

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

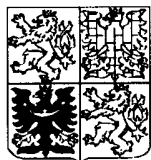
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1452-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11. 05. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.05.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/19719817**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 12. 97**
(Věstník č. 12/97)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 217/06
C 07 D 307/58
C 07 D 333/32
A 61 K 31/47
A 61 K 31/34
A 61 K 31/38

(71) Přihlášovatel:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT,
Frankfurt am Main, DE;

(72) Původce:

Schudok Manfred dr., Hattersheim, DE;

(74) Zástupce:

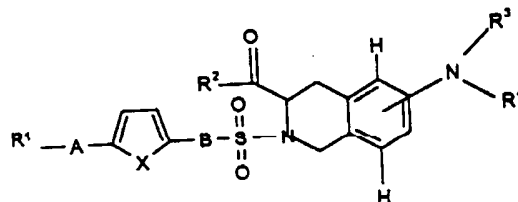
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7,
17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Substituované 6- a 7-aminotetra
hydroisochinolinkarboxylové kyseliny,
způsob jejich přípravy, léčivo,
které je obsahuje a jejich použití**

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I se hodí pro výrobu léčiv určených pro profylaxi a terapii onemocnění, na jejichž průběhu se zúčastňuje zvýšená aktivita metaloproteináz odbourávajících základní tělesnou tkáň.



Substituované kyseliny 6- a 7-aminotetrahydroisochinolin-karboxylové

Oblast techniky

Vynález se týká nových substituovaných kyselin 6- a 7-aminotetrahydroisochinolinkarboxylových, způsobu jejich přípravy a jejich použití jako léčiv.

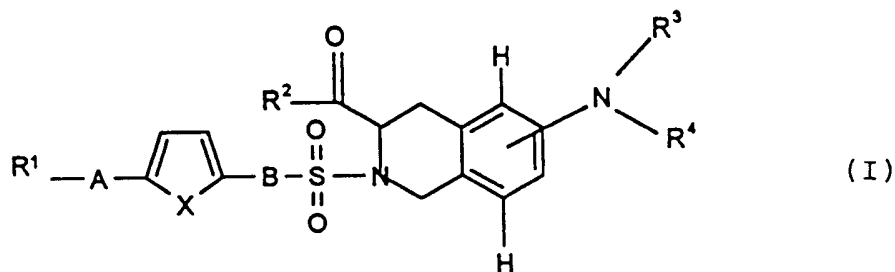
Dosavadní stav techniky

V přihláškách EP 0 606 046, WO 95/35276 a WO 96/27583 jsou popsány kyseliny arylsulfonaminohydroxamové a jejich účinek ve funkci inhibitorů matricové metaloproteinázy. Specifické kyseliny arylsulfonaminokarboxylové slouží jako meziprodukty pro přípravu trombinových inhibitorů (EP 0 468231) a inhibitorů aldoso-reduktázy (EP 0 305 947). V přihlášce EP 0 757 037 je také popsán účinek derivátů sulfonaminokyselin ve funkci inhibitorů metaloproteinázy.

Ve snaze najít účinné sloučeniny vhodné pro léčení vazivových onemocnění bylo nyní zjištěno, že karboxylové kyseliny podle vynálezu jsou velmi účinnými inhibitory matricových metaloproteináz. Při tom se příkládá obzvláštní význam inhibici stromelysinu (matricová metaloproteináza 3) a neutrofil-kolagenázy (MMP-8), neboť oba uvedené enzymy se výraznou měrou uplatňují při odbourávání tkáně chrupavky (A.J.Fosang a kol., J.Clin.Invest 98(1996) 2292-2299).

Podstata vynálezu

Vynález se takto týká sloučeniny obecného vzorce I



17.05.99

- 2 -

bebo/a stereoizomerní formy sloučeniny obecného vzorce I
nebo/a fyziologicky přijatelné soli sloučeniny obecného vzor-
ce I, přičemž

R^1 znamená

1. fenylovou skupinu,
2. fenylovou skupinu, která je jednou nebo dvakrát substituována
 - 2.1. přímou, cyklickou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,
 - 2.2. skupinou -OH,
 - 2.3. skupinou alkyl-C(O)-O-, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů,
 - 2.4. skupinou alkyl-O-, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů,
 - 2.5. skupinou alkyl-O-alkyl-O-, ve které první alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů a druhý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkových atomů,
 - 2.6. halogenem,
 - 2.7. skupinou -CF₃,
 - 2.8. skupinou -CN,
 - 2.9. skupinou -NO₂,
 - 2.10. skupinou HO-C(O)-,
 - 2.11. skupinou alkyl-O-C(O)-, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů,
 - 2.12. methylendioxo-skupinou,
 - 2.13. skupinou R⁵-(R⁶)N-C(O)-, ve které R⁵ a R⁶, které jsou stejné nebo odlišné, znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo
 - 2.14. skupinou R⁵-(R⁶)N-, ve které R⁵ a R⁶, které jsou stejné nebo odlišné, znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,
3. heteroaromatickou skupinu z množiny zahrnující následující skupiny 3.1. až 3.15., která je nesubstituována nebo substituována způsobem popsáním v bodech 2.1.

17.05.99

- 3 -

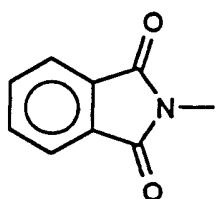
- až 2.14., přičemž heteroaromatická skupina znamená
- 3.1. pyrrolovou skupinu,
 - 3.2. pyrazolovou skupinu,
 - 3.3. imidazolovou skupinu,
 - 3.4. triazolovou skupinu,
 - 3.5. thiofenovou skupinu,
 - 3.6. thiazolovou skupinu,
 - 3.7. oxazolovou skupinu,
 - 3.8. isoxazolovou skupinu,
 - 3.9. pyridinovou skupinu,
 - 3.10. pyrimidinovou skupinu,
 - 3.11. indolovou skupinu,
 - 3.12. benzothiofenovou skupinu,
 - 3.13. benzimidazolovou skupinu,
 - 3.14. benzoxazolovou skupinu nebo
 - 3.15. benzothiazolovou skupinu,
4. skupinu -OH a A znamená kovalentní vazbu,
 5. skupinu -O-R¹⁴ a A znamená kovalentní vazbu, skupinu -CH=CH- nebo skupinu -C≡C-, přičemž R¹⁴ znamená
 - 1) alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,
 - 2) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů,
 - 3) benzylovou skupinu nebo
 - 4) fenylovou skupinu,
 6. skupinu -COOH a A znamená kovalentní vazbu, skupinu -CH=CH- nebo skupinu -C≡C,
 7. alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,
 8. cykloalkyl-O-alkylovou skupinu, ve které cykloalkylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů a alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy,
 9. halogen a A znamená kovalentní vazbu, skupinu -CH=CH- nebo skupinu -C≡C,
 10. skupinu -CN a A znamená kovalentní vazbu, skupinu -CH=CH- nebo skupinu -C≡C,

