



H U 0 0 0 2 2 6 0 0 6 8 1

(19) **HU****MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Magyar Szabadalmi Hivatal(11) Lajstromszám: **226 006**(13) **B1****SZABADALMI LEÍRÁS**(21) A bejelentés ügyszáma: **P 99 03687**(22) A bejelentés napja: **1997. 01. 22.**(40) A közzététel napja: **2000. 03. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2008. 02. 28.**(51) Int. Cl.: **C07D 333/34** (2006.01)**A61K 31/381** (2006.01)**A61K 31/405** (2006.01)**C07D 409/12** (2006.01)**A61P 19/02** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/JP 97/00126(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9727174**

(30) Elsőbbségi adatok:

8/30082 1996. 01. 23. **JP****8/213555** 1996. 08. 13. **JP**

(72) Feltalálók:

Ohtani, Mitsuki, Nara (JP);**Tsuzuki, Hiroshige, Kioto (JP);****Watanabe, Fumihiko, Nara (JP)**

(73) Jogosult:

SHIONOGI & Co. Ltd., Osaka (JP)

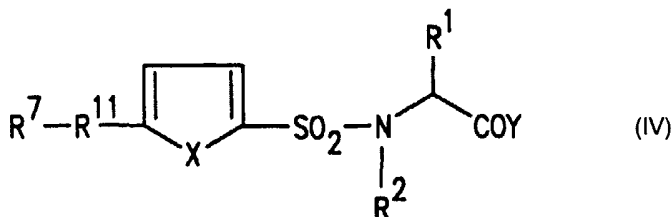
(74) Képviselő:

Ráthonyi Zoltán, S. B. G. & K. Szabadalmi**Ügyvivői Iroda, Budapest**

(54)

**Tiofénszulfonil-amino-karbonsav- és -hidroxámsav-származékok és az
ezeket tartalmazó metalloproteinázinhibitor hatású gyógyszerkészítmények**

(57) Kivonat

A találmány tárgyát a (IV) általános képletű vegyületek
– ahol R^1 adott esetben szubsztituált alkilcsoport, fenilcsoport, adott esetben szubsztituált aril-alkil- és hetero-
aril-alkil-csoport; R^2 hidrogénatom; R^7 jelentése adott esetben halogénatommal, halogén-
alkil-, alkil-, cikloalkil-, alkenil-, alkinil-, hidroxi-, alko-
xi-, alkil-tio-, karboxi-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, nitro-,
ciano-, adott esetben szubsztituált aminocsoport-tal, fenil-, fenoxi-, alkil-karbonil-, alkil-karbonil-oxi-,
formil- és alkil-szulfonil-csoporttal szubsztituált aril-
csoport, vagy adott esetben halogénatommal, al-
kilcsoporttal szubsztituált heteroarilcsoport; R^{11} jelentése etén-1,2-diil- vagy etin-1,2-diil-csoport; X jelentése kénatom; és Y hidroxi-amino- vagy hidroxicssoport –és optikailag aktív származékaik, gyógyászatilag elfo-
gadható sóik vagy hidrátjaik, továbbá hatóanyagként
ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik.**HU 226 006 B1**

A találmány tárgyát aril-szulfonil-amino-karbonsav- és -hidroxámsav-származékok és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik. A találmány szerinti vegyületek metalloproteinázinhibitor hatásúak.

A kollagént, proteoglikánt és hasonlókat tartalmazó sejtközi állomány (extracellular matrix) funkciója a szövetek támogatása, és szerepe van a sejtfunkciók fenn tartásában is; ilyenek például a szaporodás, a differenciálódás, az adhézió és hasonlók. A sejtközi állományban lévő metalloproteinázok (matrix metalloproteinases; MMP), mint például a zselatináz, sztromelizin, kollagenáz és hasonlók, fontos szerepet játszanak a sejtközi állomány lebontásában, és ezek az enzimek működnek közre fiziológias körülmények között a növekedésben, a szövetek átalakításában és egyéb hasonló esetekben. Ezért az a felfogás manapság, hogy ezek az enzimek közvetlenül részt vesznek olyan, a szöveti fibrózis és lebomlás következtében fellépő megbetegedések progressziójában, mint például az osteoarthritis, reumatoid arthritis, szaruhártya-fekélyesedés, periodontitis, a daganatok inváziója és áttétképzése és a vírusfertőzések (például a HIV-fertőzés). Jelenleg még nem ismerjük pontosan, hogy az egyes megbetegedésekben mely enzimek jelentik a fő tényezőt, azonban az a vélemény általánosan elfogadott, hogy ezek az enzimek mindenképpen részt vesznek a szöveti lebontásban. Metalloproteinázinhibitor hatású aminosav-származékokat, például aminosavak hidroxámsav-származékait ismerteti a JP-A-6-256293 számú szabadalmi irat, továbbá aminosavak karbonsav-származékait és/vagy azok hidroxámsav-származékait ismerteti a WO 95/35276 számú szabadalmi irat.

Amennyiben gátolni tudjuk az MMP-aktivitásokat, azzal számolhatunk, hogy az MMP-inhibitorok hozzájárulhatnak az aktivitásuk következtében kialakult fentebb említett megbetegedések enyhítéséhez, illetve megelőzéséhez. Ez már hosszabb idő óta szükségesé teszi MMP-inhibitorok kifejlesztését.

Ebben a helyzetben a feltalálók azt találták, hogy bizonyos szulfonamid-származékok erősen gátolják az MMP aktivitását.

A találmány tárgyát metalloproteinázinhibitor hatású (IV) általános képletű vegyületek – amely képletben R¹ jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal, 3–8 szénatomos cikloalkil-, hidroxi-, karboxi-, benzil-oxi-csoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, adott esetben az aromás gyűrűn egy vagy több halogénatommal, fenil-, nitro-, hidroxi-, karboxicssoporttal szubsztituált aril-(1–6 szénatomos alkil)-csoport, amelyben az arilcsoport fenil- vagy naftilcsoport, vagy adott esetben az aromás gyűrűn egy vagy több halogénatommal, 1–6 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, 1–6 szénatomos alkil-szulfonil-, (1–6 szénatomos alkoxi)-karbonil-, (1–6 szénatomos alkil)-karbonil-, formilcsoporttal szubsztituált heteroaril-(1–6 szénatomos alkil)-csoport, amelyben a heteroarilcsoport indolil-, tiazolil-, benzotiazolil-, piridil- vagy benzimidazolilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom;

R⁷ jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal, halogén-(1–6 szénatomos alkil)-, 1–6 szénatomos alkil-, 3–8 szénatomos cikloalkil-, 2–6 szénatomos alkenil-, 2–6 szénatomos alkinil-, hidroxi-, 1–6 szénatomos alkoxi-, 1–6 szénatomos alkil-tio-, karboxi-, (1–6 szénatomos alkoxi)-karbonil-, karbamoil-, nitro-, ciano-, adott esetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált aminocsoporttal, fenil-, fenoxi-, (1–6 szénatomos alkil)-karbonil-, (1–6 szénatomos alkil)-karbonil-oxi-, formil- és 1–6 szénatomos alkil-szulfonil-csoporttal szubsztituált arilcsoport, amelyben az arilcsoport fenil- vagy naftilcsoport, vagy adott esetben egy vagy több halogénatommal, 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált heteroarilcsoport, amelyben a heteroarilcsoport jelentése tienil-, benzoxazolil-, benzotiazolil-, piridil-, tetrazolil-, benzotienil-, pirazinil- vagy izoxazolilcsoport;

R¹¹ jelentése etin-1,2-diil- vagy etin-1,2-diil-csoport;

X jelentése kénatom; és

Y jelentése hidroxi-amino- vagy hidroxicssoport – és optikailag aktív származékaik, gyógyászatilag elfogadható sóik vagy hidrátjaik képezik.

A találmány szerinti előnyös megoldásokat a következőkben határozhatjuk meg:

1. A (VIII) általános képletű vegyületek – amely képletben R¹, R², R⁷ és R¹¹ jelentése azonos a fentiekben megadottakkal – és optikailag aktív származékaik, gyógyászatilag elfogadható sóik vagy hidrátjaik.

A találmány szerinti vegyületeket még specifikusabban mutatják a következők:

A) A fentiekben és az 1. pont szerint meghatározott vegyület, amelyben R¹ izopropil-, benzil- vagy (indol-3-il)-metil-csoport.

B) A fentiekben és az 1. pont szerint meghatározott vegyület, amelyben R⁷ jelentése adott esetben egy vagy több 1–6 szénatomos alkoxi-, több 1–6 szénatomos alkil-tio- és több 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport.

C) A fentiekben és az 1. pont szerint meghatározott vegyület, ahol az R¹ szubsztituensekhez kapcsolódó aszimmetrikus szénatom R-konfigurációjú.

Továbbá a találmány tárgyát képezik a (IV) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények. Ezek a gyógyszerkészítmények a metalloproteinázokat, valamint a IV. típusú kollagenázát gátolják. Előnyösek azok a gyógyszerkészítmények, amelyek a fenti 1. és az A)–C) pontok szerinti vegyületeket tartalmaznak.

Valamennyi fenti (IV) általános képletű, különösen az 1. és A)–C) pontok szerinti vegyület erősen gátolja a metalloproteinázokat, azonban még előnyösebbek a következő (IV) általános képletű vegyületek:

azok a vegyületek, amelyekben R¹ jelentése izopropil-, benzil- vagy (indol-3-il)-metil-csoport, R² jelentése hidrogénatom, R¹¹ jelentése etin-1,2-diil-csoport, és R⁷ jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport.

Az általunk alkalmazott „alkil” meghatározás 1–10 szénatomos, adott esetben elágazó láncú al-

kilcsoportot, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, neopentil-, terc-pentil- és ezekhez hasonló csoportokat jelent.

Az általunk alkalmazott „3–8 szénatomos cikloalkil” kifejezés jelentése ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil- és ezekhez hasonló csoport.

Az általunk alkalmazott „aril” kifejezés monociklusos vagy kondenzált gyűrűs aromás szénhidrogént jelent. Ilyen például a fenil-, naftil- és a hasonló csoportok.

Az általunk alkalmazott „aril-(1–6 szénatomos alkil)” kifejezés a fentebb említett alkilcsoportokkal bármely lehetséges pozícióban szubsztituált fentebb említett arilcsoportot jelent. Ilyen csoportok például a benzil-, fenetil-, fenil-propil (például 3-fenil-propil-), naftil-metil (például 1-naftil-metil-) és a hasonló csoportok. Előnyös ilyen csoport a benzilcsoport. Az arilrész adott esetben szubsztituált lehet.

Az általunk alkalmazott „heteroaril” kifejezés öt-hat tagú aromás heterociklusos csoportot jelent, amely egy vagy több heteroatomot, nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmaz a gyűrűben, és bármely lehetséges pozícióban kondenzált lehet egy karbociklusos gyűrűvel vagy másik heterociklusos gyűrűvel. Heteroarilcsoportok például az indolil- (például 2-indolil-), benzimidazolil- (például 2-benzimidazolil-), piridil- (például 4-piridil-), pirazinil- (például 2-pirazinil-), izoxazolil- (például 3-izoxazolil-), benzoxazolil- (például 2-benzoxazolil-), benzotiazolil- (például 2-benzotiazolil-), tiazolil- (például 2-tiazolil-), tienil- (például 2-tienil-), benztienil- (például 2-benztienil-) vagy tetrazolilcsoport és hasonló. A fenti heteroarilcsoportok arilrésze adott esetben szubsztituált lehet.

Az általunk alkalmazott „heteroaril-(1–6 szénatomos alkil)” kifejezés jelentése a fentebb említett alkilcsoportokkal bármely lehetséges pozícióban szubsztituált fentebb említett heteroarilcsoport. Heteroaril-(1–6 szénatomos alkil)-csoportok például a tiazolil-metil- [például (tiazol-4-il)-metil-], tiazolil-etil- [például 2-(tiazol-5-il)-etil-], indolil-metil [például (indol-2-il)-metil-], benzotiazolil-metil- [például (benzotiazol-2-il)-metil-], benzimidazolil-metil- [például (benzimidazol-2-il)-metil-], piridil-metil- [például (piridin-2-il)-metil-] és hasonló csoportok. A fenti heteroarilcsoportok arilrésze adott esetben szubsztituált lehet.

