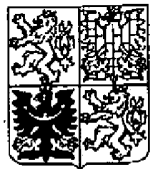


PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24. 04. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **17.05.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/017460**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 02. 99**
(Věstník č. 2/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/06801**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/44315**

(21) Číslo dokumentu:

3668-98

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 C 311/19
A 61 K 31/18

(71) Přihlašovatel:

WARNER-LAMBERT COMPANY, Morris
Plains, NJ, US;

(72) Původce:

O'Brien Patrick Michael, Stockbridge, MI,
US;

Sliskovic Drago Robert, Saline, MI, US;

(74) Zástupce:

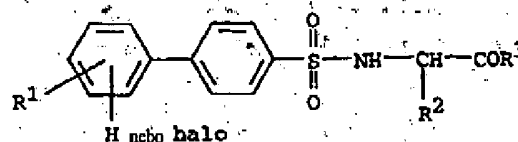
Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Bifenylsulfonamidové inhibitory
matricových metaloproteináz

(57) Anotace:

Bifenylsulfonamidy obecného vzorce I, kde R¹ zahrnuje alkyl, halogen, nitro, kyano, alkoxy a alkoxykarbonyl; R² znamená alkyl a substituívaný alkyl; a R je OH nebo NHOH jsou užitečné jako inhibitory enzymu matricové metaloproteinázy u savců a lze je použít pro prevenci a léčbu nemocí vznikajících z poškození spojivých tkání.



CZ 3668-98 A3

Bifenylsulfonamidové inhibitory matricových metaloproteináz

Oblast techniky

Vynález se týká skupiny bifenylsulfonamidů, které inhibují matricové metaloproteinázové enzymy a jsou proto užitečné pro léčbu vznikající z poškození tkáně, jako je artritida, ateroskleróza, restenóza a osteoporóza.

Dosavadní stav techniky

Matricové metaloproteinázy jsou v přírodě se vyskytující enzymy, nacházející se u většiny savců a které jsou spojovány s poškozením pojivových tkání. Třída zahrnuje gelatinázu A a B, stromelysin-1, fibroblastní kolagenázu, neutrofilní kolagenázu, matrilysin a jiné formy kolagenázy. Tyto enzymy jsou spojovány s řadou nemocí, což má za následek poruchu pojivové tkáně, jako jsou revmatická artritida, osteoartritida, osteoporóza, periodonititida, násobná skleróza, gingivitida, korneální epidermální a gastrická ulcerace, ateroskleróza, neointimální proliferace, která vede k restenóze a ischemickému selhání srdce a rakovinové metastázy. V současné době se zjišťuje metoda prevence a léčba těchto nemocí inhibicí metaloproteinázových enzymů což se projeví ve snížení a eliminaci poškození pojivových tkání, což má dopad na stadium nemoci.

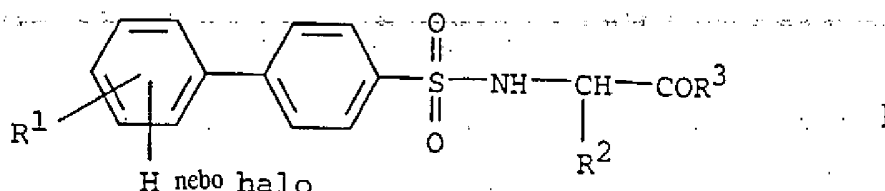
Bylo identifikováno několik inhibitorů metaloproteináz. Řada z nich jsou komplexní peptidy, například jak popsal Chapman a kol. v J. Med. Chem., 1993; 36; 4293-4301. Jsou rovněž známé malé peptidové inhibitory, například jak je popsáno v U.S. patentech č. 4 599 361 a 5 270 326 a rovněž nepeptidové inhibitory, jak je popsáno ve WO 95/35276.

Pokračuje potřeba přípravy sloučenin s nízkomolekulární hmotností, které se mohou ekonomicky připravit a jsou ještě účinné inhibitory metaloproteináz. Nalezli jsme skupinu

bifenylsulfonamidů, které mají výjimečně dobrou inhibiční účinnost. Předmětem předkládaného vynálezu je poskytnout takové sloučeniny, jejich farmaceutické prostředky a způsob jejich použití pro léčbu nemocí způsobených metaloproteinázami.

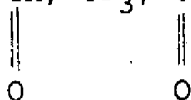
Podstata vynálezu

Vynález poskytuje bifenylsulfonamidy, které jsou inhibitory metaloproteináz. Sloučeniny podle vynálezu mají obecný vzorec I



kde:

R^1 je C_1-C_6 alkyl, halogen, nitro, $(CH_2)_{0-4}-NR^4R^5$, kyano, OR^4 , CH , CF_3 , CNR^4R^5 a $COOR^4$;



R^2 je vodík nebo C_1-C_6 alkyl, případně substituovaný následujícími skupinami: fenyl, substituovaný fenyl, fenoxý, substituovaný fenoxý, NR^4R^5 , OR^6 , karboxy, karboxamido, $H_2N-C-NH-$, thio, methylthio, indol, imidazol a ftalimido;



R^3 je OH, OC_1-C_6 alkyl nebo $NHOH$;

R^4 je vodík, C_1-C_6 alkyl nebo C_1-C_6 alkanoyl;

R^5 je vodík, C_1-C_6 alkyl; a

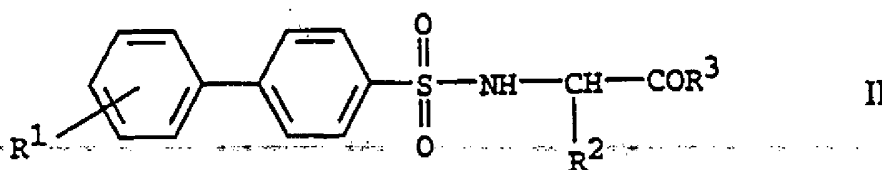
R^6 je vodík, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkanoyl, fenyl nebo substituovaný fenyl; a jejich farmaceuticky přijatelné soli a

solváty.

Výhodné sloučeniny jsou ty sloučeniny, kde R^1 je halogen a R^3 je OH.

