

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13.03.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **15.03.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/0100903**
(33) Země priority: **SE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 3/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/SE2002/000479**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/074752**

(21) Číslo dokumentu:

2003-2498

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 233/78 A 61 P 35/00
C 07 D 401/12 A 61 P 11/00
C 07 D 401/14 A 61 P 29/00
C 07 D 417/12
C 07 D 409/06
C 07 D 403/06
A 61 K 31/4166
A 61 K 31/444

(71) Přihlašovatel:

ASTRAZENECA AB, Södertälje, SE

(72) Původce:

Lepistö Matti, Lund, SE

Munck af Rosenschöld Magnus, Lund, SE

(74) Zástupce:

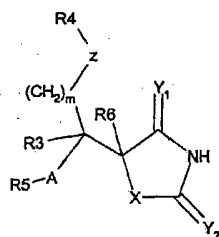
Zelený Pavel JUDr., Hájkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Inhibitory metalloproteinasy

(57) Anotace:

Sloučenina obecného vzorce I, ve kterém skupina R5 představuje bicyckickou skupinu, je vhodná pro použití jako inhibitor metalloproteinasy, zejména jako inhibitor MMP-12, pro léčbu nemoci nebo chorobného stavu zprostředkovaného metalloproteinasou, např. zánětlivých onemocnění, metastázy, astmatu.



(I)

CZ 2003 - 2498 A3

Inhibitory metaloproteinasy

Oblast techniky

Předmětný vynález se týká sloučenin vhodných pro inhibici metaloproteinas a zejména pak farmaceutických kompozic zahrnujících tyto sloučeniny a jejich použití.

Dosavadní stav techniky

Sloučeniny pro použití podle předmětného vynálezu jsou inhibitory jednoho nebo více enzymů ze skupiny metaloproteinas. Jako metaloproteinasy se označuje nadskupina proteinas (enzymů), jejichž počet v posledních letech dramaticky roste. Na základě strukturních a funkčních hledisek se tyto enzymy klasifikují na jednotlivé skupiny a podskupiny, přičemž tato klasifikace je popsána v publikaci N. M. Hooper, *FEBS Letters*, 1994, 354, 1. Jako příklad metaloproteinas je možné uvést matrixové metaloproteinasy (MMP), jako jsou kolagenasy (MMP1, MMP8, MMP13), gelatinasy (MMP2, MMP9), stromelysiny (MMP3, MMP10, MMP11), matrilysin (MMP7), metaloelastasa (MMP12), enamelysin (MMP19), MT-MMP (MMP14, MMP15, MMP16, MMP17); reprolysin nebo adamalysin nebo skupinu MDC, která zahrnuje sekretasy a „sheddas“, jako jsou enzymy konvertující TNF (ADAM10 a TACE); skupinu astacinů, která zahrnuje enzymy, jako je proteinasa zpracovávající prokolagen (PCP); a další metaloproteinasy, jako je aggrecanasa, skupina enzymů konvertujících endothelin a skupina enzymů konvertujících angiotensin.

Předpokládá se, že metaloproteinasy hrají důležitou roli při nadbytečných fyziologických chorobných procesech, které zahrnují přeměnu tkání, jako je embryonální vývoj, tvorba kosti a změny na děloze během menstruace. Tento předpoklad je založen na schopnosti metaloproteinas štěpit široké spektrum matrixových látek, jako je kolagen, proteoglykan a fibronectin. Předpokládá se rovněž, že metaloproteinasy hrají důležitou roli při zpracování, neboli sekreci, biologicky důležitých buněčných mediátorů, jako je tumor nekrotizující faktor (TNF); a při post-translačním proteolytickém zpracování, neboli při tzv. „sheddingu“, biologicky důležitých membránových proteinů, jako je IgE receptor s nízkou afinitou CD23 (podrobnější výčet je možné nalézt v publikaci N. M. Hooper a spolupracovníci, *Biochem. J.*, 1997, 321, 265.

Metaloproteinasy souvisejí s mnoha chorobami nebo chorobnými stavy. Inhibice aktivity jedné nebo více metaloproteinas by mohla mít v případě těchto chorob nebo chorobných stavů, jako jsou například různá zánětlivá a alergická onemocnění, jako je zánět kloubu (zejména revmatoidní artritida, osteoartritida a dna), zánět gastrointestinálního traktu (zejména zánětlivé onemocnění střev, vředová kolitida a gastritida), zánět kůže (zejména psoriáza, ekzém, dermatitida); při metastázi nebo invazi nádorů; při nemocech spojených s nekontrolovanou degradací extracelulárního matrixu, jako je osteoartritida; při onemocnění souvisejícím s kostní resorpcí (jako je osteoporóza a Pagetova nemoc); při nemocech spojených s aberantní angiogenezí; při změnách tvaru tkání vyvolaných kolagenem, jež mají souvislost s diabetem, periodontálním onemocněním (jako je gingivitida), zvředovatěním rohovky, zvředovatěním kůže,

post-operačním stavem (jako je střevní anastomóza) a s hojením kožních poranění; při demyelináčních onemocněních centrálního a periferního nervového systému (jako je roztroušená skleróza); při Alzheimerově nemoci; při změně tvaru extracelulárního matrixu, který je pozorován u kardiovaskulárních nemocí, jako je restinóza a ateroskleróza; při astmatu; rýmě; a při chronických obstruktivních pulmonárních nemocech (COPD), velmi příznivé účinky.

MMP-12, známá rovněž jako makrofágová elastasa nebo metáloelastasa, byla původně klonována v myši Shapiroem a spolupracovníky (viz. publikace Shapiro a spolupracovníci, *Journal of Biological Chemistry*, 1992, 267, 4664) a později, v roce 1995, byla klonována stejnou skupinou i v lidech. MMP-12 je přednostně exprimována v aktivovaných makrofázích a bylo prokázáno, že dochází k její sekreci z alveolárních makrofágů kuřáků (viz. publikace Shapiro a spolupracovníci, *Journal of Biological Chemistry*, 1993, 268, 23824) a dále z pěnových buněk v aterosklerotických lézích (viz. publikace Matsumoto a spolupracovníci, *Am. J. Pathol.*, 1998, 153, 109). Myší model chronické obstruktivní pulmonární nemoci (COPD) je založen na vystavení myši působení cigaretového kouře po dobu šesti měsíců, a to v množství dvě cigarety denně šest dní v týdnu. U divokých myší došlo po této době k vyvinutí rozedmy plic. Když byly v tomto modelu testovány myši, u kterých byla vyeliminována MMP-12, bylo zjištěno, že za stejných podmínek u nich nedošlo k vyvinutí rozedmy ve významné míře, což lze považovat za jasný důkaz, že MMP-12 je klíčovým enzymem v patogenezi chronické obstruktivní pulmonární nemoci (COPD). Role matrixových metaloproteinas (MMP), jako je MMP-12, při chronických obstruktivních pulmonárních nemocech (COPD)

(konkrétně rozedmy a bronchitidy) je diskutována v publikaci Anderson a Shinagawa, *Current Opinion in Anti-inflammatory and Immunomodulatory Investigational Drugs*, 1999, 1(1), 29.

Nedávno bylo objeveno, že kouření zvyšuje infiltraci makrofágu a expresi makrofág-derivované MMP-12 v plátech nacházejících se v lidské krční tepně (viz. publikace Kangavari S., Matetzky S., Fishbein, M. C. a spolupracovníci, *Circulation*, 2000, 102(18), 36 Suppl. S).

MMP-13, neboli kolagenasa-3, byla původně klonována z cDNA knihovny odvozené z prsního nádoru (viz. publikace J. M. P. Freije a spolupracovníci, *Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269(24), 16766). PCR-RNA analýzou RNA z širokého spektra tkání bylo prokázáno, že exprese MMP-13 je omezena na rakovinové nádory prsu, přičemž tato metaloproteinasa nebyla nalezena v prsních fibroadenomech, v normálních mléčných žlázách (neboli v mléčných žlázách v klidovém stavu), v placentě, v játrech, ve vaječnicích, v děloze, v prostatě nebo v parotické žláze nebo v buněčných liniích rakoviny prsu (T47-D, MCF-7 a ZR75-1). Vedle těchto pozorování byla MMP-13 detekována v transformovaných epidermálních keratinocytech (viz. publikace Johansson N. a spolupracovníci, *Cell Growth Differ.*, 1997, 8(2), 243), v karcinomu šupinatých buněk (viz. publikace Johansson N. a spolupracovníci, *Am. J. Pathol.*, 1997, 151(2), 499) a v epidermálních nádorech (viz. publikace K. Airola a spolupracovníci, *J. Invest. Dermatol.*, 1997, 109(2), 225). Tyto výsledky naznačují, že MMP-13 je vylučována transformovanými epitelovými buňkami a může se zúčastňovat procesu degradace extracelulárního matrixu a interakce mezi buňkou a matrixem související s metastází, jak je možné

pozorovat zejména u invazivních lézí rakoviny prsu a u maligního růstu epitelu v případě kožní karcinogeneze.

Z posledních publikovaných údajů vyplývá, že MMP-13 hraje určitou roli při přeměně dalších pojivových tkání. Tak například v souladu se substrátovou specificitou MMP-13 a přednostní degradací kolagenu typu II (viz. publikace Mitchell P. G. a spolupracovníci, *J. Clin. Invest.*, **1996**, 97(3), 761; Knauper V. a spolupracovníci, *The Biochemical Journal*, **1996**, 271, 1544), byla vyslovena hypotéza, že MMP-13 hraje roli během primární osifikace a při tvarových změnách kostry (viz. publikace Stahle-Backdahl M. a spolupracovníci, *Lab. Invest.*, **1997**, 76(5), 717; Johansson N. a spolupracovníci, *Dev. Dyn.*, **1997**, 208(3), 387), při destruktivních onemocněních kloubů, jako je revmatoidní artritida a osteoartritida (viz. publikace Wernicke D. a spolupracovníci, *J. Rheumatol.*, **1996**, 23, 590; Mitchell P. G. a spolupracovníci, *J. Clin. Invest.*, **1996**, 97(3), 761; Lindy O. a spolupracovníci, *Arthritis Rheum.*, **1997**, 40(8), 1391; a během aseptického uvolňování náhrady kyčelního kloubu (viz. publikace Imai S. a spolupracovníci, *J. Bone Joint Surg. Br.*, **1998**, 80(4), 701). MMP-13 hraje rovněž roli při chronické periodontitidě u dospělých, protože byl lokalizován v epitheliu chronicky zanícené sliznice lidské dásňové tkáně (viz. publikace Uitto V. J. a spolupracovníci, *Am. J. Pathol.*, **1998**, 152(6), 1489) a při tvarových změnách kolagenového matrixu v chronických ránách (viz. publikace Vaalamo M. a spolupracovníci, *J. Invest. Dermatol.*, **1997**, 109(1), 96).

MMP-9 (gelatinasa B, 92kDa kolagenasa typu IV, 92kDa gelatinasa) je vylučovaný protein, který byl poprvé přečištěn,

klonován a sekvenován v roce 1989 (viz. publikace Wilhelm S. M. a spolupracovníci, *J. Biol. Chem.*, 1989, 264(29), 17213; a publikované erratum v *J. Biol. Chem.*, 1990, 265(36), 22570). Poslední souhrnná práce zabývající se MMP-9 poskytuje vynikající zdroj podrobných informací a referencí týkajících se této proteasy (viz. Vu T. H. a Werb Z. v publikaci *Matrix Metalloproteinases*, 1998, editovali W. C. Parks a R. P. Mecham, str. 115-148, Academic Press; ISBN 0-12-545090-7). Následující body jsou převzaty právě z citované souhrnné práce.

Exprese MMP-9 je za normálních okolností omezena jen na několik typů buněk, jejichž skupina zahrnuje trofoblasty, osteoklasty, neutrofilů a makrofágy. Nicméně exprese MMP-9 je možné vyvolat v buňkách tohoto typu a v buňkách jiných typů několika mediátory, do jejichž skupiny spadá i vystavení daných buněk působení růstových faktorů nebo cytokinů. Toto jsou stejné mediátory, jako jsou mediátory, jež se často podílejí na iniciaci zánětlivé odezvy. Stejně jako další vylučované matrixové metaloproteinasy (MMP), MMP-9 je uvolňována ve formě inaktivního Pro-enzymu, který je později štěpen za vzniku enzymaticky aktivního enzymu. Proteasy pro takovouto aktivaci in vivo nejsou dosud známy. Rovnováha mezi aktivní MMP-9 a inaktivním enzymem je dále in vivo regulována interakcí s TIMP-1 (tj. s tkáňovým inhibitorem metaloproteinas-1), což je v přírodě se vyskytující protein. TIMP-1 se váže k C-koncové oblasti MMP-9, což vede k inhibici katalytické domény MMP-9. Rovnováha indukované exprese ProMMP-9, odštěpení Pro na aktivní MMP-9 a přítomnost TIMP-1 se kombinuje za účelem stanovení množství katalyticky aktivní MMP-9, jež je přítomná v daném místě. Proteolyticky aktivní

MMP-9 atakuje substráty, jejichž skupina zahrnuje želatinu, elastin a přírodní kolageny typu IV a V, přičemž nevykazuje žádný účinek vůči přírodnímu kolagenu typu I, proteoglykanům nebo lamininům.

V současné době stále přibývá údajů, ze kterých vyplývá, že MMP-9 hraje určitou roli v různých fyziologických a patologických procesech. Skupina uvedených fyziologických procesů zahrnuje invazi embryonálních trofoblastů skrz děložní epitel v raných stádiích embryonální implantace; určitou roli při růstu a vývoji kostí; a migraci zánětlivých buněk z vaskulatury do tkání.

Uvolňování MMP-9, které se měří pomocí enzymového imunologického testu, bylo výrazně zvýšeno v kapalinách a v AM supernatantech neléčených astmatiků v porovnání s obdobnými vzorky získanými od zdravé populace (viz. publikace *Am. J. Resp. Cell & Mol. Biol.*, 1997, 17(5), 583). Rovněž zvýšená exprese MMP-9 byla pozorována u některých dalších patologických stavů, na základě čehož bylo odvozeno, že MMP-9 se podílí na chorobných procesech, jako je chronická obstruktivní pulmonární nemoc (COPD), artritida, nádorová metastáze, Alzheimerova choroba, roztroušená skleróza a prasknutí plátu u aterosklerózy, jež vede k akutním koronárním stavům, jako je infarkt myokardu.

MMP-8 (kolagenasa-2, neutrofilová kolagenasa) je 53kD enzym ze skupiny matrixových metaloproteinás, který je přednostně exprimován v neutrofilech. Z novějších studií vyplývá, že MMP-8 je exprimována rovněž v dalších buňkách, jako jsou osteoartritické chondrocyty (viz. publikace Shlopov

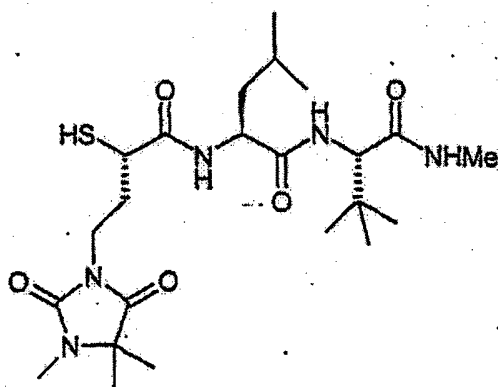
a spolupracovníci, *Arthritis Rheum*, 1997, 40, 2065). Matrixové metaloproteinasy (MMP) produkované neutrofily mohou způsobovat tvarové změny tkání, a proto by blokování MMP-8 mělo mít pozitivní dopad na fibrotické onemocnění, například plic, a na degenerativní onemocnění, jako je rozedma plic. Bylo rovněž zjištěno, že produkce MMP-8 je neregulovaná rovněž v případě osteoartritidy, což je známkou toho, že blokování MMP-8 může mít příznivé účinky i na tuto nemoc.

MMP-3 (stromelysin-1) je 53 kD enzym ze skupiny matrixových metaloproteinás. Účinek MMP-3 byl demonstrován ve fibroblastech izolovaných ze zanícené dásně (viz. publikace Uitto V. J. a spolupracovníci, *J. Periodontal Res.*, 1981, 16, 417), přičemž bylo dále zjištěno, že hladina tohoto enzymu koreluje se závažností onemocnění dásně (viz. publikace Overall C. M. a spolupracovníci, *J. Periodontal Res.*, 1987, 22, 81). MMP-3 je rovněž produkována bazálními keratinocyty v různých chronických vředech (viz. publikace Saarialho-Kere U. K. a spolupracovníci, *J. Clin. Invest.*, 1994, 94, 79). m-RNA MMP-3 a odpovídající protein byly detekovány v bazálních keratinocytech přiléhajících k, avšak vzdálených od okraje rány, které tak lze pravděpodobně označit za místa, kde dochází k proliferaci pokožky. MMP-3 tak může bránit hojení pokožky. Několik výzkumných týmů prokázalo, v porovnání s kontrolními vzorky, trvalé zvýšení hladiny MMP-3 v synoviálních tekutinách získaných od pacientů postižených revmatismem a osteoartritidou (viz. publikace Walakovits L. A. a spolupracovníci, *Arthritis Rheum.*, 1992, 35, 35; Zafarullah M. a spolupracovníci, *J. Rheumatol.*, 1993, 20, 693). Tyto studie poskytly základ pro domněnku, že inhibitor MMP-3 bude vhodným léčivem pro nemoci zahrnující protržení extracelulárního

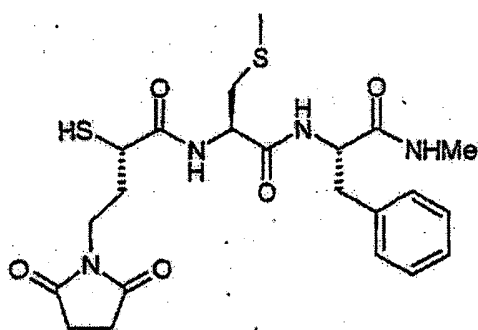
matrixu, jež vede k zánětu způsobenému lymfocytickou infiltrací nebo ke ztrátě strukturní integrity nezbytné pro funkci daného orgánu.

Je známa celá řada inhibitorů metaloproteinas (viz. například přehled inhibitorů MMP v publikaci Beckett R. P a Whittaker M. *Exp. Opin. Ther. Patents*, 1998, 8(3), 259). Různé třídy sloučenin mohou mít různý stupeň účinnosti a selektivity inhibice různých metaloproteinas.