Az általunk alkalmazott „arilén” kifejezés jelentése fenilén-, naftilén- és hasonló csoportok. Részletesebben szólva, ilyenek például 1,2-fenilén-, 1,3-fenilén-, 1,4-fenilén- vagy hasonló csoportok.

Az általunk alkalmazott „heteroarilén” kifejezés jelentése például tiendiil- és hasonló csoportok, részletesebben; tien-2,5-diil- és hasonló csoportok.

Az általunk alkalmazott „nem aromás heterociklusos csoport” kifejezés öt-hat tagú nem aromás heterociklusos csoportot jelent, amely egy vagy több heteroatomot, nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmaz a gyűrűben, és bármely lehetséges pozícióban kapcsolódhat. Ilyen nem aromás heterociklusos csoportok például a morfolino- és a hasonló csoportok.

Az általunk alkalmazott „alkoxi” kifejezés olyan alkoxicsoprotot jelent, amelynek alkilrésze a fentebb említett alkilcsoport. Ilyen alkoxicsoprotok például a metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, pentil-oxi- és a hasonló csoportok.

Az általunk alkalmazott „1–6 szénatomos alkoxi” kifejezés olyan alkoxicsoprotot jelent, amelynek alkilrésze a fentebb említett szénatomszámú alkilcsoport. Ilyen csoportok például a metoxi-, etoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi- és a hasonló csoportok.

Az általunk alkalmazott „halogén” kifejezés fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot jelent.

Az általunk alkalmazott „alkil-tio” kifejezés olyan alkil-tio-csoportot jelent, amelynek alkilrésze a fentebb említett 1–6 szénatomszámú alkilcsoport. Ilyen csoportok például a metil-tio-, etil-tio- és a hasonló csoportok.

Az „adott esetben szubsztituált alkilcsoport” esetében a szubsztituensek a következők: hidroxil-, cikloalkilcsoport (például ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- és ciklohexilcsoport), halogénatom (például fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom), karboxi-, benzil-oxi-csoport és hasonló csoportok. Ezek a csoportok bármely lehetséges egy vagy több pozícióhoz képesek kapcsolódni.

Az „adott esetben szubsztituált aril”, „adott esetben szubsztituált aril-(1–6 szénatomos alkil)”, „adott esetben szubsztituált heteroaril-(1–6 szénatomos alkil)”, „adott esetben szubsztituált arilén” csoportok aromás gyűrűjének szubsztituensei például a hidroxil-, alkoxi- (például metoxi- és etoxicsoprot), alkil-tio- (például metil-tio-) vagy cikloalkilcsoport (például ciklopropil-, ciklobutil- vagy ciklopentilcsoport), halogénatom (például fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom), karboxi-, alkoxi-karbonil- (például metoxi-karbonil- és etoxi-karbonil-csoport), nitro-, ciano-, halogén-alkil- (például trifluor-metil-csoport), aril-oxi- (például fenoxicsoprot) vagy adott esetben szubsztituált aminocsoport (például metil-amino-, dime-til-amino- és benzilidén-amino-csoport), alkil- (például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, neopentil- és terc-pentil-csoport), alkenil- (például vinil- és propenilcsoport), alkil-nil- (például etinil- és fenil-etinil-csoport), alkanoil- (például formil-, acetyl- és propionilcsoport), acil-oxi- (például acetoxicsoprot), alkil-szulfonil- (például metánszulfonilcsoport), fenil-, benzil- és hasonló csoportok. Ezek a szubsztituensek bármely lehetséges egy vagy több pozícióhoz képesek kapcsolódni.

A találmány legjobb megvalósítási módja

Az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületeket a (XV) általános képletű megfelelő alfa-aminosavakból a következőkben ismertetett szintetikus eljárásokkal lehet előállítani. Általában a találmány szerinti vegyületeket az A eljárásvaltozattal lehet előállítani. A találmány szerinti vegyületek egy-egy típusát pedig a B és F eljárásvaltozatokkal állíthatjuk elő. Meg kell azonban jegyezni, hogy ezek az eljárások csak példák arra nézve, hogyan lehet a (IV) vagy (VIII) általános képletű vegyületeket előállítani. Minden olyan eljárás a találmány tár-

gyát képezi, amellyel a (IV) vagy (VIII) általános képletű vegyületek előállíthatók.

A eljárás: általános szintetikus eljárás az (I) általános képletnek megfelelő vegyületek előállítására.

B eljárás: szintetikus eljárás azon vegyületek előállítására, amelyekben R^3 jelentése adott esetben szubsztituált arilén- vagy adott esetben szubsztituált heteroarilencsoport, R^4 jelentése etin-1,2-diil-csoport, és R^5 jelentése adott esetben szubsztituált aril- vagy adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport.

F eljárás: szintetikus eljárás azon vegyületek előállítására, amelyekben R^3 jelentése adott esetben szubsztituált arilén- vagy adott esetben szubsztituált heteroarilencsoport, R^4 jelentése etin-1,2-diil-csoport, és R^5 jelentése adott esetben szubsztituált aril- vagy adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport.

Ezeket az eljárásokat a következőkben részletesen ismertetjük.

A eljárás

Az eljárást és annak lépéseit az [A] reakcióvázlat mutatja be – amely reakcióvázlat általános képleteiben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése azonos a fentebb megadottakkal; vagy

R^3 , R^4 és R^5 együttes jelentése azonos a találmány szerinti vegyületeknél a fentiekben az R^7 – R^{11} -tienil-csoport molekula részletre megadottakkal;

R^{15} jelentése hidrogénatom vagy karboxi-védőcsoport; R^{16} jelentése hidroxil-védőcsoport; és

Hal jelentése halogénatom.

A (XV) általános képletű vegyületek átalakítása az (Ia-1) általános képletű vegyületekké a (XV) általános képletű vegyületek aminocsoportjának szulfonálásával történik (1. eljárási lépés). Ha szükséges, ez után az eljárási lépés után a nitrogénatomot alkilezzük, a karboxi-védőcsoportot lehasítjuk, és elvégezzük az összes esedékes reakciót is. Az (Ia-1) általános képletű vegyületeket átalakítjuk az (Ib-1) általános képletű vegyületekké, hogy megkapjuk a karbonsavszármazékokból a hidroxámsavszármazékokat (2. eljárási lépés). Az (Ib-1) általános képletű vegyületeket az (Ia-1) általános képletű vegyületekből úgy is elő lehet állítani, hogy az (Ia-1) általános képletű vegyületeket a hidroxilcsoporton védőcsoportot tartalmazó hidroxil-ammal vagy annak savval alkotott sójával reagáltatjuk; ekkor megkapjuk a (XVI) általános képletű vegyületeket (3. eljárási lépés), majd ezután a védőcsoportot lehasítjuk (4. eljárási lépés). A szulfonilszármazékokká és a hidroxámsavszármazékokká történő átalakítást a szokásos módon lehet végezni. Például a (XV) általános képletű aminosavakat először az R^5 – R^4 – R^3 – SO_2 Hal általános képletű (amely képletben R^3 , R^4 és R^5 jelentése azonos a fentebb megadottakkal; és Hal jelentése halogénatom) szulfonil-halogenidekkel, majd pedig hidroxil-ammal reagáltatjuk. Ezeket az eljárási lépéseket a következőkben részletesen ismertetjük.

1. eljárási lépés

A (XV) általános képletű aminosavak egy része vagy ezek savakkal alkotott sói (például a hidroklorid-,

p-toluolszulfonát- és a trifluor-acetátsók) kiindulási anyagok, és ezek a kereskedelmi forgalomban beszerezhetők. A többi, kereskedelmi forgalomban nem kapható aminosavakat előállíthatjuk a Zikkenkagakuza, 22, IV (Nihonagakukai) és Gary M. Ksander és munkatársai, J. Med. Chem., 38, 1689–1700 (1995) közleményekben leírt eljárásokkal. Egyes szulfonálóágensek a kereskedelmi forgalomból szerezhetők be, a többit pedig előállíthatjuk a Shin-zikkenkagakuza, 14, 1787 (1978) és a Synthesis, 852–854 (1986) és más közleményekben leírt eljárásokkal. A karboxicsoportokat észterekkel (például metil-észter, terc-butil-észter és benzil-észter) védjük meg. Ezeket a védőcsoportokat a csoportok jellegétől függően savval (például sósavval és trifluor-ecetsavval) vagy bázissal (például nátrium-hidroxiddal) végzett hidrolízissel, illetve katalitikus redukcióval, például 10% Pd/C katalizátort alkalmazva lehet eltávolítani. Az (Ib-1) általános képletű vegyületek előállítása céljából az észtereket közvetlenül át lehet alakítani hidroxámsavakká a 2. eljárási lépés szerint. Ha a (XV) általános képletű vegyület olyan aminosav, amelyben R^{15} jelentése hidrogénatom, a szulfonálási reakció megfelelő oldószere az N,N-dimetil-formamid, tetrahidrofurán, dioxán, szulfonil-dimetán (DMSO), acetonitril, víz vagy ezeknek az oldószereknek a keverékei. Ha a (XV) általános képletű vegyület olyan aminosav, amelyben R^{15} jelentése védőcsoport, például észtercsoport, a szulfonálási reakcióhoz megfelelőek a fentebb felsorolt oldószerek, illetve vízzel nem elegyedő oldószerek (például benzol és metilén-diklorid) és a fenti oldószerek keverékei. A szulfonálási reakcióhoz szükséges bázis lehet szerves bázis, például trietilamin, N-metil-morfolin és hasonló, továbbá szervetlen bázis, például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, kálium-karbonát és hasonló. Ezt a reakciót általában a jeges hűtéstől a szobahőmérsékletig terjedő hőmérsékleten végezzük. Ha az (Ia-1) általános képletű vegyületek R^1 , R^3 , R^4 , R^5 vagy R^{15} szubsztituensei a szulfonálási reakcióval interferáló funkciós csoportot (ka)t (például hidroxil-, merkaptó-, amino- és guanidinocsoportot) tartalmaznak, ezeket előzetesen meg kell védeni a Theodora W. Green, „Protective Groups in Organic Synthesis” (John Wiley and Sons) című szakönyvben leírt eljárásokkal, majd a lehasítást szintén a megfelelő eljárásokkal kell végezni. Ha R^2 jelentése hidrogénatomtól különböző, azokat az (Ia-1) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^2 jelentése hidrogénatom, tovább kell reagáltatni haloalkilvegyületekkel (például metil-jodiddal és etil-jodiddal) vagy haloaralkilvegyületekkel (például benzil-kloriddal és benzil-bromiddal) oldószerben, például N,N-dimetil-formamidban, tetrahidrofuránban, dioxánban és hasonlóban, 0–80 °C közötti, előnyösen 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, 3–10, előnyösen 10–20 óras reakcióidővel, hogy megkapjuk a kívánt N– R^2 -származékot.

2. eljárási lépés

Az (Ia-1) általános képletű vegyületeket vagy ezek reaktív származékait hidroxil-ammal reagáltatva nyer-

jük az (Ib-1) általános képletű hidroxámsavszármazékokat. A hidroxil-amint rendszerint savval alkotott sója (például hidroklorid-, foszfát- és szulfátsó; mindegyik kereskedelemben kapható termék) formájában, bázis jelenlétében alkalmazzuk. Az ebben a reakcióban alkalmazott bázisok lehetnek szerves bázisok (például trietil-amin, N,N-dimetil-anilin, N-metil-morfolin és hasonló) és szervetlen bázisok (például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, kálium-karbonát és hasonló). Ha a hidroxámsavak előállításához kiindulási anyagként az (Ia-1) általános képletű vegyületeket alkalmazzuk, akkor a reakciót peptid kondenzáló ágensek [például diciklohexil-karbodiimid, 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid, N,N'-karbonil-diimidazol, vagy a fenti ágensek egyikének és 1-hidroxi-benzotriazolnak vagy N-hidroxi-szukcinimidnek a keveréke] jelenlétében végezzük. A reakció megfelelő oldószere lehet az N,N-dimetil-formamid, tetrahidrofuran, dioxán, szulfinil-dimetán (DMSO), acetonitril, víz és ezeknek az oldószereknek a keverékei. Ezt a reakciót -20 és 40 °C, előnyösen 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, 1–16 órán keresztül végezzük.