Dále jsou výhodné ty sloučeniny, kde R^2 je C_1-C_6 alkyl.

Zvláště výhodné sloučeniny mají obecný vzorec II



kde

R^1 je C_1-C_6 alkyl, halogen, nitro, $-NR^4R^5$, kyano, OR^4 a $COOR^4$;

R^2 je C_1-C_6 alkyl, případně substituovaný fenylem, substituovaným fenylem, NR^4R^5 , OR^6 , karboxy, karboxamido, $H_2N-C-NH-$, thio, methylthio, indolem, imidazolem a ftalimido;

NH

R^3 je OH, OC_1-C_6 alkyl nebo $NHOH$;

R^4 je vodík, C_1-C_6 alkyl nebo C_1-C_6 alkanoyl;

R^5 je vodík, C_1-C_6 alkyl; a

R^6 je vodík, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkanoyl, fenyl nebo substituovaný fenyl.

Nejvýhodnější sloučeniny jsou ty sloučeniny, kde R^1 je ve 4'-poloze bifenylového kruhového systému a zejména kde R^1 je brom.

Dalším provedením vynálezu je farmaceutický prostředek zahrnující sloučeninu obecného vzorce I smíchanou s ředidlem, nosičem nebo excipientem.

Vynález se dále týká způsobu inhibice působení matricového enzymu metaloproteinázy u savců tak, že se jim

podá inhibiční množství sloučeniny obecného vzorce I, inhibující matricovou metaloproteinázu.

Ve vzorci definující sloučeniny podle vynálezu zahrnuje halogen fluor, chlor, brom a jod, výhodně chlor a brom, nejvýhodněji brom.

Výraz " C_1-C_6 alkyl" znamená přímé nebo rozvětvené alifatické skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, příklady takových skupin zahrnují methyl, ethyl, isopropyl, terc.butyl, n-hexyl a isohexyl. Alkylová skupina R^2 může být substituována fenylem, například benzyl nebo 3-fenylpropyl; nebo substituovaným fenylem, přičemž tento výraz znamená fenyl substituovaný jedním dvěma nebo třemi skupinami nezávisle vybranými ze souboru skupin definovaných R^1 . Typické substituované fenylové skupiny zahrnují 2-chlorfenyl, 2,3-dibromfenyl, 3-nitrofenyl, 4-hydroxyfenyl, 3-brom-4-hydroxyfenyl, 2-dimethylaminofenyl, 4-terc.butyl, 2,3,5-trifluorfenyl apod.. Alkylová skupina R^2 také může být substituovaná skupinami jako je hydroxy, alkoxy, alkanoyloxy, fenoxi, substituovaný fenoxi, amino, karboxy, thio apod. Typické substituované alkylové skupiny zahrnují hydroxymethyl, methoxymethyl, 1-hydroxyethyl, 1-acetoxyethyl, 4-aminobutyl, 3-(4-chlorfenoxi)hexyl, 4-(2-dimethylaminofenoxi)butyl, 3-thiopropyl, 1-hydroxy-3-aminopropyl apod.

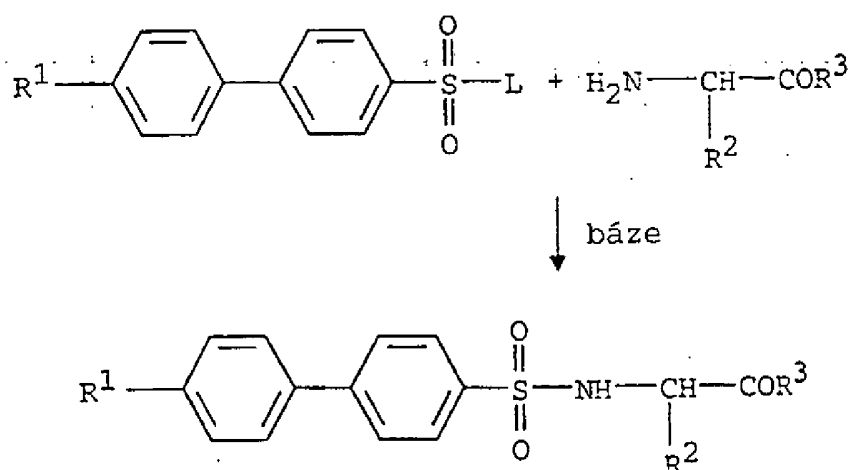
R^3 v obecném vzorci I znamená hydroxy, C_1-C_6 alkoxy nebo NHOH.

Substituent R^1 může být NR^4R^5 , kde R^4 může být vodík, C_1-C_6 alkyl nebo C_1-C_6 alkanoyl, jako je formyl, acetyl, propionyl, pivaloyl a pod.. Podobně, R^5 může být vodík nebo C_1-C_6 alkyl. Typicky NR^4R^5 skupiny tak zahrnují amino, methylamino, diethylamino, acetamido, N-methylacetamido apod..

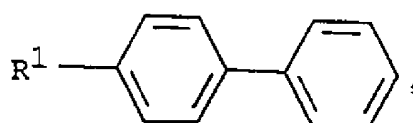
Vynález také zahrnuje farmaceuticky přijatelné soli kyselin, kde R^3 znamená OH. Takové soli zahrnují ty, které se připraví reakcí kyseliny s organickou nebo anorganickou bází, jako je diethylamin, benzylamin, hydroxid sodný, hydroxid

draselný a hydroxid vápenatý. Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I mohou existovat jako hydráty, solváty, například alkoholáty a ethanoláty.