17.05.99

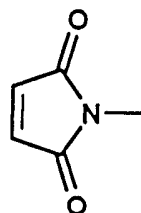
- 4 -

11. skupinu $-\text{NO}_2$ a A znamená kovalentní vazbu, skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo skupinu $-\text{C}\equiv\text{C}-$, nebo
 12. skupinu $-\text{CF}_3$ a
- R^2 znamená
1. skupinu $\text{HO}(\text{H})\text{N}-$ nebo
 2. skupinu $\text{R}^7-\text{O}-$, kde R^7 znamená
 - 2.1. atom vodíku,
 - 2.2. alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,
 - 2.3. allylovou skupinu nebo
 - 2.4. benzylovou skupinu,
- R^3 a R^4 , které jsou stejné nebo odlišné, znamenají
1. atom vodíku,
 2. alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,
 3. skupinu fenyl- $(\text{CH}_2)_m$, ve které je fenylový zbytek nesubstituován nebo jednou nebo dvakrát substituován způsobem popsáným v bodech 2.1. až 2.14. a m znamená celé číslo nulu, 1, 2 nebo 3,
 4. skupinu $\text{R}^8-(\text{CO})-$, ve které R^8 znamená
 - 4.1. alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů,
 - 4.2. skupinu fenyl- $(\text{CH}_2)_m-$, ve které je fenylový zbytek nesubstituován nebo jednou nebo dvakrát substituován způsobem popsáným v bodech 2.1. až 2.14. a m znamená celé číslo nulu, 1, 2 nebo 3,
 - 4.3. skupinu $\text{R}^7-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n$, ve které R^7 má výše uvedený význam a n znamená celé číslo nulu, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,
 - 4.4. skupinu $\text{R}^7-\text{N}(\text{H})-(\text{R}^9)-\text{C}(\text{H})-$, ve které R^7 má výše uvedený význam a R^9 znamená charakteristický zbytek proteinogenní alfa-aminokyseliny, přičemž R^9 je nesubstituován nebo na atomu kyslíku nebo na atomu síry jednou nebo dvakrát substituován alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, benzylovou skupi-

- nou nebo allylovou skupinou nebo je substituován N-ochrannou skupinou,
- 4.5. skupinu $R^7-C(O)-N(H)-(R^9)-C(H)-$, ve které R^7 a R^9 mají významy uvedené v bodu 4.4., nebo
- 4.6. skupinu $R^{10}-O-C(O)-N(H)-(R^9)-C(H)-$, ve které R^9 má význam uvedený v bodu 4.4. a R^{10} znamená
- 4.6.1. alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,
- 4.6.2. allylovou skupinu,
- 4.6.3. benzylovou skupinu nebo
- 4.6.4. (9-fluorenyl)methylovou skupinu,
5. skupinu $R^{10}-O-C(O)-$, ve které R^{10} má význam uvedený v bodech 4.6.1. až 4.6.4.,
6. skupinu $R^{15}-SO_2-$, ve které R^{15} znamená
- 6.1. alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,
- 6.2. allylovou skupinu nebo
- 6.3. skupinu fenyl- $(CH_2)_m$, ve které je fenylový zbytek nesubstituován nebo jednou nebo dvakrát substituován způsobem popsáním v bodech 2.1. až 2.14. a m znamená celé číslo nulu, 1, 2 nebo 3, nebo
7. skupinu $H_2N-C(=NH)-$, nebo
- R^3 a R^4 společně s atomem dusíku tvoří zbytek obecného vzorce X_a nebo X_b



(Xa) ,



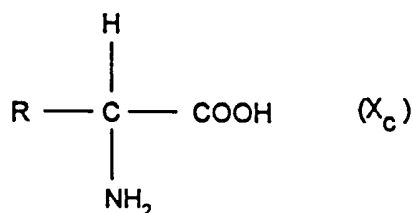
(Xb)

nebo

R^3 a R^4 společně s atomem dusíku tvoří nitro-zbytek,

- A znamená
- a) kovalentní vazbu,
 - b) skupinu -O-,
 - c) skupinu -CH=CH- nebo
 - d) skupinu $\text{-}\overset{\text{---}}{\text{C}}\text{-}$,
- B znamená
- a) skupinu $\text{-(CH}_2\text{)}_m$, ve které m má výše uvedený význam,
 - b) skupinu $\text{-O-(CH}_2\text{)}_q$, ve které q znamená celé číslo 1, 2, 3, 4 nebo 5, nebo
 - c) skupinu -CH=CH- a
- X znamená skupinu -CH=CH-, atom kyslíku nebo atom síry.

Pod pojmem "halogen" je zde třeba rozumět fluor, chlor, brom nebo jod. Pod pojmem "alkylová skupina" nebo "alkenylová skupina" je zde třeba rozumět uhlovodíkové zbytky, jejichž uhlíkový zbytek je přímý nebo rozvětvený. Cyklickými alkylovými zbytky jsou například 3- až 6-členné monocyklické skupiny, jakými jsou cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina nebo cyklohexylová skupina. Pod pojmem " R^9 " znamená charakteristický zbytek proteinogenní aminokyseliny" je třeba rozumět zbytky R v obecném vzorci X_c



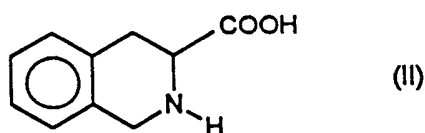
ve kterém R je odvozen od aminokyselin zahrnujících glycin, alanin, valin, leucin, isoleucin, fenylalanin, tyrosin, tryptofan, serin, threonin, cystein, methionin, asparagin, glutamin, lysin, histidin, arginin, kyselinu glutamovou a kyselinu asparagovou, přičemž mohou být použity obě enantiomerní formy, jakož i racemát nebo libovolná směs. Jako výhodné N-

ochranné skupiny E se vhodně použijí N-ochranné skupiny, které jsou používány v chemii peptidů, přičemž se například jedná o ochranné skupiny urethanového typu, jakými jsou benzyl-oxykarbonylová skupina (Z), terc.butyloxykarbonylová skupina (Boc), 9-fluorenylmethoxykarbonylová skupina (Fmoc) a allyl-oxykarbonylová skupina (Aloc), nebo o ochranné skupiny typu amidu kyseliny, jakými jsou zejména formylová skupina, acetylová skupina nebo trifluoracetylová skupina, anebo alkylového typu, jako například benzylová skupina. Obzvláště dobře se k danému účelu osvědčila také (trimethylsilyl)ethoxykarbonylová skupina (teoc) (P.Kociénski, Protecting Groups, Thieme Verlag 1994). Dále mohou alkenylové zbytky také obsahovat více dvojných vazeb.

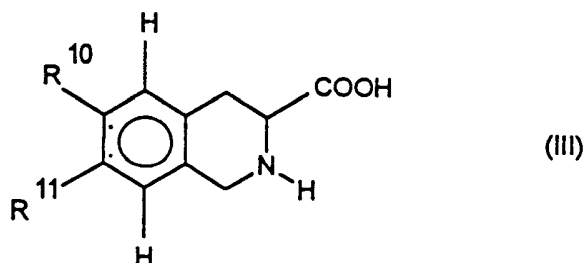
Výchozí látky chemických reakcí jsou známými látkami nebo mohou být snadno připraveny za použití metod popsanych v literatuře.

Vynález se dále týká způsobu přípravy sloučeniny obecného vzorce I nebo/a stereoizomerní formy sloučeniny obecného vzorce I nebo/a fyziologicky přijatelné soli sloučeniny obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se

a) sloučenina obecného vzorce II

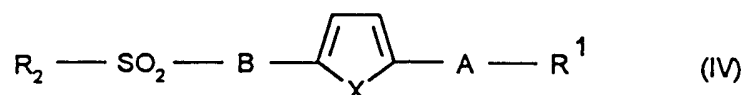


převeďte na sloučeninu obecného vzorce III

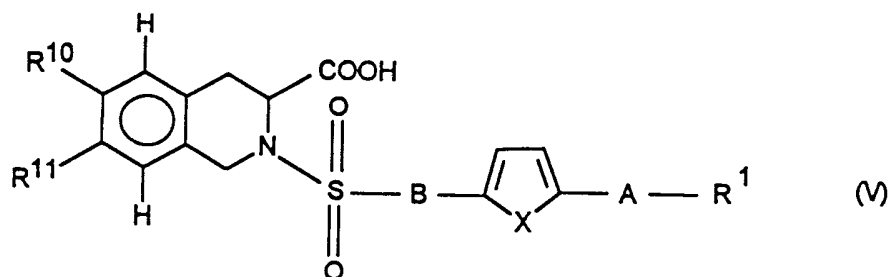


ve kterém R^{10} a R^{11} znamenají skupinu $-\text{NO}_2$ nebo atom vodíku, přičemž R^{10} a R^{11} nejsou stejné, a