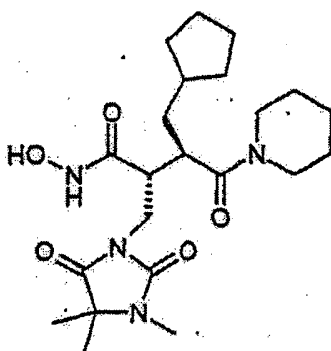
Whittaker a spolupracovníci v publikaci *Chemical Reviews*, 1999, 99(9), 2735 souhrnně popsali široké spektrum známých sloučenin sloužících jako inhibitory MMP. V uvedeném souhrnném článku je jeho autoři uvádějí, že účinný inhibitor metaloproteinasy musí obsahovat ve své struktuře skupinu vázající zinek, neboli ZBG (z anglického „zinc binding group“) (což je funkční skupina, která je schopná chelatovat aktivní zinečnatý iont), alespoň jednu funkční skupinu, která zajišťuje interakci prostřednictvím vodíkové vazby se základním řetězcem enzymu, a jeden nebo více postranních řetězců, které podléhají účinným van der Waalsovým interakcím se sub-vazebnými místy enzymu. Soubor skupin vázajících zinek ve známých inhibitorech matrixových metaloproteinas (MMP) zahrnuje karboxylové skupiny, hydroxamové skupiny, sulfydrylovou skupinu nebo merkaptoskupinu atd. Tak například ve shora citovaném souhrnném článku diskutovali Whittaker a spolupracovníci následující inhibitory:



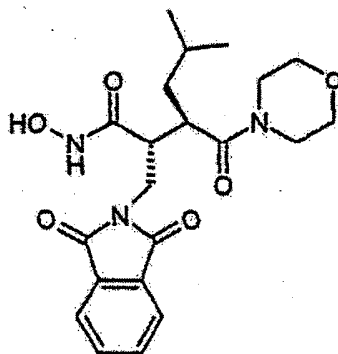
Výše uvedená sloučenina vstoupila do fáze klinického vývoje. Tato sloučenina obsahuje merkaptoacylovou skupinu, jež váže zinek, trimethylhydantoinylethylovou skupinu v poloze P1 a leucinyl-terc. butylglycinylový základní řetězec.



Uvedená sloučenina obsahuje merkaptoacylovou skupinu vázající zinek a imidovou skupinu v poloze P1.

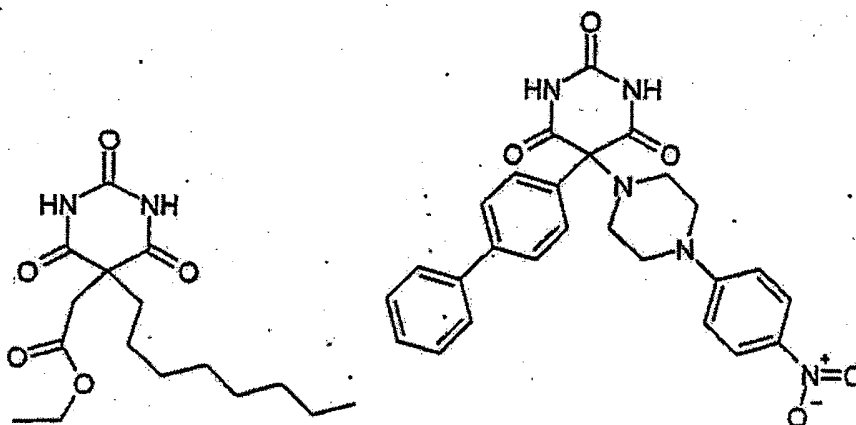


Shora uvedená sloučenina byla vyvinuta pro léčení artritidy. Obsahuje nepeptidickou sukcinylhydroxamátovou skupinu vázající zinek a trimethylhydantoinylethylovou skupinu v poloze P1.



Výše znázorněná sloučenina je ftalimidoderivát, který inhibuje kolagenasy. Tato sloučenina obsahuje nepeptidickou sukcinylhydroxamátovou skupinu vázající zinek a cyklickou iminovou skupinu v poloze P1.

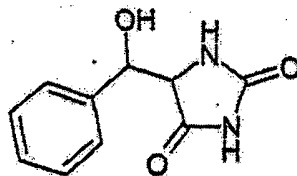
Whittaker a spolupracovníci rovněž diskutovali další inhibitory matrixových metaloproteinás (MMP) obsahující v poloze P1 cyklickou iminovou skupinu a různé skupiny vázající zinek (jako je sukcinylhydroxamátová skupina, karboxylová skupina, thiolová skupina nebo skupina na bázi fosforu).



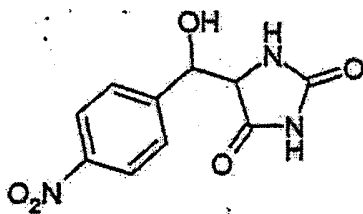
Výše uvedené sloučeniny se zdají být dobrými inhibitory MMP-8 a MMP-9 (viz. zveřejněné mezinárodní přihlášky číslo WO 98/58925 a WO 98/58915). Tyto sloučeniny obsahují pyrimidin-2,3,4-trionovou skupinu vázající zinek.

Níže popsané sloučeniny jsou sice známe, avšak není o nich známo, že by byly inhibitory matrixových metaloproteinás (MMP).

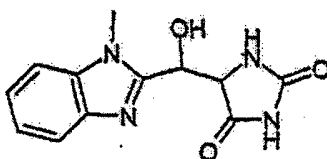
Japonský patent číslo JP 5097814 (z roku 1993) popisuje způsob přípravy sloučenin, které se používají jako meziprodukty při přípravě antibiotik a jejichž skupina zahrnuje sloučeninu vzorce:



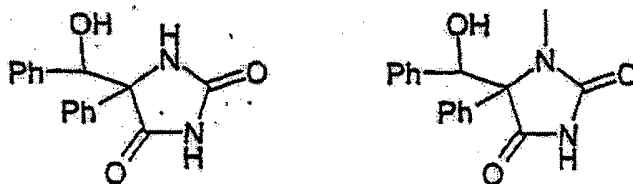
V publikaci Morton a spolupracovníci, *J. Agric. Chem.*, 1993, 41(1), 148 je popsána příprava sloučenin s fungicidním účinkem, jejichž skupina zahrnuje sloučeninu vzorce:



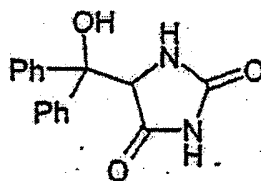
Publikace Dalgatov D. a spolupracovníci, *Khim. Geterotsikl. Soed.*, 1967, 5, 908) popisuje syntézu níže uvedené sloučeniny, aniž by zde bylo současně navrženo jakékoli její použití.



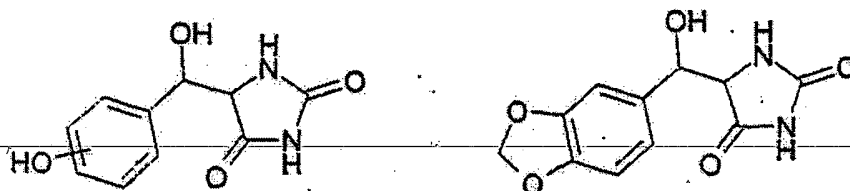
Publikace Crooks P. a spolupracovníci, *J. Heterocyclic Chem.*, 1989, 26(4), 1113 popisuje syntézu následujících sloučenin, které byly testovány u myši na protikřečový účinek:



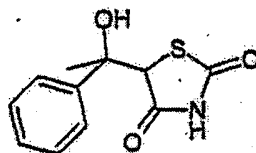
V publikaci Gramain J. C. a spolupracovníci, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1990, 109, 325 je popsána syntéza následující sloučeniny:



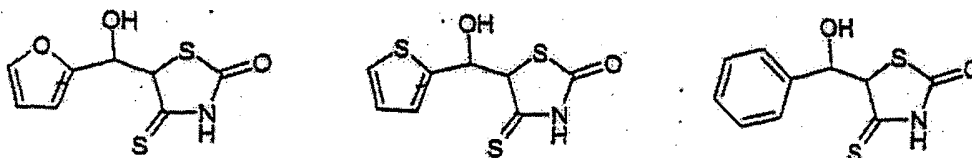
Japonský patent číslo JP 63079879 (z roku 1988) popisuje syntézu meziproduktů pro přípravu důležitých aminokyselin. Při této syntéze se jako výchozí látky používaly níže uvedené sloučeniny.



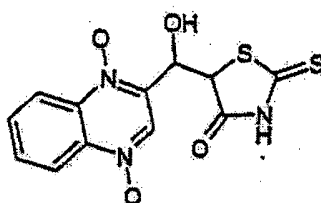
V publikaci Wolfe J. a spolupracovníci, *Synthesis*, 1971, 6, 310 je popsána níže uvedená sloučenina, aniž by v této publikaci bylo navrženo jakékoli její použití



Publikace Moharram a spolupracovníci, *Egypt J. Chem.*, 1983, 26, 301 popisuje následující sloučeniny:



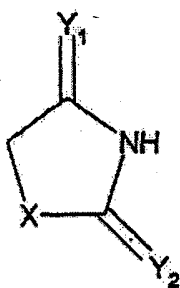
Maďarský patent číslo HU 26403 (z roku 1983) popisuje syntézu níže uvedené sloučeniny a její použití jakožto potravinového přídatku.



Podstata vynálezu

Nyní byla objevena nová třída sloučenin, které se chovají jako inhibitory metaloproteinas a jsou zvláště vhodné pro inhibici matrixových metaloproteinas (MMP), jako je MMP-12. Uvedené sloučeniny jsou inhibitory metaloproteinasy, a obsahují ve své struktuře skupinu vázající kov, kterou neobsahují v současné době známé inhibitory metaloproteinas. Konkrétně byly připraveny sloučeniny, které jsou silnými inhibitory MMP-12 a které mají požadované aktivitní profily. Sloučeniny podle tohoto vynálezu mají příznivou účinnost, selektivitu a/nebo farmakokinetické vlastnosti.

Sloučeniny inhibující metaloproteinasu podle předmětného vynálezu obsahují skupinu vázající kov a jednu nebo více dalších funkčních skupin nebo postranních řetězců, přičemž charakteristickým znakem těchto sloučenin je, že strukturu uvedené skupiny vázající kov je možné vyjádřit obecným vzorcem (k)



(k)

kde

X je vybraná ze skupiny zahrnující skupinu NR₁, atom kyslíku, atom síry;

Y₁ a Y₂ jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom kyslíku a atom síry;

R₁ je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu;

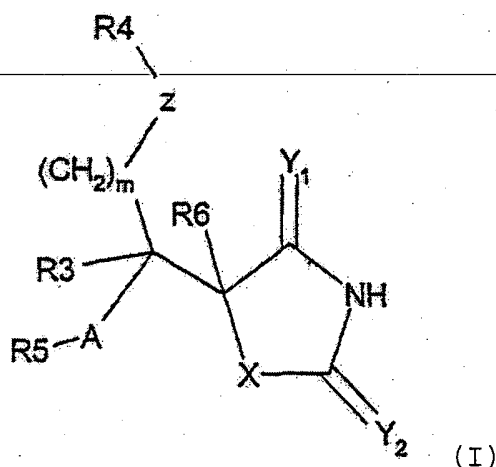
příčemž

kterákoli z výše uvedených alkylových skupin může být lineární nebo rozvětvená a kterákoli z výše uvedených alkylových skupin výhodně obsahuje od 1 do 7 atomů uhlíku, výhodněji od 1 do 6 atomů uhlíku.

Sloučenina inhibující metaloproteinasu je sloučenina, která inhibuje aktivitu metaloproteinasového enzymu (například MMP). Bez jakéhokoli omezení může takovýto inhibitor vykazovat hodnotu IC₅₀ in vitro v rozmezí od 0,1 do 10000 nanomolů/litr, výhodně v rozmezí od 0,1 do 1000 nanomolů/litr.

Skupina vázající kov je funkční skupina, která je schopná vázat kovový ion nacházející se v aktivním místě enzymu. Tak například uvedenou skupinou vázající kov může být v inhibitorych MMP skupina vázající zinek, která konkrétně chelatuje zinečnatý ion. Skupina vázající kov obecného vzorce (k) podle předmětného vynálezu je založena na pětičlenné kruhové struktuře a výhodně je touto skupinou hydantoinová skupina, ještě výhodněji 5-substituovaný-1H,3H-imidazolidin-2,4-dion.

Prvním aspektem předmětného vynálezu je sloučenina obecného vzorce (I)



kde

X je vybraná ze skupiny zahrnující NR₁, atom kyslíku, atom síry;

Y₁ a Y₂ představují nezávisle na sobě atom kyslíku nebo atom síry;

- Z je vybraná ze skupiny zahrnující skupinu NR₂, atom kyslíku, atom síry;
- m je 0 nebo 1;
- A je vybraná ze skupiny zahrnující přímou vazbu, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, heteroalkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, která obsahuje heteroskupinu vybranou ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku, atom síry, skupinu SO, skupinu SO₂, nebo která obsahuje dvě heteroskupiny vybrané ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku, atom síry, skupinu SO, skupinu SO₂, jež jsou od sebe odděleny alespoň dvěma atomy uhlíku;
- R1 je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu a haloalkylovou skupinu;
- R2 je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu a haloalkylovou skupinu;
- R3 a R6 jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu (výhodně atom fluoru), alkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, heteroalkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, alkylcykloalkylovou skupinu, alkylheterocykloalkylovou skupinu, heteroalkylcykloalkylovou skupinu, heteroalkylheterocykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, cykloalkylheteroalkylovou

skupinu, heterocykloalkylalkylovou skupinu, heterocykloalkylheteroalkylovou skupinu, alkylarylovou skupinu, heteroalkylarylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, alkylheteroarylovou skupinu, heteroalkylheteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, arylheteroalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, heteroarylheteroalkylovou skupinu, bisarylovou skupinu, arylheteroarylovou skupinu, heteroarylarylovou skupinu, bisheteroarylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu a heterocykloalkylovou skupinu obsahující v kruhu od 3 do 7 atomů, přičemž uvedené alkylové, heteroalkylové, arylové, heteroarylové, cykloalkylové nebo heterocykloalkylové zbytky mohou být případně substituované jedním nebo více substituenty

vybranými nezávisle ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu, heteroalkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, atom halogenu, haloalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkoxylovou skupinu, haloalkoxyalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, alkylkarboxylovou skupinu, aminoskupinu, N-alkylaminoskupinu, N,N-dialkylaminoskupinu, alkylaminoskupinu, alkyl(N-alkyl)aminoskupinu, alkyl(N,N-dialkyl)aminoskupinu, amidoskupinu, N-alkylamidoskupinu, N,N-dialkylamidoskupinu, alkylamidoskupinu, alkyl(N-alkyl)amidoskupinu, alkyl(N,N-dialkyl)amidoskupinu, alkylkarbamátovou skupinu, alkylkarbamidovou skupinu, thiolovou skupinu, sulfonovou skupinu, sulfonaminoskupinu, alkylsulfonaminoskupinu, arylsulfonaminoskupinu, sulfonamidoskupinu, haloalkylsulfonovou skupinu, alkylthiolovou skupinu, arylthiolovou skupinu,

alkylsulfonovou skupinu, arylsulfonovou skupinu, amino-sulfonovou skupinu, N-alkylaminosulfonovou skupinu, N,N-dialkylaminosulfonovou skupinu, alkylaminosulfonovou skupinu, arylaminosulfonovou skupinu, kyanoskupinu, alkylkyanoskupinu, guanidinovou skupinu, N-kyanoguanidinovou skupinu, thioguanidinovou skupinu, amidinovou skupinu, N-aminosulfonamidinovou skupinu, nitroskupinu, alkylnitroskupinu, 2-nitroethen-1,1-diaminovou skupinu;

R4 je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkoxylovou skupinu, amino-alkylovou skupinu, amidoalkylovou skupinu a thioalkylovou skupinu;

R5 představuje bicyklickou nebo tricyklickou skupinu zahrnující dvě nebo tři kruhové struktury, z nichž každá obsahuje od 3 do 7 atomů v kruhu a je nezávisle vybraná ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heterocykloalkylovou skupinu a heteroarylovou skupinu, přičemž každá tato kruhová struktura může být nezávisle případně substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými nezávisle na sobě ze skupiny zahrnující atom halogenu, thiolovou skupinu, thioalkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkylkarbonylovou skupinu, haloalkoxylovou skupinu, aminoskupinu, N-alkylaminoskupinu, N,N-dialkylaminoskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkylsulfonovou skupinu, alkylsulfonamidoskupinu, haloalkylsulfonovou skupinu, alkylamidoskupinu, alkylkarbamátovou skupinu, alkyl-

karbamidoskupinu, karbonylovou skupinu, karboxylovou skupinu, přičemž kterákoli alkylová skupina obsažená ve shora uvedených substituentech může být případně substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny zahrnující atom halogenu, hydroxylovou skupinu, aminoskupinu, N-alkylaminoskupinu, N,N-dialkylaminoskupinu, alkylsulfonaminoskupinu, alkylkarboxyaminoskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, thiolovou skupinu, alkylthiolovou skupinu, alkylsulfonovou skupinu, alkylaminosulfonovou skupinu, alkylkarboxylátovou skupinu, amidoskupinu, N-alkylamidoskupinu, N,N-dialkylamidoskupinu, alkylkarbamátovou skupinu, alkylkarbamidovou skupinu, alkoxylovou skupinu, haloalkoxylovou skupinu, karbonylovou skupinu a karboxylovou skupinu;

- R5 představuje bicyklickou nebo tricyklickou skupinu, ve které je každá kruhová struktura vázaná k další kruhové struktuře přímou vazbou, kyslíkovým můstkem (-O-), atomem síry (-S-), skupinou -NH-, alkylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, haloalkylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, heteroalkylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkinylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, sulfonovou skupinou, karboxyalkylovou skupinou obsahující v alkylové části od 1 do 6 atomů uhlíku nebo je k uvedené další kruhové struktuře přikondenzovaná;

přičemž skupiny R2 a R4 mohou být případně spojeny za vzniku kruhu obsahujícího až 7 atomů, nebo skupiny R3 a