Sloučeniny podle vynálezu se připraví metodami obvykle používanými v organických syntézách. Například bifenylsulfonová kyselina, která je aktivována odcházející skupinou, jako je halogen nebo aktivní ester, snadno reaguje s esterem aminokyseliny podle následujícího obecného schématu:



kde L je odcházející skupina, jako je halogen (například chlor nebo brom) nebo aktivní ester (například pentachlorfenyloxy), R^1 a R^2 mají význam definovaný shora a R^3 je alkoxy, jako je terc.butoxy. Sulfonylhalogenidy jsou výhodné výchozí materiály a snadno se připraví reakcí substituované bifenylové sloučeniny, například



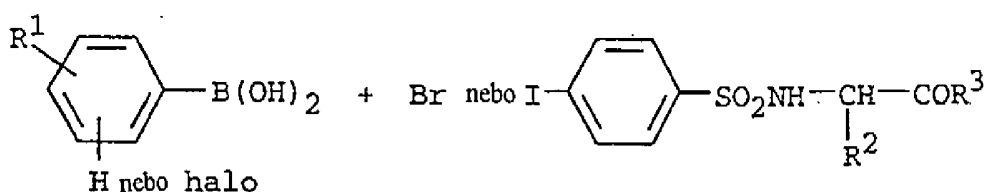
s chlorsulfonovou kyselinou za vzniku odpovídající bifenylsulfonové kyseliny a následuje reakce bifenylsulfonové kyseliny s halogenačním činidlem, jako je oxychlorid fosforečný, oxalylchlorid nebo pod.. Výsledný bifenylsulfonylhalogenid potom dále reaguje s esterem aminokyseliny a získá se sloučenina podle vynálezu. Posledně jmenovaná sloučenina se smíchá s přibližně ekvimolárním množstvím bifenylsulfonylhalogenidu nebo aktivním esterem a esterem aminokyseliny v podvojném nereaktivním rozpouštědle jako je dichlormetahan, chloroform, xylen nebo podobně. Je-li to žádoucí, může se použít báze jako zachycovač kyseliny. Typické báze zahrnují triethylamin, N-methylmorfolin apod.. Reakce se v podstatě dokončí během 12 až 24 hodin a provádí se při teplotě 10 °C až 50 °C. Produkt, ester bifenylsulfonamidu podle vynálezu se snadno izoluje odstraněním reakčního rozpouštědla, například odpařením za sníženého tlaku. Produkt se může dále čistit, je-li to žádoucí, standartními technikami, jako je chromatografie, například na pevných nosičích, jako je silikagel, nebo krystalizací z rozpouštědel, jako je methanol, diethylether apod.

Výhodné estery aminokyselin, které se použijí ve shora uvedené reakci jsou nižší C_1 - C_6 alkylestery v přírodě se vyskytující aminokyselin, které jsou složkami proteinů. Typické aminokyseliny zahrnují glycin, alanin, valin, leucin, isoleucin, fenylalanin, serin, cystein, threonin, lysin, arginin, kyselinu aspartovou, kyselinu glutamovou, tyrosin, methionin, triptofan a histidin.

Estery, sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 znamená C_1 - C_6 alkoxy jsou meziprodukty kyselin a hydroxamových kyselin a snadno se hydrolyzují na odpovídající karboxylové kyseliny běžnými způsoby, například reakcí se silnou kyselinou, jako je kyselina trifluoroctová, kyselina polyfosforečná, kyselina sírová nebo silnými bázemi, jako je hydroxid sodný. Hydrolýza se obvykle provádí při teplotě 0 °C až 25 °C a obvykle se dokončí během 2 až 24 hodin. Produkt,

sloučenina obecného vzorce I, kde R^3 je OH se může izolovat zředěním reakční směsi s vodou a extrakcí s vodou se nemisitelným rozpouštědlem, jako je ethylacetát, dichlormethan nebo pod. a potom odstraněním organického rozpouštědla, například odpařením za sníženého tlaku. Takto vzniklá volná kyselina karboxylová se může převést na soli reakcí s bázemi, jako je hydroxid sodný, uhličitán draselný nebo pod.. Karboxylové kyseliny také mohou reagovat s hydroxylaminhydrochloridem za vzniku odpovídajících kyselin hydroxamových, tj. sloučenin vzorce I, kde R^3 je NHOH.

Alternativní způsob přípravy sloučenin vzorce I podle vynálezu zahrnuje reakci 4-brom nebo 4-jodbenzensulfonamidu se substituovanou kyselinou boronovou podle následujícího schématu:



kde R^1 a R^2 mají význam uvedený shora, a R^3 je výhodně alkyl. Kopulační reakce se katalyzuje paladiem a obvykle se provede vodným uhličitánem sodným ve vhodném rozpouštědle, například v toluenu nebo N,N-dimethylformamidu. Kopulační reakce se v podstatě dokončí během 2 až 24 hodin když se provádí při teplotě 50 °C až 120 °C. Produkt, bifenylylsulfonamid se snadno izoluje vlitím reakční směsi do vodné kyseliny, jako je zředěná HCl a extrahuje se do s vodou se nemisitelného rozpouštědla, jako je ethylacetát nebo dichlormethan. Organický roztok se oddělí a rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku a získá se sloučenina podle vynálezu vzorce I, která se může dále čistit, je-li to žádoucí, obvyklými způsoby, jako je krystalizace a chromatografie. Estery, kde R^3 je alkyl se snadno hydrolyzují

na odpovídající kyseliny standartními způsoby.

Sloučeniny podle vynálezu obsahují alespoň jeden asymetrický atom uhlíku, a tak existují jako opticky aktivní isomery. Vynález zahrnuje racemické formy a rovněž individuální isomery. Individuální isomery se mohou připravit z opticky čistých látek, například využitím v přírodě se vyskytujících aminokyselin nebo rozpouštěním racemátu normálními technikami, jako je chromatografie apod..

Ve výhodném provedení má sloučenina podle vynálezu (S) konfiguraci odpovídající v přírodě se vyskytujícím aminokyselinám ze kterých jsou odvozeny.

Příprava typických bifenyلسulfonamidů obecného vzorce I je ilustrována následujícími příklady. Příklady jsou pouze reprezentativní a v žádném případě neomezují rozsah vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(S)-2-(4'-Brombifenyل-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová kyselina

Stupeň (a): 4'-Brombifenyل-4-sulfonová kyselina

K míchanému roztoku 4-brombifenyлу (50 g, 0,21 mol) v chloroformu (200 ml) se přidá po kapkách a při teplotě místnosti kyselina chlorsulfonová (32,5 g, 0,28 mol). Roztok se míchá při teplotě místnosti 16 hodin, a potom se zředí hexany (200 ml). Sraženina se sebere filtrací a promyje se hexany a získá se 4'-brombifenyل-4-sulfonová kyselina (52,3 g, 79 %) jako bílá pevná látka. Surový produkt se použije v následujícím stupni bez další charakterizace.