- b) sloučenina obecného vzorce III získaná ve stupni a) se uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce IV



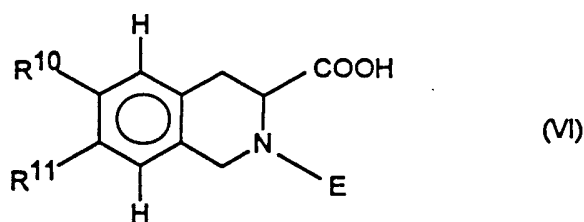
ve kterém B, X, A a R^1 mají významy uvedené výše pro obecný vzorec I a R_2 znamená atom chloru, imidazolylovou skupinu nebo skupinu $-\text{OH}$, v přítomnosti báze nebo případně činidla odvádějícího vodu za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



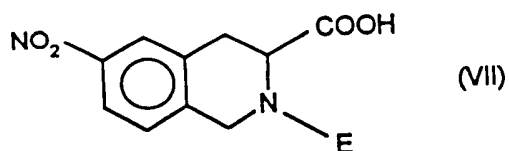
ve kterém R^{10} a R^{11} znamenají skupinu $-\text{NO}_2$ nebo atom vodíku, přičemž R^{10} a R^{11} nejsou stejné, a

- c) sloučenina obecného vzorce V získaná ve stupni b) se podrobí rozdělení izomerů a získá se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3 a R^4 společně s atomem dusíku tvoří NO_2 -zbytek, který je vázán k fenylovému zbytku v poloze 6 nebo 7, nebo se
- d) sloučenina získaná ve stupni c) redukuje na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^3 a R^4 znamenají atom vodíku, nebo se

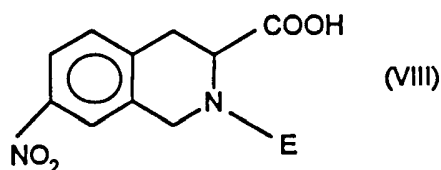
- e) sloučenina získaná ve stupni d) acyluje chloridy karboxylových nebo sulfonových kyselin, imidazolidy karboxylových nebo sulfonových kyselin, estery kyseliny mravenčí, aktivními estery nebo anhydridy, nebo se
- f) sloučenina získaná ve stupni d) uvede v reakci s odpovídající aminokyselinou, karboxylovou kyselinou, aldehydem nebo případně substituovaným guanidinem, nebo se
- g) sloučenina získaná ve stupni d) alkyluje, nebo se
- h) sloučenina získaná ve stupni a) zreaguje na sloučeninu obecného vzorce VI



ve kterém E znamená N-ochrannou skupinu a R^{10} a R^{11} mají výše uvedené významy a sloučenina obecného vzorce VI se rozdělí na regioisomery obecného vzorce VII



a obecného vzorce VIII



a nitro-skupina se zreaguje způsobem popsaným ve stupni

- d), načež se získaná sloučenina zreaguje způsobem popsaným ve stupni e), f) nebo g), nebo se
- i) sloučenina získaná způsobem podle stupně h), g), f), e) nebo d) zreaguje na odpovídající ester karboxylové kyseliny ($R^2 = O-R^7$) anebo se uvede v reakci s hydroxylaminem ($R^2 = -N(H)-OH$).

Vynález se také týká léčiva, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje účinné množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I nebo/a jeho fyziologicky přijatelné soli nebo/a případné stereoisomerní formy sloučeniny obecného vzorce I společně s farmaceuticky vhodným a fyziologicky přijatelným nosičem, přísadou nebo/a další účinnou nebo pomocnou látkou.

Na základě farmakologických vlastností sloučenin podle vynálezu se tyto sloučeniny hodí pro profylaxi a terapii takových onemocnění, u kterých se uplatňuje zvýšená aktivita metaloproteináz odbourávajících tělní tkáň. K těmto onemocněním patří degenerativní kloubová onemocnění, jako osteoartróza, spondylóza, úbytek chrupavky po úrazech kloubů nebo po delší klidové poloze kloubů v důsledku poranění menisku nebo česky. Dále sem patří také nemoci vaziva, jako kolagenóza, onemocnění výstelky lůžka zubů, poruchy při hojení ran a chronická onemocnění pohybového aparátu, jako zánětové, imunologické nebo látkovou výměnou indukované akutní a chronické artritidy, artropatie, myalgie a poruchy kostní látkové výměny. Sloučeniny obecného vzorce I se dále hodí pro léčení ulcerace, atherosklerózy a stenózy. Kromě toho sloučeniny obecného vzorce I výrazně potlačují uvolňování buněčného nádorového nekrotického faktoru (TNF α) a hodí se proto pro léčení zánětů, rakovinových onemocnění, tvorby nádorových metastáz, kachexie, anorexie a septického šoku.

Léčiva podle vynálezu se obecně podávají perorálně nebo parenterálně. Rovněž jsou možné rektální a transdermální aplikace.

Vynález se také týká způsobu výroby léčiva, jehož podstata spočívá v tom, že se do vhodné aplikační formy přivede alespoň jedna sloučenina obecného vzorce I s farmaceuticky vhodným a fyziologicky přijatelným nosičem a případně s další vhodnou účinnou látkou, přísadou nebo pomocnou látkou.

Vhodnými použitelnými galenickými přípravkovými formami jsou například granulát, prášek, dražé, tablety, (mikro)-kapsle, čípky, sirupy, šťávy, suspenze, emulze, kapky nebo injikovatelné roztoky, jakož i přípravky s protrahovaným uvolňováním účinné látky, při jejichž přípravě se používají . obvyklé pomocné látky, jakými jsou nosiče, desintegrační činidla, pojiva, povlakové látky, bobtnadla, maziva, chuťové přísady, sladidla a solubilizační látky. Mezi často používané pomocné látky patří uhličitan hořečnatý, oxid titaničitý, laktóza, mannit a další cukry, talek, mléčná bílkovina, želatina, škroby, celulóza a její deriváty, živočišné a rostlinné oleje, jako rybí tuk, slunečnicový olej, olej z podzemnice olejné nebo sezamový olej, polyethylenglykol a rozpouštědla, jako například sterilní voda a jednosytné a více-sytné alkoholy, jako glycerin.

Výhodně se farmaceutické přípravky připraví a podávají v dávkových jednotkách, přičemž každá jednotka obsahuje jako účinnou složku určitou dávku sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I. U pevných dávkových jednotek, jakými jsou tablety, kapsle, dražé nebo čípky, může tato dávka činit asi 1000 mg, výhodně však asi 50 až 300 mg, zatímco u injekčních roztoků ve formě ampulí činí uvedená dávka až asi 300 mg, výhodně však asi 10 až 100 mg.

Pro léčení dospělého, asi 70 kg těžkého pacienta se indikují v závislosti na účinnosti sloučeniny obecného vzorce I denní dávky asi od 20 do asi 1000 mg účinné látky, výhodně asi 100 mg až 500 mg. Za určitých okolností však mohou být použity také vyšší nebo nižší denní dávky. Podání denní dávky může být provedeno buď jediným podáním jedné

dávkové jednotky nebo násobným podáním dílčích dávek ve formě menších dávkových jednotek v určitých intervalech.

