

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

302 291

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07C 311/06 (2006:01)
C07D 407/06 (2006:01)
C07D 407/12 (2006:01)
C07D 407/14 (2006:01)
C07D 409/06 (2006:01)
C07D 409/12 (2006:01)
C07D 409/14 (2006:01)
C07D 401/12 (2006:01)
C07D 401/14 (2006:01)
C07D 403/12 (2006:01)
C07D 403/14 (2006:01)
C07D 307/54 (2006:01)
C07D 307/56 (2006:01)
C07D 333/24 (2006:01)
C07D 333/32 (2006:01)
A61K 31/197 (2006:01)
A61P 19/00 (2006:01)
A61P 35/00 (2006:01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-1506**
(22) Přihlášeno: **21.10.1999**
(30) Právo přednosti: **06.11.1998 DE 19851184**
(40) Zveřejněno: **15.08.2001**
(Věstník č. 8/2001)
(47) Uděleno: **29.12.2010**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **09.02.2011**
(Věstník č. 6/2011)
(86) PCT číslo: **PCT/EP1999/007979**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/027808**

(56) Relevantní dokumenty:

EP 877 018; WO 97/44315; EP 606 046; SU 1 063 026; WO 96/27583.

(73) Majitel patentu:

Sanofi - Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am
Main, DE

(72) Původce:

Schwab Wilfried, Wiesbaden, DE
Thorwart Werner, Hochheim, DE
Schudok Manfred, Eppstein, DE
Haase Burkhard, Hofheim, DE

(74) Zástupce:

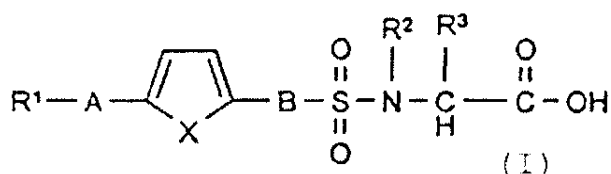
Ing. Jan Kubát, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

**Arylsulfonylaminokyselinová sloučenina,
způsob její přípravy a farmaceutická
kompozice tuto sloučeninu obsahující**

(57) Anotace:

Arylsulfonylaminokyselinové sloučeniny obecného vzorce I,
ve kterém jednotlivé obecné symboly mají specifikované
významy, způsobu přípravy této sloučeniny a farmaceutické
kompozice, která uvedenou sloučeninu obsahuje jako účinnou
látku. Uvedená sloučenina je vhodná pro přípravu léčiv pro
léčbu a prevenci nemocí, na jejichž průběhu se podílí
matricové degradační metalloproteinasy.



CZ 302291 B6

Arylsulfonylaminokyselinová sloučenina, způsob její přípravy a farmaceutická kompozice tuto sloučeninu obsahující

5 Oblast techniky

Vynález se týká arylsulfonylaminokyselinové sloučeniny, způsobu její přípravy a farmaceutické kompozice tuto sloučeninu obsahující.

10

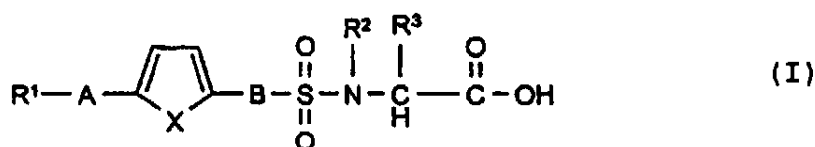
Dosavadní stav techniky

V patentových přihláškách EP 0 606 046, WO 95/35276 a WO 96/27583 jsou popsány kyseliny arylsulfonylaminohydroxamové a jejich účinek na inhibitory matricové metaloproteinasy. Speciální arylsulfonylaminokarboxylové kyseliny slouží jako meziprodukty pro přípravu inhibitorů trombinu (EP 0 468 231) a inhibitorů aldoso-
 15 reductasy (EP 0 305 947). V patentové přihlášce EP 0 757 037 je též popsáno působení derivátů sulfonylaminokyselin jako inhibitorů metaloproteinasy.

Při hledání účinných sloučenin pro léčbu nemocí vaziva bylo nyní nalezeno, že sulfonylaminokarboxylové kyseliny jsou silné inhibitory matricových metaloproteinasy. Zvláštní důraz byl přitom kladen na inhibici stromelysinu (MMP-3) a kolagenasy z neutrofilů (MMP-8), protože oba tyto enzymy se rozhodující měrou podílejí na odbourávání proteoglykanů, které jsou důležité složky chrupavkové tkáně (A. J. Fosang a spol., J. Clin. Invest. 98 (1996), 2292 až 2299). Právě tak k rodině matricových metaloproteinasy patří takové enzymy, které se podílejí na konstitutivním odbourání i výstavbě matricových složek. Tak například MMP-1 (kolagenasa-1) má důležitou životní funkci, protože se podílí na přirozeném odbourávání kolagenu, zvláště také tam, kde dochází k morfogenetickým změnám. Proto jsou preferovány účinné látky, které sice inhibují MMP-3 a MMP-8, ale přitom neovlivňují ve velké míře MMP-1. Co se týče hojení lidského
 20 nebo zvířecího těla, může být zvláště preferována dokonce i taková účinná látka, která při celkové pouze mírné inhibici MMP-3 a MMP-8 nemá žádný, nebo má jen slabší účinek na MMP-1.

35 Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je arylsulfonylaminokyselinová sloučenina vzorce I



40 a/nebo stereoisomerní forma sloučeniny vzorce I a/nebo fyziologicky přijatelná sůl sloučeniny vzorce I, kde

R¹ znamená

45 1. fenyl,

2. fenyl, který je mono- nebo disubstituován

2.1. (C₁-C₆)-alkylem, který je přímý, cyklický nebo rozvětvený,

50 2.2. hydroxylem,

- 2.3. (C_1-C_6) -alkyl-C(O)-O-skupinou,
 2.4. (C_1-C_6) -alkyl-O-skupinou,
 2.5. (C_1-C_6) -alkyl-O- (C_1-C_4) -alkyl-O-skupinou,
 2.6. halogenem,
 5 2.7. skupinou $-CF_3$,
 2.8. skupinou $-CN$,
 2.9. skupinou $-NO_2$,
 2.10. $HO-C(O)$ -skupinou,
 2.11. (C_1-C_6) -alkyl-O-C(O)-skupinou,
 10 2.12. methylenedioxs skupinou,
 2.13. $R^4-(R^5)N-C(O)$ -skupinou,
 2.14. $R^4-(R^5)N$ -skupinou nebo
 2.15. heterocyklickou skupinou ze souboru zahrnujícího isoxazolidin, morfolin, isothiazoli-
 15 din, thiomorfolin, pyrazolidin, imidazolidin, piperazin, azetidin, pyrrol, pyrrolin, pyr-
 rolidin, pyridin, azepin, piperidin, oxazol, isoxazol, imidazol, pyrazol, thiazol, isothia-
 zol, diazepin, pyrimidin a
 pyrazin, která je nesubstituovaná nebo substituovaná způsobem popsaným pro R^1
 v odstavcích 2.1. až 2.14., nebo
 20 3. heterocyklickou skupinu z následujícího souboru zahrnujícího skupiny 3.1. až 3.15.
- 3.1. pyrrol,
 3.2. pyrazol,
 3.3. imidazol,
 25 3.4. triazol,
 3.5. thiofen,
 3.6. thiazol
 3.7. oxazol,
 3.8. isoxazol,
 30 3.9. pyridin,
 3.10. pyrimidin,
 3.11. indol,
 3.12. benzothiofen,
 3.13. benzimidazol,
 35 3.14. benzoxazol a
 3.15. benzothiazol,

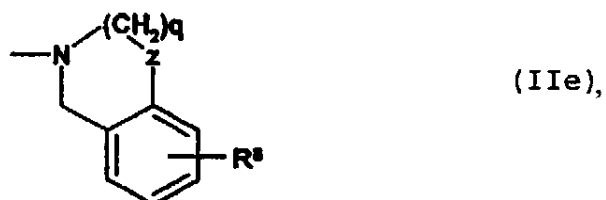
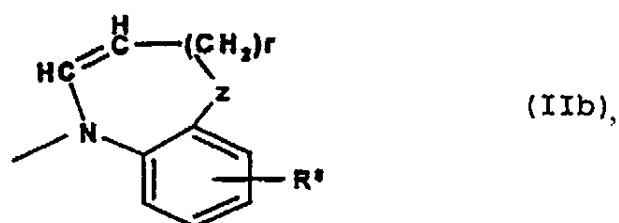
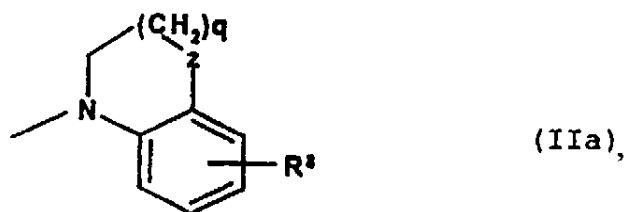
R^2 , R^4 a R^5 jsou stejné nebo odlišné a znamenají

- 40 1. atom vodíku,
 2. (C_1-C_6) -alkylovou skupinu,
 3. $HO-C(O)-(C_1-C_6)$ -alkylovou skupinu,
 4. fenylo- $(CH_2)_n$ -skupinu, ve které je fenylo nesubstituován nebo mono- nebo disubstituován
 45 způsobem popsaným pro R^1 v odstavcích 2.1. až 2.14. a n znamená celé číslo nulu, 1 nebo 2,
 nebo

5. pikolyl nebo
 6. R^4 a R^5 společně s kruhovou aminoskupinou tvoří 4– až 7členný kruh, ve kterém je případně jeden z uhlíkových atomů nahrazen členy $-O-$, $-S-$ nebo $-NH-$,

5 R^3 znamená

1. skupinu $-(C_1-C_4)\text{-alkyl-C(O)-N(R}^6\text{)-R}^7$, ve kterém R^6 a R^7 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány tvoří skupinu podvzorce IIa, IIb nebo IIe



10

příčemž v podvzorcích IIa, IIb a IIe

q znamená celé číslo nulu, 1 nebo 2 a

15 r znamená celé číslo nulu nebo 1,

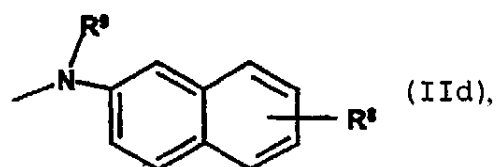
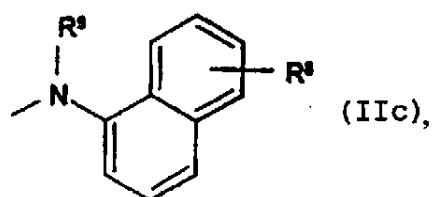
z znamená atom uhlíku, dusíku, kyslíku nebo síry a

R^8 znamená atom vodíku nebo má význam uvedený pro R^1 v odstavcích 2.1. až 2.14.,