Stupeň (b): 4'-Brombifenyل-4-sulfonylchlorid

Surová sulfonová kyselina (a) (52,3 g, 0,16 mol) se suspenduje v oxychloridu fosforečném (200 ml) a zahřívá se pod zpětným chladičem po dobu 64 hodin. Roztok se ochladí na

teplotu místnosti, filtruje a filtrát se koncentruje ve vakuu a získá se hnědá pevná látka (47 g). Surový produkt se čistí za použití silikagelové chromatografie (eluování směsí hexany/ethylacetát (1:1)) a získá se sloučenina uvedená v názvu (38,3 g, 69 %) jako světle žlutá pevná látka.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8,1 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,5 (d, 2H) ppm.

Stupeň (c):

(S)-2-(4'-Brombifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová kyselina

K roztoku hydrochloridu L-valin-terc.butylesteru (15,7 g, 0,075 mol) a N-methylmorfolinu (15,2 g, 0,15 mol) v dichlormethanu (250 ml) se přidá jeden díl 4'-brombifenyl-4-sulfonylchloridu (25 g, 0,075 mol). Roztok se míchá při teplotě místnosti 16 hodin, filtruje se a filtrát se koncentruje ve vakuu. Zbytek se zředí ethylacetátem (250 ml) a promyje se HCl (1N), nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se přes síran hořečnatý. Sušící činidlo se odfiltruje a filtrát se koncentruje ve vakuu a získá se krémově zbarvená pevná látka. Surový produkt se čistí za použití silikagelové chromatografie (eluování chloroformem) a získá se sloučenina uvedená v názvu (21,2 g, 60 %) jako pevná bílá látka.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,9 (d, 2H), 7,6 (dd, 4H), 7,4 (d, 2H), 5,1 (d, 1H), 3,6 (dd, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,2 (s, 9H), 1,0 (d, 3H), 0,8 (d, 3H) ppm.

Stupeň (d): (S)-2-(4'-Brombifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová kyselina

K roztoku anisolu (4,9 g, 0,045 mol) v kyselině trifluoroctové (200 ml) se přidá po malých částech terc.butylester (21,1 g), připravený ve stupni (c). Roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin a potom se nalije na led. Vodná suspenze se zředí chloroformem, vrstvy se oddělí a organická část se promyje nasyceným chloridem sodným, suší se (MgSO_4) a koncentruje se do sucha. Vzniklá

pevná látka se suspenduje ve směsi hexany/diethylether (9:1) a sebere se filtrací a získá se sloučenina uvedená v názvu (17,7 g, 96 %) jako bílá pevná látka, teploty tání 192 až 193 °C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,8 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 5,6 (d, 1H), 3,6 (dd, 1H), 2,0 (m, 1H), 0,9 (d, 3H), 0,7 (d, 3H) ppm.

Následující sloučeniny se získají za použití obecného postupu uvedeném v příkladu 1:

Příklad 2

(S)-2-(4'-Chlorbifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová kyselina

teplota tání 187 až 188 °C;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,9 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 5,4 (d, 2H), 3,7 (dd, 1H), 2,0 (m, 1H), 0,9 (d, 3H), 0,8 (d, 3H) ppm.

Příklad 3

(S)-3-Methyl-2-(4'-nitrobifenyl-4-sulfonylamino)butanová kyselina

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8,3 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 5,8 (d, 1H), 3,6 (dd, 1H), 2,0 (m, 1H), 0,9 (d, 3H), 0,7 (d, 3H) ppm.

Příklad 4

(S)-2-(4'-Aminobifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová kyselina

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,6 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,5 (d, 2H), 5,8 (d, 1H), 3,5 (dd, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,8 (d, 3H), 0,6 (d, 2H) ppm.

Příklad 5

(S)-2-(4'-Kyanobifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová

kyselina

teplota tání 182 až 184 °C

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,9 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,6 (m, 4H), 5,8 (d, 1H), 3,6 (dd, 1H), 2,0 (m, 1H), 0,9 (d, 3H), 0,7 (d, 3H) ppm.

Příklad 6

Sodná sůl (S)-2-(3',4'-dibromfenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanové kyseliny

Příklad 7

(S)-2-(3'-Brombifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová kyselina

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,8 (d, 2H), 7,7 (s, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,3 (t, 1H), 5,0 (d, 1H), 3,8 (dd, 1H), 2,0 (m, 1H), 0,9 (d, 3H), 0,8 (d, 3H) ppm.

Příklad 8

(S)-2-(4'-Brom-2'-fluorbifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová kyselina

teplota tání 175 až 177 °C;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,1 (d, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,7 (m, 3H), 7,5 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 0,7 (dd, 1H) ppm.

Příklad 9

(R)-2-(4'-Brombifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová kyselina

teplota tání 191 až 193 °C

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,9 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 5,5 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 0,9 (d, 3H), 0,8 (d, 2H) ppm.

Jestliže se v obecném postupu v příkladu 1 nahradí příslušným množstvím terc.butylesterů L-fenylalaninu, glycinu, L-alaninu a L-leucinu hydrochlorid L-valin-terc.butylester, získají se následující sloučeniny.

Příklad 10

(S)-2-(4'-Brombifenyl-4-sulfonylamino)-3-fenylpropionová
kyselina

teplota tání 159 až 161 °C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,7 (d, 2H), 7,5 (m, 4H), 7,4 (d, 2H), 7,1
(m, 5H), 5,6 (d, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,1-2,9 (m, 2H) ppm.

Příklad 11

(S)-(4'-Isopropylbifenyl-4-sulfonylamino)-3-fenylpropionová
kyselina

Příklad 12

4'-Brombifenyl-4-sulfonylamino)octová kyselina

teplota tání 200 až 202 °C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,7 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,2
(d, 2H), 6,8 (m, 1H), 3,4 (d, 2H) ppm.