¹H-Nukleární magnetickorezonanční spektra byla získána za použití 200 MHz zařízení firmy Varian nebo 400 MHz zařízení firmy Bruker, zpravidla za použití tetramethylsilanu (TMS) jako vnitřního standardu a při okolní teplotě. Jako rozpouštědlo byl použit vždy DMSO-d₆ v případě, že není uvedeno jinak. Finální produkty byly zpravidla stanoveny metodami hmotové spektroskopie (FAB-, ESI-MS). Teplotní údaje jsou uvedeny ve stupních Celsia. Okolní teplotou se zde rozumí teplota mezi 20 a 26 °C. Použité zkratky jsou buď vysvětleny anebo odpovídají konvenčně používaným zkratkám.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Kyselina (6/7)-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-(R)-3-karboxylová

100 g kyseliny 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové (564 mmolů) se rozpustí, popřípadě suspenduje při teplotě -10 °C v 500 ml kyseliny sírové (98%, hustota=1,84) a ochladí na teplotu -30 °C. Potom se po kapkách přidá 59 g (584 mmolů) dusičnanu draselného, rozpuštěného ve 200 ml kyseliny sírové a ochlazeného na teplotu 0 °C, přičemž tento přírůstek se provede během 1,5 hodiny. Vnitřní teplota přitom znovu vystoupí na -10 °C. Po ukončení přírůstku dusičnanu se reakční směs míchá po dobu 10 minut při teplotě -10 °C a potom ještě po dobu jedné hodiny bez vnějšího chlazení. Reakční směs se potom nalije na led a směs se neutralizuje za chlazení koncentrovaným vodným roztokem amoniaku. Spotřeba činí asi 1,8 litru 25% roztoku. Směs se před odfiltrováním aminokyseliny zředí stejným objemem vody. Oddělený pevný podíl se opětovně suspenduje ve vodě, načež se zfiltruje a oddělí tak od zbylých rozpustných amonných solí. Pevný podíl se promyje studenou vodou a vysuší za sníže-

17.05.99

- 13 -

ného tlaku při teplotě 60 °C.

Výtěžek: 110,1 g (88 % teoretického výtěžku)

Teplota tání: od 245 °C (pozvolné zabarvení), 272-275 ° (ta-
je za rozkladu.

¹H-Nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(400 MHz, DCl/D₂O)

3,05(dd, 1H, 7-isomer),

3,30(2 dd, přesah, 2H, 6- a 7-isomer),

3,44(dd, "1H", 6-isomer),

4,25(m, 3H),

7,20, 7,80(2m, 3H),

podíl 6-isomeru: 13 %.

Elementární analýza:

	C(%)	H(%)	N(%)
nalezeno	53,9	4,50	12,6
vypočteno	54,06	4,55	12,61

Infračervené spektrum: 1640(s), 1540(s), 1400(s), 1350(s)cm⁻¹.

Příklad 2

Kyselina terc.butyloxykarbonyl-(6/7)-nitro-1,2,3,4-tetrahy-
droisochinolin-(R)-3-karboxylová

13,3 g (59,9 mmolu) sloučeniny z příkladu 1 se společně s 13,1 g (60 mmolů) diterc.butyldikarbonátu a 12,72 g (120 mmolů) uhličitanu sodného rozpustí, popřípadě suspenduje ve 300 ml směsi dioxanu a vody v objemovém poměru 1:1, načež se získaný roztok míchá při okolní teplotě. Potom se dioxan oddestiluje v rotační odparce a zbylá vodná suspenze se převrství 200 ml ethylacetátu. Směs se potom ochladí na teplotu 5 °C, okyselí 1n kyselinou chlorovodíkovou až k dosažení pH 3 a organická fáze se oddělí. Tato fáze se potom dvakrát promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší nad síranem sodným. Po odfiltrování sušícího prostředku se směs odpaří za sníženého tlaku.

Výtěžek: 18,1 g (94 % teorie),

Čistota/rozdělení isomerů: stanovení vysoce výkonnou kapalinovou chromatografií: Nucleosil RP 18, 125x4 mm, 254 nm, acetonitril-0,1 m kyselina fosforečná 5:95 až 70:30, 6-isomer: retenční doba 14,19 minuty, 7-isomer: retenční doba 14,72 minuty. Poměr asi 1:9, čistota: 99,0 %,

¹H-Nukleární magnetickorezonanční spektrum:
(200 MHz)

1,4(2s,9H),
3,3(m,2H),
4,4-5,0(šm,3H),
7,4-8,2(5m,3H),
12,7(s,1H).

Příklad 3

Dicyklohexylamonná sůl kyseliny 2-terc.butyloxykarbonyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-(R)-3-karboxylové

Za účelem rozdělení regioisomerů se 10 g sloučeniny z příkladu 2 rozpustí ve 300 ml ethylacetátu a při okolní teplotě se přidá 1 ekvivalent (6,2 ml) dicyklohexylaminu v 10 ml ethylacetátu. Po přidání n-heptanu pozvolna za chladu vykryštalizuje dicyklohexylamonná sůl, která se po 16 hodinách odfiltruje a potom vysuší. Po dvou dalších rekrystalizacích činí podíl 6-isomeru méně než 1,0 % při celkové čistotě vyšší než 99 %. Z matečného louhu je možné získat další podíl požadované sloučeniny.

Výtěžek: 6,1 g (1.frakce),

Čistota/rozdělení isomerů: stanovení vysoce výkonnou kapalinovou chromatografií: Nucleosil RP 18, 125x4 mm, 254 nm, acetonitril-0,1m kyselina fosforečná 5:95 až 70:30, 6-isomer: retenční doba 13,51 minuty, 7-isomer: retenční doba 14,23 minuty, poměr větší než 1:99,

¹H-Nukleární magnetickorezonanční spektrum:
(200 MHz)

0,9-1,9(více m, asi 30H),
2,7-3,05; 3,4; 4,6(5m, asi 5H),

17.06.98

- 15 -

7,4; 8,0(2m,3H),
otáčivost: $-23,6^{\circ}$ (Methanol, $c=1$).

Příklad 4

Kyselina 2-terc.butyloxykarbonyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-(R)-3-karboxylová

Za účelem uvolnění chráněné aminokyseliny se dicyklohexylamonná sůl z příkladu 3 rozpustí v ethylacetátu a vytřepe se do přebytku vodného 10% roztoku kyseliny citronové. Organická fáze se vytřepe do nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší nad síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku.

Výtěžek: mezi 87 a 95 %.

^1H -Nukleární magnetickorezonanční spektrum:
chybí charakteristické signály dicyklohexylaminu.

Uvolněná sloučenina se bezprostředně potom dále zpracuje.

Příklad 5

Hydrochlorid kyseliny 7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-(R)-3-karboxylové

K 0,5 g sloučeniny z příkladu 4 (1,55 mmolu) se přidá 19 ml kyseliny chlorovodíkové v etheru, načež se získaná směs míchá po dobu 30 minut při okolní teplotě, odpaří k suchu, několikrát odpaří s toluenem a vysuší za sníženého tlaku.
Výtěžek: 0,358 g (96 % teoretického výtěžku).

^1H -Nukleární magnetickorezonanční spektrum:
(200 MHz)

3,2-3,6(m,2H),
4,3-4,6(m,3H),
7,6(d,1H),
8,1(dd,1H),
8,3(d,1h),

17.06.98

- 16 -

10,5(s šir., 1H),
hmotové spektrum: 223,1 (M+H),
otáčivost: + 143,5° (c=1, methanol).

Příklad 6

Kyselina 2-terc.butyloxykarbonyl-7-amino-1,2,3,4-tetrahydro-
isochinolin-(R)-3-karboxylová

38 g Nitro-sloučeniny z příkladu 4 (117 mmolů) se hydro-
genuje v Parrově aparatuře za použití 2 g 10% palladia na
uhlí v methanolu po dobu 7 hodin při okolní teplotě a za mír-
ného přetlaku vodíku. Po odpaření rozpouštědla se zbytek pro-
myje diisopropyletherem a rekrystalizuje ze směsi vody a etha-
nolu, načež se vysuší za sníženého tlaku.