R6 mohou být případně spojeny za vzniku kruhu obsahujícího až 7 atomů; přičemž

ve výše nebo níže uvedených substituentech představuje heteroalkylová skupina heteroatomem substituovanou alkylovou skupinu, která obsahuje jednu nebo více heteroskupin, jež jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku, atom síry, skupinu SO, skupinu SO₂ (heteroskupinou je tedy heteroatom nebo skupina heteroatomů);

shora nebo dále uvedená heterocykloalkylová nebo heteroarylová skupina obsahuje jednu nebo více heteroskupin, jež jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku, atom síry, skupinu SO a skupinu SO₂;

shora nebo dále uvedené alkylové, alkenylové nebo alkynylové skupiny mohou být, pokud není uvedeno jinak, lineární nebo rozvětvené a uvedené alkylové skupiny obsahují výhodně od 1 do 7 atomů uhlíku, výhodněji od 1 do 6 atomů uhlíku,

s tou podmínkou, že

pokud X představuje skupinu NR₁, skupina R₁ představuje atom vodíku, skupina Y₁ představuje atom kyslíku, skupina Y₂ představuje atom kyslíku, skupina Z představuje atom kyslíku, index m je roven 0, skupina A představuje přímou vazbu, skupina R₃ představuje atom vodíku, skupina R₄ představuje atom vodíku a skupina R₆ představuje atom vodíku, potom skupina R₅ nepředstavuje N-methylbenzimidazolovou skupinu nebo 5-benzo[1,3]dioxol-5-ylovou skupinu;

pokud X představuje atom síry, alespoň jedna ze skupiny Y1 a Y2 představuje atom kyslíku, index m je roven 0, skupina A představuje přímou vazbu, skupina R3 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu a skupina R6 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu, potom skupina R5 nepředstavuje chinoxalin-1,4-dioxidovou skupinu.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce (I) jsou ty sloučeniny uvedeného obecného vzorce, ve kterých platí jedna nebo více z následujících podmínek:

skupina X představuje skupinu NR1;

alespoň jedna ze skupin Y1 a Y2 představuje atom kyslíku;

zvláště výhodně představují obě skupiny Y1 a Y2 atomy kyslíku;

skupina Z představuje atom kyslíku;

index m je roven 0;

skupina A představuje přímou vazbu;

skupina R1 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku nebo haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku; zvláště výhodně skupina R1 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku; nejvýhodněji skupina R1 představuje atom vodíku;

skupina R3 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu nebo haloalkylovou skupinu; zvláště výhodně skupina R3 představuje

atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku nebo haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku;

skupina R4 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu nebo haloalkylovou skupinu; zvláště výhodně skupina R4 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku nebo haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku; nejvýhodněji skupina R4 představuje atom vodíku;

skupina R5 představuje bicyklickou skupinu zahrnující dvě případně substituované kruhové struktury, z nichž každá obsahuje v kruhu 5 nebo 6 atomů a je nezávisle vybraná ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heterocykloalkylovou skupinu a heteroarylovou skupinu; zvláště výhodně skupina R5 zahrnuje dva arylové nebo heteroarylové 5- nebo 6členné kruhy; ještě výhodněji skupina R5 představuje případně substituovanou bifenylovou skupinu, jako je p-bifenylová skupina, nebo p-fenoxyfenylovou skupinu;

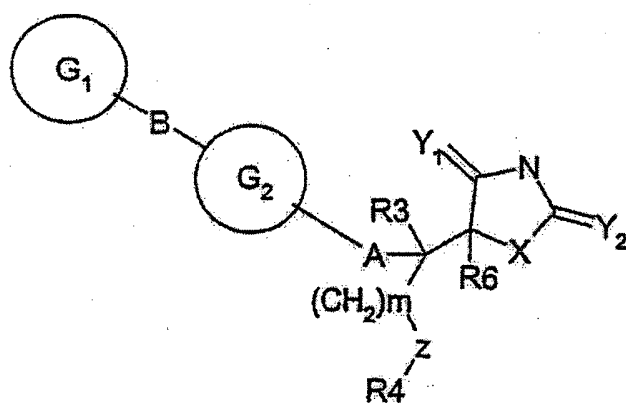
skupina R6 je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, alkylcykloalkylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, alkylarylovou skupinu, heteroalkylovou skupinu, heterocykloalkylalkylovou skupinu, alkylheterocykloalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu a heteroalkylarylovou skupinu; zvláště výhodně skupina R6 představuje alkylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu nebo heteroarylalkylovou skupinu.

Skupina zvlášť výhodných sloučenin podle předmětného vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém alespoň jedna ze skupin Y1 a Y2 představuje atom kyslíku (výhodněji obě skupiny Y1 a Y2 představují atomy kyslíku), skupina X představuje skupinu NH a index m je roven 0; nebo

alespoň jedna ze skupin Y1 a Y2 představuje atom kyslíku, skupina X představuje skupinu NH, skupina Z představuje atom kyslíku, skupina A představuje přímou vazbu a skupiny R3a R4 jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu a haloalkylovou skupinu; nebo

obě skupiny Y1 a Y2 představují atomy kyslíku, skupina X představuje skupinu NH, index m je roven 0, skupina Z představuje atom kyslíku a skupinou R4 je atom vodíku.

Dalším aspektem předmětného vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce (Ib)



(Ib)

kde

- X je vybraná ze skupiny zahrnující NR1, atom kyslíku, atom síry;
- Y1 a Y2 představují nezávisle na sobě atom kyslíku nebo atom síry;
- Z je vybraná ze skupiny zahrnující skupinu NR2, atom kyslíku, atom síry;
- m je 0 nebo 1;
- A je vybraná ze skupiny zahrnující přímou vazbu, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, hetero-alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, která obsahuje heteroskupinu vybranou ze skupiny zahrnující atom kyslíku a atom síry;
- B je vybraná ze skupiny zahrnující přímou vazbu, skupinu -O-, skupinu -S-, skupinu -NH-, amidoskupinu, karbamátovou skupinu, karbonylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, alkinylovou skupinu obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku a heteroalkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku a heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující atom kyslíku a atom síry;

- R1 je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku a haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku;
- R2 je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku a haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku;
- R3 je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku a haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku;
- R4 je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku a haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku;
- R6 je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, heteroalkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu obsahující od 3 do 7 atomů uhlíku, heterocykloalkylovou skupinu obsahující od 3 do 7 atomů uhlíku, arylovou skupinu obsahující od 3 do 7 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu obsahující od 3 do 7 atomů uhlíku, alkylcykloalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, alkylheterocykloalkylovou skupinu obsahující v heterocykloalkylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, alkylarylovou skupinu obsahující v arylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, alkylheteroarylovou skupinu obsahující v heteroarylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, heteroalkylcykloalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, heteroalkylheterocykloalkylovou skupinu obsahující v heterocykloalkylové

části od 3 do 7 atomů uhlíku, heteroalkylarylovou skupinu obsahující v arylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, heteroalkylheteroarylovou skupinu obsahující v heteroarylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, heterocykloalkylalkylovou skupinu obsahující v heterocykloalkylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, arylalkylovou skupinu obsahující v arylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, heteroarylalkylovou skupinu obsahující v heteroarylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, cykloalkylheteroalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, heterocykloalkylheteroalkylovou skupinu obsahující v heterocykloalkylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, arylheteroalkylovou skupinu obsahující v arylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, heteroarylheteroalkylovou skupinu obsahující v heteroarylové části od 3 do 7 atomů uhlíku;

ve skupině R6 mohou být uvedené alkylové, heteroalkylové, arylové, heteroarylové, cykloalkylové a heterocykloalkylové zbytky případně substituované jednou nebo více skupinami, jež jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu, atom halogenu, haloalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkoxylovou skupinu, haloalkoxyalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, alkylkarboxylovou skupinu, aminoskupinu, N-alkylaminoskupinu, N,N-dialkylaminoskupinu, alkylaminoskupinu, alkyl(N-alkyl)aminoskupinu, alkyl(N,N-dialkyl)aminoskupinu, amidoskupinu, N-alkylamidoskupinu, N,N-dialkyl-

amidoskupinu, alkylamidoskupinu, alkyl(N-alkyl)amidoskupinu, alkyl(N,N-dialkyl)amidoskupinu, alkylkarbamátovou skupinu, alkylkarbamidoskupinu, thiolovou skupinu, sulfonovou skupinu, sulfonaminoskupinu, alkylsulfonaminoskupinu, arylsulfonaminoskupinu, sulfonamidoskupinu, haloalkylsulfonovou skupinu, alkylthiolovou skupinu, arylthiolovou skupinu, alkylsulfonovou skupinu, arylsulfonovou skupinu, aminosulfonovou skupinu, N-alkylaminosulfonovou skupinu, N,N-dialkylaminosulfonovou skupinu, alkylaminosulfonovou skupinu, arylaminosulfonovou skupinu, kyanoskupinu, alkylkyanoskupinu, guanidinovou skupinu, N-kyanoguanidinovou skupinu, thioguanidinovou skupinu, amidinovou skupinu, N-aminosulfonamidinovou skupinu, nitroskupinu, alkylnitroskupinu, 2-nitroethen-1,1-diaminovou skupinu;

G1 je buď monocyklická skupina a G2 je vybraná ze skupiny zahrnující monocyklickou skupinu a bicyklickou skupinu, nebo G1 je bicyklická skupina a G2 je monocyklická skupina, přičemž uvedená monocyklická skupina zahrnuje jednu kruhovou strukturu a uvedená bicyklická struktura zahrnuje dvě kruhové struktury, které jsou k sobě buď přikondenzované nebo jsou spojeny shora definovanou skupinou B, přičemž každá z uvedených kruhových struktur obsahuje v kruhu až 7 atomů a je nezávisle vybraná ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heterocykloalkylovou skupinu a heteroarylovou skupinu, přičemž každý z těchto kruhů může být nezávisle případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými nezávisle ze skupiny zahrnující atom halogenu, thiolovou skupinu, thioalkylovou skupinu, hydroxylovou

skupinu, alkylkarbonylovou skupinu, haloalkoxylovou skupinu, aminoskupinu, N-alkylaminoskupinu, N,N-dialkylaminoskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovou skupinu, haloalkylalkoxylovou skupinu, alkylsulfonovou skupinu, alkylsulfonamidoskupinu, haloalkylsulfonovou skupinu, alkylamidoskupinu, alkylkarbamátovou skupinu, alkylkarbamidoskupinu, přičemž kterýkoli alkylový zbytek v kterémkoli z uvedených substituentů může být případně substituovaný jednou nebo více skupinami vybranými nezávisle ze skupiny zahrnující atom halogenu, hydroxylovou skupinu, aminoskupinu, N-alkylaminoskupinu, N,N-dialkylaminoskupinu, alkylsulfonaminoskupinu, kyano- skupinu, nitroskupinu, thiolovou skupinu, alkylthiolovou skupinu, ~~alkylsulfonovou skupinu, alkylaminosulfonovou~~ skupinu, alkylkarboxylátovou skupinu, amidoskupinu, N-alkylamidoskupinu, N,N-dialkylamidoskupinu, alkylkarbamátovou skupinu, alkylkarbamidoskupinu, haloalkoxylovou skupinu; přičemž

skupiny R3 a R6 mohou být případně spojeny za vzniku kruhu obsahujícího v kruhu až 7 atomů.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce (Ib) jsou ty sloučeniny uvedeného obecného vzorce, ve kterých platí jedna nebo více z následujících podmínek:

skupina X představuje skupinu NR1;

alespoň jedna ze skupin Y1 a Y2 představuje atom kyslíku; zvláště výhodně představují obě skupiny Y1 a Y2 atomy kyslíku;

skupina Z představuje atom kyslíku;

index m je roven 0;

skupina A představuje přímou vazbu, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku nebo heteroalkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku a heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující atom kyslíku a atom síry;

skupina B představuje přímou vazbu, acetylen, skupinu CON (amidorskupinu), alkyloxylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, skupinu -O-, skupinu -S- nebo skupinu -NH-;

~~skupina R1 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu;~~

skupina R3 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku nebo haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku;

skupina R4 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku nebo haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku.

Zvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce (Ib) jsou ty sloučeniny uvedeného obecného vzorce, ve kterých platí:

skupina X představuje skupinu NR1 a R1 je atom vodíku; a

obě skupiny Y1 a Y2 představují atomy kyslíku; a

skupina Z představuje atom kyslíku; a

index m je roven 0; a

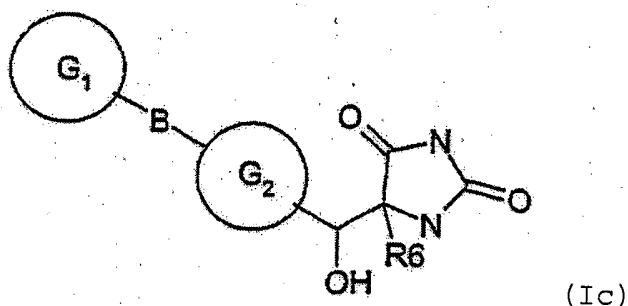
skupina A představuje přímou vazbu; a

skupina B je vybraná ze skupiny zahrnující přímou vazbu, acetylen, skupinu $-O-$, skupinu $-NH-$, skupinu $-S-$ a skupinu CH_2O ; a

skupina R3 představuje atom vodíku; a

skupina R4 představuje atom vodíku.

Předmětem tohoto vynálezu tak jsou dále sloučeniny obecného vzorce (Ic)



kde

B je vybraná ze skupiny zahrnující přímou vazbu, acetylen, skupinu $-O-$, skupinu $-NH-$, skupinu $-S-$ a skupinu CH_2O ; a

G1, G2 a R6 mají stejný význam jako v obecném vzorci (Ib).

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce (Ic) jsou ty sloučeniny uvedeného obecného vzorce, ve kterých platí jedna nebo více z následujících podmínek:

skupina B je vybrána ze skupiny zahrnující přímou vazbu, skupinu -O-, skupinu -S- a skupinu CH_2O ; zvláště výhodně skupina B představuje přímou vazbu, skupinu -O- a skupinu CH_2O ;

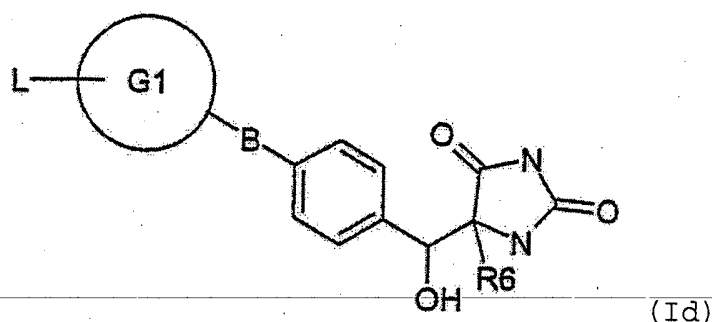
skupina G2 představuje monocyklickou skupinu zahrnující arylový kruh; nejvýhodněji představuje skupina G2 fenylovou skupinu;

skupina G1 představuje monocyklickou nebo bicyklickou skupinu zahrnující alespoň jeden arylový kruh; nejvýhodněji představuje skupina G1 monocyklickou nebo bicyklickou skupinu zahrnující alespoň jeden 5- nebo 6členný arylový kruh;

skupina R6 je vybrána ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, heteroalkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, heterocykloalkylovou skupinu, heterocykloalkylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 6 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu a heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 6 atomů uhlíku; přičemž skupina výhodných heteroarylových skupin zahrnuje pyridin, diaziny (jako je pyrimidin) a azoly (jako je imidazol); skupina výhodných heterocykloalkylových skupin zahrnuje morfolin, piperidin a piperazin; skupina výhodných heteroalkylových skupin zahrnuje aminoalkylové skupiny obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku; výhodnými substituenty heteroarylových skupin jsou halogeny; a výhodnými substituenty

aminoskupin v heteroalkylových skupinách a heterocykloalkylových skupinách jsou alkylové skupiny, alkylsulfonové skupiny alkylaminokarbonylové skupiny nebo alkyloxykarbonylové skupiny.

Předmětem tohoto vynálezu tak jsou dále sloučeniny obecného vzorce (Id)



kde

B je vybraná ze skupiny zahrnující přímou vazbu, skupinu -O- a skupinu CH₂O;

G1 je monocyklická nebo bicyklická skupina zahrnující alespoň jeden 5- nebo 6členný arylový kruh;

R6 je atom vodíku, alkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, aminoalkylová skupina, alkylester kyseliny alkylkarbamové, alkylalkylmočovina, alkylsulfonalkylová skupina, N-alkylalkylsulfonamidoskupina, heteroarylalkylová skupina;

L je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu,

alkoxylovou skupinu, haloalkoxylovou skupinu, amino-skupinu, alkylaminoskupinu, amidoskupinu, alkylamido-skupinu, alkylkarbamátovou skupinu, alkylkarbamidovou skupinu, alkylsulfonovou skupinu, alkylsulfonamido-skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, atom halogenu;

nebo

L je odstupující skupina obecného vzorce

T-U-V-

kde

V je vázaná ke skupině G1 a je vybraná ze skupiny zahrnující skupinu CH_2 , atom kyslíku, skupinu NCO , skupinu NCOO , skupinu NCON a skupinu NSO_2 ;

U je alkylová skupina obsahující od 1 do 5 atomů uhlíku;

T je vybraná ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, kyanoskupinu, amino-skupinu, alkylaminoskupinu, alkylsulfonovou skupinu, alkylsulfonamidoskupinu, alkylkarbamátovou skupinu, alkylkarbamidoskupinu, alkylamidoskupinu, imidazolylovou skupinu, triazolylovou skupinu a pyrrolidonovou skupinu.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce (Id) jsou ty sloučeniny uvedeného obecného vzorce, ve kterých platí jedna nebo více z následujících podmínek:

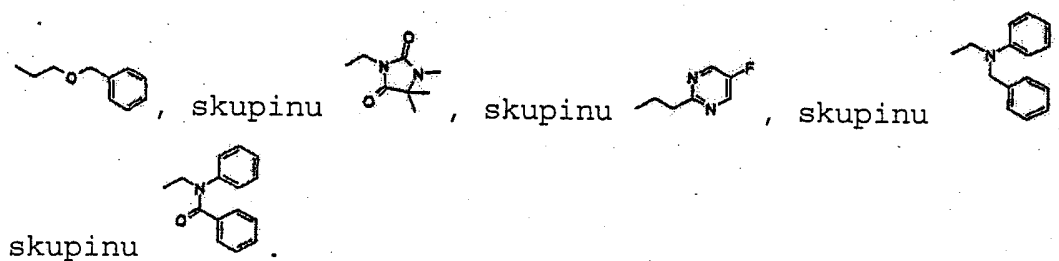
skupina G1 je vybraná ze skupiny zahrnující fenylovou skupinu, pyridylovou skupinu, naftylovou skupinu a chinolinovou skupinu;

skupina R6 je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, aminoalkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 6 atomů uhlíku; zvláště výhodně skupina R6 představuje atom vodíku, methylovou skupinu, pyridinylmethylovou skupinu, N-substituovanou aminoalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku (výhodnými substituenty atomu dusíku jsou alkylové skupiny, alkylsulfonylové skupiny nebo alkylestery alkylkarbamových kyselin);

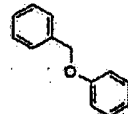
skupina L je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 5 atomů uhlíku, haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 5 atomů uhlíku, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, haloalkoxylovou skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu obsahující od 1 do 5 atomů uhlíku, amidoskupinu, alkylamidoskupinu obsahující v alkylové části od 1 do 5 atomů uhlíku, alkylkarbamátovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 5 atomů uhlíku, alkylkarbamidoskupinu obsahující v alkylové části od 1 do 5 atomů uhlíku, alkylsulfonovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 5 atomů uhlíku, alkylsulfonamidoskupinu obsahující v alkylové části od 1 do 5 atomů uhlíku, nitroskupinu, kyanoskupinu, atom halogenu; nebo skupina L představuje skupinu obecného vzorce T-U-V-, ve kterém V má stejný význam