Az (Ia-1) általános képletű vegyületek reaktív származékaiként savanhidrideket (különösen vegyes anhidrideket), savhalogenideket, savazidokat és észtereket alkalmazhatunk. Ezeket a reaktív származékokat a szokásos eljárásokkal állítjuk elő. Például a savanhidrideket úgy állítjuk elő, hogy az (Ia-1) általános képletű vegyületeket savhalogenidekkel (például etil-karbonokloriddal) reagáltatjuk bázis (például trietil-amin) jelenlétében; a savhalogenideket pedig az (Ia-1) általános képletű vegyületek és halogénezőszerek (például oxalil-diklorid, szulfinil-diklorid) reakciójával állítjuk elő. Az észterszármazékok lehetnek aktívák vagy inaktívák. Azokat a szulfonilszármazékokat, amelyek azokból a (XV) általános képletű vegyületekből keletkeznek, amelyekben R^{15} jelentése karboxi-védőcsoport (például metil-, terc-butil- és benzilcsoport), az 1. eljárási lépésben inaktív észterként, a védőcsoport lehasítása nélkül alkalmazhatjuk. Az (Ia-1) általános képletű vegyületekből karbodiimidreagensekkel [például diciklohexil-karbodiimid, 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid] és az aktív észtermaradékknak megfelelő hidroxiszármazékokkal (például 1-hidroxi-benzotriazol, N-hidroxi-szukcinimid vagy hasonló) lehet aktív észtereket előállítani. Az (Ia-1) általános képletű vegyületek reaktív származékainak hidroxámsavakká történő átalakítási reakciójának körülményei ugyanazok lehetnek, mint amikor magukat az (Ia-1) általános képletű vegyületeket alakítjuk át hidroxámsavakká. Az 1. és 2. eljárási lépést végezhetjük folyamatosan, de elvégezhetők egy reakcióedényes (one-pot) módon is.

3. eljárási lépés

Ebben a reakciólépésben védett hidroxil-amin-származékként alkalmazhatunk O-benzil-hidroxil-amint, O-(p-metoxi-benzil)-hidroxil-amint, O-terc-butil-hidroxil-amint vagy hasonlókat. Ennek a reakciónak olyanok lehetnek a körülményei, mint a 2. eljárási lépése.

4. eljárási lépés

Ebben az eljárási lépésben a védőcsoportot katalitikus hidrogénezéssel, tömény vizes sósavoldattal vagy trifluor-ecetsavval végzett reakcióval eltávolítva kapjuk meg a kívánt (Ib-1) általános képletű vegyületeket. A találmány szerinti (Ia-1) és (Ib-1) általános képletű vegyületeket a szokásos izolálási eljárásokkal és tisztítási eljárásokkal (például kromatográfia, kristályosítás) izolálhatjuk és tisztíthatjuk.

B eljárás

Az eljárást és annak lépéseit a [B] reakcióvázlat ábrázolja – amely reakcióvázlat általános képleteiben R^1 , R^2 , R^7 , R^{15} és Hal jelentése azonos a fentebb megadottakkal; és R^{17} jelentése adott esetben szubsztituált aril- vagy adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport, amely a találmány szerinti vegyületekben tiendiilcsoport lehet.

A (XV) általános képletű vegyületeket a (XVII) általános képletű vegyületekké úgy alakítjuk át (1. eljárási lépés), hogy a (XV) általános képletű vegyületek aminocsoportját az A eljárás 1. eljárási lépésében leírtakkal azonos módon szulfonáljuk. A (XVII) általános képletű vegyületeket a (XVIII) általános képletű vegyületekké Heck-reakcióval alakítjuk át [K. Sonogashira, Y. Tohda és N. Hagihara, Tetrahedron Lett., 4467 (1975) és mások]; ekkor az R^{17} szubsztituenshez kapcsolódó halogénatomot használjuk fel a hármas kötés beépítésére (2. eljárási lépés). A (XVIII) általános képletű vegyületeket az (Ia-2) általános képletű vegyületekké N-alkilezéssel, a karboxi-védőcsoport eltávolításával, és így tovább (3. eljárási lépés) alakítjuk át; ezeket a reakciókat az A eljárás 1. eljárási lépésében leírtak szerint végezzük. Az (Ia-2) általános képletű vegyületekből az (Ib-2) általános képletű vegyületeket úgy kapjuk meg, hogy a karbonsavszármazékokat hidroxámsavszármazékokká alakítjuk át (4. eljárási lépés), és ezt a reakciót az A eljárás 2–4. lépéseiben leírtakkal teljesen megegyező módon végezzük. Ezeket az eljárási lépéseket a következőkben részletesen leírjuk.

1. eljárási lépés

Ezt az eljárási lépést az A eljárás 1. reakciólépésével megegyező módon végezhetjük.

2. eljárási lépés

A (XVII) általános képletű vegyületeket etinilcsoportot tartalmazó, adott esetben szubsztituált aril- vagy etinilcsoportot tartalmazó, adott esetben szubsztituált heteroarilvegyülettel (például etinil-benzollal) reagáltatjuk oldószemben, például N,N-dimetil-formamidban, toluolban, xilolban, benzolban, tetrahidrofuranban vagy hasonlóban palládiumkatalizátor [például $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$], két vegyértékű rézreagens (például CuI) és szerves bázis (például trietil-amin és diizopropil-etil-amin) jelenlétében, ekkor megkapjuk a kívánt (XVIII) általános képletű vegyületeket (Heck-reakció). A reakciót szobahőmérséklet és 100 °C, előnyösen szobahőmérséklet és 80 °C közötti hőmérsékleten végezzük. A reakció

3–30 óra, előnyösen 10–20 óra alatt megy végbe teljesen. Ha az adott esetben szubsztituált aril- vagy adott esetben szubsztituált heteroarilcsoportok a reakcióval interferáló szubsztituens(ek)e)t tartalmaznak, ezeket előzetesen meg kell védeni a Theodora W. Green, „Protective Groups in Organic Synthesis” (John Wiley and Sons) szakkönyvben leírt eljárások szerint, majd ezeket a védőcsoportokat a megfelelő lépésben el kell távolítani.

3. eljárási lépés

Ezt az eljárási lépést az A eljárás 1. eljárási lépésével mindenben megegyező módon végezzük.

4. eljárási lépés

Ezt az eljárási lépést az A eljárás 2–4. eljárási lépéseivel mindenben megegyező módon végezzük.

F eljárás

Az eljárást és annak lépéseit az [F] reakcióvázlat szemlélteti – amelynek általános képleteiben R^1 , R^2 , R^7 , R^{15} , R^{17} és Hal jelentése azonos a fentebb megadottakkal.

A (XXIV) általános képletű vegyületek átalakítása a (XXVII) általános képletű vegyületekké Wittig-reakcióval történik [G. Wittig és munkatársai, Chem. Ber., 87, 1318 (1954)], és ebben a reakcióban az R^{17} szubsztituensen lévő formilcsoport segítségével építjük be a molekulába kettős kötésen keresztül az aril- vagy heteroarilcsoportot (1. eljárási lépés). A (XXVII) általános képletű vegyületeket N-alkilezéssel, a védőcsoport (védőcsoportok) eltávolításával és hasonló reakciókkal alakítjuk át az (Ia-6) általános képletű vegyületekké (2. eljárási lépés), és ezt az eljárási lépést hasonló módon végezzük, amint azt leírtuk az A eljárás 1. eljárási lépésében. Az (Ia-6) általános képletű vegyületekből az (Ib-6) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy a karbonsavszármazékokat hidroxámsavszármazékokká alakítjuk át (3. eljárási lépés), és ezt az eljárási lépést ugyanúgy végezzük, ahogyan azt az A eljárás 2–4. eljárási lépéseiben leírtuk. Ezeket az eljárási lépéseket a következőkben részletesen ismertetjük.

1. eljárási lépés

A (XXIV) általános képletű vegyületeket adott esetben szubsztituált aril- vagy adott esetben szubsztituált heteroarilid származékokkal, például $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHPh}$ és hasonlókkal reagáltatjuk a szokásos módon, oldószerben, például toluolban, xilolban, tetrahidrofuránban, dietil-éterben, N,N-dimetil-formamidban és hasonlóban, -100°C és szobahőmérséklet, előnyösen -78°C és a jég olvadása közötti hőmérsékleten, 1–20 órán, előnyösen 1–5 órán keresztül, ekkor megkapjuk a kívánt (XXVII) általános képletű vegyületeket. Ha az adott esetben szubsztituált aril- vagy adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport a reakcióval interferáló szubsztituens(ek)e)t tartalmaz, ez(ek)e)t előzetesen meg kell védeni a Theodora W. Green, „Protective Groups in Organic Synthesis” (John Wiley and Sons) szakkönyvben

leírt eljárások szerint, majd ezeket a védőcsoportokat egy megfelelő reakciólépésben el kell távolítani.

2. eljárási lépés

Ezt az eljárási lépést pontosan úgy végezzük, amint azt az A eljárás 1. eljárási lépésében leírtuk.

3. eljárási lépés

Ezt az eljárási lépést pontosan úgy végezzük, ahogyan azt az A eljárás 2–4. eljárási lépéseiben leírtuk.

Az általunk használt „találmány szerinti vegyületek” kifejezés a vegyületek gyógyászati lag elfogadható sóira vagy hidrátjaira is vonatkozik. Ezek a sók lehetnek alkálifémekkel (például lítium, nátrium és kálium), alkáliföldfémekkel (például magnézium és kalcium), ammóniával, szerves bázisokkal, aminosavakkal, ásványi savakkal (például sósav, hidrogén-bromid, foszforsav és kénsav) vagy szerves savakkal (például ecetsav, citromsav, maleinsav, fumársav, benzolszulfonsav és p-toluolszulfonsav) alkotott sók. Ezeket a sókat a szokásos eljárásokkal képezzük.

A találmány szerinti vegyületek nem korlátozódnak valamelyik különös izomerre, hanem magukban foglalják valamennyi lehetséges izomert és racém módosulatot.

A találmány szerinti vegyületek a metalloproteinázok gátlása, különösen a mátrixmetalloproteinázok (MMP) gátlása tekintetében kitűnő aktivitásúak, gátolják a sejtközi állomány (mátrix) lebomlását, amint azt a következő vizsgálati példában ismertetjük. Ennélfogva a találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók az MMP és a rokon enzimek, például a TNF-alfa konvertáló enzim és más hasonló enzimek által kiváltott megbetegedések kezelésére vagy megelőzésére.

Konkrétan a találmány szerinti vegyületek olyan megbetegedések kezelésére vagy megelőzésére alkalmazhatók, mint az osteoarthritis, reumatoid arthritis, szaruhártya-fekélyesedés, foggyökérhártya-gyulladás, daganatinvázio és áttétképződés, előrehaladott vírusfertőzés (például HIV), elzáródással járó verőér-keményedés (arteriosclerosis obliterans), érelmeszesedéssel összefüggő helyi verőértágulat (arteriosclerosis aneurysm), érelmeszesedés, újra kialakuló érszűkület (restenosis), szepszis, szepsztikus sokk, coronariathrombosis, abnormális angiogenezis, inhártyagyulladás (scleritis), többmagvú keményedés (multiple sclerosis), nyílt látószögű glaukóma (open angle glaucoma), a szem ideghártyájának nem gyulladásos bántalmái (retinopathiás kórképek), burjánzó (proliferatív) retinopathia, újeres glaukóma (neovascular glaucoma), kúszóhártya (pterygium) (a kötőhártya és a szaruhártya degeneratív megbetegedése), szaruhártya-gyulladás (keratitis), a felhám hólyagos leválása (epidermolysis), hólyagosodás (bullosa), pikkelysömör (psoriasis), cukorbetegség, vesegyulladás (nephritis), neurodegeneratív megbetegedés, fogínygyulladás (gingivitis), tumorsejtek elterjedése, a tumorban való érképződés (tumor angiogenesis), szemdaganat (ocular tumor), rostos érdaganat (angiofibroma), érdaganat (hemangioma), láz, vérzés, véralvadás (koaguláció), senyveség (cachexia), ét-

vágytalanság (anorexia), akut fertőzés, sokk, autoimmun betegség, malária, Crohn-betegség, agyhártyagyulladás (meningitis) és gyomorfekély.