2. skupinu $-(C_1-C_4)\text{-alkyl-C(O)-Y}$,

20

ve které Y znamená skupinu podvzorce IIc nebo IId



příčemž v podvzorcích IIc a IId

- 5 R^8 znamená atom vodíku nebo má význam uvedený pro R^1 v odstavcích 2.1. až 2.14. a
 R^9 znamená
 2.1. atom vodíku,
 2.2. (C_1-C_6) -alkylovou skupinu,
 2.3. $HO-C(O)-(C_1-C_6)$ -alkylovou skupinu,
 2.4. $fenyl-CH_2)_n$ -skupinu, ve které je fenyl nesubstituován nebo mono- nebo disubstituován způsobem popsaným pro R^1 v odstavcích 2.1. až 2.14. a n znamená celé číslo
 10 nulu, 1 nebo 2, nebo
 2.5. pikolyl nebo

- 15 3. skupinu $-(C_1-C_4)$ -alkyl- $C(O)-N(R^9)-(CH_2)_o-N(R^4)-R^5$, ve které

- R^9 znamená atom vodíku,
 o znamená celé číslo 2, 3, 4 nebo 5 a
 R^4 a R^5 společně s kruhovou aminovou skupinou tvoří 4- až 7členný kruh ze souboru zahrnujícího isoxazolidin, morfolin, isothiazolidin, thiomorfolin, pyrazolidin, imidazolidin,
 20 piperazin, acetidin, pyrrolin, pyrrolidin, azepin, piperidin a diazepin,

A znamená

- 25 a) kovalentní vazbu,
 b) člen- $O-$,
 c) skupinu $-CH=CH-$ nebo
 d) skupinu $-C\equiv C-$,

30 B znamená

- a) skupinu $-(CH_2)_m-$, ve které m znamená celé číslo nulu, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,
 b) skupinu $-O-(CH_2)_p-$, ve které p znamená celé číslo od 1 do 5 nebo
 c) skupinu $-CH=CH-$ a

- 35 X znamená skupinu $-CH=CH-$, atom kyslíku nebo atom síry,

s výjimkou sloučenin, kterými jsou 2-(bifenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentankarboxylová kyselina a 5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-2-(4'-pyrrolidin-1-yl)bi-fenyl-4-sulfonylamino)pentanová kyselina a s výjimkou případu, kdy v podvzorci IIb r znamená
 40 nulu a z znamená kovalentní vazbu.

Výhodně je arylsulfonylaminokyselinovou sloučeninu sloučenina výše uvedeného vzorce I, ve kterém

- 45 R^1 znamená

1. fenyl nebo
 2. fenyl, který je monosubstituován

- 50 2.1. (C_1-C_6) -alkylovou skupinou, ve které je alkyl přímý, cyklický nebo rozvětvený,

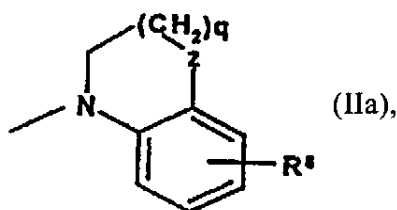
- 2.2. skupinou $-\text{OH}$,
- 2.3. (C_1-C_6) -alkyl- $\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -skupinou,
- 2.4. (C_1-C_6) -alkyl- O -skupinou,
- 2.5. (C_1-C_6) -alkyl- $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkyl- O -skupinou,
- 2.6. halogenem,
- 2.7. skupinou $-\text{CF}_3$ nebo
- 2.8. $\text{R}^4-(\text{R}^5)\text{N}$ -skupinou,

R^2 , R^4 a R^5 jsou stejné nebo odlišné a znamenají

1. atom vodíku,
2. (C_1-C_6) -alkylovou skupinu nebo
3. R^4 a R^5 společně s kruhovou aminovou skupinou tvoří 4- až 7členný kruh, ve kterém je případně jeden z uhlíkových atomů nahrazen členem $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ nebo $-\text{NH}-$,

R^3 znamená

1. skupinu $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl-C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}^6)\text{-R}^7$, ve které R^6 a R^7 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří skupinu podvzorce IIa



ve kterém

- q znamená celé číslo nulu nebo 1,
 z znamená atom uhlíku, dusíku, kyslíku nebo síry a
 R^8 znamená atom vodíku nebo má význam uvedený pro R^1 v odstavcích 2.1. až 2.8.,

2. skupinu $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl-C}(\text{O})\text{-Y}$, ve které

Y znamená skupinu výše uvedeného podvzorce IIc nebo IId, ve kterých

R^8 znamená atom vodíku nebo má význam uvedený pro R^1 v odstavcích 2.1. až 2.8.
 a

R^9 znamená atom vodíku, nebo

3. skupinu $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl-C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}^9)\text{-(CH}_2)_o\text{-N}(\text{R}^4)\text{-R}^5$, ve které

R^9 znamená atom vodíku,

o znamená celé číslo 2 nebo 3 a

R^4 a R^5 společně s kruhovou aminoskupinou tvoří 4- až 7členný kruh ze souboru zahrnujícího isoxazolidin, morfolin, isothiazolidin, thiomorfolin, pyrazolidin, imidazolidin, piperazin, acetidin, pyrrolin, pyrrolidin, azepin, piperidin a diazepin,

- A znamená kovalentní vazbu nebo člen $-O-$,
- B znamená
- 5 a) skupinu $-(CH_2)_m-$, ve které m znamená celé číslo nulu, 1 nebo 2 nebo
- b) skupinu $-O-(CH_2)_p$, ve které p znamená celé číslo 1 nebo 2, a
- 10 X znamená skupinu $-CH=CH-$,
- s výjimkou sloučenin, kterými jsou 2-(bifenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentankarboxylová kyselina a 5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-2-(4'-pyrrolidin-1-ylbifenyl-4-sulfonylamino)pentanová kyselina a s výjimkou případu, kdy v podvzorci IIb r znamená
- 15 nulu a z znamená kovalentní vazbu.
- Výhodně je arylsulfonylaminokyselinovou sloučeninou sloučenina výše uvedeného vzorce I, ve kterém
- 20 R^1 znamená
1. fenylyl nebo
2. fenylyl, který je monosubstituován
- 25 2.1. chlorem,
- 2.2. bromem,
- 2.3. fluorem,
- 2.4. pyrrolidinem nebo
- 30 2.5. morfolinem,
- R^2 znamená atom vodíku,
- R^3 znamená
- 35 1. skupinu $-(C_1-C_4)\text{-alkyl-C(O)-N(R}^6\text{)-R}^7$, ve které R^6 a R^7 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří skupinu výše uvedeného podvzorce IIa, ve kterém
- q znamená celé číslo nulu nebo 1,
- 40 z znamená atom uhlíku a
- R^8 znamená atom vodíku, chlor, brom nebo fluor,
2. skupinu $-(C_1-C_4)\text{-alkyl-C(O)-Y}$, ve kterém
- 45 Y znamená skupinu výše uvedeného podvzorce IIc nebo IId, ve kterých
- R^8 a R^9 každý znamená atom vodíku, nebo
3. skupinu $-(C_1-C_4)\text{-alkyl-C(O)-N(R}^9\text{)-(CH}_2\text{)}_o\text{-N(R}^4\text{)-R}^5$, ve které
- 50 R^9 znamená atom vodíku,
- o znamená celé číslo 2 nebo 3 a
- R^4 a R^5 znamenají morfolin,

A znamená kovalentní vazbu nebo člen $-O-$,

B znamená kovalentní vazbu a

X znamená skupinu $-CH=CH-$,

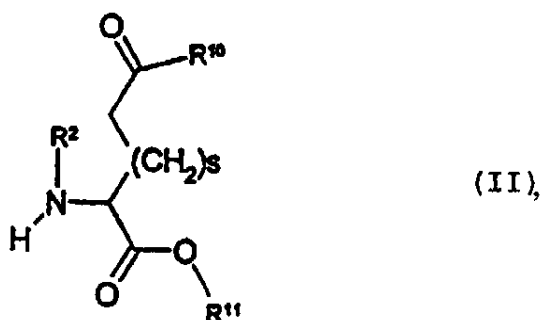
s výjimkou sloučenin, kterými jsou 2-(bifenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentankarboxylová kyselina a 5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-2-(4'-pyrrolidin-1-ylbifenyl-4-sulfonylamino)pentanová kyselina a s výjimkou případu, kdy v podvzorcí IIb r znamená nulu a z znamená kovalentní vazbu.

Výhodně je arylsulfonylaminokyselinovou sloučeninou výše uvedeného vzorce I sloučenina ze souboru zahrnujícího 2-(bifenyl-4-sulfonylamino)-4-(naftalen-1-ylkarbamoyl)máselnou kyselinu, 2-(bifenyl-4-sulfonylamino)-4-(naftalen-2-ylkarbamoyl)máselnou kyselinu, 2-(bifenyl-4-sulfonylamino)-4-(2-fenylaminoethylkarbamoyl)máselnou kyselinu, 2-(4'-chlorbifenyl-4-sulfonylamino)-4-(3-morfolin-4-ylpropylkarbamoyl)máselnou kyselinu, 4-(3-(4-bifenyl-4-sulfonylamino)-4-karboxybutyrylamino)propyl)morfolin-4-ium-trifluoracetát, 2-(4'-chlorbifenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentanovou kyselinu, 2-(4'-brombifenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentanovou kyselinu, 2-(4'-chlorbifenyl-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentanovou kyselinu, 2-(4'-brombifenyl-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentanovou kyselinu, 5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-2-(4'-pyrrolidin-1-ylbifenyl-4-sulfonylamino)-pentanovou kyselinu a 5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-2-(4'-morfolin-4-ylbifenyl-4-sulfonylamino)-5-oxopentanovou kyselinu.