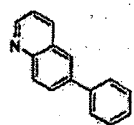
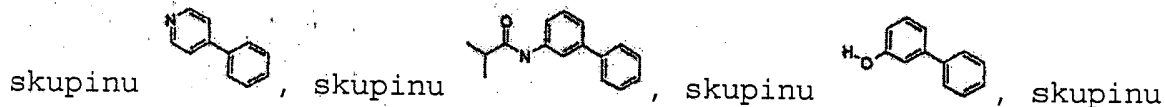
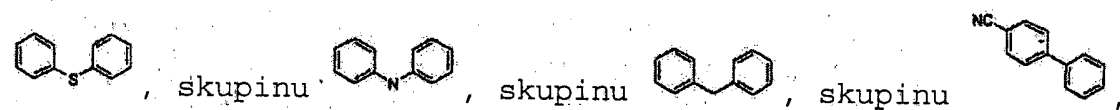
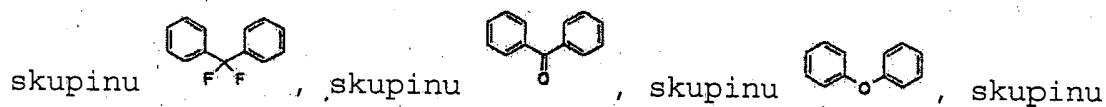
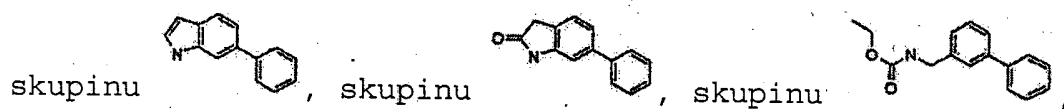
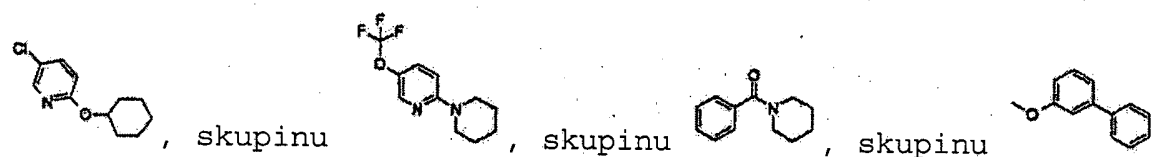
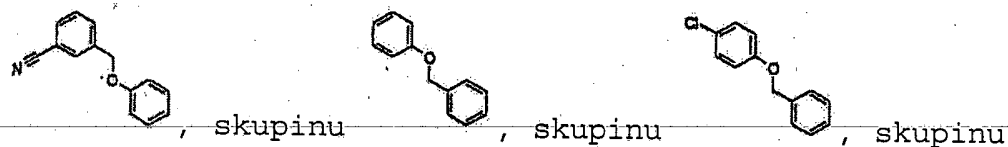
skupina L je substituentem v poloze meta nebo para pokud skupina G1 představuje 6-členný kruh.

[illegible]



Skupina R5 ve sloučeninách obecného vzorce (I) nebo skupina G1-B-G2 ve sloučeninách obecných vzorců (Ib), (Ic)

nebo (Id) může vhodně představovat skupinu  , skupinu



Odborníkovi v dané oblasti techniky je zřejmé, že typ konkrétních substituentů a jejich počet ve sloučeninách podle předmětného vynálezu je zvolen tak, aby nedošlo ke stericky nežádoucím kombinacím substituentů.

Každá sloučenina doložená v tomto textu příkladem představuje zvláštní a nezávislý aspekt předmětného vynálezu.

Pokud sloučeniny podle tohoto vynálezu obsahují opticky aktivní centra, spadají do rozsahu tohoto vynálezu všechny jednotlivé opticky aktivní formy dané sloučeniny a kombinace těchto jednotlivých specifických provedení tohoto vynálezu, jakož i odpovídající racemáty. Racemáty je možné rozštěpit na jednotlivé opticky aktivní formy pomocí známých postupů (viz. například publikace *Advanced Organic Chemistry*, 3. vydání, editor J. March, str. 104-107), včetně například postupu zahrnujícího vytvoření diastereoizomerních derivátů obsahujících stejnou pomocnou opticky aktivní část, oddělení těchto diastereoizomerů a odštěpení uvedené pomocné opticky aktivní části.

Odborníkovi v dané oblasti techniky je zřejmé, že sloučeniny podle předmětného vynálezu mohou obsahovat jeden nebo více asymetricky substituovaných atomů uhlíku. Přítomnost jednoho nebo více těchto asymetrických center (chirálních center) ve sloučenině vede ke vzniku stereoizomerů, přičemž je třeba mít na zřeteli, že do rozsahu tohoto vynálezu spadají všechny takovéto stereoizomery, včetně enantiomerů a diastereoizomerů, a jejich směsi, včetně racemických.

Pokud mohou sloučeniny podle tohoto vynálezu existovat v různých tautomerních formách, spadají do rozsahu předmětného vynálezu všechny tautomery dané sloučeniny a jejich kombinace.

Jak již bylo uvedeno, jsou sloučeniny podle předmětného vynálezu vhodné pro použití jako inhibitory metaloproteinasy, zejména pak jsou tyto sloučeniny inhibitory MMP-12. Každá z výše uvedených indikací pro sloučeniny podle tohoto vynálezu představuje nezávislé a zvláštní provedení předmětného vynálezu.

Některé sloučeniny podle tohoto vynálezu jdou zvlášť vhodné pro použití jakožto inhibitory MMP-13 a/nebo MMP-9 a/nebo MMP-8 a/nebo MMP-3. Některé sloučeniny podle předmětného vynálezu jsou zvlášť vhodné pro použití jakožto inhibitory aggreganasy, tj. jakožto inhibitory degradace aggreganu.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu vykazují příznivý profil selektivity. Bez vazby na jakoukoli teorii je možné předpokládat, že sloučeniny podle předmětného vynálezu vykazují selektivní inhibici pro kteroukoli z výše uvedených indikací ve vztahu k inhibici aktivity MMP-1. Tak například mohou sloučeniny podle tohoto vynálezu vykazovat 100- až 1000násobně vyšší selektivitu během jakékoli inhibice aktivity MMP-1, bez omezení na tento příklad.

Sloučeniny podle předmětného vynálezu mohou mít formu farmaceuticky přijatelných solí. Skupina těchto solí zahrnuje adiční soli kyselin, jako je hydrochlorid, hydrobromid, citrát a maleát, a soli vytvořené s kyselinou fosforečnou a kyselinou

sírovou. V dalším aspektu zahrnuje skupina vhodných solí soli bází, jako jsou soli obsahující alkalický kov, jako je například sodík nebo draslík, soli obsahující kov alkalických zemin, jako je vápník nebo hořčík, nebo soli organického aminu, jako je například triethylamin.

Sloučeniny podle předmětného vynálezu mohou mít formu in vivo hydrolyzovatelných esterů. Těmito estery jsou farmaceuticky přijatelné estery, které se hydrolyzují v lidském těle za vzniku základní sloučeniny. Takovéto estery je možné identifikovat podáváním testované sloučeniny, například intravenózně, testovacímu zvířeti a následným zkoumáním tělesných tekutin tohoto testovacího zvířete. Skupina vhodných skupin pro vytvoření in vivo hydrolyzovatelných esterů z karboxylové skupiny zahrnuje methoxymethylovou skupinu a skupina vhodných skupin pro vytvoření in vivo hydrolyzovatelných esterů z hydroxylové skupiny zahrnuje formylovou skupinu a acetylovou skupinu, zejména vhodná pak je acetylová skupina.

Aby bylo možné použít sloučeninu inhibující metaloproteinasu podle tohoto vynálezu (tj. sloučeninu obecného vzorce (I) nebo (Ib), (Ic) nebo (Id)) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo in vivo hydrolyzovatelný ester této sloučeniny pro terapeutické ošetření (včetně profylaktického ošetření) savců, včetně lidí, je tato obvykle formulována v souladu se standardní farmaceutickou praxí jako farmaceutická kompozice.

Proto je dalším aspektem předmětného vynálezu farmaceutická kompozice, která zahrnuje sloučeninu podle tohoto

vynálezu (tj. sloučeninu obecného vzorce (I) nebo (Ib), (Ic) nebo (Id)) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo in vivo hydrolyzovatelný ester této sloučeniny a farmaceuticky přijatelný nosič.

Farmaceutické kompozice podle tohoto vynálezu mohou být podávány způsobem, který je standardní pro nemoc nebo chorobný stav, jenž má být léčen, jako je například orální podávání, topické podávání, parenterální podávání, bukální podávání, nasální podávání, vaginální podávání nebo rektální podávání nebo inhalace. Pro tyto účely může být sloučenina podle předmětného vynálezu formulována například do podoby tablet, kapslí, vodných nebo olejových roztoků, suspenzí, emulzí, krémů, mastí, gelů, nosních sprejů, čípků, jemně rozmělněných prášků nebo aerosolů pro inhalaci, a pro parenterální použití (včetně intravenózního, intramuskulárního nebo infúzního podávání) může být uvedená sloučenina formulována do podoby sterilních vodných nebo olejových roztoků nebo suspenzí nebo do podoby sterilních emulzí.

Kromě sloučenin podle tohoto vynálezu může farmaceutická kompozice podle předmětného vynálezu rovněž obsahovat jedno nebo více farmaceutických činidel, jejichž podávání je vhodné pro léčení jedné nebo více nemocí nebo chorobných stavů vyjmenovaných v předcházejícím textu, nebo může být farmaceutická kompozice podle předmětného vynálezu podávána (simultánně nebo postupně) spolu s jedním nebo více uvedenými farmaceutickými činidly.

Farmaceutické kompozice podle předmětného vynálezu se obvykle podávají lidem například tak, aby jejich denní dávka

činila od 0,5 miligramu/kilogram tělesné hmotnosti do 75 miligramů/kilogram tělesné hmotnosti (výhodně od 0,5 miligramu/kilogram tělesné hmotnosti do 30 miligramů/kilogram tělesné hmotnosti). V případě potřeby je možné tuto denní dávku podat v několika rozdělených dávkách, přičemž přesné množství podávané sloučeniny a způsob jejího podávání závisí, v souladu s principy známými v dané oblasti techniky, na hmotnosti, věku a pohlaví léčeného pacienta a na konkrétní nemoci nebo chorobném stavu, který má být léčen.

Typické jednotkové dávkové formy obsahují od přibližně 1 miligramu do 500 miligramů sloučeniny podle předmětného vynálezu.

Dalším aspektem předmětného vynálezu je sloučenina obecného vzorce (I) (zejména pak sloučenina obecného vzorce (Ib), (Ic), (Id)) nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo in vivo hydrolyzovatelný ester této sloučeniny pro použití při způsobu terapeutického ošetření lidského nebo zvířecího těla nebo pro použití jakožto terapeutické činidlo. Předmětný vynález popisuje použití při léčení nemoci nebo chorobného stavu zprostředkovaného jedním nebo více metaloproteinasovými enzymy. Konkrétně tento vynález popisuje použití při léčení nemoci nebo chorobného stavu zprostředkovaného MMP-12 a/nebo MMP-13 a/nebo MMP-9 a/nebo MMP-8 a/nebo MMP-3 a/nebo aggrecanasou; výhodně použití při léčení nemoci nebo chorobného stavu zprostředkovaného MMP-12 nebo MMP-9; výhodněji pak použití při léčení nemoci nebo chorobného stavu zprostředkovaného MMP-12.

Dalším aspektem předmětného vynálezu je způsob léčení nemoci nebo chorobného stavu zprostředkovaného metaloproteinasou, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I), (Ib), (Ic) nebo (Id) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo in vivo hydrolyzovatelného esteru této sloučeniny teplokrevnému živočichovi.

Dále je v tomto textu rovněž popsáno použití sloučeniny obecného vzorce (I), (Ib), (Ic), (Id) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo in vivo hydrolyzovatelného prekurzoru této sloučeniny při přípravě léčiva pro použití při léčení nemoci nebo chorobného stavu zprostředkovaného jedním nebo více metaloproteinasovými enzymy.

Skupina nemocí nebo chorobných stavů zprostředkovaných metaloproteinasami zahrnuje astma, rýmu, chronické obstruktivní pulmonární nemoci (COPD), artritidu (jako je revmatoidní artritida a osteoartritida), aterosklerózu a restenózu, rakovinu, pronikání a metastázi, nemoci zahrnující destrukci tkáně, uvolňování náhrady kyčelního kloubu, periodontální onemocnění, fibrotické onemocnění, infarkt myokardu a onemocnění srdce, jaterní a ledvinovou fibrózu, endometriózu, nemoci související s oslabením extracelulárního matrixu, selhání srdce, aortickou výduť, nemoci související s CNS, jako je Alzheimerova choroba a roztroušená skleróza, hematologické poruchy.

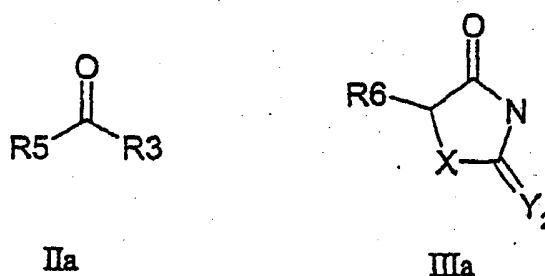
Příprava sloučenin podle předmětného vynálezu

Dalším aspektem předmětného vynálezu jsou způsoby přípravy sloučeniny obecného vzorce (I), (Ib), (Ic), (Id) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo in vivo hydrolyzovatelného esteru této sloučeniny, jak jsou popsány níže v bodech (b) až (h) (skupiny X, Y1, Y2, Z, A, a R1 až R6 a index m mají význam definovaný v souvislosti s popisem sloučeniny obecného vzorce (I)).

(a) Sloučeninu podle předmětného vynálezu je možné přeměnit na sůl, výhodně farmaceuticky přijatelnou sůl, a naopak, známými postupy. Sůl, výhodně farmaceuticky přijatelnou sůl sloučeniny podle předmětného vynálezu je možné známými postupy převést na jinou sůl, výhodně farmaceuticky přijatelnou sůl.

(b) Sloučeniny podle předmětného vynálezu, ve kterých skupina Z představuje atom kyslíku a skupina R4 představuje atom vodíku, je možné připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce (IIa) se sloučeninou obecného vzorce (IIIa) nebo vhodně chráněnou formou sloučeniny obecného vzorce (IIIa) (jak je znázorněno na schématu 1), přičemž po této reakci je možné případně vytvořit farmaceuticky přijatelnou sůl nebo in vivo hydrolyzovatelný ester této sloučeniny.

Schéma 1



Aldehydy nebo ketony obecného vzorce (IIa) a sloučeniny obecného vzorce (IIIa) reagují ve vhodném rozpouštědle v přítomnosti báze, výhodně při teplotě v rozmezí od teploty místnosti do teploty varu daného rozpouštědla. Skupina výhodných kombinací báze-rozpouštědlo zahrnuje alifatické aminy, jako je trimethylamin, pyrrolidin nebo piperidin, v rozpouštědlech, jako je methanol, ethanol, tetrahydrofuran, acetonitril nebo N,N-dimethylformamid, s přídavkem vody, pokud je to nezbytné pro rozpuštění reakčních činidel (viz. publikace Phillips A. P. a Murphy J. G., *J. Org. Chem.*, 1951, 16); nebo lithiumhexamethyldisilazan v tetrahydrofuranu (viz. publikace Mio S. a spolupracovníci, *Tetrahedron*, 1991, 47, 2121); nebo oktahydrát hydroxidu barnatého ve směsi isopropyl-alkohol-voda (viz. japonský patent číslo JP 05097814, 1993, Ajinomoto KK).

Pokud se sloučeniny podle předmětného vynálezu připravují tímto způsobem, neobsahuje výhodně skupina R3, R5 nebo R6 další funkční skupiny, jako je aldehydová skupina, ketoskupina, halogenovaný zbytek nebo jakýkoli jiný zbytek, o kterém je odborníkovi v oblasti organické syntézy dobře známo, že by mohl interferovat s nebo inhibovat uvedenou reakci, při níž

dochází k vytváření vazby, nebo který by mohl vyvolat reakci konkurenční k této reakci.

Je zřejmé, že mnohé z relevantních výchozích sloučenin jsou komerčně nebo jinak dostupné nebo mohou být syntetizovány známými metodami nebo je možné postup jejich přípravy možné nalézt v odborné literatuře.

Za účelem přípravy sloučenin obecného vzorce (IIIa) (ve kterých má skupina R6 výše popsany význam) mohou sloučeniny obecného vzorce (IIIa), ve kterých skupina R6 představuje atom vodíku, reagovat s příslušným aldehydem nebo ketonem s následnou dehydratací a redukcí vzniklé dvojné vazby, a to způsoby, jež jsou odborníkovi v dané oblasti techniky velmi dobře známé.

(c) Sloučeniny podle předmětného vynálezu, ve kterých skupina Z představuje atom kyslíku, skupina R4 představuje atom vodíku a skupina X představuje atom dusíku nebo skupinu NR1, zejména pak jejich specifické stereoizomery, je rovněž možné připravit postupem, jenž je uveden na schématech 2 a 3, které znázorňují přípravu dvou ze čtyř možných stereoizomerů.