Výtěžek: 33 g (95 % teoretického výtěžku).

¹H-Nukleární magnetickorezonanční spektrum:
(200 MHz)

1,4(2s, 9H),
2,9(m, 2H),
4,2-4,8(více m, 3H),
6,4(m, 2H),
6,8(m, 1H),

hmotové spektrum: 293,1(M+H),
otáčivost: +28,33° (c=1, methanol).

Příklad 7

Kyselina 2-terc.butyloxykarbonyl-(6/7)-amino-1,2,3,4-tetra-
hydroisochinolin-(R)-3-karboxylová

K redukci aminokyseliny z příkladu 2 se použije postup
popsaný v příkladu 6. Surový produkt se odpaří za sníženého
tlaku.

¹H-Nukleární magnetickorezonanční spektrum:
(200 MHz)

17.06.98

- 17 -

1,4(2s,9H),
2,9(m,2H),
4,2-4,8(více m,3H),
6,4(m šir.,2H),
6,8(m,1H),

hmotové spektrum: 293,1(M+H).

Příklad 8

Kyselina 2-terc.butyloxykarbonyl-7-amino-1,2,3,4-tetrahydro-
isochinolin-(R)-3-karboxylová
(alternativní způsob)

Směs isomerů z příkladu 7 se zpracuje při teplotě varu
acetonitrilem. Po ochlazení se reakční směs odfiltruje. Toto
zpracování se provede 2 krát až 3 krát.

¹H-Nukleární magnetickorezonanční spektrum:
(200 MHz)

1,4(2s,9H),
2,9(m,2H),
4,2-4,8(více m,3H),
6,4(m,2H),
6,8(m,1H),

žádný rozdíl oproti příkladu 6,

hmotové spektrum: 293,1(M+H),

otáčivost: +28,13° (c = 1, methanol).

Příklad 9

Dihydrochlorid kyseliny 7-amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-
(R)-3-karboxylové

0,5 g (1,7 mmolu) sloučeniny z příkladu 8 se zpracuje
při okolní teplotě po dobu 30 minut kyselinou chlorovodíko-
vou v etheru. Po odpaření za sníženého tlaku se toluen odpa-
ří a získaný produkt se zbaví zbytku rozpouštědel za podtlaku
dosaženého olejovým vakuovým čerpadlem.

Výtěžek: 0,41 g (91 % teoretického výtěžku).

^1H -Nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(200 MHz)

3,0-3,5(m,2H),

4,2-4,5(m,3H),

7,1-7,4(2m,3H),

10,0(s šir.,1H),

hmotové spektrum: 193,0(M+H),

otáčivost: +86,3°(c=1, methanol).

Příklad 10

2-(4-Methoxybenzensulfonyl)-7-amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-(R)-3-(N-hydroxy)karboxamid

Kyselina 2-(4-methoxybenzensulfonyl)-7-(terc.butoxykarbonyl)amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-(R)-3-karboxylová se získá za standardních podmínek, které jsou pro odborníka v daném oboru známe, ze sloučeniny uvedené v příkladu 1 způsobem uvedeným v rámci způsobové varianty a) (vytvoření sulfonamidu za použití chloridu kyseliny methoxybenzensulfonové, chromatografické dělení 6-/7-isomeru (příklad 13), redukce nitro-skupiny na amino-skupinu (příklad 12) a zavedení Boc-ochranné skupiny).

Za účelem vytvoření kyseliny hydroxamové se 10 g kyseliny 2-(4-methoxybenzensulfonyl)-7-(terc.butoxykarbonyl)amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-(R)-3-karboxylové (22 mmolů) rozpustí ve 100 ml tetrahydrofuranu (THF), získaný roztok se ochladí na teplotu -15 °C, načež se k němu přidá 2,1 ml (22 mmolů) ethylesteru kyseliny chlormravenčí, 4,8 ml (44 mmolů) N-methylmorfolinu a po 45 minutách při této teplotě ještě 13,5 ml (110 mmolů) O-trimethylsilylhydroxyaminu. Směs se míchá při okolní teplotě ještě po dobu 3 hodin, načež se rozpouštědlo odežene za sníženého tlaku, zbytek se vyjme ethyl-

acetátem a protřepe s 10% roztokem kyseliny citronové, 10% roztokem uhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, načež se směs vysuší nad síranem sodným, odpaří v rotační odparce a nakonec zbaví zbytku rozpouštědla za podtlaku dosaženého olejovým čerpadlem.

2,6 g této sloučeniny uvedené v rámci příkladu 11 (celkový výtěžek 9,1 g) se po chromatografickém přečištění smísí s 50 ml kyseliny chlorovodíkové v diethyletheru a získaná směs se míchá při okolní teplotě po dobu 30 minut. Potom se směs odpaří za sníženého tlaku a zbytek se společně odpaří s toluenem.

Výtěžek: 1,97 g (89 % teoretického výtěžku).

¹H-Nukleární magnetickorezonanční spektrum:

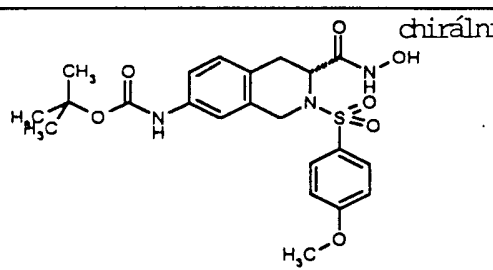
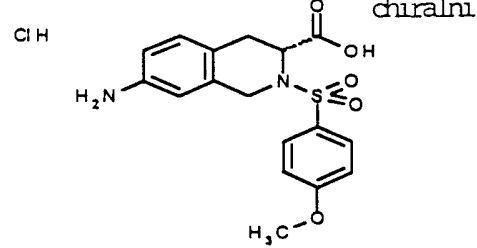
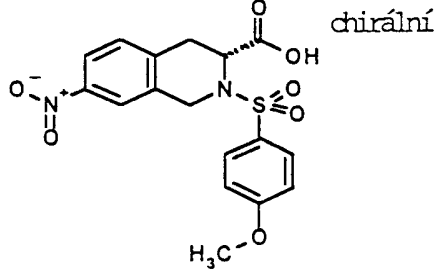
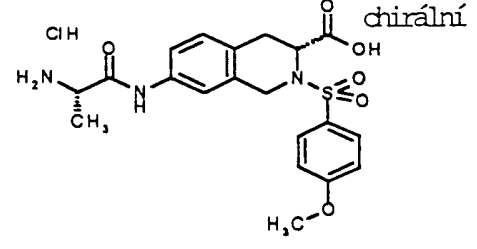
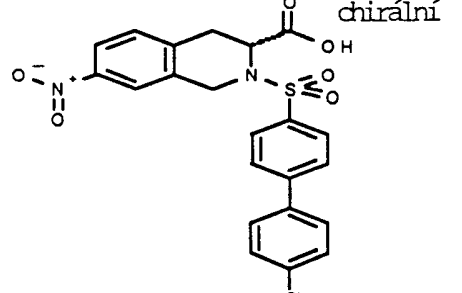
2,75(m,2H),
3,8(s,3H),
4,40(m,3H),
6,9-7,3(m,3H),
7,0-7,7(2d,4H),
8,8; 9,3; 10,7(3s,3H).

Sloučeniny uvedené v následující tabulce 1 se připravují analogicky jako sloučeniny v předcházejících příkladech.