Ha a találmány szerinti vegyületeket kezelés vagy megelőzés céljából a fentebb felsorolt betegségekben szenvedő személynek (páciensnek) adjuk, ez az adás orális készítmények, például porok, granulátumok, tabletták, kapszulák, pilulák és folyékony gyógyszerek formájában, illetve parenterális készítmények, például injekciók, kúpok, bőrön át adható készítmények, befúvással adható vagy hasonló készítmények formájában történhet. A találmány szerinti vegyületek hatékony mennyiségét a gyógyászatban alkalmazott anyagokkal, például adalék anyagokkal, az áthatolást, illetve a tabletták szétesését elősegítő anyagok, csúsztató- és egyéb anyagokkal lehet, szükség esetén, összekeverni. Ha parenterális adásra alkalmas injekciót állítunk elő, az előállításához a találmány szerinti vegyületet és a megfelelő vivő/adalék anyagot sterilizálni szükséges.

A kezeléshez megfelelő dózis a páciens állapotától, az adás módjától, a páciens testtömegétől és hasonlóktól függ, és ezt végül az orvos határozza meg. Orális adás esetében a napi dózis általában 0,1–100 mg/testtömeg-kg/nap, előnyösen 1–20 mg/testtömeg-kg/nap. Parenterális adás esetében a napi dózis általában 0,01–1 mg/testtömeg-kg/nap, előnyösen 0,1–1 mg/testtömeg-kg/nap. A napi dózist egyszerre vagy több részre elosztva adhatjuk.

A következő példák célja a találmány közelebbi bemutatása, és ezek a találmány oltalmi körét semmilyen tekintetben nem korlátozzák.

A példákban alkalmazott rövidítések jelentése a következő:

p-TsOH: p-toluolszulfonsav

DMSO: szulfinil-dimetán (dimetil-szulfoxid)

Me: metil

^tBu: *terc*-butil

1. összehasonlító példa (A eljárás)

A példa eljárási lépéseit az [A'] reakcióvázlat szemlélteti.

1,65 g (10 mmol) (R)-(+)-fenil-alanin (XV-1 jelű vegyület) 50 ml N,N-dimetil-formamid és 35 ml víz elegyével készített szuszpenziójához keverés és jeges hűtés közben hozzáadunk 2,78 ml (20 mmol) trietil-amint, majd az elegyhez 5 perc alatt csöppenként hozzáadjuk 2,52 g (10 mmol) 4-bifenil-szulfonil-klorid 10 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatát. A reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük, majd 1,35 g (10 mmol) 1-hidroxi-benzotriazol-víz (1/1)-et, 2,1 g (11 mmol) 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloridot, 3,47 g (50 mmol) hidroxil-amin-hidrokloridot és 7 ml (50 mmol) trietil-amint adunk az elegyhez. A kapott reakcióelegyet 16 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd a reakcióelegyet vízhez öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves réteget 2 M vizes sósavoldattal, 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, majd az illóanyagokat csökkentett nyomá-

son ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk; az elúciót kloroform/metanol (40:1)–(20:1) arányú oldószerkevergekkel végezzük. Az (Ib-1-1) jelű termék habszerű szilárd anyag.

5 Kitermelés: 1,70 g, az elméleti érték 43%-a;

Olvadáspont: 169–170 °C;

Elemanalízis (%) a C₂₁H₂₀N₂O₄S összegképletre

számított: C; 63,62, H; 5,08, N; 7,07, S; 8,09

talált: C; 63,61, H; 5,12, N; 6,98, S; 8,06;

10 Infravörös spektrum $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) (Nujol): 3365, 3295, 3266, 1674, 1320, 1159.

¹H-NMR-spektrum (δ ppm) d₆-DMSO: 2,61 (dd, J=8,6; 13,4 Hz, 1H), 2,80 (dd, J=6,0; 13,6 Hz, 1H), 3,80 (m, 1H).

15 $[\alpha]_D$: +18,5±1,2 (c=0,503%, 25 °C, DMSO).

1'. összehasonlító példa

Másik szintetikus eljárás az (Ib-1-1) jelű vegyület előállítására. Az eljárás lépéseit a [B'] reakcióvázlat szemlélteti.

20

1. eljárási lépés

2,5 g (5,85 mmol) benzil-(R)-fenil-alaninát-tozilát (XV-1' jelű vegyület) 60 ml metilén-dikloriddal készített oldatához hozzáadunk 1,8 ml (12,87 mmol) trietil-amint és 1,63 g (6,44 mmol) 4-bifenil-szulfonil-kloridot jeges hűtés közben, majd az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 2 M vizes sósavoldattal, 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, majd az illóanyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografáljuk; az elúciót kloroform/metanol (40:1)–(20:1) arányú oldószerkevergekkel végezzük. A terméket tartalmazó frakciókat összegyűjtjük, az oldószeret ledesztilláljuk, majd a maradékot metilén-diklorid/hexán elegyből átkristályosítjuk. A termék a várt (Ia-1-1') jelű vegyület.

Kitermelés: 2,32 g, az elméleti érték 84,1%-a.

Olvadáspont: 130–131 °C.

40 Elemanalízis (%) a C₂₈H₂₅NO₄S összegképletre

számított: C; 71,32, H; 5,34, N; 2,97, S; 6,80

talált: C; 71,05, H; 5,41, N; 3,00, S; 6,81.

Infravörös spektrum $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) (Nujol): 3352, 1732, 1341, 1190, 1163.

45 ¹H-NMR-spektrum (δ ppm) (CDCl₃): 3,06 (d, J=5,8 Hz, 2H), 4,30 (dt, J=6,0; 9,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 5,12 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,98–7,81 (m, 14H).

$[\alpha]_D$: -16,4±1,1 (c=0,506%, 25 °C, metanol).

2. eljárási lépés

2,28 g (Ia-1-1') jelű, az 1. eljárási lépésben kapott vegyületet feloldunk 50 ml metanol/etil-acetát (1/1) oldószerkevergyben, majd az oldatot 200 mg 10% Pd/C katalizátor jelenlétében 25 percig hidrogénezzük. A reakcióelegyet szűrjük, majd a szűrletből az illóanyagokat ledesztilláljuk. A maradékot metilén-diklorid/hexán elegyből átkristályosítva megkapjuk az (Ia-1-1'') jelű vegyületet.

Kitermelés: 1,83 g, az elméleti érték 99,1%-a.

60 Olvadáspont: 146–147 °C.

Elemanalízis (%) a $C_{21}H_{19}NO_4S$ összegképletre számított: C; 66,12, H; 5,02, N; 3,67, S; 8,41
talált: C; 65,97, H; 5,06, N; 3,61, S; 8,48.
Infravörösspektrum $\nu_{\max}$. (cm^{-1}) (Nujol): 3408, 3305, 1751, 1325, 1161, 1134.
 1H -NMR-spektrum (δ ppm) ($CDCl_3$): 2,97 (dd, $J=7,0$; 13,8 Hz, 1H), 3,14 (dd, $J=5,2$; 14,0 Hz, 1H), 4,13 (m, 1H), 7,03–7,78 (m, 14H).
[α]_D: $-4,0 \pm 0,4$ ($c=1,000\%$, 25 °C, metanol).

3. eljárási lépés

1,0 g (2,62 mmol) (Ia-1-1'') jelű, a 2. eljárási lépésben kapott vegyület 20 ml metilén-dikloriddal készített oldatához 0,33 ml (3,93 mmol) oxalil-dikloridot és egy csöpp N,N-dimetil-formamidot adunk, majd az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. Az illóanyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot 10 ml tetrahidrofuranban feloldjuk. Elkészítjük 911 mg (13,1 mmol) hidroxil-amin-hidroklorid, 1,54 g (18,34 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát, 10 ml tetrahidrofuran és 10 ml víz oldatát, amelyet jeges hűtés mellett 5 percig keverünk. Az elegyhez hozzáadjuk a fenti tetrahidrofuranos savkloridoldatot, majd az elegyet 30 percig keverjük. A reakcióelegyet vízhez öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves réteget 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, majd az illóanyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, ekkor megkapjuk az (Ia-1) jelű vegyületet.

Kitermelés: 969 mg, az elméleti érték 93,3%-a.

4. eljárási lépés

2,0 g (5,24 mmol) (Ia-1-1'') jelű, a 2. eljárási lépésben előállított vegyület 20 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatához 0,7 g (5,24 mmol) 1-hidroxil-benzotriazol-víz (1/1)-et, 2,9 ml (26,2 mmol) N-metil-morfolint, 8 mmol 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloridot és 1,67 g (10,48 mmol) O-benzil-hidroxil-amin-hidrokloridot adunk, majd az elegyet

6 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet vízhez öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves réteget 2 M vizes sósavoldattal, 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, majd az illóanyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografáljuk; az elúciót metilén-diklorid/hexán (1/1) eleggyel véggezzük. A terméket tartalmazó frakciókból az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot metilén-diklorid/hexán elegyből átkristályosítjuk, ekkor megkapjuk a (XVI-1) jelű vegyületet.

Kitermelés: 2,04 g, az elméleti érték 80%-a.

Olvadáspont: 171–173 °C.

Elemanalízis (%) a $C_{28}H_{26}N_2O_4S$ összegképletre számított: C; 69,12, H; 5,39, N; 5,76, S; 6,59
talált: C; 68,85, H; 5,46, N; 5,76, S; 6,78.
Infravörösspektrum $\nu_{\max}$. (cm^{-1}) (Nujol): 3248, 1661, 1594, 1333, 1163.

1H -NMR-spektrum (δ ppm) ($CDCl_3$): 2,85–3,60 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 4,77 (ABq-A-rész, $J=11,4$ Hz, 1H), 4,82 (ABq-B-rész, $J=11,4$ Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 6,95–7,70 (m, 19H).

[α]_D: $-40,2 \pm 1,6$ ($c=0,505\%$, 25 °C, DMSO).

5. eljárási lépés

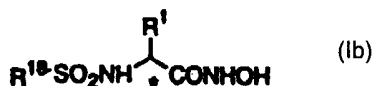
1,97 g (XVI-1) jelű, a 4. eljárási lépésben kapott vegyület 60 ml metanol/etil-acetát (1/1) arányú eleggyel készített oldatát 200 mg Pd/C katalizátor jelenlétében 3,5 órán keresztül hidrogénezzük. A reakcióelegyet szűrjük, a szűrletből az illóanyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot metilén-diklorid/hexán elegyből átkristályosítva megkapjuk a kívánt (Ib-1-1) jelű vegyületet.

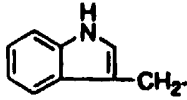
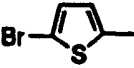
Kitermelés: 1,35 g, az elméleti érték 84,4%-a.

34. példa

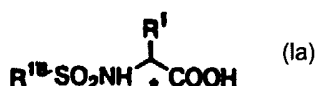
Az 1. és 2. táblázatban feltüntetett közbülső vegyületeket az 1. eljárási lépésben leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő.

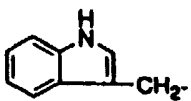
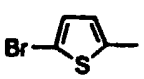
1. táblázat



A példa száma	R ¹	R ¹⁸	*	Olvadáspont (bomlik) (°C)	IR (ν cm^{-1}) (KBr)	1H -NMR (δ ppm) d_6 -DMSO
34.			R	–	–	–

2. táblázat



A példa száma	R ^I	R ^{II}	*	Olvasáspont (bomlik) (°C)	IR (ν cm ⁻¹) (KBr)	¹ H-NMR (δ ppm) d ₆ -DMSO
34.			R	243–246	3420, 1588, 1402, 1324, 1151	3,06 (dd, J=5,4, 14,4 Hz, 1H), 3,14 (dd, J=5,1, 14,4 Hz, 1H), 3,65 (t, J=5,4 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 10,72 (s, 1H)

92. példa (B eljárás)

A példabeli eljárási lépéseket a [B''] reakcióvázat szemlélteti.