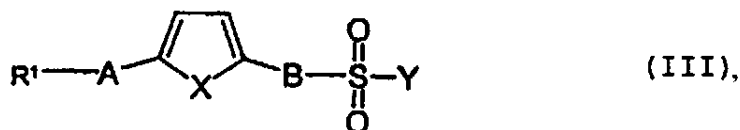
Výhodně je arylsulfonylaminokyselinovou sloučeninou výše uvedeného vzorce I 2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiolová sůl, trimethylaminová sůl, triethylaminová sůl, ethanolaminová sůl nebo triethanolaminová sůl.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob přípravy arylsulfonylaminokyselinové sloučeniny výše uvedeného vzorce I, ve kterém R^3 znamená skupinu (C_1-C_4) -alkyl- $C(O)-N(R^6)R^7$ a ostatní obecné substituenty mají výše uvedené významy, jehož podstata spočívá v tom, že zahrnuje

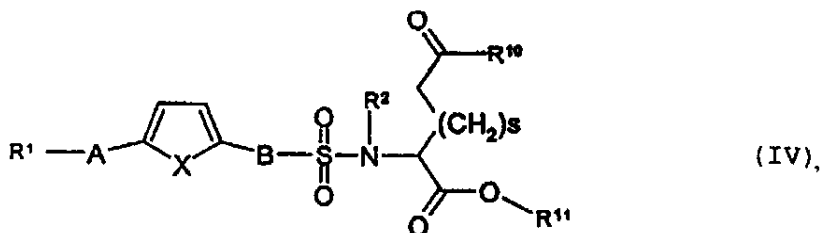
a) reakci aminokarboxylové kyseliny vzorce II



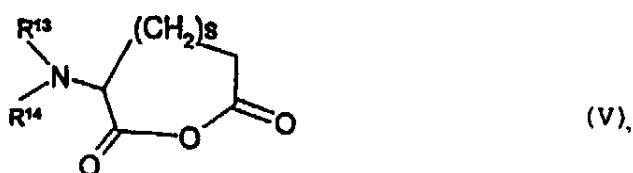
ve kterém R^2 má výše uvedený význam, R^{11} znamená atom vodíku nebo esterovou ochrannou skupinu, s znamená celé číslo nulu, 1, 2 nebo 3, R^{10} znamená skupinu $-OR^{12}$, ve které R^{12} znamená esterovou ochrannou skupinu, která může být odštěpena v přítomnosti R^{11} , nebo atom vodíku, nebo R^{10} znamená skupinu $-N(R^6)-R^7$, ve které R^6 a R^7 mají významy uvedené výše pro vzorec I, s derivátem sulfonové kyseliny vzorce III



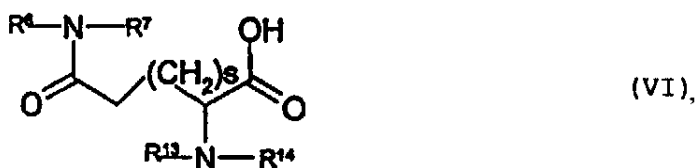
- ve kterém R^1 , X, A a B mají výše uvedené významy pro vzorec I v nároku 1 a Y znamená atom halogenu, imidazolyl nebo OR^{13} , kde R^{13} znamená atom vodíku, (C_1-C_6) -alkyl, fenylyl nebo benzyl, který je případně substituován, v přítomnosti báze nebo případně dehydratačního činidla k získání sloučeniny vzorce IV



- ve kterém R^1 , A, X, B, R^2 , s, R^{10} a R^{11} mají výše uvedené významy a potom odstranění ochranné skupiny R^{12} případně zahrnuté ve skupině R^{10} v přítomnosti ochranné skupiny R^{11} a potom zavedení skupiny $-N(R^6)-R^7$, ve které R^6 a R^7 mají výše uvedené významy, příslušnou aktivací karboxylové skupiny a následné odstranění ochranné skupiny R^{11} a získání sloučeniny vzorce I, nebo
- b) reakci aminokyselinového anhydridu vzorce V



- ve kterém R^{13} znamená atom vodíku a R^{14} znamená N-ochrannou skupinu nebo R^{13} a R^{14} znamenají cyklickou N-ochrannou skupinu například ftalimidovou skupinu a s má význam uvedený výše v rámci postupu a), s primární nebo sekundární skupinou $-N(R^6)-R^7$, ve které R^6 a R^7 mají výše uvedené významy, v rámci otevření kruhu k získání meziprojektu vzorce VI



- ve kterém R^{13} , R^{14} , s, R^6 a R^7 mají výše uvedené významy, přičemž toto otevření kruhu v závislosti na druhu ochranné skupiny a na reakčních podmínkách radioselektivně poskytne isomer vzorce VI, který v případě vzniku regioisomerů může být dále obohacen krystalizací nebo chromatografií, potom odštěpení ochranné skupiny R^{13} a/nebo R^{14} za uvolnění aminové funkce a potom provedení postupem popsaným v a) N-sulfonace za použití derivátu sulfonové kyseliny vzorce III, která vede k produktu vzorce I, nebo

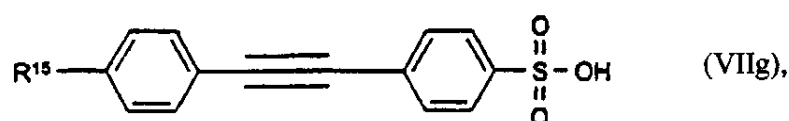
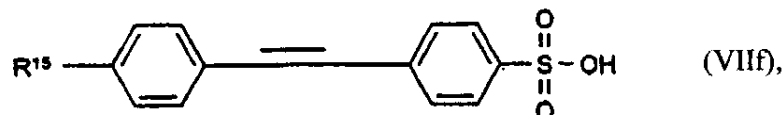
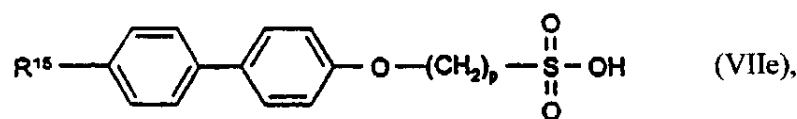
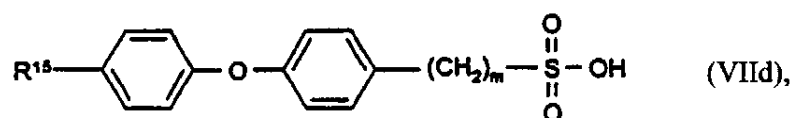
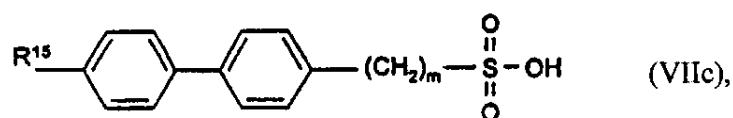
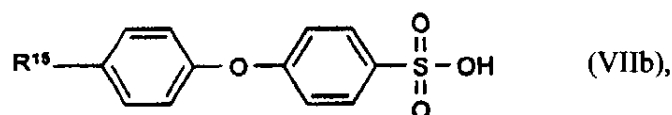
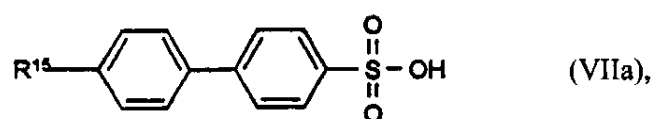
- c) rozdělení sloučeniny vzorce I připravené postupem a) nebo b), která se vzhledem ke své chemické struktuře vyskytuje v enantiomerních formách, na čisté enantiomery tvorbou solí s enantiomerně čistými kyselinami nebo bázemi, chromatografií na chirálních stacionárních

fázích nebo derivatizací pomocí chirálních enantiomerně čistých sloučenin, jakými jsou aminokyseliny, rozdělení takto získaných diastereomerů a odstranění chirálních pomocných skupin, nebo

- 5 d) izolaci sloučeniny vzorce I připravené postupem a), b) nebo c) ve volné formě nebo v případě přítomnosti kyselých nebo bazických skupin převedení na její fyziologicky přijatelné soli.

Předmětem vynálezu je rovněž farmaceutická kompozice, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje účinné množství arylsulfonylaminokyselinové sloučeniny výše uvedeného vzorce I společně s farmaceuticky vhodným a fyziologicky přijatelným excipientem, přísadou a/nebo dalšími účinnými sloučeninami a pomocnými látkami.

10 Jako výchozí sloučeniny k přípravě sulfonylderivátů vzorce III slouží především sulfonové kyseliny nebo jejich soli vzorce VII, jako například:



kde R¹⁵ má stejný význam, jaký je uveden pro R¹ v bodech 2.1. až 2.14.

Deriváty sulfonových kyselin vzorce III, které jako substituent R^{15} obsahují sekundární nebo cyklický amin typu $-N(R^4)-R^5$ se s výhodou ve vysokých výtěžcích připraví Pd-katalyzovanou substitucí bisarylhalogenidu, s výhodou bromidu, sekundárním aminem podle známých postupů (viz A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* 1995, 107, 1456 až 1459) a následnou sulfochlorací kyselinou chlorsulfonovou. Přitom aminoskupina diriguje sulfochloridovou funkci přednostně do žádané parapolohy.

Preferovaný katalyzátor dichlorbis(tritolylfosfin)palladium(II) je možno připravit analogicky podle literatury (R. F. Heck v „*Palladium Reagents in Organic Syntheses*“, Academic Press, London (1985), str. 18) za použití tri-*o*-tolylfosfinu, chloridu palladnatého a chloridu lithného v methanolu.

Při přípravě arylsulfonových kyselin vzorců VIIa a VIIb je s výhodou možno použít metodu, popsanou v knize Houben-Weyl: „*Methoden der Organischen Chemie*“, sv. 9, str. 540 až 546, která pozůstává v sulfonaci koncentrovanou kyselinou sírovou, popřípadě v přítomnosti katalyzátoru, oxidu sírového a jeho adičních sloučenin nebo halogensulfonových kyselin, jako je kyselina chlorsulfonová. Zejména v případě difenyletheru vzorce VIIb se osvědčilo použití koncentrované kyseliny sírové v anhydridu kyseliny octové jako rozpouštědla (viz C. M. Suter, *J. Am. Chem. Soc.* 53 (1931) 1114), nebo reakce s přebytkem kyseliny chlorsulfonové (J. P. Bassin, R. Cremlyn a F. Swinbourne, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* 72 (1992) 157). Sulfonové kyseliny vzorců VIIc, VIId nebo VIIe je možno připravit o sobě známým způsobem, a to reakcí odpovídajícího arylalkylhalogenidu se siričitanem, jako je siričitan sodný nebo siričitan amonný, ve vodném nebo vodně alkoholickém roztoku, přičemž se reakce může urychlit v přítomnosti tetraorganoamoniových solí, jako je tetrabutylamoniumchlorid. Jako sulfonylderiváty podle vzorce III jsou vhodné zvláště chloridy sulfonových kyselin. Přípravují se známými způsoby z odpovídajících sulfonových kyselin i z jejich solí, jako jsou sodné soli, amonné soli nebo pyridiniové soli, a to reakcí s chloridem fosforečným nebo thionylchloridem v rozpouštědle, jako je oxychlorid fosforečný, nebo v inertním rozpouštědle, jako je methylenchlorid, cyklohexan nebo chloroform, nebo bez rozpouštědla, při teplotách od 20 °C až do teploty varu použitého reakčního prostředí. S výhodou je možno použít i přímé sulfochlorace odpovídajících aromatů kyselinou chlorsulfonovou, sulfonylchloridem nebo pyrosulfonylchloridem (Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, sv. 9 (1995), str. 572 až 579).