17.06.98

- 20 -

Tabulka 1

Příkl.č	Struktura	Konfigurace	MS (M + H)
11		R-Isomer	478.1
12		R-Isomer	331.1
13		R-Isomer	393.2
14		R-Isomer	434.2
15		R-Isomer	473.1

16	chirální	R-Isomer	473.1
17	chirální	R-Isomer	457.2
18	chirální	R-Isomer	457.2
19	chirální	R-Isomer	542.2
20	chirální	R-Isomer	527.2

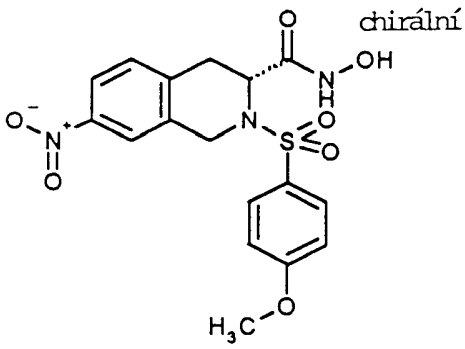
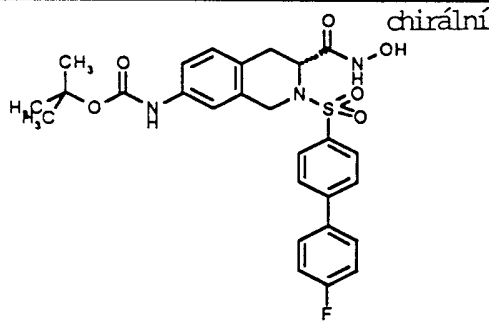
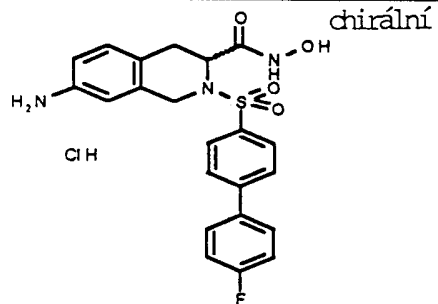
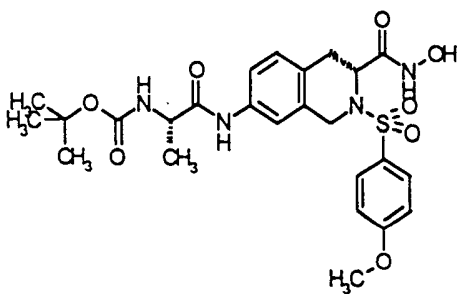
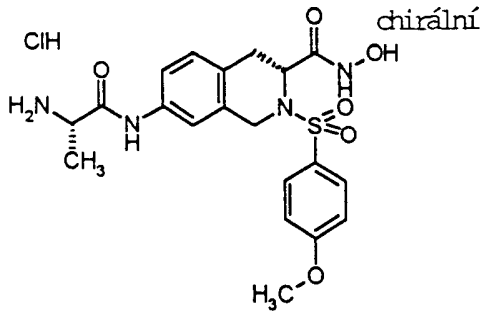
17.06.98

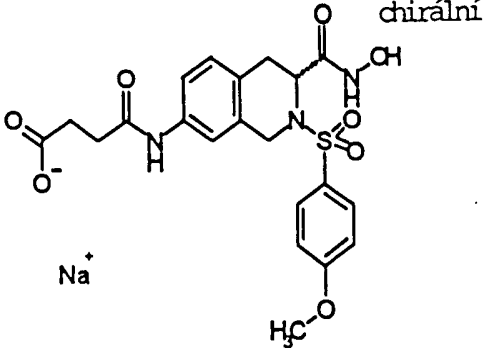
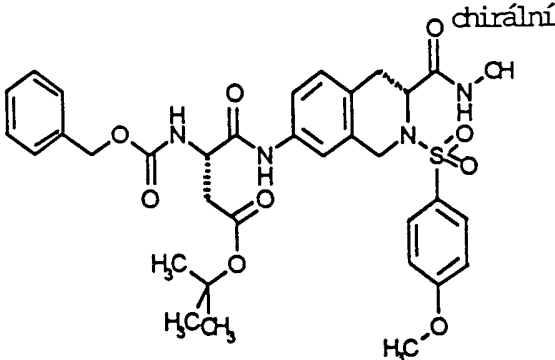
- 22 -

21	chirální Cl H	R-Isomer	427.2
22	chirální Cl H	R-Isomer	427.2
23	chirální Cl H	R-Isomer	409.2
24	chirální	R-Isomer	648.2
25	chirální	R-Isomer	514.1

17.06.98

- 23 -

26		R-Isomer	393.2
27		R-Isomer	542.2
28		R-Isomer	442.1
29		R-Isomer	449.2
30		R-Isomer	449.2

31		R-Isomer	478.0
32		R-Isomer	683.3

Farmakologické testy

Příprava a stanovení enzymatické aktivity katalytických domén lidského stromelysinu a neutrofil-kolagenázy

Oba enzymy, tj. stromelysin (MMP-3) a neutrofil-kolagenáza (MMP-8) se připraví podle Ye a kol. *ÚBiochemistry*, 31 (1992), strany 11231-11235). Za účelem stanovení enzymatické aktivity nebo inhibičního účinku vůči enzymu se inkubuje po dobu 15 minut 70 μ l pufrového roztoku 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 roztoku dimethylsulfoxidu, který obsahuje 1 mmol/l substrátu, se enzymatická reakce sleduje fluorescenční spektroskopií (328 nm (ex)/393 nm (em)).

Enzymatická aktivita se vyjádří jako přírůstek extinkce za minutu. Hodnoty IC_{50} , které jsou uvedeny v tabulce 2,

17.06.98

- 25 -

odpovídají koncentracím inhibitoru, které vedou k 50% inhibici enzymu.

Roztok pufru obsahuje 0,05 % Brij (Sigma, Deisenhofen, Spolková republika Německo), jakož i 0,1 mol/l Tris/HCl, 0,1 mol/l NaCl, 0,01 mol/l CaCl_2 a 0,1 mol/l kyseliny piperazin-N,N'-bis/2-ethansulfonové/ (pH = 6,5).

Roztok enzymu obsahuje 5,ug/ml enzymových domén připravených podle Ye a kol.. 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, Spolková republika Německo).

Tabulka 2

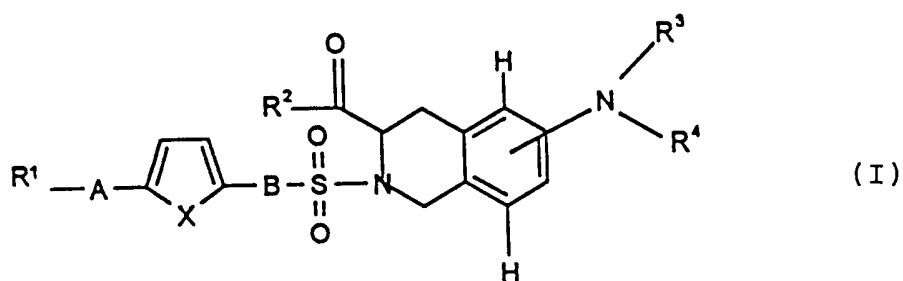
Př.č.	MMP-3	MMP-8
10	$1 \cdot 10^{-8}$	$2 \cdot 10^{-9}$
11	$2 \cdot 10^{-8}$	$3 \cdot 10^{-9}$
15	$6 \cdot 10^{-7}$	$3 \cdot 10^{-8}$
16	$5 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-8}$
17	$1 \cdot 10^{-8}$	$4 \cdot 10^{-8}$
18	$5 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-8}$
19	$4 \cdot 10^{-7}$	$3 \cdot 10^{-8}$
20	$2 \cdot 10^{-8}$	$1 \cdot 10^{-7}$
21	$2 \cdot 10^{-7}$	$8 \cdot 10^{-9}$
22	$3 \cdot 10^{-7}$	$8 \cdot 10^{-9}$
23	$2 \cdot 10^{-7}$	$7 \cdot 10^{-9}$
24	$3 \cdot 10^{-7}$	$6 \cdot 10^{-8}$
25	$2 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-8}$
26	$8 \cdot 10^{-8}$	$8 \cdot 10^{-9}$
27	$1 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-8}$
28	$2 \cdot 10^{-8}$	$2 \cdot 10^{-9}$
29	$2 \cdot 10^{-8}$	$2 \cdot 10^{-9}$
30	$3 \cdot 10^{-8}$	$5 \cdot 10^{-9}$
31	$2 \cdot 10^{-8}$	$4 \cdot 10^{-9}$
32	$4 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-8}$

