyl-4-sulfonylamino)cyklobutan-1-karboxylové kyseliny;

hydroxyamid 1-(4'-fluorbifenyl-4-sulfonylamino)cyklopentan-1-karboxylové kyseliny;

hydroxyamid 2-(4-methoxybenzensulfonylamino)indan-2-karboxylové kyseliny; a

hydroxyamid 2-[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylamino]indan-2-karboxylové kyseliny.

12. Farmaceutický prostředek a) pro léčení stavu zvoleného ze souboru sestávajícího z arthritidy, rakoviny, ulcerace tkání, degenerace makuly, restenozy, periodonální choroby, epidermolysis bullosa, scleritidy, v kombinaci se standardními nesteroidními protizánětlivými léčivými a analgetiky a v kombinaci s cytotoxickými protirakovinovými činidly, a jiných chorob charakterizovaných aktivitou matriční metalloproteinasy, jakož i AIDS, sepse, septického šoku a jiných chorob zahrnujících produkci faktoru nekrosy nádorů (TNF) nebo b) pro inhibici matričních metalloproteinas nebo produkce faktoru nekrosy nádorů (TNF) u savců, včetně člověka, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje derivát arylsulfonylaminohydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky

vhodnou sůl v množství, které je účinné pro takové léčení nebo inhibici a farmaceuticky vhodný nosič.

13. Způsob inhibice (a) matričních metalloproteinas nebo (b) produkce faktoru nekrosy nádorů (TNF) u savců, včetně člověka, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se takovému savci podává účinné množství derivátu arylsulfonylaminohydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodné soli.

14. Způsob léčení stavů zvolených ze souboru sestávajícího z arthritidy, rakoviny, ulcerace tkání, degenerace makuly, restenozy, periodonální choroby, epidermolysis bullosa, scleritidy, přičemž sloučenina obecného vzorce I může být použita v kombinaci se standardními nesteroidními protizánětlivými léčivými a analgetiky nebo v kombinaci s cytotoxickými protirakovinnými činidly, a jiných chorob charakterizovaných aktivitou matriční metalloproteinasy, jakož i AIDS, sepse, septického šoku a jiných chorob zahrnujících produkci faktoru nekrosy nádorů (TNF), u savců, včetně člověka, v y z n a č u j í c í s e t í m , že takovému savci podává derivát arylsulfonylaminohydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodná sůl v množství účinném pro léčení takového stavu.