Reakce sulfonylderivátů vzorce III s aminokyselinami vzorce II podle variant a) nebo b) probíhá s výhodou za podmínek Schottenovy-Baumannovy reakce. Jako báze se hodí zvláště alkalické hydroxidy jako hydroxid sodný, ale také alkalické acetáty, alkalické hydrogenuhlíčitany, alkalické uhličitany, a aminy. Reakce se provádí ve vodě a/nebo v rozpouštědle, mísitelném nebo i nemísitelném s vodou, jako je tetrahydrofuran (THF), aceton, dioxan nebo acetonitril, přičemž reakční teplota se udržuje obvykle od -10 do 50 °C. Když se reakce provádí v bezvodém prostředí, použije se především tetrahydrofuran, methylenchlorid, acetonitril nebo dioxan v přítomnosti báze, jako je triethylamin, *N*-methylmorfolin, *N*-ethyl- nebo diisopropylethylamin, popřípadě za přítomnosti *N,N*-dimethylaminopyridinu jako katalyzátoru.

V jiné variantě, zvláště při použití nechráněných polárních výchozích látek, se mohou aminokarboxylové kyseliny vzorce II napřed převést na silylovanou formu reakcí se silylačním činidlem, jako je bis-trimethylsilyltrifluoracetamid (BSTFA), a pak reakcí této silylované formy se sulfonylderiváty připravit sloučeniny vzorce IV.

Fyziologicky přijatelné soli sloučenin vzorce I, schopných tvorby solí, včetně solí jejich stereoisomerních forem, je možno připravit obvyklým způsobem. S bazickými činidly, jako jsou hydroxidy, uhličitany, hydrogenuhlíčitany, alkoholáty, ale i amoniak nebo organické báze, jako například 2-amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiol (tromethamin), trimethylamin, triethylamin, ethanolamin nebo triethanolamin nebo také bazické aminokyseliny, jako například lysin, ornithin nebo arginin, tvoří karboxylové kyseliny stabilní alkalické soli, soli alkalických zemin,

- nebo popřípadě substituované amoniové soli. Soli sloučeniny vzorce I se jmenovanými organickými bázemi vykazují vysokou rozpustnost ve vodě. Pokud sloučeniny vzorce I obsahují bazické skupiny, je možno také připravit jejich adiční soli se silnými kyselinami. Jako vhodné kyseliny připadají v úvahu anorganické i organické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina methansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina 4-brombenzensulfonová, kyselina octová, kyselina šťavelová, kyselina vinná, kyselina trifluormethansulfonová, kyselina cyklohexylamidosulfonová, kyselina jantarová nebo kyselina trifluoroctová.
- Pro své farmakologické vlastnosti se sloučeniny podle vynálezu hodí k profylaxi a léčbě všech onemocnění, na jejichž průběhu se podílejí matricové degradační metaloproteiny. K takovým nemocem patří degenerativní onemocnění kloubů, jako je osteoartróza, reumatoidní artritida, spondylozy, úbytek chrupavky po poranění kloubu nebo po delší nehybnosti kloubu, například po poranění menisku nebo česky nebo po roztržení vaziva. Dále sem patří rovněž onemocnění vazebné tkáně jako jsou kollagenosy, periodontální onemocnění, které mohou dokonce vést ke ztrátě zubů, poruchy při hojení ran, a chronická onemocnění pohybového aparátu, jako jsou zánětlivé, imunologicky nebo metabolicky podmíněné akutní i chronické artritidy, artropatie, myalgie a poruchy kostního metabolismu (jako osteoporóza). Sloučeniny vzorce I podle vynálezu mohou být indikovány při cévních onemocněních, například při blokaci cév, aterosklerotických plátech nebo aneurizmech, zvláště při hrozící ruptuře, respektive při stenózách jakékoliv patologie. Dále jsou sloučeniny vzorce I vhodné pro léčbu zánětů včetně poranění a vředů, zvláště na kůži, rakovinných onemocnění, zvláště k zastavení nebo omezení tvorby a šíření metastáz, a také při rakovině prsu. Dalšími oblastmi medicíny pro uplatnění sloučenin podle vynálezu je léčba kachexie, anorexie, septického šoku, periodontosy a periodontitidy.
- Farmaceutická kompozice podle vynálezu se obvykle aplikuje orálně nebo parenterálně, je však možná i rektální nebo transdermální aplikace.
- Vhodné tuhé nebo galenické aplikační formy jsou například granuláty, prášek, dražé, tablety, (mikro)tobolky, čípky, sirupy, šťávy, suspenze, emulze, kapky nebo injikovatelné roztoky, právě tak jako preparáty s prodlouženým uvolňováním účinné látky, při jejichž přípravě se používají obvyklá pomocná činidla jako jsou nosiče, zvlhčovač, pojiva, potahové látky, bobtnadla, kluzné prostředky nebo lubrikanty, ochucovač, sladidla a solubilizátory. Mezi často používané pomocné látky patří uhličitán hořečnatý, titandioxid, laktosa, mannit i jiné cukry, talek, mléčná bílkovina, želatina, škrob, celulóza a její deriváty, živočišné a rostlinné oleje, jako je rybí tuk, slunečnicový olej, podzemnicový olej nebo sezamový olej, polyethylenglykol a rozpouštědla, jako například sterilní voda a jednomocné nebo vícemocné alkoholy, jako je glycerin.
- Farmaceutické preparáty se s výhodou připraví a podávají v jednotlivých dávkách, přičemž každá jednotlivá dávka obsahuje jako účinnou složku určité množství sloučeniny vzorce I podle vynálezu. U tuhých jednotlivých dávek, jako jsou tablety, tobolky, dražé nebo čípky, může být toto množství až přibližně 1000 mg, s výhodou však přibližně 50 až 300 mg, a u injekčních roztoků ve formě ampulí až přibližně 300 mg, s výhodou však přibližně 10 až 100 mg.
- Pro léčbu dospělého pacienta o hmotnosti přibližně 70 kg jsou – podle účinnosti sloučeniny vzorce I – indikovány denní dávky přibližně od 20 do 1000 mg účinné látky, zvláště přibližně od 100 do 500 mg. Podle okolností se mohou aplikovat i vyšší nebo nižší denní dávky. Denní dávka se může podávat buď jednorázově ve formě jediné dávky anebo ve formě několika menších jednotlivých dávek, nebo také ve formě několika rozdělených dávek v určených časových intervalech.
- Sloučeniny podle vynálezu jsou identifikovány spektry nukleární magnetické rezonance a hmotnostní spektrometrií, přičemž v případě existence regioisomerních nebo diastereoisomerních forem bylo k jednoznačnému stanovení struktury použito vedle ^1H -NMR spektroskopie také ^{13}C -NMR a multidimenzionálních NMR method. ^1H -NMR spektra byla měřena na 400-MHz přístroji Bruker, zpravidla s použitím tetramethylsilanu (TMS) jako vnitřního standardu, při

teplotě místnosti. U konečných produktů byla zpravidla změřena hmotnostní spektra (FAB-MS, ESI-MS s pozitivní nebo negativní ionizací). Teplota je udávána ve stupních Celsia. Teplotou místnosti se rozumí teplota 22 až 26 °C. Použité zkratky jsou buď vysvětleny, nebo odpovídají běžné konvenci.

Příklady provedení vynálezu

Metoda A

Příklad 5

4-(3-(4-(Bifenyl-4-sulfonylamino)-4-karboxybutyrylamino)propyl)morfolin-4-ium-trifluoracetát

Stupeň 1: Sulfonace terc-butylesteru kyseliny glutamové

3 g (0,0148 mol) L-Glu-OtBu se rozpustí ve 29,5 ml 0,5 N NaOH a 250 ml tetrahydrofuranu (THF) a roztok se ochladí v ledové lázni na 0 °C. Pak se během přibližně 30 minut (za udržování konstantní hodnoty pH = 8,5) přikape roztok 4,476 g (0,0177 mol) bifenylsulfonylchloridu ve 35 ml THF, současně s 29,52 ml vodného 0,5N NaOH. Po odstranění ledové lázně se směs míchá ještě 3 hodiny při teplotě místnosti a konec reakce se deteguje chromatografií na tenké vrstvě (TLC). Tetrahydrofuran se odstraní za sníženého tlaku, zbytek se jednou extrahuje diethyletherem, okyslí se 1N HCl na pH 1,5, produkt se několikrát extrahuje do ethylacetátu, extrakt se vysuší a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Získá se 2,89 g produktu, který se bez dalšího čištění může použít v dalším stupni.

Stupeň 2: Převedení na amid

0,25 g (0,596 mmol) produktu stupně 1 se rozpustí v 50 ml absolutního THF, přidá se 0,119 g (0,63 mmol) EDC (hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu) a 0,0845 g (0,55 mmol) hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu, a směs se míchá 30 minut. Pak se opatrně přidá 0,268 ml (1,79 mmol) N-(3-aminopropyl)morfolinu a směs se míchá přibližně 8 hodin. Směs se rozloží vodou, okyslí se 1N HCl na pH 2, a produkt se extrahuje několikrát ethylacetátem. Extrakt se promyje zředěným roztokem NaCl, vysuší se a zahustí. Výtěžek 250 mg. Produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu v soustavě dichlormethan-methanol (9:1).

Stupeň 3: Odštěpení chránicích skupin

0,11 g produktu stupně 2 se rozpustí v 5 ml kyseliny trifluoroctové a 5 ml dichlormethanu a roztok se míchá pod ochranným plynem při teplotě místnosti až do skončení reakce (asi 3 hodiny; kontrola TLC). Po zahuštění se zbytek několikrát odpaří s dichlormethanem a pak se vysuší za sníženého tlaku. Zbývá 0,11 g sloučeniny příkladu 5 ve formě trifluoracetátu.

Metoda B

Příklad 6

5

Kyselina 2-(bifenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentanová

Stupeň 1: Reakce ftaloyl-L-glutamylanhydridu s dihydroindolem

10

1,5 g (0,0058 mol) ftaloyl-L-glutamylanhydridu se rozpustí v 15 ml absolutního dioxanu a k roztoku se přikape během 10 minut roztok 0,813 ml (0,0073 mol) dihydroindolu v 15 ml dioxanu. Směs se zahřívá na teplotu 40 °C až do skončení reakce (přibližně 5 hodin, kontrola TLC), pak se zahustí a zbytek se několikrát odpaří s dichlormethanem za sníženého tlaku. Výtěžek 2,7 g (produkt obsahuje přibližně 15 % mol. dioxanu).

15

Stupeň 2: Odštěpení chránicí skupiny

20

2,43 g produktu stupně 1 se rozpustí v 30 ml ethanolu a přidá se 0,39 ml (0,0080 mol) hydrazinhydrátu. Směs se míchá 3 hodiny při teplotě 80 °C a pak se odpaří za sníženého tlaku k suchu. Zbytek se smíchá s 50 ml 25% vodné kyseliny octové a zahřívá se přibližně 10 minut na 80 °C. Po ochlazení v ledové lázni se vypadlá sraženina odsaje, znovu se smíchá s kyselinou octovou a procedura se opakuje. Zbytek, který je ftalylhydrazid, se vyhodí. Spojené filtráty zahuštěním poskytnou 0,7 g produktu.