17.08.98

- 26 -

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



bebo/a stereoizomerní formy sloučeniny obecného vzorce I
nebo/a fyziologicky přijatelná sůl. sloučeniny obecného vzor-
ce I, přičemž

R^1 znamená

1. fenylovou skupinu,
2. fenylovou skupinu, která je jednou nebo dvakrát substituována
 - 2.1. přímou, cyklickou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,
 - 2.2. skupinou -OH,
 - 2.3. skupinou alkyl-C(O)-O-, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů,
 - 2.4. skupinou alkyl-O-, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů,
 - 2.5. skupinou alkyl-O-alkyl-O-, ve které první alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů a druhý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkových atomů,
 - 2.6. halogenem,
 - 2.7. skupinou -CF₃,

- 2.8. skupinou -CN,
- 2.9. skupinou -NO₂,
- 2.10. skupinou HO-C(O)-,
- 2.11 skupinou alkyl-O-C(O)-, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů,
- 2.12 methylendioxo-skupinou,
- 2.13. skupinou R⁵-(R⁶)N-C(O)-, ve které R⁵ a R⁶, které jsou stejné nebo odlišné, znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo
- 2.14 skupinou R⁵-(R⁶)N-, ve které R⁵ a R⁶, které jsou stejné nebo odlišné, znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,
- 3. heteroaromatickou skupinu z množiny zahrnující následující skupiny 3.1. až 3.15., která je nesubstituována nebo substituována způsobem popsáním v bodech 2.1. až 2.14., přičemž heteroaromatická skupina znamená
 - 3.1. pyrrolovou skupinu,
 - 3.2. pyrazolovou skupinu,
 - 3.3. imidazolovou skupinu,
 - 3.4. triazolovou skupinu,
 - 3.5. thiofenovou skupinu,
 - 3.6. thiazolovou skupinu,
 - 3.7. oxazolovou skupinu,
 - 3.8. isoxazolovou skupinu,
 - 3.9. pyridinovou skupinu,
 - 3.10. pyrimidinovou skupinu,
 - 3.11. indolovou skupinu,
 - 3.12. benzothiofenovou skupinu,
 - 3.13. benzimidazolovou skupinu,
 - 3.14. benzoxazolovou skupinu nebo
 - 3.15 benzothiazolovou skupinu,
- 4. skupinu -OH a A znamená kovalentní vazbu,
- 5. skupinu -O-R¹⁴ a A znamená kovalentní vazbu, skupinu -CH=CH- nebo skupinu -C≡C-, přičemž R¹⁴ znamená
 - 1) alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,

- 2) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů,
 - 3) benzylovou skupinu nebo
 - 4) fenylovou skupinu,
 6. skupinu -COOH a A znamená kovalentní vazbu, skupinu -CH=CH- nebo skupinu $\text{-C}\equiv\text{C-}$,
 7. alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,
 8. cykloalkyl-O-alkylovou skupinu, ve které cykloalkylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů a alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy,
 9. halogen a A znamená kovalentní vazbu, skupinu -CH=CH- nebo skupinu $\text{-C}\equiv\text{C-}$,
 10. skupinu -CN a A znamená kovalentní vazbu, skupinu -CH=CH- nebo skupinu $\text{-C}\equiv\text{C-}$,
 11. skupinu -NO_2 a A znamená kovalentní vazbu, skupinu -CH=CH- nebo skupinu $\text{-C}\equiv\text{C-}$, nebo
 12. skupinu -CF_3 a
- R^2 znamená
1. skupinu HO(H)N- nebo
 2. skupinu $R^7\text{-O-}$, kde R^7 znamená
 - 2.1. atom vodíku,
 - 2.2. alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,
 - 2.3. allylovou skupinu nebo
 - 2.4. benzylovou skupinu,
- R^3 a R^4 , které jsou stejné nebo odlišné, znamenají
1. atom vodíku,
 2. alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,
 3. skupinu fenylnyl- $(\text{CH}_2)_m$, ve které je fenylový zbytek nesubstituován nebo jednou nebo dvakrát substituován způsobem popsaným v bodech 2.1. až 2.14. a m znamená celé číslo nulu, 1, 2 nebo 3,
 4. skupinu $R^8\text{-(CO)-}$, ve které R^8 znamená
 - 4.1. alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů,

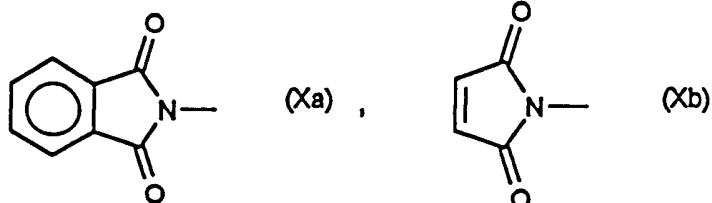
- 4.2. skupinu fenyl- $(\text{CH}_2)_m$ -, ve které je fenylový zbytek nesubstituován nebo jednou nebo dvakrát substituován způsobem popsáním v bodech 2.1. až 2.14. a m znamená celé číslo nulu, 1, 2 nebo 3,
- 4.3. skupinu $\text{R}^7\text{-O-C(O)-}(\text{CH}_2)_n$ -, ve které R^7 má výše uvedený význam a n znamená celé číslo nulu, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,
- 4.4. skupinu $\text{R}^7\text{-N(H)-(R}^9\text{)-C(H)-}$ -, ve které R^7 má výše uvedený význam a R^9 znamená charakteristický zbytek proteinogenní alfa-aminokyseliny, přičemž R^9 je nesubstituován nebo na atomu kyslíku nebo na atomu síry jednou nebo dvakrát substituován alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, benzylovou skupinou nebo allylovou skupinou nebo je substituován N-ochrannou skupinou,
- 4.5. skupinu $\text{R}^7\text{-C(O)-N(H)-(R}^9\text{)-C(H)-}$ -, ve které R^7 a R^9 mají významy uvedené v bodu 4.4., nebo
- 4.6. skupinu $\text{R}^{10}\text{-O-C(O)-N(H)-(R}^9\text{)-C(H)-}$ -, ve které R^9 má význam uvedený v bodu 4.4. a R^{10} znamená
 - 4.6.1. alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,
 - 4.6.2. allylovou skupinu,
 - 4.6.3. benzylovou skupinu nebo
 - 4.6.4. (9-fluorenyl)methylovou skupinu,
5. skupinu $\text{R}^{10}\text{-O-C(O)-}$ -, ve které R^{10} má význam uvedený v bodech 4.6.1. až 4.6.4.,
6. skupinu $\text{R}^{15}\text{-SO}_2$ -, ve které R^{15} znamená
 - 6.1. alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,
 - 6.2. allylovou skupinu nebo
 - 6.3. skupinu fenyl- $(\text{CH}_2)_m$ -, ve které je fenylový zbytek nesubstituován nebo jednou nebo dvakrát substituován způsobem popsáním v bodech

17.08.98

- 30 -

2.1. až 2.14. a m znamená celé číslo nulu, 1, 2 nebo 3, nebo

7. skupinu $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-$, nebo
 R^3 a R^4 společně s atomem dusíku tvoří zbytek obecného vzorce
 X_a nebo X_b



nebo

R^3 a R^4 společně s atomem dusíku tvoří nitro-zbytek,

A znamená

- a) kovalentní vazbu,
- b) skupinu $-\text{O}-$,
- c) skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo
- d) skupinu $-\text{C}\equiv\text{C}-$,