1. eljárási lépés

755 mg (4,5 mmol) metil-D-valinát-hidroklorid (XV-2 jelű vegyület) 12 ml metilén-dikloriddal készített oldatához 1,49 ml (3×4,5 mmol) N-metil-morfolint és 1,24 g (1,05×4,5 mmol) 5-bróm-2-tiofén-szulfonil-kloridot adunk jeges hűtés közben, majd az elegyet 15 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 2 M vizes sósavoldattal, 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, a szerves réteget nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografáljuk; az elúciót etil-acetát/hexán (1/3) oldószereleggyel végezzük. A terméket tartalmazó frakciókból kapott anyagot hexánnal mossuk, ekkor megkapjuk a kívánt (XVII-1) képletű vegyületet.

Kitermelés: 1,32 g, az elméleti érték 82%-a;

Olvasáspont: 109–110 °C.

Elemanalízis (%) a C₁₀H₁₄BrNO₄S₂ összegképletre számított: C; 33,71, H; 3,96, Br; 22,43, N; 3,93, S; 18,00

talált: C; 33,75, H; 3,98, Br; 22,43, N; 3,96, S; 17,86.

[α]_D: -34,5±0,7 (c=1,012, 25 °C, kloroform).

Infravörösspektrum ν_{max}. cm⁻¹ (CHCl₃): 1737, 1356, 1164, 1138.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ ppm): 0,89 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,00 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,00 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,83 (dd, J=5,2; 10,0 Hz), 5,20 (d, J=10,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J=4,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J=4,1 Hz, 1H).

2. eljárási lépés

400 mg (1,12 mmol) (XVII-1) jelű vegyület 5 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oxigénmentes oldatához argonatmoszférában 222 mg (1,5×1,12 mmol) 4-metoxi-fenil-acetilént és 21 mg (0,1×1,12 mmol) réz(II)-jodidot adunk, majd 39 mg (0,05×1,12 mmol) bisz(trifenil-foszfín)-palládium(II)-dikloridot és 0,47 ml (3×1,12 mmol) trietil-amint is hozzáadunk a reakcióelegyhez. A kapott

elegyet oxigénmentesítjük, majd éjjelen át argongáz-atmoszférában keverjük 50 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, a szerves réteget 1 M vizes sósavoldattal, 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, végül az illóanyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon kromatografáljuk; az elúciót hexán/etil-acetát (2/1) arányú eleggyel végezzük. A terméket tartalmazó frakciókból kinyert terméket etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítjuk, ekkor megkapjuk a kívánt (XVIII-1) jelű vegyületet.

Kitermelés: 392 mg, az elméleti érték 86%-a.

Olvasáspont: 131–132 °C.

Elemanalízis (%) a C₁₉H₂₁NO₅S₂·0,2 H₂O összegképletre

számított: C; 55,51, H; 5,25, N; 3,41, S; 15,60 talált: C; 55,80, H; 5,19, N; 3,38, S; 15,36.

Infravörösspektrum (KBr, ν_{max}. cm⁻¹): 3268, 2203, 1736, 1604, 1524, 1348, 1164.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ ppm): 0,90 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,00 (d, J=7,0 Hz, 3H), 2,00 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,86 (dd, J=5,0; 10,2 Hz, 1H), 5,21 (d, J=10,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,44 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,12 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J=4,0 Hz, 1H).

3. eljárási lépés

407 mg (1 mmol) (XVII-1) jelű vegyület 8 ml tetrahidrofuránnal és 8 ml metanollal készített oldatához hozzáadunk 5,1 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot, majd a kapott elegyet 60 °C hőmérsékleten 6 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyből a szerves oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot etil-acetáttal hígítjuk. A kapott elegyet vizes citromsavoldattal savanyítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves réteget telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az illóanyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ekkor megkapjuk a kívánt (Ia-2-1) jelű vegyületet.

Kitermelés: 373 mg, az elméleti érték 100%-a.

Olvasáspont: 147–148 °C.

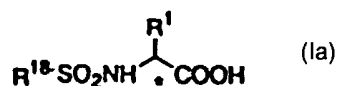
Elemenálízis (%) a $C_{18}H_{19}NO_5S_2 \cdot 0,2 H_2O$ összegképletre

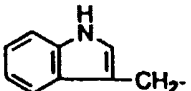
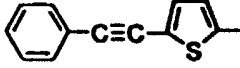
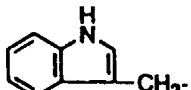
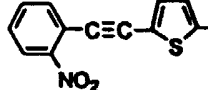
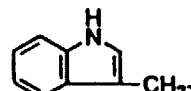
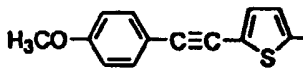
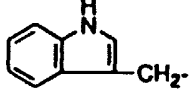
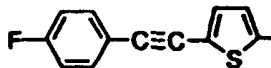
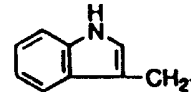
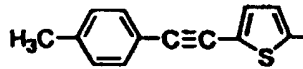
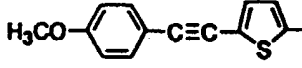
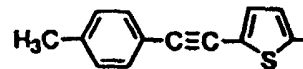
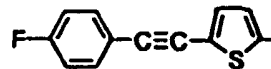
számított: C; 54,45, H; 4,92, N; 3,53, S; 16,15
talált: C; 54,39, H; 4,93, N; 3,79, S; 15,96.

119–129. és 136–156. példák

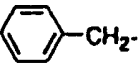
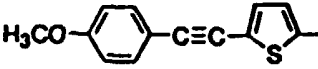
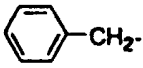
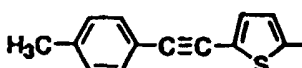
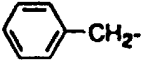
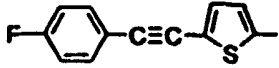
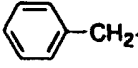
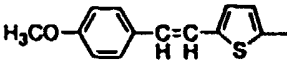
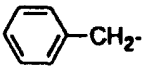
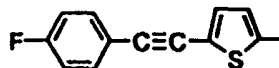
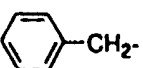
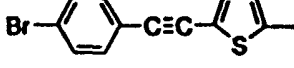
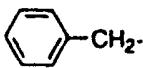
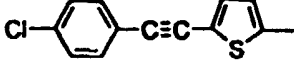
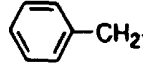
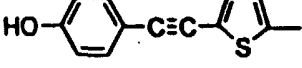
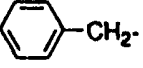
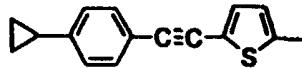
A 3. táblázatban felsorolt 119–129. és 136–156. példák szerinti vegyületeket a 92. példában leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő.

3. táblázat

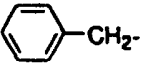
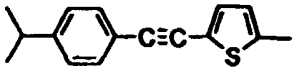
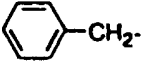
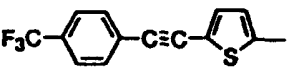
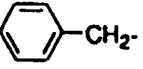
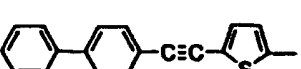
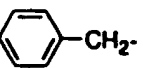
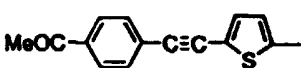
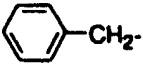
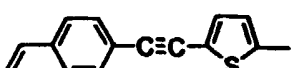
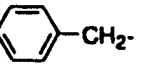
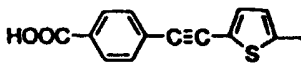
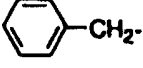
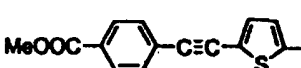
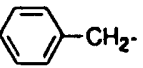
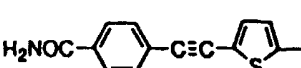
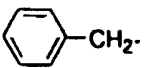
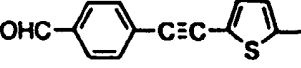


A példa száma	R^1	R^{18}	*	Olvadáspont (bomlik) ($^{\circ}C$)	IR (ν cm^{-1}) (KBr)	Elemenálízis
119.			R	167–169	1585, 1318, 1153	–
120.			R	–	1605, 1523, 1340, 1151	–
121.			R	–	1604, 1524, 1336, 1173	–
122.			R	103–106	1721, 1620, 1339, 1163	–
123.			R	180–182	1729, 1675, 1340, 1168	–
124.	$(CH_3)_2CH-$		R	147–148	1710, 1604, 1351, 1216	$C_{18}H_{19}NO_5S_2 \cdot 0,2 H_2O$ szám.: C: 54,45 H: 4,92 N: 3,53 S: 16,15 mért: C: 54,39 H: 4,93 N: 3,79 S: 15,96
125.	$(CH_3)_2CH-$		R	157–158	1712, 1350, 1163	$C_{18}H_{19}NO_4S_2 \cdot 0,2 H_2O$ szám.: C: 56,73 H: 5,13 N: 3,68 S: 16,83 mért: C: 57,03 H: 5,30 N: 3,89 S: 16,56
126.	$(CH_3)_2CH-$		R	154–156	1710, 1499, 1356, 1165	–

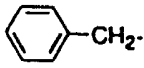
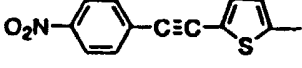
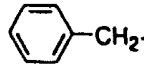
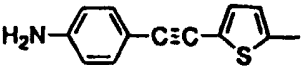
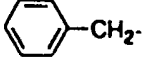
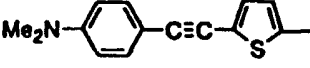
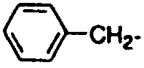
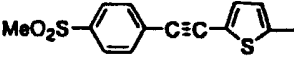
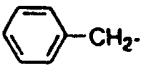
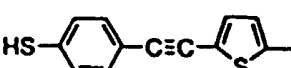
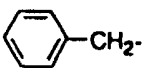
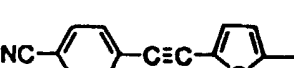
3. táblázat (folytatás)

A példaszáma	R ¹	R ¹⁸	*	Olvadáspont (bomlik) (°C)	IR (ν cm ⁻¹) (KBr)	Elemanalízis
127.			R	149–150	1695, 1334, 1184	C ₂₂ H ₁₉ NO ₅ S ₂ ·0,2 H ₂ O szám.: C: 59,36 H: 4,39 N: 3,15 S: 14,41 mért: C: 59,43 H: 4,61 N: 3,25 S: 14,02
128.			R	161–164	1710, 1329, 1180	–
129.			R	155–158	1734, 1699, 1324, 1105	C ₂₁ H ₁₆ FNO ₄ S ₂ szám.: C: 58,73 H: 3,75 F: 4,42 N: 3,26 S: 14,93 mért: C: 58,66 H: 3,93 F: 4,52 N: 3,33 S: 14,41
136.			R	–	–	–
137.			R	–	–	–
138.			R	–	–	–
139.			R	–	–	–
140.			R	–	–	–
141.			R	–	–	–

3. táblázat (folytatás)

A példaszám	R ¹	R ¹⁸	*	Olvadáspont (bomlik) (°C)	IR (ν cm ⁻¹) (KBr)	Elemanalízis
142.			R	–	–	–
143.			R	–	–	–
144.			R	–	–	–
145.			R	–	–	–
146.			R	–	–	–
147.			R	–	–	–
148.			R	–	–	–
149.			R	–	–	–
150.			R	–	–	–

3. táblázat (folytatás)

A példaszám	R ¹	R ¹⁸	*	Olvasdás-pont (bomlik) (°C)	IR (ν cm ⁻¹) (KBr)	Elemenálízis
151.			R	–	–	–
152.			R	–	–	–
153.			R	–	–	–
154.			R	–	–	–
155.			R	–	–	–
156.			R	–	–	–

157. és 158. összehasonlító példa

A reakciót a [B^{III}] reakcióvázlat szemlélteti.1. eljárás lépés (R²=CH₃)

150 mg (0,33 mmol) (XVIII-2) jelű vegyület, amelyet a 92. példában leírtakkal azonos módon állítunk elő, 2 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatához hozzáadunk 227 mg (5×0,33 mmol) kálium-karbonátot és 0,1 ml (5×0,33 mmol) metil-jodidot, majd a kapott elegyet éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet vízhez öntjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves réteget vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az illóanyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kívánt N-metil-származék olaj.

Kitermelés: 373 mg, az elméleti érték 91%-a.