Příklad 13

(S)-2-(4'-Brombifenyl-4-sulfonylamino)propionová kyselina

teplota tání 195 až 196 °C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,7 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,2
(d, 2H), 6,6 (d, 2H), 3,7 (m, 1H), 1,1 (d, 3H) ppm.

Příklad 14

(S)-2-(4'-Brombifenyl-4-sulfonylamino)-4-methylpentanová
kyselina

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,9 (d, 2H), 7,6 (m, 4H), 7,4 (d, 2H), 5,1
(d, 1H), 3,9 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,4 (m, 2H), 1,9 (d, 3H),
1,7 (d, 3H) ppm.

Bifenylsulfonylamidy vzorce I se také mohou
alternativně připravit za použití následujících syntetických
podmínek:

Příklad 15

(S)-2-(4'-Methoxybifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová kyselina

Stupeň (a): terc.Butylester 2-(4-brombenzensulfonylamino)-3-methylbutanové kyseliny

K roztoku 4-brombenzensulfonylchloridu (20 g, 0,070 mol) a hydrochloridu (L)-valin-terc.butylesteru (16,4 g, 0,078 mol) ve vodném tetrahydrofuranu (400 ml, 1:1) se přidá po kapkách triethylamin (15,6 g, 0,15 mol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 16 hodin a potom se zředí vodnou HCl (1M, 300 ml) a ethylacetátem (300 ml). Vrstvy se oddělí a organická část se promyje solankou, suší se (MgSO_4), filtruje se a filtrát se koncentruje ve vakuu a získá se pevná bílá látka. Surový produkt se rekrystaluje ze směsi hexan/ethylacetát a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bílé krystalické jehličky. Výtěžek: 19,7 g (67 %); teplota tání 108 až 110 °C;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,7 (d, 4H), 7,6 (d, 4H), 5,1 (d, 1H), 3,6 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,2 (s, 9H), 0,9 (d, 3H), 0,8 (d, 3H) ppm.

Stupeň (b): terc.Butylester 2-(4'-methoxybifenyl-4-sulfonylamino)-3-butanové kyseliny

Roztok 4-brombenzensulfonamidového derivátu (1 g, 2,64 mmol) připravený ve stupni (a) a 4-methoxybenzenboronové kyseliny (0,48 g, 3,17 mmol) v toluenu (10 ml) se zpracuje tetrakis(trifenylfosfin)paladiem(0) (0,15 g, 0,1 mmol), a dále vodným uhličitánem sodným (0,5 g/5 ml H_2O). Reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin, potom se ochladí na teplotu místnosti. Přidá se ethylacetát (25 ml) a vodná HCl (1M, 25 ml), vrstvy se oddělí a organická část se suší (MgSO_4), filtruje a filtrát se koncentruje ve vakuu. Vzniklá pevná látka se rozetře směsí hexan/ethylacetát (3:1) a sebere se filtrací. Výtěžek: 0,68 g (62 %);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,8 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 6,9

(d, 2H), 5,1 (d, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,6 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,1 (s, 9H), 1,0 (d, 3H), 0,8 (d, 3H) ppm.

Stupeň (c): Bifenylový derivát (0,67 g, 1,6 mmol) připravený v (b) se přidá k roztoku anisolu (0,17 g, 1,6 mmol) v kyselině trifluoroctové (10 ml). Roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 hodin a potom se vlije do ledu. Produkt se rozdělí mezi ethylacetát a vodnou kyselinu, organická fáze se oddělí, promyje se solankou, suší (MgSO_4) a koncentruje se ve vakuu. Surový produkt se rozetře ve směsi hexan/ethylacetát (3:1) a sebere se filtrací a získá se sloučenina uvedená v názvu (0,44 g, 77 %) jako bílá pevná látka, teploty tání 180 až 181 °C.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,0 (d, 1H), 7,7 (s, 4H), 7,6 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 0,7 (dd, 6H) ppm.

Substitucí příslušně substituovaným derivátem benzenboronové kyseliny za 4-methoxybenzenboronovou kyselinu ve stupni (b) a postupem příkladu 15 se získají následující sloučeniny:

Příklad 16

(S)-2-(4'-Fluorbifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová kyselina

teplota tání 165 až 166 °C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,0 (d, 1H), 7,7 (m, 6H), 7,3 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 0,7 (dd, 6H) ppm.

Příklad 17

(S)-2-(3'-Fluorbifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová kyselina

teplota tání 145 až 147 °C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,1 (šs, 1H), 7,9 (dd, 4H), 7,5 (m, 3H), 7,3 (t, 1H), 3,6 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 0,9 (dd, 6H) ppm.

Příklad 18

(S)-3-Methyl-2-(4'-methylbifenyl-4-sulfonylamino)butanová
kyselina

teplota tání 185 až 186 °C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,0 (d, 1H), 7,8 (s, 4H), 7,6 (d, 2H), 7,3
(d, 2H), 3,5 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 1,9 (m, 1H), 0,7 (dd, 6H)
ppm.

Příklad 19

(S)-3-Methyl-2-(4'-trifluormethylbifenyl-4-sulfonylamino)-
butanová kyselina

teplota tání 183 až 184 °C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,1 (šs, 1H), 7,9 (m, 4H), 7,8 (m, 4H),
3,5 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 0,8 (dd, 6H) ppm.

Příklad 20

2-(4'-Formylbifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová
kyselina

teplota 189 °C, rozklad;

^1H NMR (CDCl_3): δ 10,0 (s, 1H), 7,9 (m, 4H), 7,6 (m, 4H), 5,8
(d, 1H), 3,6 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 0,9 (d, 3H), 0,7 (d, 2H)
ppm.