Schéma 2

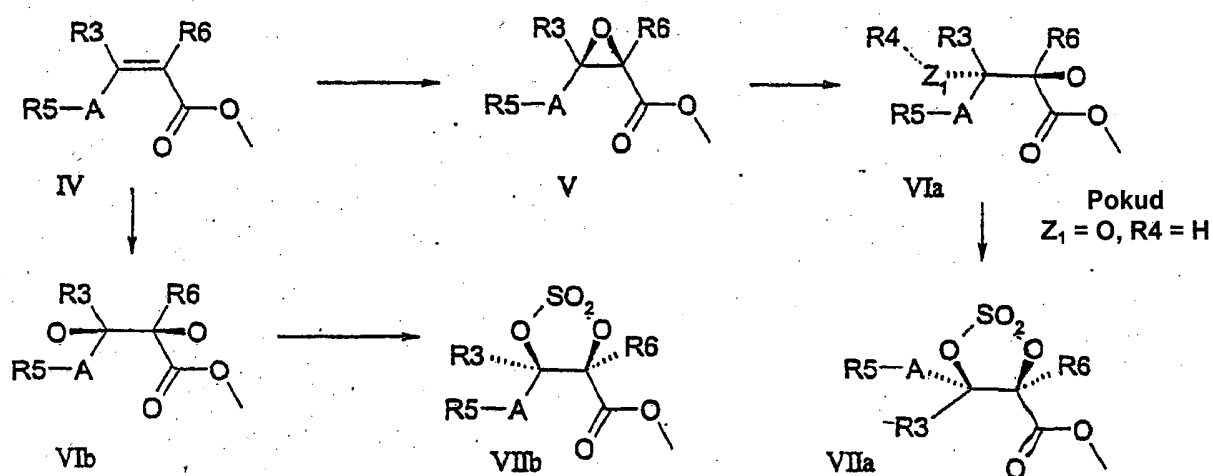
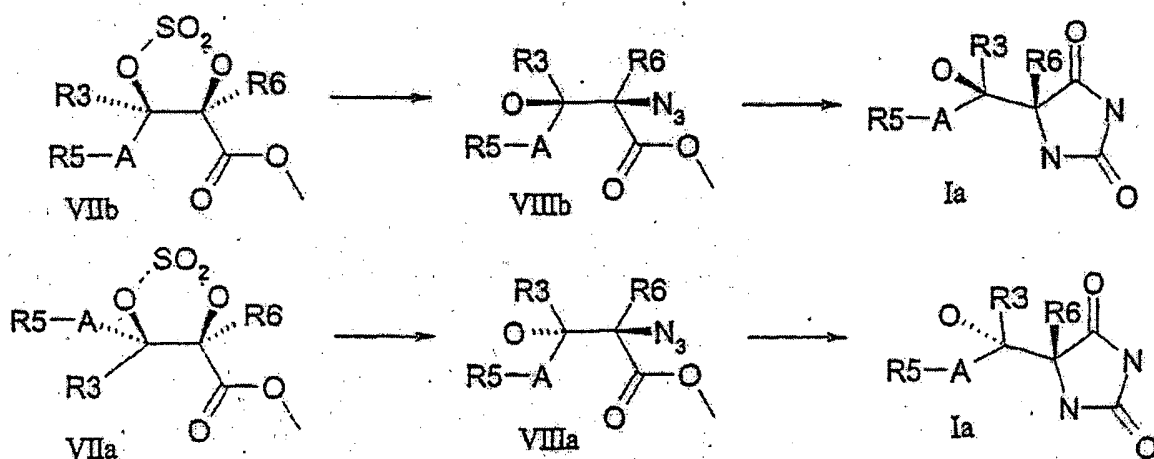


Schéma 3



Při uvedené reakci se vychází z propenoátových derivátů obecného vzorce (IV), ze kterých se buď asymetrickou epoxidací s následným regioselektivním otevřením vzniklého epoxidového kruhu vodou, nebo asymetrickou dihydroxylací připraví diol obecného vzorce (VIa) nebo (VIb). Podle povahy pomocné chirální sloučeniny použité při epoxidaci nebo dihydroxylaci je možné získat buď výše znázorněné stereoizomery diolů

obecných vzorců (VIa) nebo (VIb) nebo jejich enantiomery (viz. například publikace Ogino Y. a spolupracovníci, *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32(41), 5761; Jacobsen E. N. a spolupracovníci, *Tetrahedron*, 1994, 50(15), 4323; Song C. E. a spolupracovníci, *Tetrahedron Assymetry*, 1997, 8(6), 841). Reakce vzniklých diolů s organickou bází a thionylchloridem a následná oxidace katalyzovaná oxidem rhuteničelým vede ke vzniku cyklických sulfátů obecných vzorců (VIIa) a (VIIb).

Uvedené cyklické sulfáty obecných vzorců (VIIa) a (VIIb) se převádějí na hydroxyazidy (viz. schéma 3) obecných vzorců (VIIIa) a (VIIIb) reakcí s azidem sodným v N,N-dimethylformamidu a následnou opatrnou hydrolýzou vzniklých hemisulfátových meziproductů před vodným zpracováním reakční směsi (viz. publikace Gao, Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 7538; Kim, Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 655). Uvedené hydroxyazidy obecných vzorců (VIIIa) a (VIIIb) se hydrolyzují a redukují na β -hydroxy- α -aminokyseliny (které však nejsou na schématu 3 znázorněny), a to výhodně hydrolýzou pomocí hydroxidu lithného v tetrahydrofuranu (THF) s následnou redukcí sulfanem, hydrolýzou pomocí hořčíku v methanolu nebo pomocí fosfinů Staudingerovou metodou. Z uvedených β -hydroxy- α -aminokyselin se reakcí s kyanátem a kyselinou ve vodném médiu získávají sloučeniny obecného vzorce (Ia).

(d) Sloučeniny podle předmětného vynálezu, ve kterých skupina Z představuje atom kyslíku, skupina R4 nepředstavuje atom vodíku, zejména pak jejich specifické stereoizomery, je rovněž možné připravit postupem, jenž je uveden na schématech 2 a 3. Uvedené sloučeniny je možné připravit reakcí epoxidů obecného vzorce (V) na schématu 2 s alkoholem obecného vzorce R4-OH, za

vzniku alkoholů obecného vzorce (VIa). Následnou přeměnou na azidy pomocí fosfoazidátu (viz. publikace Thompson A. S. a spolupracovníci, *J. Org. Chem.*, 1993, 58(22), 5886) vznikají etherové analogy azidoesterů obecného vzorce (VIIIa) ze schématu 3, které je možné převést na konečné produkty postupem popsáním výše v bodě (c). Zbytek R4 v alkoholech obecného vzorce R4-OH a zbytky R3, R5 a R6 mohou být vhodně ochráněné. Odstranění chránicí skupiny se může provádět v posledním stupni po převedení na hydantoiny obecného vzorce (Ia).

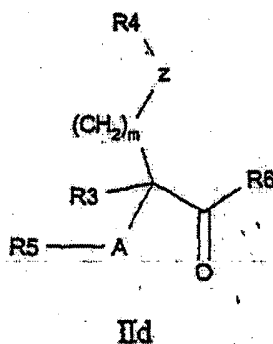
(e) Sloučeniny podle předmětného vynálezu, ve kterých skupina Z představuje atom síry nebo skupinu NR₂ a skupina Y1 a/nebo Y2 představuje atom kyslíku, zejména pak jejich specifické stereoizomery, je rovněž možné připravit postupem, jenž je uveden na schématech 2 a 3. Uvedené sloučeniny je možné syntetizovat otevřením epoxidů obecného vzorce (V) (schéma 2) thioly obecného vzorce R4-SH nebo aminy obecného vzorce R4-NH₂ a podrobením vzniklých produktů analogickým transformacím jako v případě alkoholů obecného vzorce (VIIIa) a (VIIIb) na schématu 3. Pokud se pro uvedené otevření epoxidů používají aminy obecného vzorce R4-NH₂, může být nezbytné vzniklé aminoalkoholové meziprodukty ochránit na atomu dusíku, a to zejména pokud je uvedeným zbytkem R4 n-alkylová skupina.

(f) Sloučeniny podle předmětného vynálezu, ve kterých skupina X představuje atom síry a skupina Y1 a/nebo Y2 představuje atom kyslíku, zejména pak jejich specifické stereoizomery, je rovněž možné připravit postupem, jenž je uveden na schématech 2 a 3. Uvedené sloučeniny je možné připravit reakcí cyklických sulfátů obecných vzorců (VIIa) nebo (VIIb) nebo

α -hydroxyesterů obecného vzorce (VIa), ze kterých se nejprve připraví odpovídající sulfonátestery, s thiomocovinou a kyselinou (viz. japonský patent číslo JP 09025273, 1997).

Propenoátové deriváty obecného vzorce (IV) jsou snadno dostupné, např. reakcí aldehydů a fosfoniových nebo fosfonátových derivátů kyseliny octové za podmínek Wittigovy nebo Horner-Emmonsovy reakce (viz. například publikace van Heerden P. S. a spolupracovníci, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, 1997, 141-1146).

(g) Sloučeniny podle předmětného vynálezu, ve kterých skupina X představuje skupinu NR1 a skupina R1 představuje atom vodíku, je možné připravit reakcí vhodně substituovaného aldehydu nebo ketonu obecného vzorce (IIId) s uhličitánem amonným a kyanidem draselným ve vodných alkoholech při teplotě v rozmezí od 50 °C do 100 °C, přičemž uvedená reakce se provádí v těsně uzavřené nádobě po dobu od 4 do 24 hodin.



Některé aldehydy nebo ketony obecného vzorce (IIId) jsou popsány v následujících publikacích:

- Marte A. M. a spolupracovníci, *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31(18), 2599;
Kren V. a spolupracovníci, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1993, 4, 341;
Schmitt M. a spolupracovníci, *Angew. Chem.*, 1990, 102(10), 1174;
Chakraborty R. a spolupracovníci, *Synth. Commun.*, 1992, 22(11), 1523;
Harder T. a spolupracovníci, *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35(40), 7365;
Ruder S. M., *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33(9), 2621;
Maeda H. a spolupracovníci, *Chem. Pharm. Bull.*, 1997, 45(11), 1729-1733;
Montana J. G. a spolupracovníci, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1994, 19, 2289;
Davis B. R. a spolupracovníci, *Aust J. Chem.*, 1992, 45(5), 865.

Některé z uvedených aldehydů nebo ketonů jsou přístupné prostřednictvím aldolových reakcí ($m = 1$, skupina Z představuje atom kyslíku):

- Mahrwald R. a spolupracovníci, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120(2), 413;
Auerbach R. A. a spolupracovníci, *Org. Synth.*, 1988, VI, 692;
Mukaiyama T. *Angew. Chem.*, (Int. Ed.), 1977, 16;
Shimizu N. a spolupracovníci, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1983, 56(12), 853;
Maruoka K. a spolupracovníci, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108(13), 3827.

Známé způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce (IIId) jsou uvedeny v následující tabulce 1:

Tabulka 1

Název	Číslo CAS
2-formyl-5-pyridin-3-yl-furan	3858849-7
2-formyl-5-pyridin-2-yl-furan	55484-36-1
5-formyl-2-fenyloxazol	92629-13-5
2-formyl-5-fenylfuran	13803-39-9
2-formyl-3-methyl-5-fenylfuran	160417-25-4
2-formyl-3-ethoxykarbonylfuran	50800-39
2-formyl-5-fenyl-3,4-oxadiazol	22816-01-9
2-formyl-5-fenyloxazol	96829-89-9
2-formyl-4-chlor-5-fenyloxazol	119344-57-9
2-formyl-4-chlor-2-pyridin-3-yl-thiazol	131969-58-9
2-formyl-5-pyridin-3-ylthiofen	133531-43-8
2-formyl-5-pyridin-2-ylthiofen	132706-12-8
2-formyl-5-pyridin-4-ylthiofen	21346-36-1
5-formyl-2-fenylthiazol	1011-40-1
5-formyl-4-chlor-2-fenylthiazol	108263-77-0
5-formyl-4-methyl-2-fenylthiazol	55327-23-6
2-formyl-5-fenylthiofen	19163-21-4
2-formyl-3-methyl-5-fenylthiofen	1604417-30-1
4-formyl-2-pyridin-2-ylimidazol	279251-08-0
2-formyl-1-methyl-5-pyridin-3-ylpyrrol	3614-77-5
4-formyl-2-pyridin-3-ylimidazol	279251-09-1
4-formyl-2-pyridin-4-yl-1,3,4-triazol	42786-73-2
4-formyl-2-pyridin-4-yl-imidazol	279251-10-4

Tabulka 1-pokračování

Název	Číslo CAS
4-formyl-5-methoxy-5-fenylthiazol	73725-36-7
4-formyl-5-ethoxykarbonyl-5-fenylthiazol	88469-73-2
4-formyl-5-ethoxykarbonyl-5-fenyloxazol	189271-85-0
2-formyl-3methyl-5-fenyl-1,3,4-triazol	89060-36-6
4-formyl-1-methyl-2-fenylimidazol	94938-02-0
5-formyl-1-methyl-2-fenylimidazol	94938-03-1
4-formyl-1-butyl-2-fenylimidazol	198066-02-3
4-formyl-1-propyl-2-fenylimidazol	75378-63-1
5-formyl-1-butyl-2-fenylimidazol	198065-92-8
2-formyl-1-methyl-4-fenylimidazol	123511-51-3
4-formyl-2-fenyl-5-methyloxazol	70170-23-9
2-formyl-5-fenyl-1,3,4-triazol	26899-64-9
4-formyl-2-fenyl-5-chlorimidazol	60367-52-4
4-formyl-2-fenylimidazol	68282-47-3
4-formyl-2-fenyl-5-methylimidazol	68282-50-8
2-formyl-1-methyl-5-fenyl-1,3,4-triazol	219600-03-0
2-formyl-4-fenylimidazol	56248-10-3
2-formyl-1-methyl-4-fenylimidazol	118469-06-0
2-formyl-5-fenylpyrazol	52179-74-5
2-formyl-3-methyl-5-fenylpyrazol	160417-28-7
2-formyl-3-ethoxykarbonyl-5-fenylpyrazol	63202-77-7
2-formyl-5-morfolin-1-ylfuran	3680-96-4
2-formyl-5-piperdin-1-ylfuran	22868-60-6
2-formyl-5-cyklohexylfuran	14174-51-7
2-formyl-3-methyl-5-cyklohexylfuran	160417-27-6

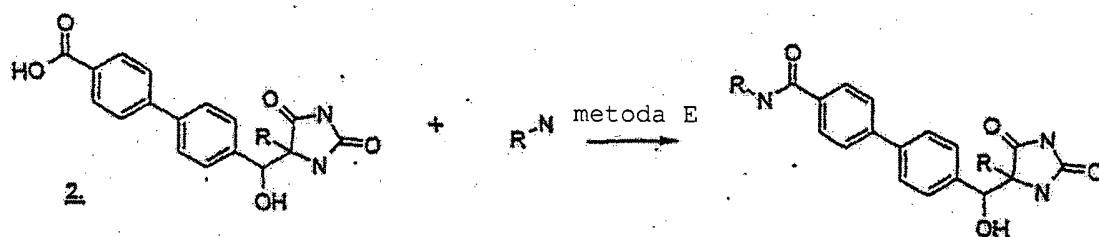
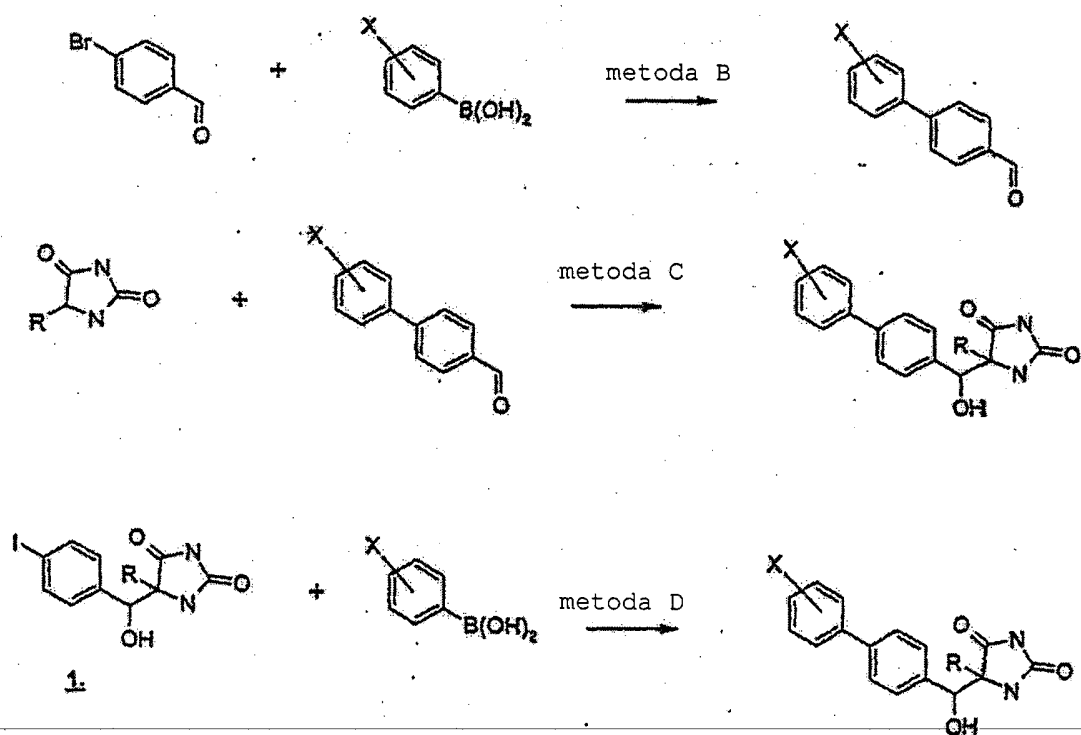
(h) Sloučeniny podle předmětného vynálezu je rovněž možné syntetizovat postupem znázorněným níže na schématu 4. Tímto způsobem se vhodně připravují substituované 5-(bifenyl-4-yl-hydroxymethyl)imidazolidin-2,4-diony a substituované 5-[4-fenoxyfenyl]hydroxymethylimidazolidin-2,4-diony popsané dále v příkladu 8.

Klíčovou reakcí tohoto postupu je aldolová kondenzace (viz. metoda C), při které vznikají požadované konečné produkty. Syntetickými meziprodukty při této reakci jsou 5-hydantoiny vzniklé z aminokyselin (viz. metoda A) a aldehydy připravené běžným způsobem pomocí Suzukiho reakce (viz. metoda B). Při reakci označené jako metoda C vznikají rovněž sloučeniny 1 a 2, které mohou být použity při dalších přeměnách, Suzukiho reakci (viz. metoda D) a při přípravě amidů (viz. metoda E).

Při uvedené aldolové kondenzaci vzniká diastereoizomerní směs. Racemáty se izolují pomocí chromatografie nebo, v některých případech, pomocí krystalizace. Jednotlivé enantiomery je možné izolovat pomocí chirální chromatografie.