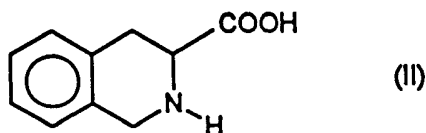
B znamená

- a) skupinu $-(\text{CH}_2)_m$, ve které m má výše uvedený význam,
- b) skupinu $-\text{O}-(\text{CH}_2)_q$, ve které q znamená celé číslo 1, 2, 3, 4 nebo 5, nebo
- c) skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$ a

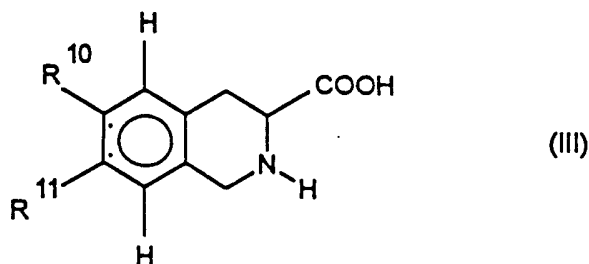
X znamená skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$, atom kyslíku nebo atom síry.

2. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se

a) sloučenina obecného vzorce II

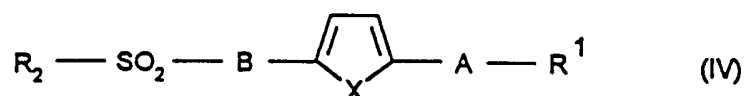


převeďte na sloučeninu obecného vzorce III

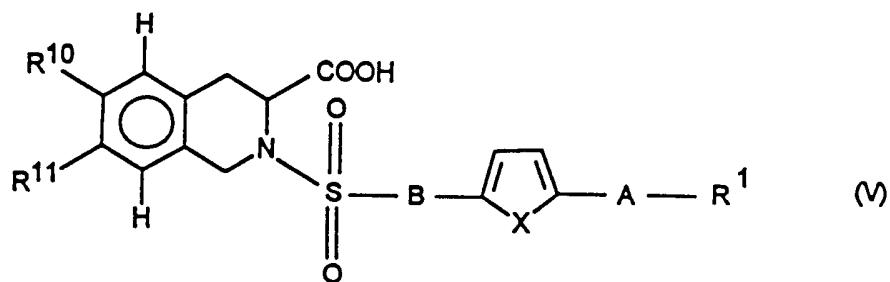


ve kterém R^{10} a R^{11} znamenají skupinu $-\text{NO}_2$ nebo atom vodíku, přičemž R^{10} a R^{11} nejsou stejné, a

- b) sloučenina obecného vzorce III získaná ve stupni a) se uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce IV



ve kterém B, X, A a R^1 mají významy uvedené výše pro obecný vzorec I a R_2 znamená atom chloru, imidazolylovou skupinu nebo skupinu $-\text{OH}$, v přítomnosti báze nebo případně činidla odvádějícího vodu za vzniku sloučeniny obecného vzorce V

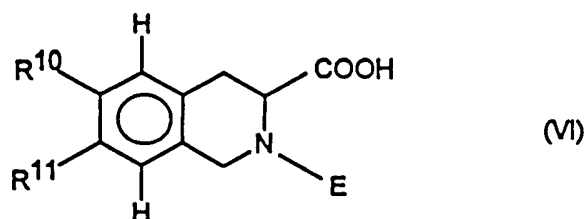


ve kterém R^{10} a R^{11} znamenají skupinu $-\text{NO}_2$ nebo atom vodíku, přičemž R^{10} a R^{11} nejsou stejné, a

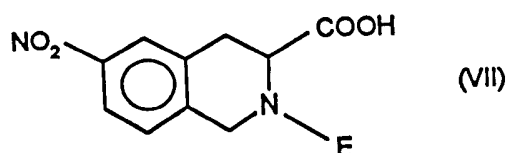
- c) sloučenina obecného vzorce V získaná ve stupni b) se po-

drobí rozdělení izomerů a získá se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3 a R^4 společně s atomem dusíku tvoří NO_2 -zbytek, který je vázán k fenylovému zbytku v poloze 6 nebo 7, nebo se

- d) sloučenina získaná ve stupni c) redukuje na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^3 a R^4 znamenají atom vodíku, nebo se
- e) sloučenina získaná ve stupni d) acyluje chloridy karboxylových nebo sulfonových kyselin, imidazolidy karboxylových nebo sulfonových kyselin, estery kyseliny mravenčí, aktivními estery nebo anhydridy, nebo se
- f) sloučenina získaná ve stupni d) uveďe v reakci s odpovídající aminokyselinou, karboxylovou kyselinou, aldehydem nebo případně substituovaným guanidinem, nebo se
- g) sloučenina získaná ve stupni d) alkyluje, nebo se
- h) sloučenina získaná ve stupni a) zreaguje na sloučeninu obecného vzorce VI



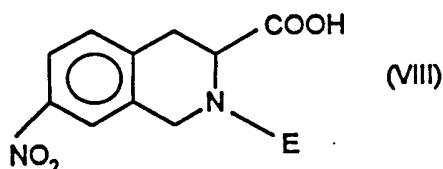
ve kterém E znamená N-ochrannou skupinu a R^{10} a R^{11} mají výše uvedené významy a sloučenina obecného vzorce VI se rozdělí na regioisomery obecného vzorce VII



17.05.99

- 33 -

a obecného vzorce VIII



a nitro-skupina se zreaguje způsobem popsaným ve stupni d), načež se získaná sloučenina zreaguje způsobem popsaným ve stupni e), f) nebo g), nebo se

- i) sloučenina získaná způsobem podle stupně h), g), f), e) nebo d) zreaguje na odpovídající ester karboxylové kyseliny ($R^2 = O-R^7$) anebo se uvede v reakci s hydroxylaminem ($R^2 = -N(H)-OH$).

3. Léčivo, v y z n a č e n é t í m , že obsahuje účinné množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 společně s farmaceuticky vhodným a fyziologicky přijatelným nosičem , farmaceuticky vhodnou a fyziologicky přijatelnou přísadou nebo/a jinou účinnou a pomocnou látkou.

4. Použití alespoň jedné sloučeniny podle nároku 1 pro výrobu léčiv pro profylaxi a terapii onemocnění, na jejichž průběhu se zúčastňuje zvýšená aktivita metaloproteináz odbourávajících základní tělesnou tkáň.

5. Použití podle nároku 4 pro léčení degenerativních kloubních onemocnění, jako osteoartrózy, spondylózy, úbytku chrupavky po úrazech kloubů nebo po delší vynucené klidové poloze kloubů v důsledku poranění česky nebo menisku nebo přetržení vaziva, onemocnění vazivové tkáně, jako kolagenózy, onemocnění vystělky lůžka zubů, poruch při hojení ran a chronických onemocnění pohybového aparátu, jako zánětových, imunologických nebo látkovou výměnou indukovaných akutních a chronických artritid,

17.05.98

- 34 -

artropatií, myalgií a poruch kostní látkové výměny, nebo pro léčení ulcerace, aterosklerózy a stenózy, avšak také pro léčení zánětů, rakovin, tvorby nádorových metastáz, kachexie, anorexie a septického šoku.

6. Způsob výroby léčiva, v y z n a č e n ý t í m , že se do vhodné aplikační formy převede alespoň jedna sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 společně s farmaceuticky vhodným a fyziologicky přijatelným nosičem a případně další farmaceuticky vhodnou a fyziologicky přijatelnou přísadou, účinnou látkou nebo pomocnou látkou.

Zastupuje :