25

Stupeň 3: Zavedení N-arylsulfonylové skupiny

30

0,5 g (0,002 mol) produktu ze stupně 2 se rozpustí spolu s 0,45 g (0,0033 mol) uhličitanu draselného v 50 ml směsi voda-THF (1:1) a k roztoku se přikape během 20 minut roztok 0,61 g (0,0024 mol) bifenylsulfonylchloridu v 50 ml THF. Směs se míchá při teplotě místnosti až do skončení reakce (přibližně 6 až 8 hodin; kontrola TLC), extrahuje se jednou diethyletherem, okyselí se 1N HCl na pH 1,5 a produkt se několikrát extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se vysuší a zahustí se za sníženého tlaku. Po vysušení se získá 0,42 g produktu příkladu 6.

35

Metoda C

Příklad 8

40

Kyselina 2-(4'-chlorbifenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentanová

Stupeň 1: Reakce Cbz-Glu-anhydridu s 2,3-dihydro-1H-indolem

45

5 g (0,019 mol) L-Cbz-glutamylanhydridu a 2,56 ml (0,023 mol) 2,3-dihydro-1H-indolu se rozpustí ve 100 ml absolutního dimethylsulfoxidu a roztok se míchá 30 minut při teplotě místnosti a pak ještě 30 minut při 40 °C až do skončení reakce (kontrola TLC). Reakční směs se nalije do vody, několikrát se extrahuje ethylacetátem, organická fáze se promyje 1N HCl a pak nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se a zahustí.

50

Výtěžek 7,07 g.

Stupeň 2: Odštěpení chránicí Cbz-skupiny

55

6,8 g (0,018 mol) produktu stupně 1 se během 30 minut rozpustí v 60 ml 33% roztoku HBr v ledové kyselině octové a směs se míchá při teplotě místnosti až do skončení reakce (přibližně 15 hodin, kontrola TLC). Po zahuštění za sníženého tlaku se získá surový produkt, který se

několikrát odpaří s dichlormethanem a pak se smíchá se směsí methanol–voda (10:1). Produkt se odfiltruje, vysuší a míchá se s THF. Po odsátí a vysušení za sníženého tlaku se získá 2,13 g krystalického hydrobromidu o čistotě 98 % (podle HPLC).

- 5 Reduktivní odštěpení chránicí skupiny se provede analogicky jak je popsáno v příkladu 12, stupeň 4, a poskytne hydrochlorid kyseliny 2-amino-5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentanové ve výtěžku 85 %.

10 Stupeň 3: Kyselina 2-(4'-chlorbifenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentanová

- 0,33 g (1 mmol) produktu stupně 2 se rozpustí v 60 ml směsi THF–voda (1:1) a roztok se nastaví na hodnotu pH 12 přidávkou 0,5N NaOH za použití Titroprocessoru. Při konstantní hodnotě pH se během přibližně 45 minut přikape roztok 0,345 g (1,2 mmol) 4'-chlorbifenyl-4-sulfonylchloridu ve 30 ml THF. Směs se míchá ještě 2 hodiny při pH 12 (kontrola TLC), přidáním 0,1N HCl se nastaví na pH 2, a extrahuje se několikrát ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se promyje vodou, vysuší se a zahustí. Výtěžek 0,395 g produktu o čistotě vyšší než 92 %; t.t. 182 °C.

- 20 Minoritní nečistota, identifikovaná jako kyselina 4-chlorbifenylylsulfonová, se může odstranit chromatografií nebo přesrážením.

Příklad 12

- 25 Kyselina 5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-2-(4'-pyrrolidin-1-ylbifenyl-4-sulfonylamino)pentanová

Stupeň 1: Bifenyl-4-ylpyrrolidin

- 30 10,0 g (0,043 mol) 4-brombifenyly, 3,7 g (0,052 mol) pyrrolidinu a 6,2 g (0,0642 mol) terc-butoxidu sodného se suspenduje v 600 ml toluenu. K této suspenzi se přidá 900 mg dichlorbis-(tritolyfosfin)palladia(II) jako katalyzátoru. Směs se zahřívá 8 hodin k varu pod zpětným chladičem, ochladí se, roztřepe se mezi vodu a ethylacetát, organická fáze se promyje vodou, vysuší se nad síranem sodným a zahustí se. Zbytek se rozpustí v přibližně 300 ml terc-butylmethyletheru a hydrochlorid produktu se srazí přidávkou 50 ml 1N etherického roztoku HCl. Výtěžek 6,0 g; t.t. vyšší než 125 °C (rozklad).

Stupeň 2: 4'-Pyrrolidin-1-ylbifenyl-4-sulfonylchlorid

- 40 6 g (0,023 mol) produktu stupně 1 se po částech pod ochranným plynem a za chlazení vnese do 11 ml kyseliny chlorsulfonové a směs se zahřívá 3,5 hodiny na teplotu 60 °C. Roztok se pak nalije na led, suspenze se nastaví pevným hydrogenuhlíčanem sodným na pH 8, vpadlý produkt se odsaje a vysuší se za sníženého tlaku. Výtěžek 7 g produktu o teplotě tání vyšší než 282 °C (rozklad).

45 Stupeň 3: Reakce Z-Glu-anhydridu s 5-fluor-2,3-dihydro-1H-indolem

- 8,8 g (0,0334 mol) L-Z-glutamylanhydridu a 5,5 g (0,04 mol) 5-fluor-2,3-dihydro-1H-indolu se rozpustí ve 150 ml absolutního dimethylsulfoxidu a směs se míchá při teplotě místnosti až do skončení reakce (přibližně 3 hodiny; kontrola TLC). Reakční směs se nalije do vody, extrahuje několikrát ethylacetátem a organická fáze se promyje 1N HCl a pak nasyceným roztokem NaCl. Po vysušení a odpaření se získá 13,2 g produktu.

Stupeň 4: Odštěpení chránicí Z-skupiny

13 g (0,0325 mol) produktu stupně 3 se rozpustí ve 450 ml methanolu a 33 ml 1N HCl, přidá se
 5 na špičku špachtle palladia na uhlí a směs se hydrogenuje při tlaku 40 bar a teplotě 60 °C až do
 skončení reakce (kontrola TLC). Filtrací a zahuštěním se získá surový produkt, který se vyjme
 tetrahydrofuranem za refluxu. Ochlazením vypadne tuhý hydrochlorid, který se odsaje a vysuší
 za sníženého tlaku. Výtěžek 7,1 g produktu o teplotě tání vyšší než 212 °C.

10 Stupeň 5: Kyselina 5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-2-(4'-pyrrolidin-1-ylbifenyl-4-
 sulfonylamino)pentanová

0,303 g (1 mmol) produktu stupně 4 se rozpustí v 60 ml směsi THF-voda (1:1) a roztok se nastá-
 ví na hodnotu pH 12 přidavkem 0,5 N NaOH za použití Titroprocessoru (model 686, fa
 15 Metrohm). Při konstantní hodnotě pH se během přibližně 45 minut přikape roztok 0,39 g
 (1,2 mmol) produktu stupně 2 ve 40 ml THF. Směs se míchá ještě 2 hodiny při pH 12 (kontro-
 la TLC), přidáním 0,1N HCl se nastaví na pH 2, a extrahuje se několikrát ethylacetátem.
 Ethylacetátový extrakt se promyje vodou, vysuší se a zahustí. Produkt se přečistí chromatografií
 na silikagelu v soustavě dichlormethan-methanol (95:5). Výtěžek 0,393 g produktu, t.t. 216 °C.

20 Metoda D

Příklad 15

25 Tromethaminová sůl kyseliny 2-(4'-chlorbifenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydroindol-1-
 yl)-5-oxopentanové

Suspenze 104,5 g (0,21 mol) sloučeniny podle příkladu 8 v 1000 ml ethanolu se zahřeje na 50 °C.
 Pak se přidá roztok 25,4 g tromethaminu (2-amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiol, TRIS)
 30 ve 100 ml vody, směs se krátce zahřeje až k refluxu a zfiltruje se za horka. Čirý filtrát se nechá
 zchladnout na teplotu místnosti, přičemž žádaná sůl vypadne. Odsaje se, promyje se dvěma
 150 ml porcemi směsi ethanol-voda (9:1) a vysuší se v exsikátoru. Výtěžek tromethaminové soli
 je 93,9 g (72 %).

35

Příklad 16

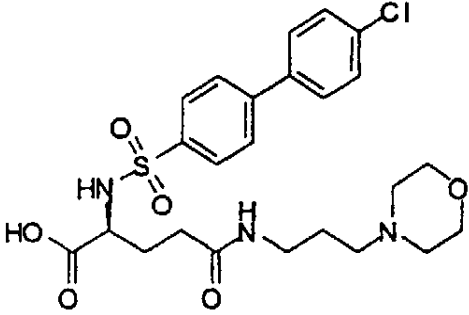
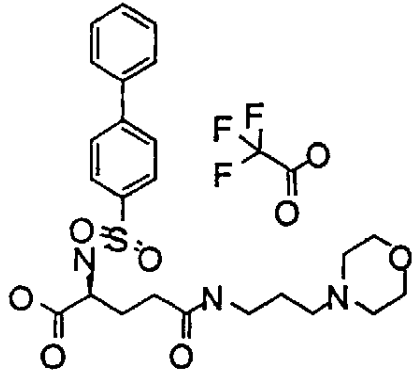
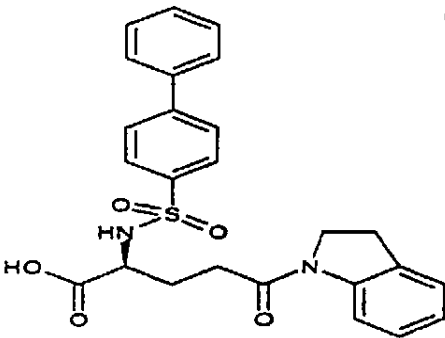
40 Tris(2-hydroxyethyl)amonium-2-(4'-chlorbifenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydroindol-1-
 yl)-5-oxopentanoat

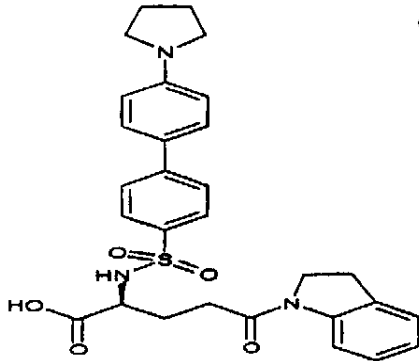
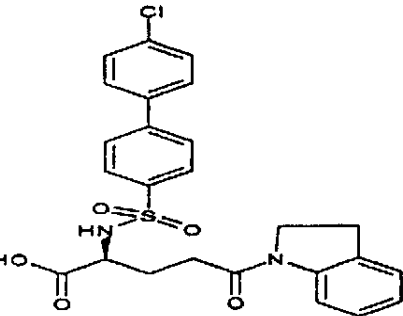
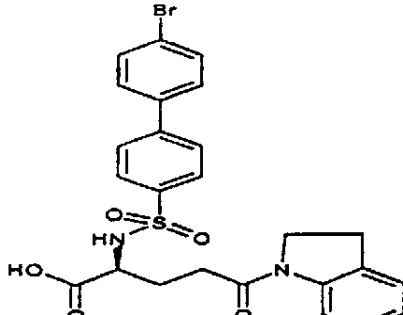
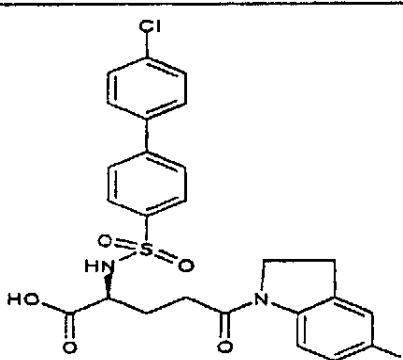
0,05 g produktu příkladu 8 se rozpustí ve 3,18 g acetonu, přidá se 0,01 g triethanolaminu, roztok
 se zfiltruje a nechá se stát v otevřené Erlenmayerově baňce v komůrce pro TLC, jejíž dno je
 45 pokryto asi 1 cm vrstvou terc-butylmethyletheru. Asi po 10 hodinách se počnou vylučovat
 krystaly. Vyloučení krystalů je úplné během 4 až 5 dnů. Supernatant se odlije a produkt se vysuší
 za sníženého tlaku. Výtěžek 0,06 g, t.t. 120 °C.