Příklad 21

4'-(1-Karboxy-2-methylpropylsulfamoyl)bifenyl-4-karboxylová
kyselina

Příklad 22

2-(4'-Hydroxymethylbifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová
kyselina

Příklad 23

2-(4'-Aminomethylbifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová
kyselina

Sloučeniny podle vynálezu jsou hodnoceny standartními in vitro zkouškami a ukazují se být silnými inhibitory některých metaloproteinázových enzymů. Zejména sloučeniny jsou hodnoceny pro svoji schopnost inhibovat gelatinázou A katalyzovanou hydrolýzu thiopeptolidu a želatiny a stromelysinem katalyzovanou hydrolýzu thiopeptolidu. Sloučeniny byly hodnoceny při různých koncentracích, aby se stanovila jejich odpovídající IC_{50} , mikromolární koncentrace sloučeniny požadované k 50% inhibici hydrolytické účinnosti příslušných enzymů.

Tabulka I dále uvádí inhibiční účinnost pro reprezentativní sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I. V tabulce G_A^{CD} (T) odpovídá želatinázou A katalyzované doménové hydrolýze thiopeptolidového substrátu; G_A^{CD} (gel) odpovídá želatinázou A katalyzované doménové hydrolýze želatinového substrátu; SCD (T) odpovídá stromelysinem katalyzované doménové hydrolýze thiopeptolidu.

Tabulka I (IC₅₀) μ M

Sloučenina příkladu č.	G _A CD (T)	G _A Cd (Gel)	SCD (T)
1	0,005	0,025	0,012
2	0,013	0,061	0,100
3	0,087	0,200	0,031
4	0,044	0,188	0,067
5	0,032	0,157	0,009
7	0,731	1,300	0,347
8	0,006	0,019	0,030
9	0,017	0,190	0,011
10	0,026	0,045	0,026
12	0,021	0,079	0,060
13	0,019	0,022	0,028
14	0,015	0,029	0,013
15	0,002	0,014	0,008
16	0,051	0,094	0,014
17	0,067	0,371	0,027
18	0,002	0,005	0,012
19	0,008	0,075	0,014

Sloučeniny byly dále hodnoceny na svoji schopnost inhibovat hydrolýzu thiopeptolidového substrátu kolagenázou (FLC) a hydrolýzu thiopeptolidu želatinázou B. Výsledky reprezentativních sloučenin jsou uvedeny v tabulce II.

Tabulka II (IC_{50}) μM

sloučenina příkladu č.	FLC	FLGB
1	3,24	8,34
2	7,5	23,0
7	13,2	30,0

Sloučeniny podle vynálezu lze připravit a podávat v celé řadě orálních a parenterálních dávkových formách. Sloučeniny podle vynálezu mohou být podány formou injekce, tj. intravenózně, intramuskulárně, subkutánně, intrakutánně, intraduodeálně nebo intraperitoneálně. Sloučeniny podle vynálezu lze rovněž podávat formou inhalace, například intranazálně. Dále mohou být sloučeniny podle vynálezu podávány transdermálně. Odborníkům v daném oboru je zřejmé, že následující dávkové formy mohou jako účinnou složku obsahovat buď sloučeninu obecného vzorce I nebo odpovídající farmaceuticky přijatelnou sůl sloučeniny obecného vzorce I. Aktivní sloučenina je obvykle přítomna v koncentraci 5 % až 95 % hmotnosti prostředku.

Pro přípravu farmaceutických kompozic ze sloučenin podle vynálezu lze použít farmaceuticky přijatelné nosiče v pevné nebo kapalné formě. Pevné formy preparátu zahrnují prášky, tablety, pilule, kapsle, oplatky, čípky a dispergovatelné granule. Pevný nosič může být tvořen jednou nebo více látkami, které rovněž mohou působit jako ředidla, ochucovadla, solubilizační činidla, maziva, suspenzační činidla, pojiva, knzervační činidla, činidla dispergující tablety nebo zapouzdrující materiál.

V prášcích je nosičem jemně dělená pevná látka, která tvoří směs s jemně dělenou účinnou složkou.

V tabletách je účinná složka smísená ve vhodném poměru s nosičem, majícím nezbytné vazebné vlastnosti a tato směs je

zpracována do požadovaného tvaru a velikosti.

Prášky a tablety výhodně obsahují 5 nebo 10 až přibližně 70 % účinné složky. Vhodnými nosiči jsou uhličitán hořečnatý, stearát hořečnatý, mastek, cukr, sacharóza, pektin, dextrin, škrob, želatina, tragakant, methylcelulóza, natrium karboxymethylcelulóza, vosk s nízkou tavnou teplotou, kakaové máslo apod.. Výraz "přípravek", jak se zde používá zahrnuje formulaci účinné sloučeniny se zapouzdřujícím materiálem jako nosičem, poskytujícím kapsli, ve které je účinná složka případně s dalšími nosiči obklopena zmíněným nosičem, který je s ní tímto způsobem spojen. Výraz přípravek rovněž zahrnuje oplatky a pastilky. Tablety, prášky, kapsle, pilule, mohou být použity jako pevné dávkové formy, vhodné pro orální podání.

Při přípravě čípků se vosk s nízkou teplotou tání, například směs glyceridů mastných kyselin nebo kakaové máslo, nejprve roztaví a do takto roztaveného vosku se vmícháním homogenně disperguje účinná složka. Roztavená homogenní směs se následně vlije do forem majících běžné rozměry a nechá se ochladit, čímž se převede do pevného stavu.

Kapalné přípravky zahrnují roztoky, suspenze a emulze, například roztoky vody a propylenglykolu. Pro účely parenterálních injekcí mohou být kapalné přípravky formulovány ve vodném roztoku polyethylenglykolu.

Vhodné vodné roztoky pro orální aplikaci lze připravit rozpouštěním účinné složky ve vodě a přidáním vhodných barviv, ochucovadel, stabilizačních a zahušťovacích činidel.

Vhodné vodné suspenze pro orální aplikaci lze připravit dispergováním jemně dělené účinné složky ve vodě s viskózním materiálem, například přírodními nebo syntetickými pryžemi, pryskyřicemi, methylcelulózou, natrium karboxymethylcelulózou a dalšími, dobře známými suspenzačními činidly.