Schéma 4





Sloučeniny inhibující metaloproteinasu podle předmětného vynálezu je možné testovat například následujícími testy:

Izolované enzymové testy

Skupina matrixových metaloproteinas zahrnující například MMP12, MMP13

Katalytická doména rekombinantní lidské MMP12 může být exprimována a přečištěna postupem popsáným v publikaci Parkar A. A. a spolupracovníci, *Protein Expression and Purification*, 2000, 20, 152. Přečištěný enzym je možné použít pro monitorování aktivity dané sloučeniny následujícím postupem: MMP12 (v konečné koncentraci 50 nanogramů/mililitr) se inkubuje 30 minut při teplotě místnosti v testovacím pufru (0,1M Tris-HCl, pH 7,3 obsahující 0,1M NaCl, 20 mM CaCl₂, 0,040 mM ZnCl₂ a 0,05% (m/v) Brij 35) s použitím syntetického substrátu, kterým je Mac-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂, přičemž uvedená inkubace probíhá v přítomnosti nebo bez přítomnosti inhibitorů. Vlastní aktivita se stanoví měřením fluorescence při vlnových délkách λ_{ex} 328 nanometrů a λ_{em} 393 nanometrů. Procentická hodnota inhibice se vypočte podle vzorce:

$$\% \text{ inhibice} = \frac{[\text{fluorescence}_{s \text{ inhibitorem}} - \text{fluorescence}_{\text{pozadí}}]}{[\text{fluorescence}_{\text{bez inhibitoru}} - \text{fluorescence}_{\text{pozadí}}]}.$$

Rekombinantní lidská ProMMP13 může být exprimována a přečištěna postupem popsáným v publikaci Knauper V. a spolupracovníci, *Biochemical Journal*, 1996, 271, 1544. Přečištěný enzym je možné použít pro monitorování aktivity dané sloučeniny následujícím postupem: ProMMP13 se aktivuje reakcí s 1mM kyselinou aminofenylrtnatou (APMA), která probíhá 20 hodin při teplotě 21 °C. Aktivovaná MMP13 (v koncentraci 11,25 nanogramu na test) se 4 až 5 hodin inkubuje při teplotě

35 °C v testovacím pufru (0,1M Tris-HCl, pH 7,5 obsahující 0,1M NaCl, 20 mM CaCl₂, 0,02 mM ZnCl₂ a 0,05% (m/v) Brij 35) s použitím syntetického substrátu, kterým je 7-methoxykumarin-4-yl)acetyl-Pro-Leu-Gly-Leu-N-3-(2,4-dinitrofenyl)-L-2,3-diaminopropionyl-Ala-Arg-NH₂, přičemž uvedená inkubace probíhá v přítomnosti nebo bez přítomnosti inhibitorů. Vlastní aktivita se stanoví měřením fluorescence při vlnových délkách λ_{ex} 328 nanometrů a λ_{em} 393 nanometrů. Procentická hodnota inhibice se vypočte podle vzorce:

$$\% \text{ inhibice} = \frac{[\text{fluorescence}_{\text{s inhibitorem}} - \text{fluorescence}_{\text{pozadí}}]}{[\text{fluorescence}_{\text{bez inhibitoru}} - \text{fluorescence}_{\text{pozadí}}]}$$

Podobný postup je možné použít i pro další exprimované a přečištěné matrixové metaloproteinasy (MMP) s použitím substrátů a pufrů optimálních pro danou matrixovou metaloproteinasy (MMP), jak je popsáno například v publikaci C. Graham Knight a spolupracovníci, *FEBS Lett.*, 1992, 296(3), 263.

Adamalysinová skupina zahrnující například TNF konvertasu

Schopnost sloučenin podle předmětného vynálezu inhibovat TNF α konvertasu může být testována pomocí testu, při kterém se používá částečně přečištěný izolovaný enzym, přičemž uvedený enzym se získává z membrán THP-1 způsobem popsáním v publikaci Mohler K. M. a spolupracovníci, *Nature*, 1994, 370, 218. Aktivita přečištěného enzymu a jeho inhibice se stanovují inkubací uvedeného částečně přečištěného enzymu v přítomnosti nebo bez přítomnosti testovaných sloučenin s použitím substrátu, kterým je 4',5'-dimethoxyfluoresceinyl-Ser-Pro-Leu-Ala-

Gln-Ala-Val-Arg-Ser-Ser-Ser-Arg-Cys(4-(3-sukcinimid-1-yl)fluorescein-NH₂), v testovacím pufru (50mM Tris-HCl, pH 7,4 obsahující 0,1% (m/v) Triton X-100 a 2mM CaCl₂), přičemž uvedená inkubace probíhá 18 hodin při teplotě 26 °C. Velikost inhibice se stanovuje stejným způsobem jako v případě MMP13 jen s tím rozdílem, že se používají vlnové délky λ_{ex} 490 nanometrů a λ_{em} 530 nanometrů. Shora uvedený substrát byl syntetizován takto: Peptidová část uvedeného substrátu byla syntetizována na Fmoc-NH-Rink-MBHA-polystyrenové pryskyřici, a to buď manuálně nebo pomocí automatického syntezátoru peptidů, přičemž při této syntéze se používaly standardní metody zahrnující použití Fmoc-aminokyselin a O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorofosfátu (HBTU) jakožto adičního činidla s alespoň 4- až 5násobným přebytkem Fmoc-aminokyseliny a HBTU. Ser¹ a Pro² byly adovány dvojitě. Byla zvolena následující strategie chránění postranních řetězců: Ser¹(But), Gln⁵(Trityl), Arg^{8, 12}(Pmc nebo Pbf), Ser^{9, 10, 11}(Trityl). Po skončení syntézy uvedené peptidové části byla odstraněna Fmoc skupina chránící N-konec vzniklého peptidu, a to reakcí uvedené Fmoc-peptidyl-pryskyřice v N,N-dimethylformamidu. Takto získaná amino-peptidyl-pryskyřice byla acylována reakcí s 1,5 až 2 ekvivalenty kyseliny 4',5'-dimethoxyfluorescein-4(5)-karboxylové, která se prováděla po dobu 1,5-2 hodin při teplotě 70 °C (viz. publikace Khanna a Ullman, *Anal. Biochem.*, 1980, 108, 156), přičemž tato kyselina byla předaktivována reakcí s diisopropylkarbodiimidem a 1-hydroxybenzotriazolem v N,N-dimethylformamidu (DMF). Vzniklý dimethoxyfluoresceinylpeptid byl simultánně odchráněn a odštěpen od uvedené pryskyřice reakcí s kyselinou trifluoroctovou obsahující po 5 procentech vody a triethylsilanu. Dimethoxyfluoresceinylpeptid byl izolován

odpařením, triturací diethyletherem a filtrací. Izolovaný peptid reagoval se 4-(N-maleimido)fluoresceinem v N,N-dimethylformamidu obsahujícím diisopropylethylamin a vzniklý produkt byl přečištěn vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi (RP-HPLC) a nakonec izolován vymrazením z vodné kyseliny octové. Získaný produkt byl charakterizován hmotnostní spektroskopií (MALDI-TOF MS) a aminokyselinovou analýzou.

Přírodní substráty

Aktivitu sloučenin podle předmětného vynálezu jakožto inhibitorů degradace aggrecanu je možné testovat například pomocí metod na bázi popisu uvedeného v publikaci Arner E. C. a spolupracovníci, *Osteoarthritis and Cartilage*, 1998, 6, 214 a v publikaci Arner E. C. a spolupracovníci, *Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(10), 6594, a s použitím protilátek popsanych v těchto publikacích. Potenciál sloučenin podle tohoto vynálezu chovat se jako inhibitory vůči kolagenasam je možné stanovit postupem popsáným v publikaci Cawson T. a Barret A., *Anal. Biochem.*, 1979, 99, 340.

Inhibice aktivity metaloproteinasy v buňce/tkání na základě testu účinku sloučeniny podle vynálezu jakožto činidla pro inhibici membránových „sheddas“, jako je TNF konvertasa

Schopnost sloučenin podle předmětného vynálezu inhibovat buněčné zpracování produkce TNF α je možné otestovat v buňkách THP-1 s použitím testu ELISA pro detekci uvolněného TNF, a to v podstatě postupem popsáným v publikaci Mohler K. M. a spolupracovníci, *Nature*, 1994, 370, 218. Podobným způsobem je možné

testovat zpracovávání neboli ubývání dalších membránových sloučenin, jako jsou sloučeniny popsané v publikaci Hooper N. M. a spolupracovníci, *Biochem. J.*, 1997, 321, 265, přičemž při těchto testech se používají příslušné buněčné linie a vhodné protilátky za účelem detekce vymizelého proteinu.

Test sloučenin podle tohoto vynálezu jakožto činidel pro inhibici invaze na základě migrace buněk

Schopnost sloučenin podle předmětného vynálezu inhibovat migraci buněk při invazním testu je možné stanovit postupem popsaným v publikaci Albini A. a spolupracovníci, *Cancer Research*, 1987, 47, 3239.

Test sloučenin podle tohoto vynálezu jakožto činidel pro inhibici produkce TNF

Schopnost sloučenin podle předmětného vynálezu inhibovat produkci TNF α se testuje při testu s použitím plné krve, kdy se pro stimulaci uvolňování TNF α používá LPS. Heparinizovaná (10 jednotek/mililitr) lidská krev získaná od dobrovolných dárců se zředí v poměru 1:5 médiem (které se skládá z RPMI1640 a hydrogenuhličitanu, penicilinu, streptomycinu a glutaminu) a 160 mikrolitrů vzniklé směsi se inkubuje s 20 mikrolitry testované sloučeniny (každá sloučenina se testuje trojnásobně), v dimethylsulfoxidu (DMSO) nebo vhodném vehikulu, a to po dobu 30 minut při teplotě 37 °C ve zvlhčovaném inkubátoru (ve kterém byla atmosféra tvořená z 5 procent oxidem uhličitým a z 95 procent vzduchem), a po dokončení inkubace bylo ke každému vzorku přidáno 20 mikrolitrů LPS (*E. coli* 0111:B4; konečná koncentrace 10 mikrolitrů/mililitr). Při každém testu byly

použity srovnávací vzorky zředěné krve, která byla inkubována buď se samotným médiem (6 jímek/plato) nebo se známým inhibi-
torem TNF α sloužícím jako standard. Plata byla následně inkubována 6 hodin při teplotě 37 °C (ve zvlhčovaném inkubátoru), odstředována 10 minut při 2000 otáčkách za minutu a teplotě 4 °C a získaná plasma (v objemu 50 až 100 mikrolitrů) byla izolována a uchována v 96jímkových platech při teplotě -70 °C před pozdějším stanovením koncentrace TNF α pomocí testu ELISA.

Test sloučenin podle tohoto vynálezu jakožto činidel pro inhibici in vitro degradace chrupavky

Schopnost sloučenin podle předmětného vynálezu inhibovat degradaci aggrecanových nebo kolagenových složek chrupavky je možné testovat v podstatě stejně jako je popsáno v publikaci Bottomley K. M. a spolupracovníci, *Biochem. J.*, 1997, 323, 483.

Farmakodynamický test

Pro stanovení odbourávacích vlastností a biologické dostupnosti sloučenin podle předmětného vynálezu se používá ex vivo farmakodynamický test, při kterém se využívají shora uvedené testy používající syntetické substráty nebo, v alternativním případě, analýza pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) nebo hmotnostní spektroskopie. Jedná se o obecný test, který je možné použít pro stanovení rychlosti odbourávání sloučenin v různých živočišných druzích. Zvířatům (např. krysám nebo kosmanům) se intravenózně (iv) nebo orálně (po) podává rozpustný prostředek obsahující testovanou sloučeninu (například ve formě 20% (w/v) roztoku v DMSO nebo

60% (w/v) roztoku v PEG400) a v různých časových odstupech po podání této dávky (např. 5, 15, 30, 60, 120, 240, 480, 720 a 1220 minut po podání uvedené dávky) se z vhodné žíly zvířatům odebírají krevní vzorky do zkumavek obsahujících 10 jednotek (U) heparinu. Odstředěním se získají plasmové frakce a proteiny obsažené v plasmě se sráží pomocí acetonitrilu (konečná koncentrace 80 procent (w/v)). Po 30 minutách skladování při teplotě -20°C se uvedené proteiny obsažené v plasmě usadí pomocí odstředění a supernatantové frakce se odpaří do sucha pomocí vakuové rychlouparky Savant. Získaný sediment se rekonstituuje v testovacím pufru a následně analyzuje za účelem stanovení obsahu testované sloučeniny, k čemuž se používá test využívající syntetický substrát. Tento test lze ve stručnosti popsat tak, že pro testovanou sloučeninu se sestrojí křivka závislosti odezvy při uvedeném testu na koncentraci. Poté se testuje aktivita sériově zředěných uvedených rekonstituovaných plasmatických extraktů a množství testované sloučeniny přítomné v původním vzorky plasmy se vypočte pomocí uvedené koncentrační křivky, přičemž při těchto výpočtech se bere v úvahu faktor zředění plasmy.

In vivo testy

Test sloučenin podle vynálezu jakožto anti-TNF α činidel

Schopnost sloučenin podle předmětného vynálezu fungovat jako ex vivo inhibitory TNF α se testuje na kryších. Ve stručnosti lze tento test popsat tak, že samcům krys Wistar Alderley Park (AP) o hmotnosti v rozmezí od 180 gramů do 210 gramů se vhodným způsobem, např. orálně (po), intra-peritoneálně (ip), subkutánně (sc), podává testovaná

sloučenina (6 krysy) nebo vehikulum (10 krysy). O 19 minut později byly krysy usmrceny rostoucí koncentrací oxidu uhličitého a vykrveny ze zadní duté žíly do nádob obsahujících 5 jednotek sodné soli heparinu/mililitr krve. Získané krevní vzorky byly okamžitě umístěny na led a 10 minut odstředovány při 2000 otáčkách za minutu a teplotě 4 °C a získaná plasma byla uchována při teplotě -20 °C pro následný test účinku této plasmy na produkci TNF α při stimulaci lidské krve LPS. Uvedené vzorky krysí plasmy byly ponechány roztát a 175 mikrolitrů každého vzorku bylo přidáno do každé jímky 96jímkového testovacího plata. Poté bylo do každé jímky přidáno 50 mikrolitrů heparinizované lidské krve, promícháno s obsahem jímky a uvedené plato bylo inkubováno 30 minut při teplotě 37 °C (ve zvlhčovaném inkubátoru). Do jímek bylo přidáno po 25 mikrolitrech LPS (konečná koncentrace 10 mikrogramů/ mililitr) a inkubace pokračovala dalších 5,5 hodiny. Vzorky ve srovnávacích jímkách byly inkubovány s 25 mikrolitry samotného média. Poté byla plata 10 minut odstředována rychlostí 2000 otáček za minutu a supernatanty o objemu 200 mikrolitrů byly přeneseny do 96jímkového plata, kde byly uchovány při teplotě -20 °C pro následné stanovení koncentrace TNF pomocí testu ELISA.

Na základě analýzy dat pomocí speciálního softwaru bylo pro každou sloučeninu/dávku vypočteno:

$$\% \text{ inhibice TNF}\alpha = \{ [\text{střední konc. TNF}\alpha \text{ (srovnávací)} - \text{střední konc. TNF}\alpha \text{ (ošetřená)}] \times 100 \} / \text{střední konc. TNF}\alpha \text{ (srovnávací)}.$$

Test sloučeniny podle tohoto vynálezu jakožto anti-artritického činidla

Účinek sloučenin podle předmětného vynálezu jakožto anti-artritických činidel se testuje na kolagenem vyvolané artritidě (CIA), jak bylo popsáno v publikaci Trentham D. E. a spolupracovníci, *J. Exp. Med.*, 1977, 146, 857. V tomto modelu přírodní kolagen typu II, jenž je rozpustný v kyselině, způsobuje při podávání v neúplném adjuvans Freund polyartritidu u krys. Podobné podmínky je možné použít i pro indukci artritidy u myši a primátů.

Test sloučeniny podle tohoto vynálezu jakožto protirakovinového činidla

Účinek sloučenin podle předmětného vynálezu jakožto protirakovinových činidel se může testovat v podstatě tak, jak je popsáno v publikaci Fidler I. J., *Methods in Cancer Research*, 1978, 15, 399, a to například s použitím buněčné linie B16 (která byla popsána B. Hibnerem a spolupracovníky ve sborníku 10th NCI-EORTC Symposium, Amsterdam 16.-19. června 1998, Abstrakt 283, str. 75).

Test sloučeniny podle tohoto vynálezu jakožto činidla proti rozedmě

Účinek sloučenin podle předmětného vynálezu jakožto činidla proti rozedmě se může testovat v podstatě tak, jak je popsáno v publikaci Hautamaki a spolupracovníci, *Science*, 1997, 277, 2002.

Příklady provedení vynálezu

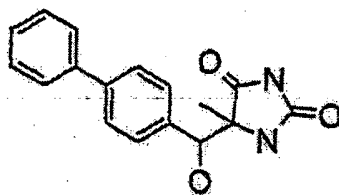
Vynález bude nyní dále ilustrován pomocí následujících příkladů, které nijak neomezují jeho rozsah.

V uvedených příkladech byly použity tyto obecné analytické metody: ^1H NMR spektra byla měřena buď na přístroji Varian Unity Inova 400 MHz nebo na přístroji Varian Mercury-VX 300 MHz. Střed signálu daného rozpouštědla, tj. chloroformu- d (δ_{H} 7,27 ppm), dimethylsulfoxidu- d_6 (δ_{H} 2,50 ppm) nebo methanolu- d_4 (δ_{H} 3,31 ppm) byl použit jakožto vnitřní standard. Hmotnostní spektra s nízkým rozlišením byla měřena na systému Agilent 1100 LC-MS, jenž byl vybaven ionizační komorou APCI.

Pokud není uvedeno jinak, byly při přípravě jednotlivých sloučenin použity komerčně dostupné výchozí sloučeniny a meziprodukty uvedené v tabulkách 2 a 3.

Příklad 1

5-(Bifenyl-4-ylhydroxymethyl)-5-methylimidazolidin-2,4-dion



182 miligramů (1,0 milimol) 4-bifenylkarboxaldehydu a 160 mikrolitrů 45procentního roztoku (1,0 milimol) trimethylaminu ve vodě bylo přidáno k horkému roztoku 114 miligramů (1,0 milimol) 5-methylimidazolidin-2,4-dionu ve směsi

4,0 mililitrů methanolu a 1,0 mililitru vody. Reakční směs byla 16 hodin zahřívána v dusíkové atmosféře na teplotu varu.

Roztok byl ochlazen, odpařen a získaný zbytek byl míchán v 15 mililitrech směsi dichlormethan/methanol (100:1). Směs byla přefiltrována, izolovaná sraženina byla promyta 10 mililitry stejné směsi rozpouštědel a vysušena odsátím, čímž bylo získáno 190 miligramů (64,1 procenta) 5-(bifenyl-4-ylhydroxymethyl)imidazolidin-2,4-dionu ve formě směsi diastereoizomerů (60:40, podle ^1H NMR).

180 miligramů této směsi izomerů bylo rozpuštěno ve směsi 8 mililitrů dioxanu a 4 mililitrů vody. Preparativní vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC) na koloně Chromasil C18 250/20 mm (KR-100-5-C18), s gradientovou elucí směsí acetonitril/voda (s obsahem 0,1 procenta kyseliny trifluoroctové) (20:80 až 40:40, přičemž ke změně tohoto poměru došlo během 25 minut), byly získány dva izolované diastereoizomery v celkovém výtěžku 43,5 procenta.

Pro každý izomer bylo provedeno předběžné stereostrukturní stanovení, a to porovnáním ^1H NMR spekter se dvěma diastereoizomery 5-[(4-chlorfenyl)hydroxymethyl]imidazolidin-2,4-dionu, z jehož struktury byly na základě různých NMR experimentů detailně stanoveny obě diastereoizomerní struktury. Při stanovení struktury jednotlivých diastereoizomerů byl zvláště určujícím znakem chemický posun 1-NH protonu a fenylové skupiny vázané k imidazolidinu.

(RR)-5-(Bifenyl-4-ylhydroxy-(SS)-methyl)-5-methylimidazolidin-2,4-dion

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10,19 (1H, s); 8,11 (1H, s); 7,66 (2H, d, $J=7,61$ Hz); 7,59 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 7,45 (2H, t, $J=7,68$ Hz); 7,37 (2H, d, $J=8,27$ Hz); 7,35 (1H, t, $J=7,62$ Hz); 5,92 (1H, bs); 4,67 (1H, s); 1,44 (3H, s).