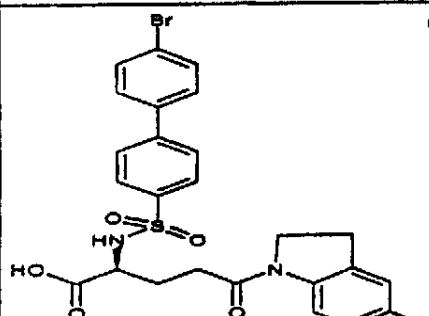
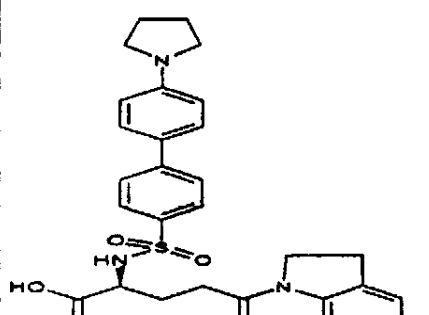
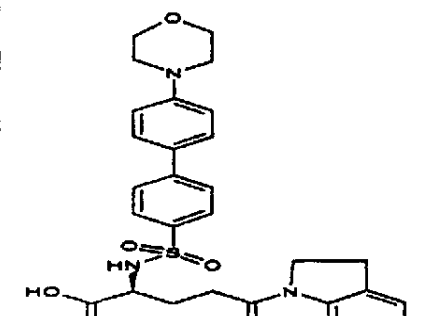
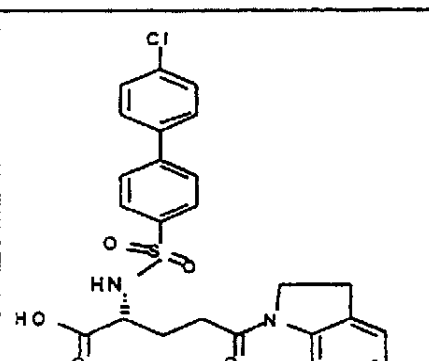
Příklady 1 až 5 v Tabulce 1 byly připraveny metodou A, příklady 6 a 7 metodou B, a příklady 8
 až 14 metodou C. Výchozí sloučenina (4'-morfolin-4-ylbifenyl-4-sulfonylchlorid), potřebná
 50 pro zavedení arylsulfonylového postranního řetězce v příkladu 13, se připraví analogicky jak je
 popsáno v metodě C ve stupni 1.

Tabulka I

Příkl.	Struktura	Pozn.	Mol. hmotnost	T.t. (°C)	MS(M - H)
1	chirální	S- Isomer	488,56	203	489,3 (M+H)
2	chirální	S- Isomer	488,56	249,5	487,3
3		S- Isomer	481,57	120	482,2 (M+1)

Přikl.	Struktura	Pozn.	Mol. hmotnost	T.t. (°C)	MS(M - H)
4		S- Isomer	524,01	170 (rozkl.)	524,4 / 526,4
5		S- Isomer	603,61	102	490,3 (M+1)
6		chirální S- Isomer	464,54	183	462,9

Příkl.	Struktura	Pozn.	Mol. hmotnost	T.t. (°C)	MS(M - H)
7	 chirální	S- Isomer	533,65	130 (rozkl.)	532,3
8	 chirální	S- Isomer	498,98	182	497,0
9	 chirální	S- Isomer	543,44	187	541,0/ 543,0
10	 chirální	S- Isomer	516,97	190 (rozkl.)	515,0

Příkl.	Struktura	Pozn.	Mol. hmotnost	T.t. (°C)	MS(M - H)
11	chirální 	S- Isomer	561,43	194	559,0/ 561,0
12	chirální 	S- Isomer	551,64	216	550,0
13	chirální 	S- Isomer	567,64	215 (rozkl.)	566,0
14		R- Isomer	498,98	182	497,0

Farmakologické příklady

Příprava a určování enzymatické aktivity katalytické domény lidského stromelysinu a kolagenasy z neutrofilů

Oba enzymy – stromelysin (MMP-3) a kolagenasa z neutrofilů (MMP-8) – se připraví, jak popsal Ye a spol. (Biochemistry 31 (1992) str. 11231 až 11235). Pro měření inhibice enzymové aktivity se po dobu 15 minut inkubuje 70 μ l roztoku pufru a 10 μ l roztoku enzymu s 10 μ l 10% (obj./obj.) vodného roztoku dimethylsulfoxidu, který případně obsahuje inhibitor enzymu. Po přidání 10 μ l 10% (obj./obj.) vodného dimethyl-sulfoxidu, obsahujícího 1 mmol/l substrátu, se enzymová reakce sleduje fluorescenční spektroskopií (328 nm(ex)/393 nm(em)).

Enzymatická aktivita se vyjádří jako přírůstek extinkce za minutu. Hodnoty IC_{50} , uvedené v tabulce 2, udávají koncentrace inhibitorů, které způsobují 50% inhibici enzymu. Roztok pufru obsahuje 0,05% Brij (Sigma, Deisenhofen, Německo), 0,1 mol/l piperazin-N,N'-bis[kyseliny 2-ethansulfonové]/NaOH, 0,1 mol/l NaCl, 0,01 mol/l $CaCl_2$ a 0,1 mol/l piperazin-N,N'-bis[kyseliny 2-ethansulfonové] (pH=6,5).

Enzymový preparát obsahuje 5 μ g/ml enzymových domén, připravených podle Ye a spol. Roztok substrátu obsahuje 1 mmol/l fluorogenního substrátu (7-methoxykumarin-4-yl)acetyl-Pro-Leu-Gly-Leu-3-(2',4'-dinitrofenyl)-L-2,3-diaminopropionyl-Ala-Arg-NH₂ (Bachem, Heidelberg, Německo).

Tabulka 2

Příklad	MMP-3 [μ mol/l]	IC_{50}	MMP-8 [μ mol/l]	IC_{50}
1	0,1		0,01	
2	0,2		0,02	
3	0,2		0,02	
4	0,1		0,02	
5	0,1		0,006	
6	0,5		0,02	
7	0,04		0,004	
8	0,1		0,01	
9	0,1		0,02	
10	0,1		0,02	
11	0,1		0,02	
12	0,03		0,002	
13	0,1		0,01	
14	0,05		0,01	

Určování rozpustnosti volné kyseliny 2-(4'-chlorbifenyl-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentanové (podle příkladu 8) a její tromethaminové soli (podle příkladu 15) ve vodě

1. Použité sloučeniny

1.1 Testované sloučeniny

- 5 a) Sloučenina podle příkladu 8: kyselina 2-(4'-chlorbifenyl-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentanová
- b) Sloučenina podle příkladu 15: tromethaminová sůl kyseliny 2-(4'-chlorbifenyl-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentanové

1.2 Chemikálie

voda: deionizovaná; acetonitril: LiChrosolv (Merck); diethylamin: zur Synthese (Merck); kyselina octová: koncentrovaná a 1 N (Merck).

2. Experimentální provedení

2.1 Kyselina 2-(4'-chlorbifenyl-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentanová

Do 100 ml Erlenmayerovy baňky se předloží přibližně 50 mg testované sloučeniny podle bodu 1.1a). Po přidání 10 ml vody se míchá při 25 °C. Po 2 hodinách a po 3 hodinách se odeberou alikvoty a podrobí se centrifugaci. Supernatant (1 ml) se zředí mobilní fází na 10 ml. Koncentrace aktivní složky se stanoví pomocí HPLC za použití externího standardu. Pokus se opakuje.

2.2 Tromethaminová sůl kyseliny 2-(4'-chlorbifenyl-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentanové

Do 100 ml Erlenmayerovy baňky se předloží přibližně 800 mg tromethaminové soli podle bodu 1.1b). Po přidání 10 ml vody se směs míchá při 25 °C. Po 2 hodinách a po 3 hodinách se odeberou alikvoty a podrobí se centrifugaci. Supernatant (1 ml) se zředí mobilní fází na 100 ml. Koncentrace aktivní složky se stanoví pomocí HPLC za použití externího standardu. Pokus se opakuje.

3. Analytika

Přístroj: HPLC souprava Gynkotek;

Kolona: Stacionární fáze: ChiraDex 5 µm, Merck, rozměry: 250 mm x 4,0 mm;

Mobilní fáze: acetonitril 440 ml, voda 560 ml, diethylamin 1 ml; nastaveno na pH 6,4 kyselinou octovou;

Nástrík: 10 µl;

Průtok: 0,8 ml/min;

Teplota kolony: 40 °C;

Detekce: UV při 261 nm.

5. Výsledky:

Sloučenina	Rozpustnost ve vodě při 25 °C (mg/ml)		
	po 2 h*	po 3 h*	výsledek
Kyselina 2-(4'-chlorbifeny-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentanová	0,2	0,1	0,1
Tromethaminová sůl kyseliny 2-(4'-chlorbifeny-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentanové	58	58	58

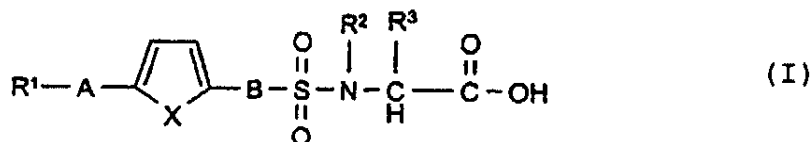
*Střední hodnota ze dvou měření.

Rozdíl v hodnotách rozpustnosti kyseliny 2-(4'-chlorbifeny-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentanové, závislý na čase, by se mohl připsat zjevu přesycení/nasyčení. Jako výsledek je brána hodnota, nalezená po 3 hodinách.