Elemenálízis (%) a C₂₄H₂₃NO₅S₂ összegképletre

számított: C; 61,39, H; 4,94, N; 2,98, S; 13,66

talált: C; 61,22, H; 5,18, N; 2,93, S; 13,27.

140 mg fenti olaj-halmazállapotú vegyület 2 ml metanolal készített oldatához 0,6 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk, majd a kapott keveréket éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 2 M vizes sósavoldattal savanyítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves réteget vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az illóanyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A termék a várt (la-2-66) jelű vegyület.

Kitermelés: 105 mg, az elméleti érték 77%-a.

Olvasdás-pont: 185–186 °C.

Elemenálízis (%) a C₂₃H₂₁NO₅S összegképletre

számított: C; 60,64, H; 4,65, N; 3,07, S; 14,08

talált: C; 60,56, H; 4,84, N; 3,01, S; 13,94.

Infravörös-spektrum (KBr, ν_{max}, cm⁻¹): 3600–2300 (széles jel), 3426, 2203, 1710, 1604, 1503, 1344, 1151;¹H-NMR-spektrum (d₆-DMSO, δ ppm): 2,88 (s, 3H), 2,93 (dd, J=12,0; 10,2 Hz, 1H), 3,19 (dd, H=14,2;

5,6 Hz), 3,81 (s, 3H), 4,74 (dd, J=5,4; 10,2 Hz, 1H), 6,99–7,04 (m, 2H), 7,20–7,35 (m, 7H), 7,52–7,56 (m, 2H), 6,90 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,44 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,12 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J=4,0 Hz, 1H).

Az (1a-2-67) jelű vegyületet ($R^2=CH_2Ph$) ugyanúgy szintetizáljuk, amint azt a 157. példában leírtuk.

Infravörösspektrum (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 2200, 1722, 1340, 1151.

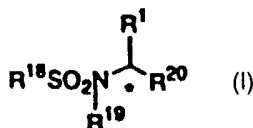
1H -NMR-spektrum (d_6 -DMSO, δ ppm): 2,94 (dd, J=7,6; 13,8 Hz, 1H), 3,19 (dd, J=7,2; 14,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,29 (d, J=16,2 Hz, 1H), 4,62 (d, J=16,2 Hz, 1H) (csak a jellegzetes csúcsok adatait adjuk meg).

5

263. összehasonlító példa

A 4. táblázatban feltüntetett 263. összehasonlító példa szerinti vegyületet a 157. összehasonlító példában leírtakkal azonos módon állítjuk elő.

4. táblázat



A példa száma	R ¹	R ¹⁸	R ¹⁹	R ²⁰	*	Olvasdás-pont (bomlik) (°C)	IR (ν cm^{-1}) (KBr)	1H -NMR (δ ppm) d_6 -DMSO
Összehasonlító 263.			$-(CH_2)_4NH_2$	$-COOH$	R	—	—	—

A találmány szerinti vegyületek vizsgálatának példáit az alábbiakban ismertetjük. A vizsgálatban a példákban leírt és a táblázatokban megadott vegyületek szerepelnek.

Vizsgálati példa

(1) Az MMP-9 (92 kDa, zselatináz B) izolálása és tisztítása

A IV. típusú kollagenázt (MMP-9) a következő irodalmi helyeken leírt eljárások szerint tisztítjuk: Wilhelm M. Scott et al., J. Biol. Chem., 264, 17 213–17 221 (1989), SV40-transformed Human Lung Fibroblasts Secrete a 92-kDa Type IV Collagenase Which is Identical to That Secreted by Normal Human Macrophages; Okada Yasunori et al., J. Biol. Chem., 267, 21 712–21 719 (1992), Matrix Metalloproteinase 9 (92-kDa Gelatinase/Type IV Collagenase) from HT 1080 Human Fibrosarcoma Cells; Robin V. Ward et al., Biochem. J., 278, 179–187 (1991), The purification of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 from its 72 kDa progelatinase complex.

Az MMP-9-et az ATCC HT 1080 humán fibrosarcoma-sejtvonal választja ki a tápfolyadékba, ha a sejteket 12-tetradekanóil-forbol-13-acetát (TPA) segítségével stimuláljuk. A tápfolyadékban az MMP-9 termelődését zselatinzimográfiával igazoljuk a következő közleményben leírtak szerint [Hidekazu Tanaka et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 190, 732–740 (1993), Molecular cloning and manifestation of mouse 105-kDa gelatinase cDNA]. A stimulált HT 1080 sejtek tápfolyadékát betöményítjük, majd a tisztítást gelatin-Sepharose 4B, concanavalin Sepharose A és Sephacryl S-200 segítségével végezzük. Az így kapott tisztított pro-MMP-9 (92 kDa, gelatinase B) egy pozitív sávot

ad a zselatinzimográfiás vizsgálatnál. Az aktivált MMP-9-et úgy kapjuk meg, hogy a pro-MMP-9-et tripsinnel kezeljük.

(2) A IV típusú kollagenázinhibitorok vizsgálati eljárása

A kollagenázvizsgálatot a fentebb leírt aktivált MMP-9 és a IV típusú kollagenázaktivitás-meghatározó

35 készlettel (kit) (YAGAI, inc.) együtt szállított szubsztrát segítségével végezzük a gyártó cég előírásai szerint. Mindegyik vegyülettel (inhibitor) a következő 4 vizsgálatot végezzük el:

- 40 (A) szubsztrát (IV típusú kollagenáz), enzim (MMP-9), inhibitor;
 (B) szubsztrát (IV típusú kollagenáz), inhibitor;
 (C) szubsztrát (IV típusú kollagenáz), enzim (MMP-9);
 (D) szubsztrát (IV típusú kollagenáz).

45 A gyártó cég előírása szerint mérjük a fluoreszcencia intenzitását, és a gátlás százalékban kifejezett értékét a következő egyenlettel számítjuk ki:

$$\text{Gátlás (\%)} = [1 - (A - B) / (C - D)] \times 100$$

50 Az IC_{50} azt a koncentrációt jelenti, amikor a gátlás eléri az 50%-ot. Az eredményeket az 5. táblázat tartalmazza.

5. táblázat

A példa száma	Vegyület száma	IC_{50} (μM)	Vegyület száma	IC_{50} (μM)
1. összehasonlító	1a-1-1	0,24	1b-1-1	0,030
93.	1a-2-2	0,237		
94.	1a-2-3	0,0109		

5. táblázat

A példa száma	Vegyület száma	IC ₅₀ (μM)	Vegyület száma	IC ₅₀ (μM)
95.	1a-2-4	0,0759		
96.	1a-2-5	0,123		
97.	1a-2-6	0,088		
98.	1a-2-7	0,0699		
100.	1a-2-9	0,0577		
101.	1a-2-10	0,023		
102.	1a-2-11	0,0475		
103.	1a-2-12	0,0981		
104.	1a-2-13	3,28		
105.	1a-2-14	2,98		
106.	1a-2-15	0,133		
107.	1a-2-16	0,325		
109.	1a-2-18	1,19		
110.	1a-2-19	0,203		
111.	1a-2-20	3,41		
112.	1a-2-21	3,74		
114.	1a-2-23	0,929		

5. táblázat

A példa száma	Vegyület száma	IC ₅₀ (μM)
115.	1a-2-24	0,161
117.	1a-2-26	1,19
118.	1a-2-27	0,088
119.	1a-2-28	1,11
120.	1a-2-29	1,53
121.	1a-2-30	0,0736
122.	1a-2-31	0,224
123.	1a-2-32	0,0234
124.	1a-2-33	0,0218
125.	1a-2-34	0,0144
126.	1a-2-35	0,156
127.	1a-2-36	0,0243
128.	1a-2-37	0,0922
129.	1a-2-38	0,222

A találmány szerinti vegyületek a IV típusú kollagenázal szemben erős gátló (inhibitor)-hatást mutatnak.

Ipari alkalmazhatóság

Az a véleményünk, hogy a találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók osteoarthritis, reumatoid arthritis, szaruhártya-fekélyesedés, foggyökérhártya-megbetegedés, tumorinvázió és áttétképződés, előrehaladott vírusfertőzés (például HIV), elzáródással járó verőér-keményedés, érelmeszesedéssel együtt járó helyi verőértágulat, érelmeszesedés, újra kialakuló érszűkület, szepszis, szепtikus sokk, koronáriatrombózis, ab-

normális angiogenezis, ínhártyagyulladás, többmagvú keményedés, nyitott látószögű glaukóma, a szem ideghártyájának nem gyulladásos eredetű elváltozása (retinopathia), proliferatív retinopathia, újeres glaukóma, kúszóhártya (pterygium), szaruhártya-gyulladás, a felhám hólyagos leválása, pikkelysömör, cukorbetegség, vesegyulladás, neurodegeneratív megbetegedés, fogínygyulladás, tumornövekedés, tumorangiogenezis, szemdaganat, rostos érdaganat, érdaganat, láz, vérzés, véralvadás, senyveség (cachexia), étvágytalanság, akut fertőzés, sokk, autoimmun megbetegedés, malária, Crohn-betegség, agyhártyagyulladás és gyomorfekély megelőzésére vagy kezelésére, mivel a találmány szerinti vegyületek a metalloproteinázokkal, különösen az MMP-vel szemben, erős gátló (inhibitor)-hatást mutatnak.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

20

1. A (IV) általános képletű vegyületek – amely kép-
letben

25

R¹ jelentése adott esetben egy vagy több halogén-
atommal, 3–8 szénatomos cikloalkil-, hidroxi-, kar-
boxi-, benzil-oxi-csoporttal szubsztituált 1–6 szén-
atomos alkilcsoport, fenilcsoport, adott esetben az
aromás gyűrűn egy vagy több halogénatommal, fe-
nil-, nitro-, hidroxi-, karboxicsoporthal szubsztituált
aril-(1–6 szénatomos alkil)-csoport, amelyben az
arilcsoport fenil- vagy naftilcsoport, vagy adott eset-
ben a heteroarilgyűrűn egy vagy több halogénatom-
mal, 1–6 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alko-
xi-, 1–6 szénatomos alkil-szulfonil-, (1–6 szénato-
mos alkoxi)-karbonil-, (1–6 szénatomos alkil)-kar-
bonil-, formilcsoporttal szubsztituált heteroaril-
(1–6 szénatomos alkil)-csoport, amelyben a hetero-
arilcsoport indolil-, tiazolil-, benzotiazolil-, piridil-
vagy benzimidazolilcsoport;

30

35

R² jelentése hidrogénatom;

40

R⁷ jelentése adott esetben egy vagy több halogén-
atommal, halogén-(1–6 szénatomos alkil)-, 1–6 szénatomos alkil-, 3–8 szénatomos cikloalkil-, 2–6 szénatomos alkenil-, 2–6 szénatomos alkinil-, hidroxi-, 1–6 szénatomos alkoxi-, 1–6 szénatomos alkil-tio-, karboxi-, (1–6 szénatomos alkoxi)-karbo-
nil-, karbamoil-, nitro-, ciano-, adott esetben
1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált amino-
csoporttal, fenil-, fenoxi-, (1–6 szénatomos alkil)-
karbonil-, (1–6 szénatomos alkil)-karbonil-oxi-, for-
mil- és 1–6 szénatomos alkil-szulfonil-csoporttal
szubsztituált arilcsoport, amelyben az arilcsoport
fenil- vagy naftilcsoport, vagy adott esetben egy
vagy több halogénatommal, 1–6 szénatomos al-
kilcsoporttal szubsztituált heteroarilcsoport, amely-
ben a heteroarilcsoport jelentése tienil-, benzoxazo-
lil-, benzotiazolil-, piridil-, tetrazolil-, benzotienil-, pi-
razinil- vagy izoxazolilcsoport;

45

50

R¹¹ jelentése etén-1,2-diil- vagy etin-1,2-diil-csoport;

55

X jelentése kénatom; és

60

Y jelentése hidroxi-amino- vagy hidroxicsoport –

és optikailag aktív származékaik, gyógyászatilag elfogadható sóik vagy hidrátjaik.