^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 176,79; 156,25; 139,74; 139,39; 139,14; 128,91; 128,20; 127,37; 126,51; 125,54; 75,32; 66,96; 21,22.

APCI-MS m/z : 297,3 (MH^+).

(SR)-5-(Bifenyl-4-ylhydroxy-(RS)-methyl)-5-methylimidazolidin-2,4-dion

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10,48 (1H, s); 7,67 (2H, d, $J=7,48$ Hz); 7,64 (2H, d, $J=8,29$ Hz); 7,56 (1H, s); 7,48-7,45 (4H, m); 7,36 (1H, t, $J=7,30$ Hz); 5,75 (1H, d, $J=4,73$ Hz); 4,65 (1H, d, $J=3,57$ Hz); 1,08 (3H, s).

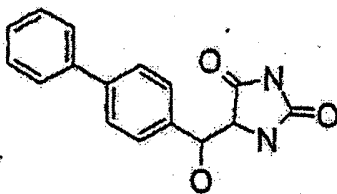
^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): 177,89; 157,28; 139,88; 139,44; 139,27; 128,95; 128,47; 127,38; 126,54; 125,89; 74,68; 66,18; 20,22.

APCI-MS m/z : 297,3 (MH^+).

Sloučeniny popsané v příkladech 2 až 4 byly připraveny s použitím postupu, který byl analogický k postupu popsanému v příkladu 1.

Příklad 2

(RR)-5-(Bifenyl-4-ylhydroxy-(SS)-methyl)imidazolidin-2,4-dion



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10,33 (1H, s); 8,10 (1H, s); 7,66 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 7,61 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 7,45 (2H, dd, $J=8,20/7,20$ Hz); 7,39 (2H, d, $J=8,24$ Hz); 7,35 (1H, t, $J=7,48$ Hz); 5,89 (1H, bs); 4,97 (1H, d, $J=2,5$ Hz); 4,40 (1H, d, $J=2,5$ Hz).

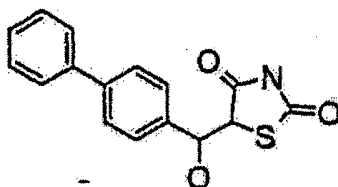
APCI-MS m/z : 283,1 (MH^+).

(SR)-5-(Bifenyl-4-ylhydroxy-(RS)-methyl)imidazolidin-2,4-dion

APCI-MS m/z : 283,1 (MH^+).

Příklad 3

5-(Bifenyl-4-ylhydroxymethyl)thiazolidin-2,4-dion



(RR)-5-(Bifenyl-4-ylhydroxy-(SS)-methyl)thiazolidin-2,4-dion

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 11,81 (1H, s); 7,68 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 7,64 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 7,46 (2H, dd, $J=8,30/7,50$ Hz); 7,42 (2H, d, $J=8,30$ Hz); 7,36 (1H, t, $J=7,50$ Hz); 6,24 (1H, d, $J=3,96$ Hz); 5,36 (1H, t, $J=3,95$ Hz); 5,06 (1H, d, $J=4,03$ Hz).

APCI-MS m/z : 183,1 (MH^+ -thiazolidin-2,4-dion).

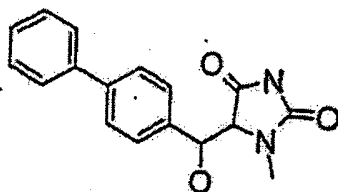
(SR)-5-(Bifenyl-4-ylhydroxy-(RS)-methyl)thiazolidin-2,4-dion

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 12,04 (1H, s); 7,67 (2H, d, $J=8,30$ Hz); 7,65 (2H, d, $J=8,30$ Hz); 7,51 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 7,46 (2H, dd, $J=8,20/7,40$ Hz); 7,36 (1H, t, $J=7,40$ Hz); 6,22 (1H, d, $J=5,20$ Hz); 5,42 (1H, dd, $J=5,20/2,60$ Hz); 5,02 (1H, d, $J=2,60$ Hz).

APCI-MS m/z : 183,1 (MH^+ -thiazolidin-2,4-dion).

Příklad 4

5-(Bifenyl-4-ylhydroxymethyl)-1-methylimidazolidin-2,4-dion



(RR)-5-(Bifenyl-4-ylhydroxy-(SS)-methyl)-1-methylimidazolidin-2,4-dion

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10,53 (1H, s); 7,67 (2H, d, $J=7,20$ Hz); 7,63 (2H, d, $J=8,43$ Hz); 7,46 (2H, dd, $J=7,71/7,20$ Hz); 7,38 (2H, d, $J=8,63$ Hz); 7,35 (1H, t, $J=7,63$ Hz); 6,01 (1H, d, $J=4,16$ Hz); 5,13 (1H, dd, $J=4,18/2,60$ Hz); 4,33 (1H, d, $J=2,58$ Hz); 2,97 (3H, s).

^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 176,63; 156,83; 139,78; 138,97; 138,95; 128,89; 127,35; 127,13; 126,53; 125,91; 71,28; 67,81; 28,63.

APCI-MS m/z : 297,1 (MH^+).

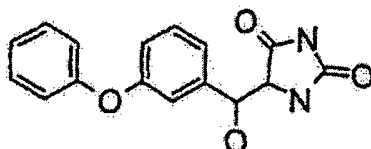
(SR)-5-(Bifenyl-4-ylhydroxy-(RS)-methyl)-1-methylimidazolidin-2,4-dion

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10,73 (1H, s); 7,70 (4H, m); 7,54 (2H, d, $J=8,22$ Hz); 7,46 (2H, dd, $J=8,20/7,10$ Hz); 7,36 (1H, t, $J=7,11$ Hz); 5,96 (1H, d, $J=6,06$ Hz); 5,11 (1H, dd, $J=6,06/2,14$ Hz); 4,38 (1H, d, $J=2,14$ Hz); 2,33 (3H, s).

APCI-MS m/z : 297,1 (MH^+).

Příklad 5

5- [Hydroxy- (3-fenoxyfenyl) methyl]imidazolidin-2,4-dion



Uvedená sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 1, avšak s tou výjimkou, že místo preparativní vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) byla použita mžiková chromatografie na silikagelu (s gradientovou elucí směsí dichlormethan/methanol až do poměru 100:4), kterou bylo získáno 60 miligramů (20,1 procenta) požadovaného produktu (směsi diastereoizomerů) ve formě pevné bílé látky. ^1H NMR spektroskopii bylo potvrzeno, že poměr jednotlivých diastereoizomerů v uvedené směsi byl 1:1.

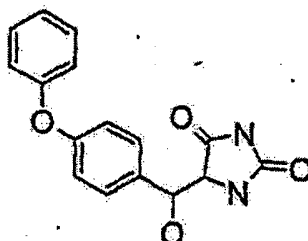
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10,51 (1H, bs); 10,37 (1H, bs); 8,04 (1H, s); 7,56 (1H, s); 7,40-7,29 (6H, m); 7,16-7,09 (4H, m); 7,05-7,02 (4H, m); 6,96 (2H, d, $J=8,71$ Hz); 6,89 (2H, m); 5,89 (1H, d, $J=3,91$ Hz); 5,78 (1H, d, $J=5,68$ Hz); 4,93-4,90 (2H, m); 4,34 (1H, dd); 4,25 (1H, dd).

^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): 174,04; 173,05; 158,09; 157,40; 156,89; 156,83; 156,31; 155,63; 144,01; 141,69; 129,96; 129,94; 129,55; 129,15; 123,20; 123,06; 122,26; 121,28; 118,44; 118,06; 118,02; 117,80; 117,46; 116,76; 71,98; 70,28; 64,01.

APCI-MS m/z: 281,1 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

Příklad 6

5-[Hydroxy-(4-fenoxyfenyl)methyl]imidazolidin-2,4-dion



Uvedená sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 1, avšak s tou výjimkou, že místo preparativní vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) byla použita mžiková chromatografie na silikagelu (s gradientovou elucí směsí dichlormethan/methanol až do poměru 100:4), kterou bylo získáno 40 miligramů (13,4 procenta) požadovaného produktu (směsi diastereoizomerů) ve formě pevné bílé látky. ^1H NMR spektroskopií bylo potvrzeno, že poměr jednotlivých diastereoizomerů v uvedené směsi byl 1:1.

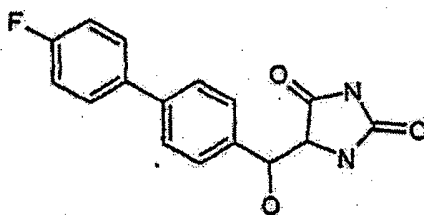
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10,49 (1H, bs); 10,36 (1H, bs); 8,04 (1H, s); 7,55 (1H, s); 7,41-7,35 (6H, m); 7,31 (2H, d, $J=8,60$ Hz); 7,13 (2H, ddd, $J=7,44/3,52/1,14$ Hz); 7,01-6,92 (8H, m); 5,84 (1H, d, $J=3,76$ Hz); 5,74 (1H, d, $J=5,55$ Hz); 4,91 (2H, m); 4,34 (1H, dd, $J=3,03/1,05$ Hz); 4,22 (1H, dd, $J=2,68/1,52$ Hz).

APCI-MS m/z : 281,1 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

Příklad 7

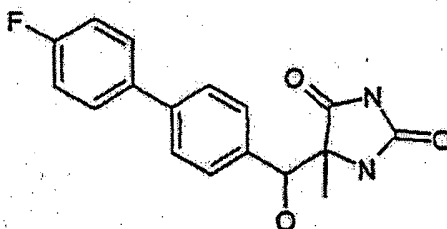
Následující sloučeniny byly připraveny postupy popsány v předcházejících příkladech

5-[(4'-Fluorbifenyl-4-yl)hydroxymethyl]imidazolidin-2,4-dion



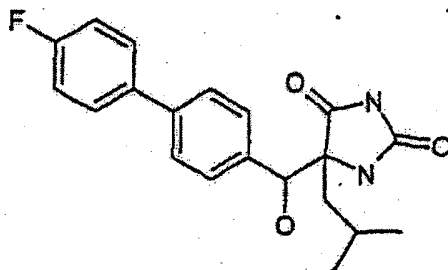
APCI-MS m/z 283 ($MH^+ - H_2O$).

5-[(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)hydroxymethyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion



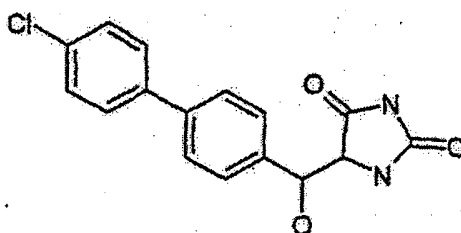
APCI-MS m/z 314,9 (MH^+).

5-[(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)hydroxymethyl]-5-isobutylimidazolidin-2,4-dion



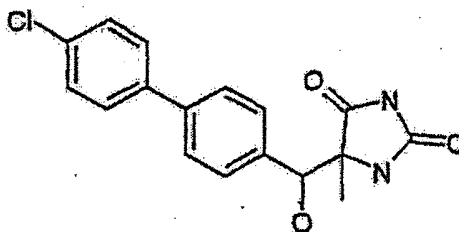
APCI-MS m/z 357,1 (MH⁺).

5-[(4'-Chlorbiphenyl-4-yl)hydroxymethyl]imidazolidin-2,4-dion



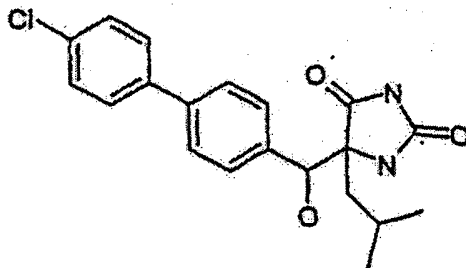
APCI-MS m/z 298,9 (MH⁺-H₂O).

5-[(4'-Chlorbiphenyl-4-yl)hydroxymethyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion



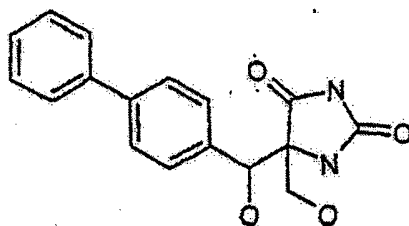
APCI-MS m/z 331 (MH⁺).

5-[(4'-Chlorbifenyl-4-yl)hydroxymethyl]-5-isobutylimidazolidin-2,4-dion



APCI-MS m/z 373,1 (MH^+).

5-[(Bifenyl-4-yl)hydroxymethyl]-5-hydroxymethylimidazolidin-2,4-dion



APCI-MS m/z 313,0 (MH^+).

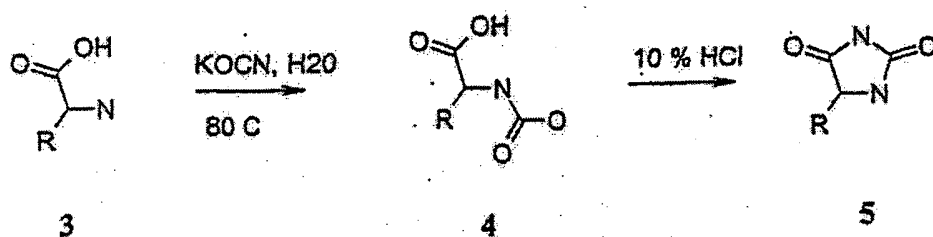
Příklad 8

Sloučeniny v tomto příkladu byly syntetizovány metodou C podle schématu 4 (které bylo uvedeno výše).

(a) Příprava hydantoinových meziproduktů (metoda A na schématu 4)

Podle níže uvedeného schématu 5 byly hydantoiny obecného vzorce (5) připraveny ve dvou stupních z aminokyselin obecného vzorce (3), přičemž uvedený postup zahrnoval izolaci vzniklých meziproduktů obecného vzorce (4).

Schéma 5 (metoda A)



V tabulce 2 je uveden seznam hydantoinových meziproduktů, které byly takto připraveny. Obecný postup jejich přípravy byl následující: Suspenze 25 milimolů aminokyseliny obecného vzorce (3) a 5,1 gramu (63 milimolů) kyanidu draselného v 75 mililitrech vody byla zahřívána přibližně 1 hodinu na teplotu $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Vzniklý čirý roztok byl ochlazen na teplotu $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a okyselen koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH přibližně 1. Vzniklá bílá sraženina, kterou byla sloučenina obecného vzorce (4), byla zahřívána 0,5 až 1 hodinu na teplotu varu a následně ochlazená na ledu. V některých případech nebylo po 1hodinovém zahřívání dosaženo úplné konverze. V těchto případech byl surový produkt znovu podroben uvedenému postupu. Uvedená pevná bílá látka byla odfiltrována, promyta vodou, usušena a analyzována ^1H NMR a LC-MS.

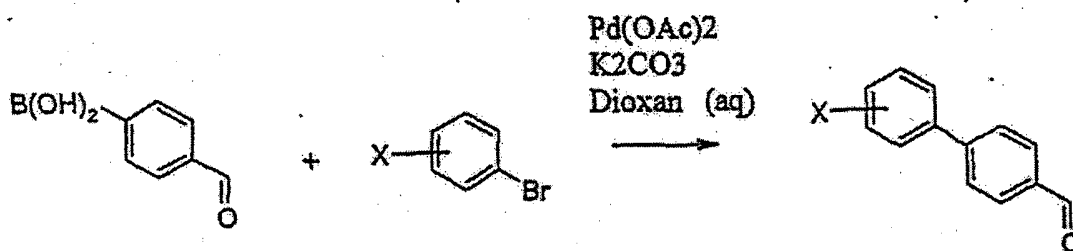
Tabulka 2 Hydantoinové meziprodukty

Název	Výtěžek (procento)	APCI-MS m/z (MH ⁺)
5-(4-chlorbenzyl)imidazolidin-2,4-dion	87	224,9
benzylester kyseliny [3-(2,5-dioxoimid- azolidin-4-yl)propyl]karbamové	50	292,0
5-isobutylimidazolidin-2,4-dion	85	157,0
5-benzylsulfanylmethylimidazolidin-2,4- dion	87	237,0
5-methylsulfanylmethylimidazolidin-2,4- dion	45	161,0
5-cyklohexylmethylimidazolidin-2,4-dion	63	197,1
5-sek butylimidazolidin-2,4-dion	52	157,0
5-fenethylimidazolidin-2,4-dion	94	205,1
5-butylimidazolidin-2,4-dion	82	157,0
5-isopropylimidazolidin-2,4-dion	49	
5-(1H5-indol-3-ylmethyl)imidazolidin-2,4- dion	94	230,0
5-(2-hydroxyethyl)imidazolidin-2,4-dion	36	

(b) Příprava aldehydových meziproduktů (metoda B na schématu 4)

Substituované benzaldehydy byly připraveny Suzukiho reakcí mezi různými, komerčně dostupnými, fenylbromidy a kyselinou 4-formylfenylboronovou, jejíž průběh je vyjádřen na schématu 6.

Schéma 6 (metoda B)



4-Pyridin-2-ylbenzaldehyd

Uvedená sloučenina byla připravena následujícím postupem: Směs 195 miligramů (1,3 milimolu) 4-formylfenylboronové kyseliny, 102,7 miligramu (0,65 milimolu) 2-brompyridinu a 1,07 gramu (7,8 milimolu) práškového uhličitanu draselného ve 12 mililitrech dioxanu a 2 mililitrech vody byla zbavena kyslíku (s použitím vakua a argonu). Ke směsi bylo přidáno 30 miligramů (0,2 molárního procenta) octanu palladnatého a reakční směs byla 2 hodiny zahřívána v argonové atmosféře na teplotu 80 °C.

Vzniklá suspenze byla ponechána zchladnout na teplotu místnosti a jejím přefiltrováním a odpařením filtrátu byl získán surový produkt. Preparativní vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC) (kolona Chromasil C18, acetonitril, voda a kyselina trifluorooctová) bylo získáno 72 miligramů (60 procent) požadovaného produktu, tj. 4-pyridin-2-ylbenzaldehydu.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,07 (1H, s); 8,73 (1H, d, $J=4,20$ Hz); 8,31 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 8,11 (1H, d, $J=8,01$ Hz);

8,03 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 7,97 (1H, m).

APCI-MS m/z : 184,2 (MH^+).

Stejným způsobem byly připraveny ostatní substituované benzaldehydy, jejichž seznam je uveden v tabulce 3.