Rozpustnost tromethaminové soli kyseliny 2-(4'-chlorbifeny-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentanové ve vodě je asi 600krát vyšší než rozpustnost volné kyseliny 2-(4'-chlorbifeny-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentanové.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Arylsulfonylaminokyselinová sloučenina vzorce I



a/nebo stereoisomerní forma sloučeniny vzorce I a/nebo fyziologicky přijatelná sůl sloučeniny vzorce I, kde

R¹ znamená

1. fenyl,

2. fenyl, který je mono- nebo disubstituován

2.1. (C₁-C₆)-alkylem, který je přímý, cyklický nebo rozvětvený,

2.2. hydroxylem,

2.3. (C₁-C₆)-alkyl-C(O)-O-skupinou,

2.4. (C₁-C₆)-alkyl-O-skupinou,

2.5. (C₁-C₆)-alkyl-O-(C₁-C₄)-alkyl-O-skupinou,

2.6. halogenem,

2.7. skupinou -CF₃,

- 2.8. skupinou $-\text{CN}$,
 2.9. skupinou $-\text{NO}_2$,
 2.10. $\text{HO}-\text{C}(\text{O})$ -skupinou,
 2.11. (C_1-C_6) -alkyl- $\text{O}-\text{C}(\text{O})$ -skupinou,
 5 2.12. methylenedioxs skupinou,
 2.13. $\text{R}^4-(\text{R}^5)\text{N}-\text{C}(\text{O})$ -skupinou,
 2.14. $\text{R}^4-(\text{R}^5)\text{N}$ -skupinou nebo
 2.15 heterocyklickou skupinou ze souboru zahrnujícího isoxazolidin, morfolin, isothiazoli-
 din, thiomorfolin, pyrazolidin, imidazolidin, piperazin, azetidin, pyrrol, pyrrolin, pyr-
 10 rolidin, pyridin, azepin, piperidin, oxazol, isoxazol, imidazol, pyrazol, thiazol, isothia-
 zol, diazepin, pyrimidin a

pyrazin, která je nesubstituovaná nebo substituovaná způsobem popsaným pro R^1
 v odstavcích 2.1. až 2.14., nebo

- 15 3. heterocyklickou skupinu z následujícího souboru zahrnujícího skupiny 3.1. až 3.15.

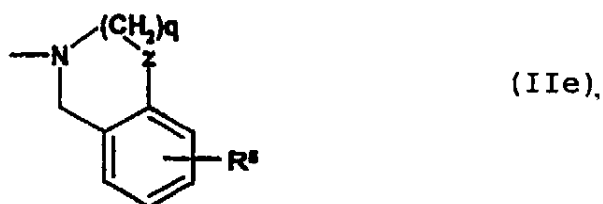
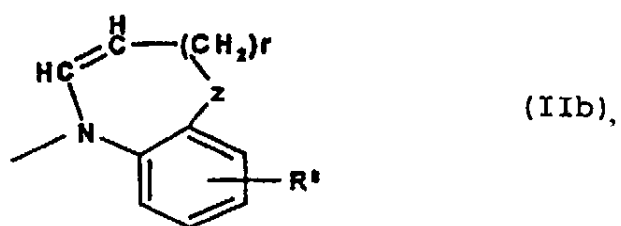
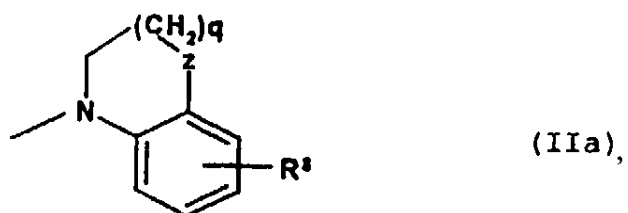
- 3.1. pyrrol,
 3.2. pyrazol,
 20 3.3. imidazol,
 3.4. triazol,
 3.5. thiofen,
 3.6. thiazol,
 3.7. oxazol,
 25 3.8. isoxazol,
 3.9. pyridin,
 3.10. pyrimidin,
 3.11. indol,
 3.12. benzothiofen,
 30 3.13. benzimidazol,
 3.14. benzoxazol a
 3.15. benzothiazol,

R^2 , R^4 a R^5 jsou stejné nebo odlišné a znamenají

- 35 1. atom vodíku,
 2. (C_1-C_6) -alkylovou skupinu,
 3. $\text{HO}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylovou skupinu,
 4. fenyl- $(\text{CH}_2)_n$ -skupinu, ve které je fenyl nesubstituován nebo mono- nebo disubstituován
 40 způsobem popsaným pro R^1 v odstavcích 2.1. až 2.14. a n znamená celé číslo nulu, 1 nebo 2,
 nebo
 5. pikolyl nebo
 6. R^4 a R^5 společně s kruhovou aminoskupinou tvoří 4- až 7členný kruh, ve kterém je případně
 jeden z uhlíkových atomů nahrazen členy $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ nebo $-\text{NH}-$,

45 R^3 znamená

1. skupinu $-(C_1-C_4)\text{-alkyl-C(O)-N(R}^6\text{)-R}^7$, ve kterém R^6 a R^7 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány tvoří skupinu podvzorce IIa, IIb nebo IIe



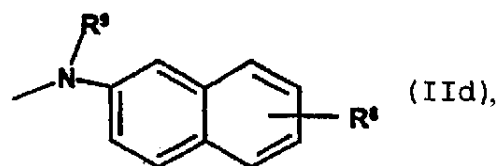
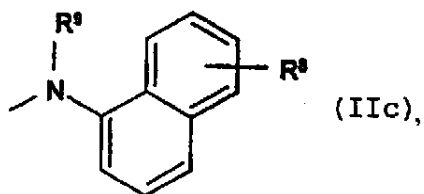
5

příčemž v podvzorcích IIa, IIb a IIe

- q znamená celé číslo nulu, 1 nebo 2 a
 r znamená celé číslo nulu nebo 1,
 z znamená atom uhlíku, dusíku, kyslíku nebo síry a
 R⁸ znamená atom vodíku nebo má význam uvedený pro R¹ v odstavcích 2.1. až 2.14.,

2. skupinu $-(C_1-C_4)\text{-alkyl-C(O)-Y}$,
 ve které Y znamená skupinu podvzorce IIc nebo IId

15



20

příčemž v podvzorcích IIc a IId

- R⁸ znamená atom vodíku nebo má význam uvedený pro R¹ v odstavcích 2.1. až 2.14. a
 R⁹ znamená

- 2.1. atom vodíku,
 2.2. (C_1-C_6) -alkylovou skupinou,
 2.3. $HO-C(O)-(C_1-C_6)$ -alkylovou skupinou,
 5 2.4. fenyl- $(CH_2)_n$ -skupinu, ve které je fenyl nesubstituován nebo mono- nebo disubstituován způsobem popsaným pro R^1 v odstavcích 2.1. až 2.14. a n znamená celé číslo nulu, 1 nebo 2, nebo
 2.5. pikolyl nebo

10 3. skupinu $-(C_1-C_4)$ -alkyl- $C(O)-N(R^9)-(CH_2)_o-N(R^4)-R^5$, ve které

R^9 znamená atom vodíku,

o znamená celé číslo 2, 3, 4 nebo 5 a

15 R^4 a R^5 společně s kruhovou aminovou skupinou tvoří 4- až 7členný kruh ze souboru zahrnujícího isoxazolidin, morfolin, isothiazolidin, thiomorfolin, pyrazolidin, imidazolidin, piperazin, acetidin, pyrrolin, pyrrolidin, azepin, piperidin a diazepin,

A znamená

- 20 a) kovalentní vazbu,
 b) člen $-O-$,
 c) skupinu $-CH=CH-$ nebo
 d) skupinu $-C\equiv C-$,

25 B znamená

- a) skupinu $-(CH_2)_m-$, ve které m znamená celé číslo nulu, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,
 b) skupinu $-O-(CH_2)_p-$, ve které p znamená celé číslo od 1 do 5 nebo
 c) skupinu $-CH=CH-$ a

30 X znamená skupinu $-CH=CH-$, atom kyslíku nebo atom síry,

s výjimkou sloučenin, kterými jsou 2-(bifenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentankarboxylová kyselina a 5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-2-(4'-pyrrolidin-1-ylbi-fenyl-4-sulfonylamino)pentanová kyselina a s výjimkou případu, kdy v podvzorci IIb r znamená nulu a z znamená kovalentní vazbu.

2. Arylsulfonylaminokyselinová sloučenina podle nároku 1 vzorce I, ve kterém

40 R^1 znamená

1. fenyl nebo
 2. fenyl, který je monosubstituován

45

- 2.1. (C_1-C_6) -alkylovou skupinou, ve které je alkyl přímý, cyklický nebo rozvětvený,
 2.2. skupinou $-OH$,
 2.3. (C_1-C_6) -alkyl- $C(O)-O$ -skupinou,
 2.4. (C_1-C_6) -alkyl- O -skupinou,
 50 2.5. (C_1-C_6) -alkyl- $O-(C_1-C_4)$ -alkyl- O -skupinou,

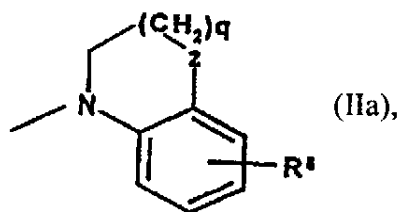
- 2.6. halogenem,
- 2.7. skupinou $-\text{CF}_3$ nebo
- 2.8. $\text{R}^4-(\text{R}^5)\text{N}$ -skupinou,

5 R^2 , R^4 a R^5 jsou stejné nebo odlišné a znamenají

- 1. atom vodíku,
- 2. (C_1-C_6) -alkylovou skupinu nebo
- 10 3. R^4 a R^5 společně s kruhovou aminovou skupinou tvoří 4- až 7členný kruh, ve kterém je případně jeden z uhlíkových atomů nahrazen členem $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ nebo $-\text{NH}-$,

15 R^3 znamená

- 1. skupinu $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl-C(O)-N(R}^6\text{)-R}^7$, ve které R^6 a R^7 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří skupinu podvzorce IIa



20

ve kterém

- q znamená celé číslo nulu nebo 1,
- z znamená atom uhlíku, dusíku, kyslíku nebo síry a
- 25 R^8 znamená atom vodíku nebo má význam uvedený pro R^1 v odstavcích 2.1. až 2.8.,
- 2. skupinu $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl-C(O)-Y}$, ve které
- Y znamená skupinu podvzorce IIc nebo IId podle nároku 1, ve kterých
- 30 R^8 znamená atom vodíku nebo má význam uvedený pro R^1 v odstavcích 2.1. až 2.8.
- a
- R^9 znamená atom vodíku, nebo
- 35 3. skupinu $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl-C(O)-N(R}^9\text{)-(CH}_2\text{)}_o\text{-N(R}^4\text{)-R}^5$, ve které
- R^9 znamená atom vodíku,
- o znamená celé číslo 2 nebo 3 a
- 40 R^4 a R^5 společně s kruhovou aminoskupinou tvoří 4- až 7členný kruh ze souboru zahrnujícího isoxazolidin, morfolin, isothiazolidin, thiomorfolin, pyrazolidin, imidazolidin, piperazin, acetidin, pyrrolin, pyrrolidin, azepin, piperidin a diazepin,
- A znamená kovalentní vazbu nebo člen $-\text{O}-$,
- 45 B znamená

a) skupinu $-(CH_2)_m-$, ve které m znamená celé číslo nulu, 1 nebo 2 nebo

b) skupinu $-O-(CH_2)_p$, ve které p znamená celé číslo 1 nebo 2, a

5 X znamená skupinu $-CH=CH-$,

s výjimkou sloučenin, kterými jsou 2-(bifenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentankarboxylová kyselina a 5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-2-(4'-pyrrolidin-1-ylbifenyl-4-sulfonylamino)pentanová kyselina a s výjimkou případu, kdy v podvzorci IIb r znamená nulu a z znamená kovalentní vazbu.