2. Az 1. igénypont szerinti (VIII) általános képletű vegyületek – amely képletben

R¹, R², R⁷ és R¹¹ jelentése azonos az 1. igénypontban megadottakkal –

és optikailag aktív származékaik, gyógyászatilag elfogadható sóik vagy hidrátjaik.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R¹ jelentése izopropil-, benzil- vagy (indol-3-il)-metil-csoport.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R⁷ jelentése adott esetben egy vagy

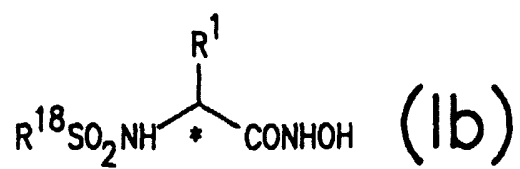
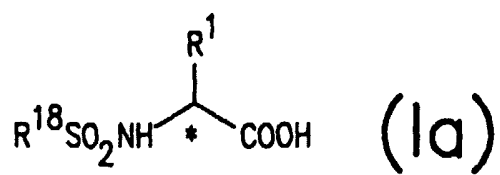
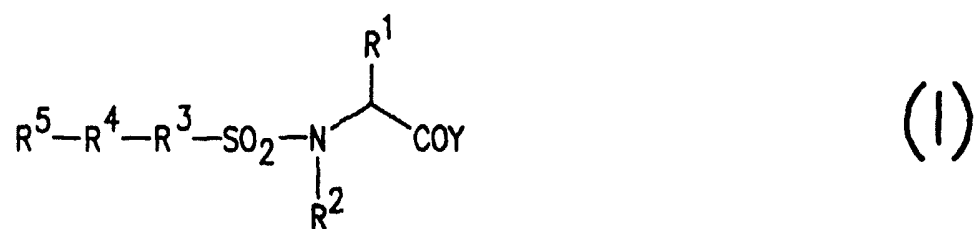
több 1–6 szénatomos alkoxi-, 1–6 szénatomos alkil-tio- vagy 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenil-csoport.

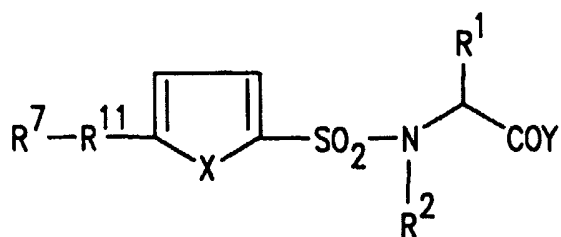
5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben az R¹ szubsztituenst hordozó aszimmetriás szénatom R-konfigurációjú.

6. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1–5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz.

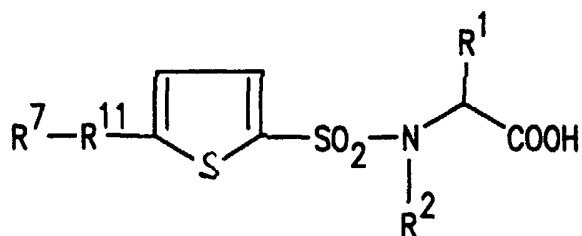
7. Készítmény metalloproteináz gátlására, amely egy 1–5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz.

8. A 7. igénypont szerinti készítmény, amelynél a gátolt metalloproteináz IV típusú kollagenáz.

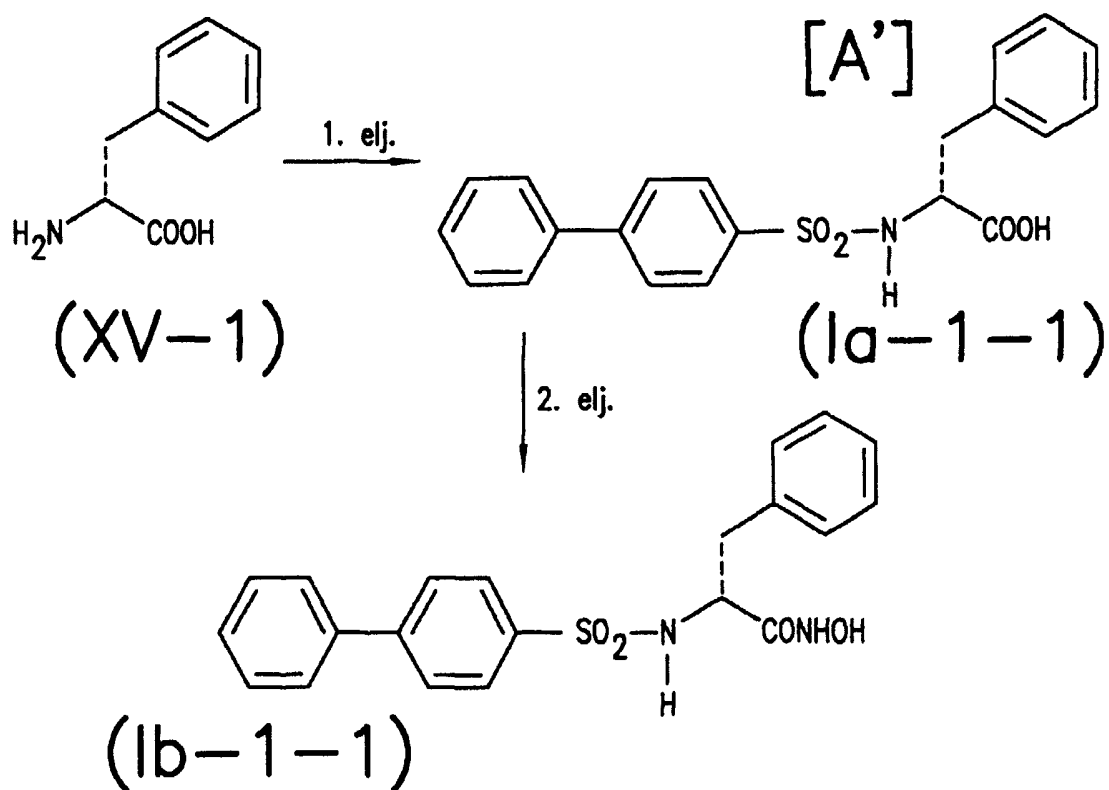
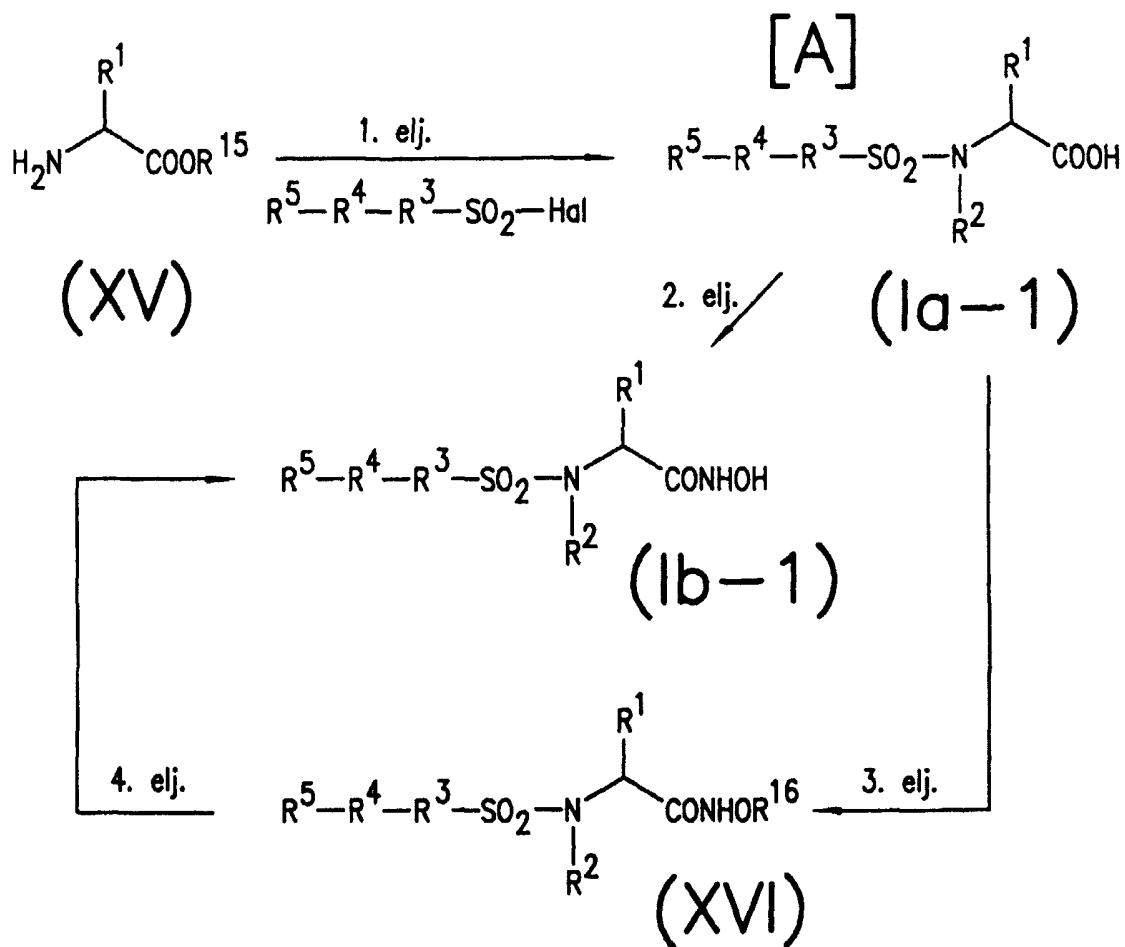