Do rozsahu vynálezu rovněž spadají pevné formy přípravků, které lze krátce před použitím převést na kapalnou formu přípravku, vhodnou pro orální podání. Tyto kapalné

formy zahrnují roztoky, suspenze a emulze. Popsané přípravky mohou obsahovat, kromě účinné složky, barviva, ochucovadla, pufry, umělá a přírodní sladidla, dispergační činidla, zahušťovadla, solubilizační činidla apod..

Farmaceutický přípravek se výhodně nachází v jednotkové dávkové formě. V této formě je přípravek rozdělen do jednotkových dávek, obsahujících příslušná množství účinné složky. Jednotkovou dávkovou formou může být balený přípravek, balení, obsahující diskretní množství přípravku, například balené tablety, kapsle a prášky v lahvičkách nebo ampulích. Jednotkovou dávkovou formou může být rovněž samotná kapsle, tableta, oplatka nebo pastilka, nebo jejich libovolný počet v balené formě.

Množství účinné složky v jednotkové dávce se může lišit v rozsahu od 1 mg do 1000 mg, výhodně od 10 mg do 100 mg, v závislosti na možné účinnosti účinné složky. Kompozice může, pokud je to žádoucí, rovněž obsahovat další slučitelná terapeutická činidla.

Při terapeutickém použití účinných látek inhibovat matricové metaloproteinázové enzymy pro léčbu protržení aterosklerotických plátů, aneurismu aorty, poškození srdce, restenózy, periodontálních poruch, korneální ulcerace rakovinových metastáz, nádorové angiogenéze, artritidy a dalších autoimunitních nebo zánětlivých poruch, závislých na poškození pojivové tkáně, se sloučeniny používané ve farmaceutických prostředcích podle vynálezu podávají v dávce, která je účinná inhibovat hydrolytickou účinnost jednoho nebo více matricových metaloproteinázových enzymů. Počáteční dávka obsahující 1 mg až 100 mg této sloučeniny na kilogram a den bude účinná. Denní dávka se výhodně přibližuje od 25 mg do 75 mg na kilogram. Nicméně tyto dávky se mohou lišit v závislosti na požadavcích pacienta, vážnosti choroby, která má být léčena a druhu použité sloučeniny. Stanovení správné dávky v konkrétní situaci je zcela v kompetenci odborníka v daném oboru. Léčení se zpravidla zahajuje aplikací menších dávek, které jsou



menší než optimální dávka sloučeniny. Postupně se dávka aplikované sloučeniny zvyšuje v malých přírůstcích až do dosažení optimálního účinku za daných podmínek. Výhodně může být denní dávka rozdělena a podávána v částech během dne. Typické dávky budou obsahovat 0,1 až 500 mg/kg, ideálně 25 až 250 mg/kg, tak, že bude dosaženo množství, které je účinné pro léčbu jednotlivé nemoci, které má být zabráněno nebo která má být léčena.

Následují příklady ilustrují typické přípravky, které jsou poskytovány podle vynálezu.

Příklad 24

Tabletová formulace

Složka	množství (mg)
2-(4'-Brombifenyl-4-sulfonylamino)-3-methyl-	25
butanová kyselina	
Laktóza	50
Kukuřičný škrob (pro směs)	10
Kukuřičný škrob (pasta)	10
Stearát hořečnatý (1%)	5
Celkem	100

Bifenylsulfonamid, laktóza a kukuřičný škrob (pro směs) se dokonale smíchají k dosažení homogenity. Kukuřičný škrob (pro pastu) se suspenduje v 200 ml vody a zahřívá se za míchání za vzniku pasty. Pasta se použije ke granulaci směsného prášku. Mokrý granule se propasírují přes ruční síto č. 8 a suší se při teplotě 80 °C. Suché granule se mažou 1% stearátem hořečnatým a lisují se do tablet. Tyto tablety se podávají lidem jedenkrát až čtyřikrát denně pro léčbu aterosklerózy nebo artritidy.

Příklad 25

Preparát pro orální roztok

Složka	množství
(R)-2-(4'-Kyanobifenyl-4-sulfonylamino)-3-fenyl- propionová kyselina, sodná sůl	400 mg
Roztok sorbitolu (7% N.F.)	40 ml
Benzoát sodný	20 mg
Sacharin	5 mg
Červené barvivo	10 mg
Třešňová vůně	20 mg
Destilovaná voda q.s.	100 ml

Roztok sorbitolu se přidá do 40 ml destilované vody a potom se ve vzniklém roztoku rozpustí bifenylylsulfonamid. Přidá se sacharin, benzoát sodný, aromát a barvivo a vše se rozpustí. Objem se upraví destilovanou vodou na 100 ml. Každý mililitr sirupu obsahuje 4 mg sloučeniny podle vynálezu.

Příklad 26

Parenterální roztok

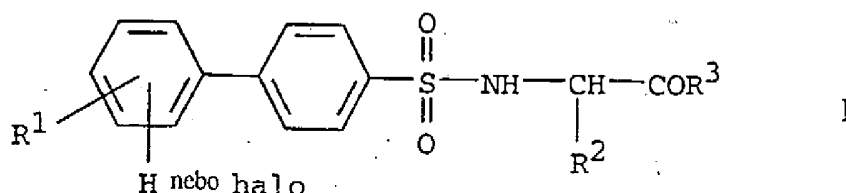
Do roztoku 700 ml propylenglykolu a 200 ml vody pro injekce se suspenduje 20 g (S)-2-(4'-aminobifenyl-4-sulfonylamino)-3-(3-ethoxyfenyl)propionové kyseliny. Po dosažení kompletnosti suspenze se pH upraví na hodnotu 6,5 pomocí 1 N hydroxidu sodného a objem se upraví na 1000 ml vodou pro injekce. Formulace se sterilizuje, plní se do 5 ml ampulí, každá obsahující 2,0 ml a utěsní se pod dusíkem.

Inhibitory matricové metaloproteinázy, sloučeniny obecného vzorce I jsou užitečné jako činidla pro léčbu násobné sklerózy. Jsou rovněž vhodné jako činidla pro léčbu protržení aterosklerotických plátů, restenózy, periodontální

nemoci, korenální ulcerace, léčbu popálenin, dekubitálních vředů, ran, poškození srdce, rakovinových metastáz, nádorové angiogenéze, artritidy a jiných zánětlivých nemocí závislých na napadení tkáně leukocyty.