3. Arylsulfonylaminokyselinová sloučenina podle nároku 1 vzorce I, ve kterém

15 R^1 znamená

1. fenyl nebo

2. fenyl, který je monosubstituován

20 2.1. chlorem,

2.2. bromem,

2.3. fluorem,

2.4. pyrrolidinem nebo

2.5. morfolinem,

25 R^2 znamená atom vodíku,

R^3 znamená

30 1. skupinu $-(C_1-C_4)-alkyl-C(O)-N(R^6)-R^7$, ve které R^6 a R^7 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří skupinu podvzorce IIa podle nároku 1, ve kterém

q znamená celé číslo nulu nebo 1,

z znamená atom uhlíku a

35 R^8 znamená atom vodíku, chlor, brom nebo fluor,

2. skupinu $-(C_1-C_4)-alkyl-C(O)-Y$, ve kterém

40 Y znamená skupinu podvzorce IIc nebo IId podle nároku 1, ve kterém R^8 a R^9 každý znamená atom vodíku, nebo

3. skupinu $-(C_1-C_4)-alkyl-C(O)-N(R^9)-(CH_2)_o-N(R^4)-R^5$, ve které

45 R^9 znamená atom vodíku,

o znamená celé číslo 2 nebo 3 a

R^4 a R^5 znamenají morfolin,

A znamená kovalentní vazbu nebo člen $-O-$,

50 B znamená kovalentní vazbu a

X znamená skupinu $-CH=CH-$,

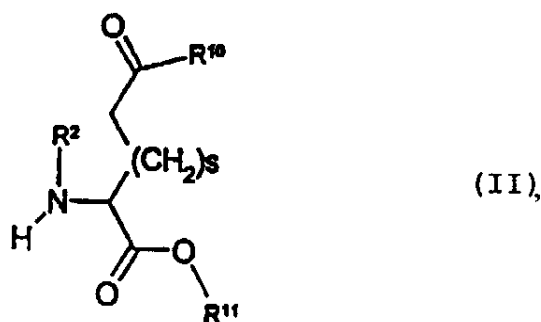
s výjimkou sloučenin, kterými jsou 2-(bifenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentankarboxylová kyselina a 5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-2-(4'-pyrrolidin-1-yl)bifenyl-4-sulfonylamino)pentanová kyselina a s výjimkou případu, kdy v podvzorci IIb r znamená nulu a z znamená kovalentní vazbu.

4. Arylsulfonylaminokyselinová sloučenina vzorce I podle nároku 1 nebo 2, kterou je sloučenina ze souboru zahrnujícího 2-(bifenyl-4-sulfonylamino)-4-(naftalen-1-ylkarbamoyl)máseľnou kyselinu, 2-(bifenyl-4-sulfonylamino)-4-(naftalen-2-ylkarbamoyl)máseľnou kyselinu, 2-(bifenyl-4-sulfonylamino)-4-(2-fenylaminoethylkarbamoyl)máseľnou kyselinu, 2-(4'-chlorbifenyl-4-sulfonylamino)-4-(3-morfolin-4-ylpropylkarbamoyl)máseľnou kyselinu, 4-(3-(4-bifenyl-4-sulfonylamino)-4-karboxybutyrylamino)propyl)morfolin-4-ium-trifluoracetát, 2-(4'-chlorbifenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentanovou kyselinu, 2-(4'-brombifenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentanovou kyselinu, 2-(4'-chlorbifenyl-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentanovou kyselinu, 2-(4'-brombifenyl-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxopentanovou kyselinu, 5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-2-(4'-pyrrolidin-1-yl)bifenyl-4-sulfonylamino)pentanovou kyselinu a 5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-2-(4'-morfolin-4-yl)bifenyl-4-sulfonylamino)-5-oxopentanovou kyselinu.

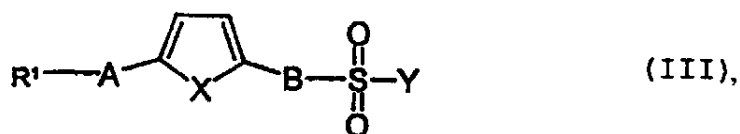
5. Arylsulfonylaminokyselinová sloučenina vzorce I podle nároku 4, kterou je 2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandioloľá sůľ, trimethylaminová sůľ, triethylaminová sůľ, ethanolaminová sůľ nebo triethanolaminová sůľ.

6. Způsob přípravy arylsulfonylaminokyselinové sloučeniny vzorce I podle nároku 1, ve kterém R¹ znamená skupinu (C₁-C₄)-alkyl-C(O)-N(R⁶)R⁷ a ostatní obecné substituenty mají významy uvedené v nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že zahrnuje

a) reakci aminokarboxylové kyseliny vzorce II

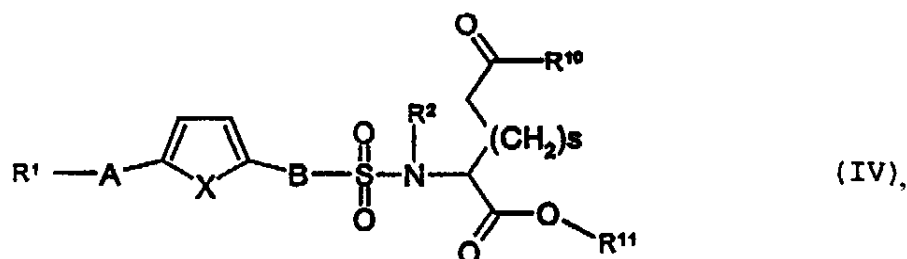


ve kterém R² má význam uvedený v nároku 1, R¹¹ znamená atom vodíku nebo esterovou ochrannou skupinu, s znamená celé číslo nulu, 1, 2 nebo 3, R¹⁰ znamená skupinu -OR¹², ve které R¹² znamená esterovou ochrannou skupinu, která může být odštěpena v přítomnosti R¹¹, nebo atom vodíku, nebo R¹⁰ znamená skupinu -N(R⁶)-R⁷, ve které R⁶ a R⁷ mají významy uvedené pro vzorec I v nároku 1, s derivátem sulfonové kyseliny vzorce III



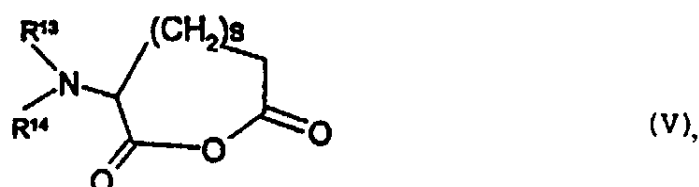
ve kterém R¹, X, A a B mají významy uvedené pro vzorec I v nároku 1 a Y znamená atom halogenu, imidazolyl nebo OR¹³, kde R¹³ znamená atom vodíku, (C₁-C₆)-alkyl, fenyl nebo ben-

zyl, který je případně substituován, v přítomnosti báze nebo případně dehydratačního činidla k získání sloučeniny vzorce IV

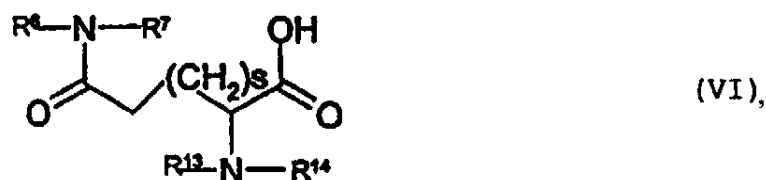


ve kterém R^1 , A, X, B, R^2 , s, R^{10} a R^{11} mají výše uvedené významy a potom odstranění ochranné skupiny R^{12} případně zahrnuté ve skupině R^{10} v přítomnosti ochranné skupiny R^{11} a potom zavedení skupiny $-N(R^6)-R^7$, ve které R^6 a R^7 mají výše uvedené významy, příslušnou aktivací karboxylové skupiny a následné odstranění ochranné skupiny R^{11} a získání sloučeniny vzorce I, nebo

b) reakci aminokyselinového anhydridu vzorce V



ve kterém R^{13} znamená atom vodíku a R^{14} znamená N-ochrannou skupinu nebo R^{13} a R^{14} znamenají cyklickou N-ochrannou skupinu, například ftalimidovou skupinu a s má význam uvedený výše v rámci postupu a), s primární nebo sekundární skupinou $-N(R^6)-R^7$, ve které R^6 a R^7 mají výše uvedené významy, v rámci otevření kruhu k získání meziprojektu vzorce VI



ve kterém R^{13} , R^{14} , s, R^6 a R^7 mají výše uvedené významy, přičemž toto otevření kruhu v závislosti na druhu ochranné skupiny a na reakčních podmínkách radioselektivně poskytne isomer vzorce VI, který v případě vzniku regioisomerů může být dále obohacen krystalizací nebo chromatografií, potom odštěpení ochranné skupiny R^{13} a/nebo R^{14} za uvolnění aminové funkce a potom provedení postupem popsaným v a) N-sulfonace za použití derivátu sulfonové kyseliny vzorce III, která vede k produktu vzorce I, nebo

c) rozdělení sloučeniny vzorce I připravené postupem a) nebo b), která se vzhledem ke své chemické struktuře vyskytuje v enantiomerních formách, na čisté enantiomery tvorbou solí s enantiomerně čistými kyselinami nebo bázemi, chromatografií na chirálních stacionárních fázích nebo derivatizací pomocí chirálních enantiomerně čistých sloučenin, jakými jsou aminokyseliny, rozdělení takto získaných diastereomerů a odstranění chirálních pomocných skupin, nebo

d) izolaci sloučeniny vzorce I připravené postupem a), b) nebo c) ve volné formě nebo v případě přítomnosti kyselých nebo bazických skupin převedení na její fyziologicky přijatelné soli.

- 5 7. Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě n á t í m**, že obsahuje účinné množství aryl-sulfonylaminokyselinové sloučeniny vzorce I podle některého z nároků 1 až 5 společně s farmaceuticky vhodným a fyziologicky přijatelným excipientem, přísadou a/nebo dalšími účinnými sloučeninami a pomocnými látkami.

10

Konec dokumentu