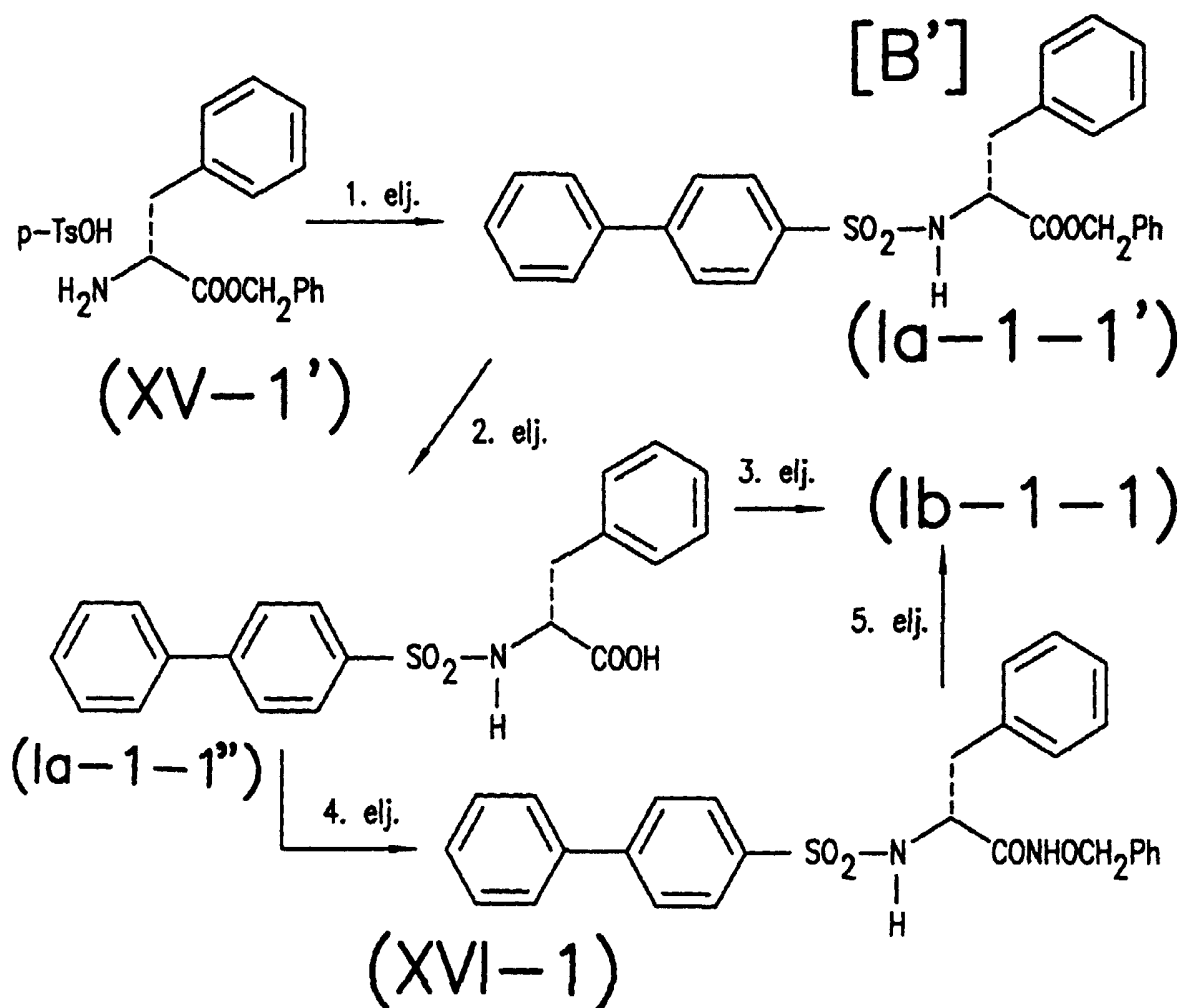
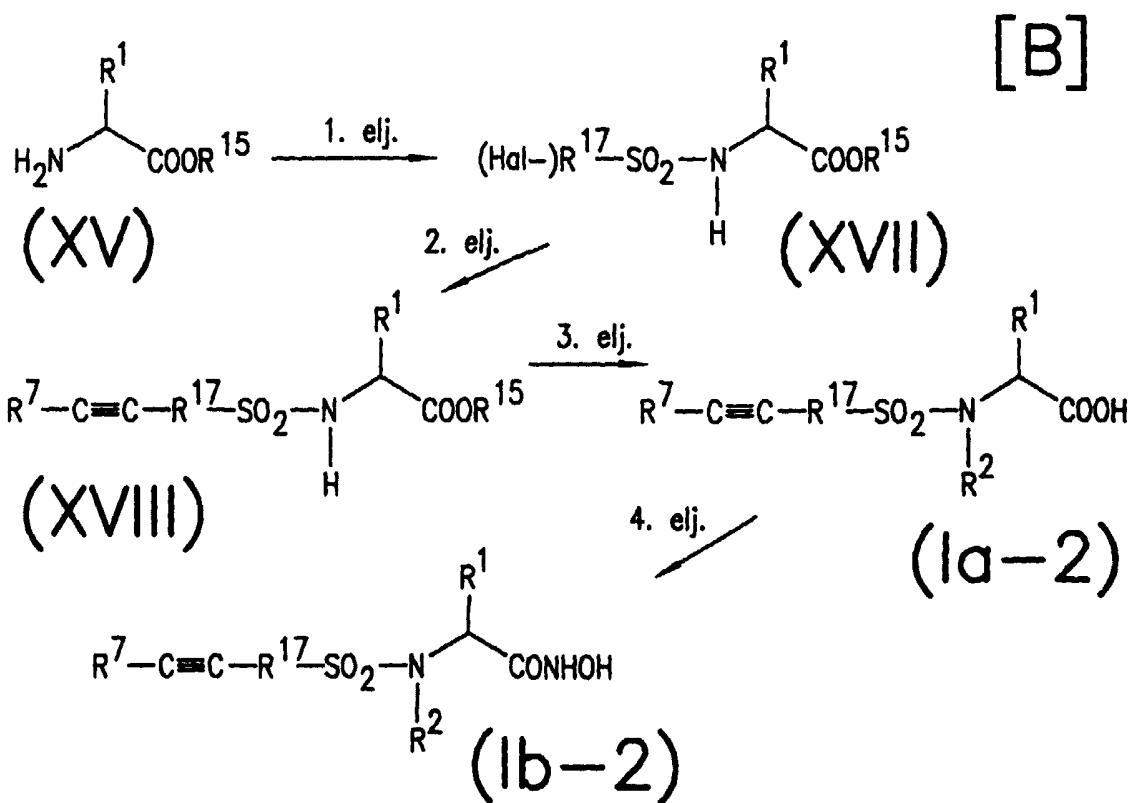


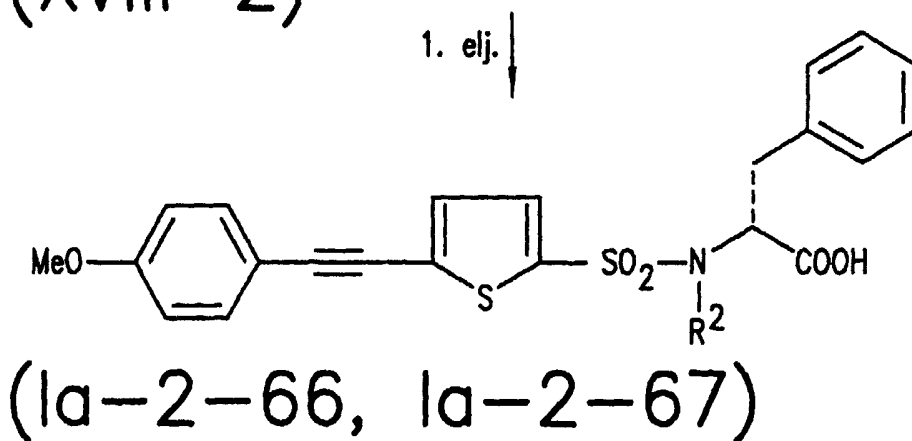
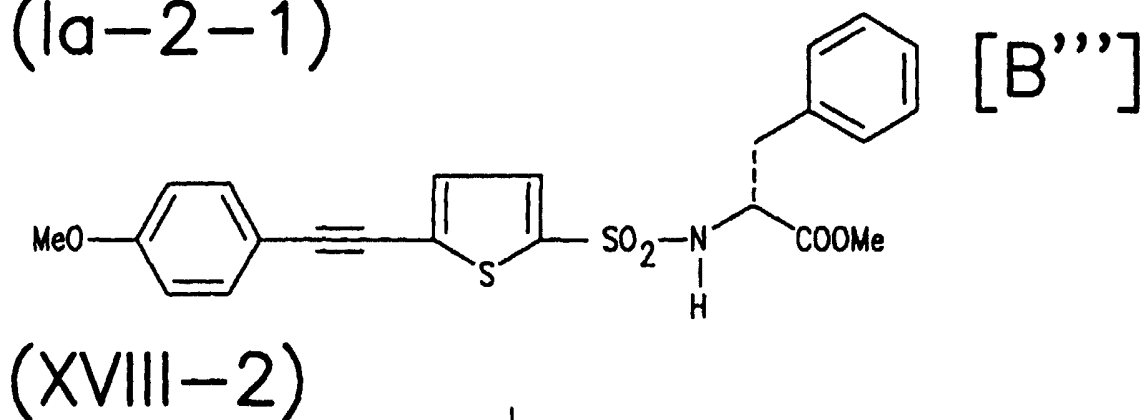
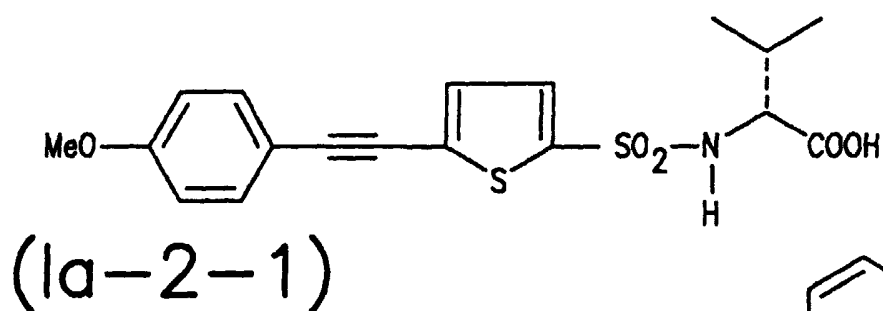
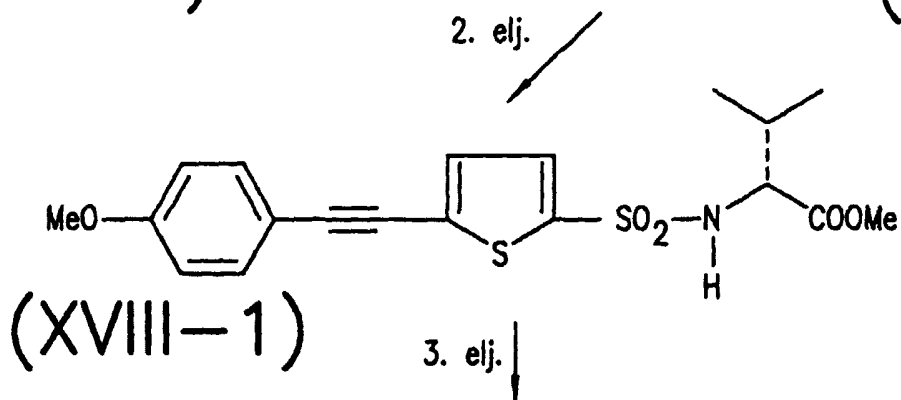
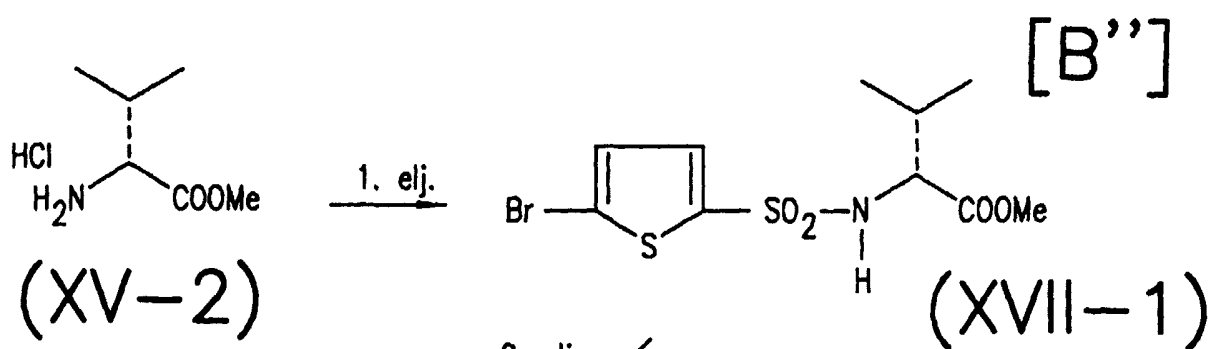
(IV)



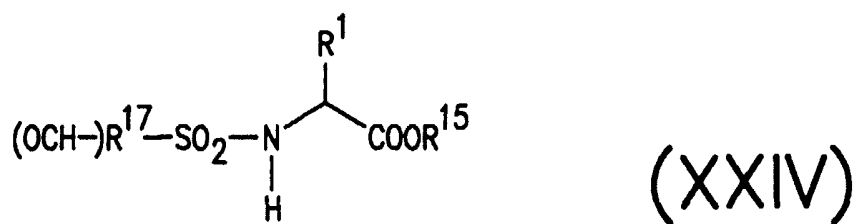
(VIII)



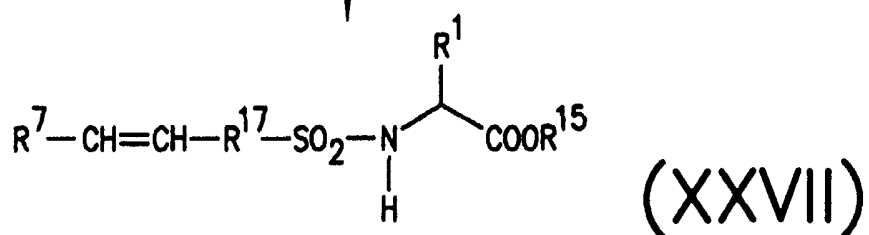




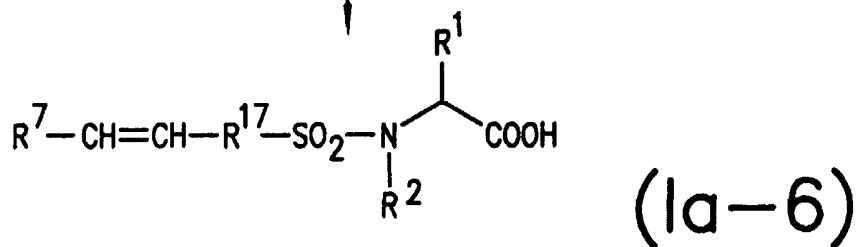
[F]



1. elj.
↓



2. elj.
↓



3. elj.
↓