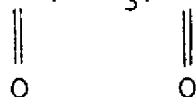
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce I



kde:

R¹ je C₁-C₆ alkyl, halogen, nitro, (CH₂)₀₋₄-NR⁴R⁵, kyano, OR⁴, CH, CF₃, CNR⁴R⁵ a COOR⁴;



R² je vodík nebo C₁-C₆ alkyl, případně substituovaný následujícími skupinami: fenyl, substituovaný fenyl, fenoxý, substituovaný fenoxý, NR⁴R⁵, OR⁶, karboxy, karboxamido, H₂N-C-NH-, thio, methylthio, indol, imidazol a ftalimido;



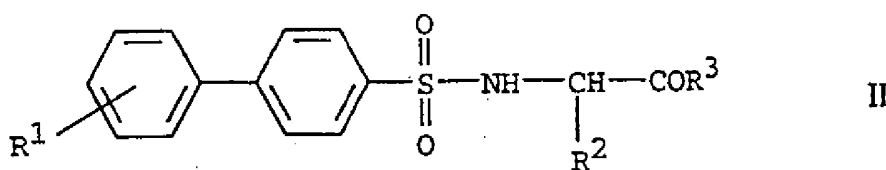
R³ je OH, OC₁-C₆ alkyl nebo NHOH;

R⁴ je vodík, C₁-C₆ alkyl nebo C₁-C₆ alkanoyl;

R⁵ je vodík, C₁-C₆ alkyl; a

R⁶ je vodík, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkanoyl, fenyl nebo substituovaný fenyl a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty.

2. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce II





kde

R^1 je C_1-C_6 alkyl, halogen, nitro, $-NR^4R^5$, kyano, OR^4 a $COOR^4$;

R^2 je C_1-C_6 alkyl, případně substituovaný fenylem, substituovaným fenylem, NR^4R^5 , OR^6 , karboxy, karboxamido, $H_2N-C-NH-$, thio, methylthio, indolem, imidazolem a ftalimido;

NH

R^3 je OH, OC_1-C_6 alkyl nebo $NHOH$;

R^4 je vodík, C_1-C_6 alkyl nebo C_1-C_6 alkanoyl;

R^5 je vodík, C_1-C_6 alkyl; a

R^6 je vodík, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkanoyl, fenyl nebo substituovaný fenyl.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde R^3 znamená OH.

4. Sloučenina podle nároku 3, kde R^2 je C_1-C_6 alkyl.

5. Sloučenina podle nároku 4, kde R^1 je ve 4' poloze.

6. Sloučenina podle nároku 1, kterou je

(S)-2-(4'-Brombifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová kyselina;

(S)-2-(4'-Chlorbifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová kyselina;

(S)-3-Methyl-2-(4'-nitrobifenyl-4-sulfonylamino)butanová kyselina;

(S)-2-(4'-Aminobifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová kyselina;

(S)-2-(4'-Kyanobifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová kyselina;

(S)-2-(3',4'-Dibrombifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová kyselina, sodná sůl;

(S)-2-(3'-Brombifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová kyselina;

(S)-2-(4'-Brom-2'-fluorbifenyl-4-sulfonylamino)-3-methyl-

butanová kyselina;

(R)-2-(4'-Brombifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová
kyselina;

(S)-2-(4'-Brombifenyl-4-sulfonylamino)propionová kyselina;

(S)-2-(4'-Brombifenyl-4-sulfonylamino)-4-methylpentanová
kyselina;

(S)-2-(4'-Methoxybifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová
kyselina;

(S)-2-(4'-Fluorbifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová
kyselina;

(S)-2-(3'-Fluorbifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová
kyselina;

(S)-3-Methyl-2-(4'-trifluormethylbifenyl-4-sulfonylamino)-
butanová kyselina;

2-(4'-Formylbifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová
kyselina;

4'-(1-Karboxy-2-methylpropylsulfamoyl)bifenyl-4-karboxylová
kyselina;

2-(4'-Hydroxymethylbifenyl-4-sulfonylamino)-3-methyl-
butanová kyselina; a

2-(4'-Aminomethylbifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanová
kyselina.

7. Sloučenina podle nároku 2, kde R^2 je C_1-C_6 alkyl
substituovaný fenylem nebo substituovaným fenylem.

8. Sloučenina podle nároku 7, kterou je (S)-2-(4'-brom-
bifenyl-4-sulfonylamino)-3-fenylpropionová kyselina nebo
(S)-(4'-isopropylbifenyl-4-sulfonylamino)-3-fenylpropionová
kyselina.

9. Sloučenina, kterou je (S)-2-(4'-brombifenyl-4-
sulfonylamino)-3-methylbutanová kyselina.

10. Sloučenina podle nároku 1, kde R^3 je $O C_1-C_6$ alkyl.

11. Sloučenina podle nároku 10, kterou je terc.butylester (S)-2-(4'-brombifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanové kyseliny.

12. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1, smíchanou s ředidlem, nosičem nebo excipientem.

13. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje (S)-2-(4'-brombifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanovou kyselinu smíchanou s ředidlem, nosičem nebo excipientem.

14. Způsob inhibice enzymu matricové metaloproteinázy, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podá takové množství sloučeniny podle nároku 1, které inhibuje matricovou metaloproteinázu.

15. Způsob inhibice enzymu matricové metaloproteinázy, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podá takové množství (S)-2-(4'-brombifenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutanové kyseliny, které inhibuje matricovou metaloproteinázu.

16. Způsob léčení artritidy, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podá takové množství sloučeniny podle nároku 1, které inhibuje matricovou metaloproteinázu.

17. Způsob léčení restenózy, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podá takové množství sloučeniny podle nároku 1, které inhibuje matricovou metaloproteinázu.

18. Způsob léčení aterosklerózy, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podá takové množství sloučeniny podle nároku 1, které inhibuje matricovou metaloproteinázu