Tabulka 3 Substituované benzaldehydy

Název	Výtěžek (procento)	APCI-MS m/z (MH^+)
4'-formylbifenyl-4-karbonitril	65	208,0
4'-formylbifenyl-3-karbonitril		208,0
4'-methoxybifenyl-4-karbaldehyd	50	213,1
3-methoxybifenyl-4-karbaldehyd	62	213,1
bifenyl-4,4'-dikarbaldehyd		211,0
4'-formylbifenyl-3-ylester kyseliny octové		239,1
4'-formylbifenyl-4-ylester kyseliny octové		239,1
N-(4'-formylbifenyl-3-yl)acetamid	75	240,1
4'-hydroxymethylbifenyl-4-karbaldehyd	55	213,1
3'-fluorbifenyl-4-karbaldehyd	70	201,1
4-pyridin-3-ylbenzaldehyd	67	184,2
3',4'-difluorbifenyl-4-karbaldehyd	72	219,1
4-pyridin-4-ylbenzaldehyd	67	184,2
N-[4-(4-formylfenyl)pyridin-2-yl]acetamid	30	241,0
4-benzo[1,3]dioxo-5-ylbenzaldehyd	20	226,1

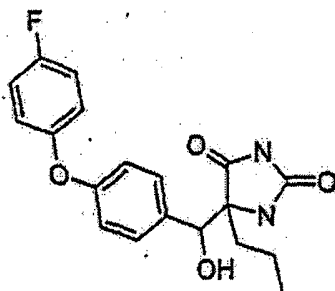
(c) Aldolová kondenzace hydantoinových a aldehydových meziproductů (metoda C na schématu 4)

Obecný postup je ilustrován na příkladu syntézy 5-{[4-(4-fluorfenoxy)fenyl]methylethyl}-5-propylimidazolidin-2,4-dionu.

5-{[4-(4-Fluorfenoxy)fenyl]methylethyl}-5-propylimidazolidin-2,4-dion

Směs 201,5 miligramu (1,0 milimol) komerčně dostupného 4-(4-fluorfenoxy)benzaldehydu, 438 miligramů (3,08 milimolu) 5-propylhydantoinu a 0,240 mililitru (1,5 milimolu) 45procentního vodného roztoku trimethylaminu byla 20 hodin zahřívána na teplotu varu ve směsi 12 mililitrů ethanolu a 3 mililitrů vody.

Odpařením rozpouštědel a preparativní vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC) (kolona Chromasil C18, acetonitril, voda a kyselina trifluoroctová) bylo získáno 11 miligramů (0,03 milimolu, 3 procenta) 5-{[4-(4-fluorfenoxy)fenyl]methylethyl}-5-propylimidazolidin-2,4-dionu ve formě pevné bílé látky a ve formě čistého racemátu.

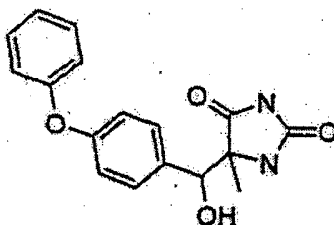


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,71 (1H, s); 7,99 (1H, s); 7,70 (2H, dd, $J=4,38, 5,37$ Hz); 7,75 (2H, d, $J=8,44$ Hz); 7,35 (2H, d, $J=8,03$ Hz); 7,27 (2H, dd, $J=4,59, 8,60$ Hz); 5,89 (1H, d, $J=4,42$ Hz); 4,66 (1H, d, $J=4,34$ Hz); 1,96 (1H, dd, $J=12,89, 4,36$ Hz); 1,71 (1H, dd; $J=12,95, 4,77$ Hz); 1,32 (1H, m); 1,10 (1H, m); 0,89 (3H, t, $J=7,49$ Hz).

APCI-MS m/z : 343,1 (MH^+-OH).

Stejným způsobem byly připraveny i následující sloučeniny:

5-[4-Fenoxifyfenyl]hydroxymethyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion

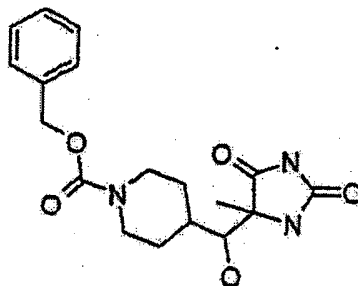


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,12 (1H, bs); 8,06 (1H, s); 7,38 (2H, dd, $J=3,94, 7,60$ Hz); 7,28 (2H, d, $J=8,62$ Hz); 7,13 (1H, t, $J=7,43$ Hz); 6,96 (2H, d, $J=8,75$ Hz); 6,91 (2H, d, $J=8,61$ Hz); 5,89 (1H, d, $J=4,33$ Hz); 4,62 (1H, d, $J=4,48$ Hz); 1,41 (3H, s).

APCI-MS m/z : 313,0 (MH^+).

Benzylester kyseliny 4-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]piperidin-1-karboxylové

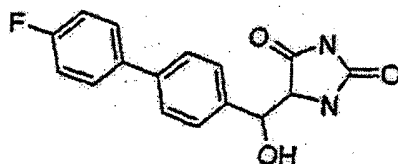
Tato sloučenina byla připravena z komerčně dostupných výchozích sloučenin.



APCI-MS m/z : 362,1 (MH^+).

5-[(4'-Fluorbifenylyl)hydroxymethyl]imidazolidin-2,4-dion

Tato sloučenina byla připravena z komerčně dostupných výchozích sloučenin.

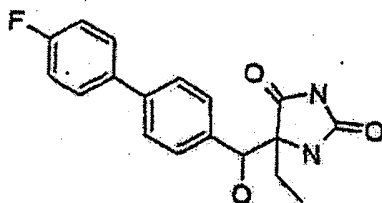


^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10,32 (1H, s); 8,09 (1H, s); 7,71 (2H, dd, $J=4,47, 5,60$ Hz); 7,60 (2H, d, $J=8,27$ Hz); 7,38 (2H, d, $J=8,33$ Hz); 7,28 (2H, dd, $J=5,05, 8,68$ Hz); 5,88 (1H, d, $J=3,90$ Hz); 4,97 (1H, t, $J=3,29$ Hz); 4,39 (1H, d, $J=2,64$ Hz).

APCI-MS m/z : 302,3 (MH^+).

5-Ethyl-5-[(4'-fluorbifenyl-4-yl)hydroxymethyl]imidazolidin-2,4-dion

Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 4'-fluorbifenyl-4-karbaldehydu a 5-ethylimidazolidin-2,4-dionu.

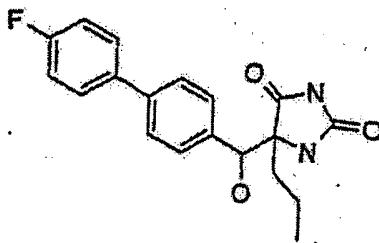


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,18 (1H, s); 7,96 (1H, s); 7,69 (2H, dd, $J=8,7, 5,53$ Hz); 7,57 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 7,35 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 7,26 (2H, t, $J=8,87$ Hz); 5,87 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 4,66 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 1,98 (1H, m); 1,75 (1H, m); 0,78 (3H, t, $J=7,34$ Hz).

APCI-MS m/z : 329,1 (MH^+).

5-[(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)hydroxymethyl]-5-propylimidazolidin-2,4-dion

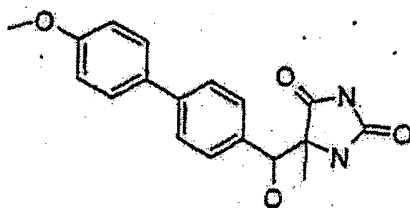
Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 4'-fluorbiphenyl-4-karbaldehydu a 5-propylimidazolidin-2,4-dionu.



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,16 (1H, s); 7,98 (1H, s); 7,69 (2H, dd, $J=8,68$, 5,44 Hz); 7,56 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 7,34 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 7,26 (2H, t, $J=8,77$ Hz); 5,87 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 4,64 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 1,94 (1H, m); 1,70 (1H, m); 1,31 (1H, m); 1,10 (1H, m); 0,88 (3H, t, $J=7,34$ Hz).
APCI-MS m/z : 343,1 (MH^+).

5-[Hydroxy-(4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion

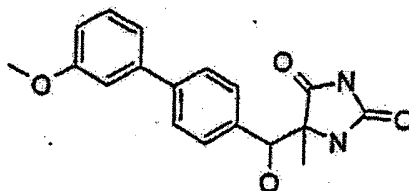
Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 4'-methoxybiphenyl-4-karbaldehydu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,16 (1H, s); 8,08 (1H, s); 7,59 (2H, d, $J=8,77$ Hz); 7,52 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 7,31 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 6,99 (2H, d, $J=8,58$ Hz); 5,87 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 4,63 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 3,77 (3H, t); 1,42 (3H, s).
APCI-MS m/z : 327,1 (MH^+).

5-[Hydroxy-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion

Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 3-methoxybiphenyl-4-karbaldehydu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.

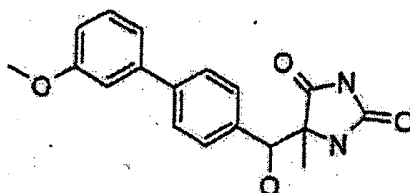


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,18 (1H, s); 8,08 (1H, s); 7,59 (2H, d, $J=8,01$ Hz); 7,35 (3H, m); 7,21 (1H, d, $J=7,63$ Hz); 7,17 (1H, s); 6,91 (1H, dd, $J=8,11, 2,19$ Hz); 5,91 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 4,65 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 3,81 (3H, t); 1,43 (3H, s).

APCI-MS m/z : 327,1 (MH^+).

4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]-biphenyl-4-karbonitril

Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 4'-formylbiphenyl-4-karbonitrilu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.

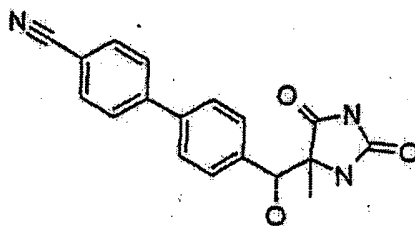


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,18 (1H, s); 8,08 (1H, s); 7,59 (2H, d, $J=8,01$ Hz); 7,35 (3H, m); 7,21 (1H, d, $J=7,63$ Hz); 7,17 (1H, s); 6,91 (1H, dd, $J=8,11, 2,19$ Hz); 5,91 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 4,65 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 3,81 (3H, t); 1,43 (3H, s).

APCI-MS m/z : 327,1 (MH^+).

4' - [Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]-bifenyl-3-karbonitril

Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 4'-formylbifenyl-3-karbonitrilu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.

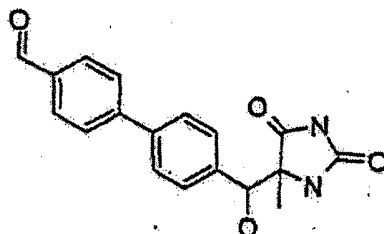


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,18 (1H, s); 8,11 (1H, s); 7,89 (4H, m); 7,69 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 7,40 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 5,97 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 4,67 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 3,81 (3H, t); 1,43 (3H, s).

APCI-MS m/z : 322,1 (MH^+).

4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]-
bifenyl-4-karbaldehyd

Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací
bifenyl-4,4'-dikarbaldehydu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.

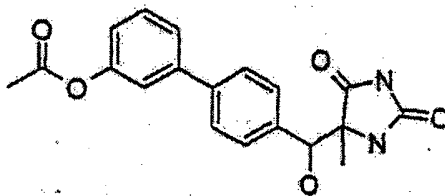


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,19 (1H, s); 10,03 (1H, s); 8,12 (1H, s); 7,97 (2H, d, $J=8,40$ Hz); 7,91 (2H, d, $J=8,40$ Hz); 7,71 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 7,40 (2H, d, $J=8,40$ Hz); 5,97 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 4,67 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 3,81 (3H, t); 1,43 (3H, s).

APCI-MS m/z : 325,1 (MH^+).

4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]-
bifenyl-3-ylester kyseliny octové

Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací
4'-formylbifenyl-3-ylesteru kyseliny octové a 5-methylimidazo-
lidin-2,4-dionu.



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,18 (1H, s); 8,16 (1H, s); 8,11 (1H, s); 7,92 (1H, dd, $J=7,72, 1,24$ Hz); 7,66 (2H, d,

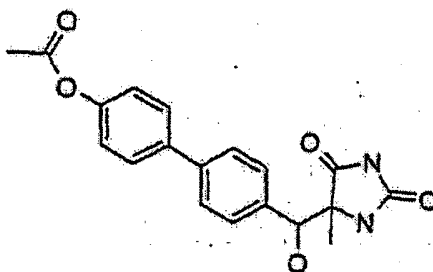
12.01.04

$J=8,40$ Hz); 7,60 (1H, t, $J=7,73$ Hz); 7,38 (2H, d, $J=8,40$ Hz); 5,94 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 4,67 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 2,63 (3H, s); 1,42 (3H, s).

APCI-MS m/z : 321,1 (MH^+-H_2O).

4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]-bifenyl-4-ylester kyseliny octové

Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 4'-formylbifenyl-4-ylesteru kyseliny octové a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.

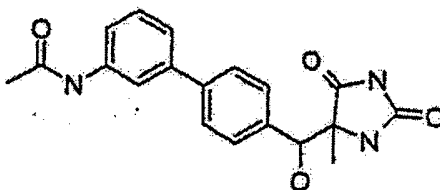


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,19 (1H, s); 8,11 (1H, s); 8,01 (2H, d, $J=8,39$ Hz); 7,82 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 7,68 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 7,39 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 5,96 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 4,67 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 2,59 (3H, t); 1,43 (3H, s).

APCI-MS m/z : 321,1 (MH^+-H_2O).

N-{4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]biphenyl-3-yl}acetamid

Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací N-(4'-formylbiphenyl-3-yl)acetamidu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.

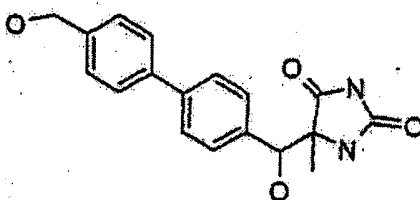


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,17 (1H, s); 9,98 (1H, s); 8,08 (1H, s); 7,87 (1H, s); 7,50 (3H, m); 7,32 (4H, m); 5,91 (1H, d, $J=4,56$ Hz); 4,64 (1H, d, $J=4,28$ Hz); 2,05 (3H, s); 1,42 (3H, s).

APCI-MS m/z : 354,1 (MH^+).

5-[Hydroxy-(4-hydroxymethylbiphenyl-4-yl)methyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion

Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 4'-hydroxymethylbiphenyl-4-karbaldehydu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.



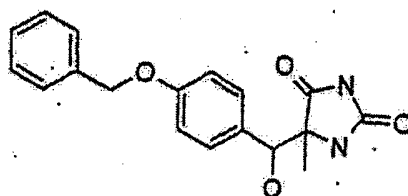
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,17 (1H, s); 8,09 (1H, s); 7,61 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 7,57 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 7,38 (2H, d,

$J=8,20$ Hz); 7,34 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 5,90 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 5,19 (1H, t, $J=5,72$ Hz); 4,65 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 4,52 (2H, d, $J=5,72$ Hz); 1,43 (3H, s).

APCI-MS m/z : 327,1 (MH^+).

5-[(4-Benzyloxyfenyl)hydroxymethyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion

Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 4-benzyloxybenzaldehydu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.

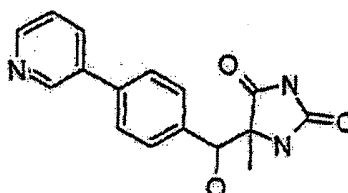


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,10 (1H, s); 8,01 (1H, s); 7,46-7,27 (5H, m); 7,18 (2H, d, $J=8,58$ Hz); 6,89 (2H, d, $J=8,58$ Hz); 5,75 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 5,04 (2H, s); 4,55 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 1,43 (3H, s).

APCI-MS m/z : 309,1 (MH^+-H_2O).

5-[Hydroxy-(4-pyridin-3-ylfenyl)methyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion

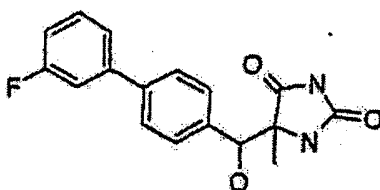
Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 4-pyridin-3-ylbenzaldehydu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.



APCI-MS m/z : 298,1 (MH^+).

5-[(3'-Fluorbifenyl-4-yl)hydroxymethyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion

Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 3'-fluorbifenyl-4-karbaldehydu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.

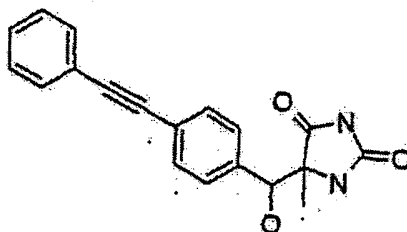


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,17 (1H, s); 8,10 (1H, s); 7,63 (1H, d, $J=8,20$ Hz); 7,49 (3H, m); 7,36 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 7,17 (1H, m); 5,93 (1H, d, $J=4,20$ Hz); 4,66 (1H, d, $J=3,81$ Hz); 1,42 (3H, s).

APCI-MS m/z : 315 (MH^+).

5-[Hydroxy-(4-fenylethenylfenyl)methyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion

Výchozí aldehyd byl syntetizován postupem popsáným v publikaci Thorand S. a spolupracovníci *J. Org. Chem.*, 1998, 63(23), 8551.

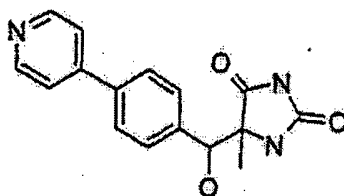


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,18 (1H, s); 8,08 (1H, s); 7,53 (2H, m); 7,45 (2H, d, $J=8,40$ Hz); 7,41 (3H, m); 7,30 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 5,99 (1H, d, $J=4,58$ Hz); 4,64 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 1,41 (3H, s).

APCI-MS m/z : 321,1 (MH^+).

5-[Hydroxy-(4-pyridin-4-ylfenyl)methyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion

Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 4-pyridin-4-ylbenzaldehydu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.



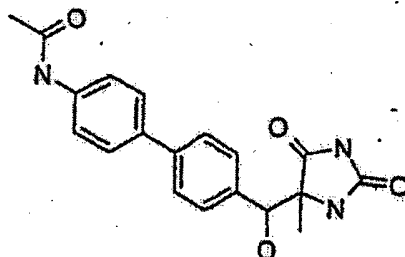
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,19 (1H, s); 8,61 (2H, m); 8,12 (1H, s); 7,74 (2H, d, $J=8,39$ Hz); 7,70 (2H, m); 7,41 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 5,99 (1H, s); 4,67 (1H, s); 1,42 (3H, s).

APCI-MS m/z : 298,1 (MH^+).

12.01.04

N-{4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]biphenyl-4-yl}acetamid

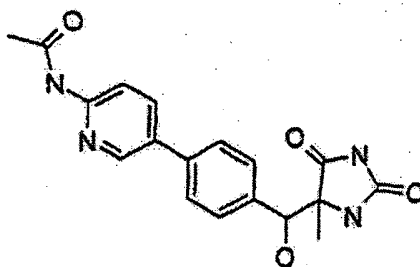
Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací N-(4'-formylbiphenyl-4-yl)acetamidu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.



ACPI-MS m/z: 354,1 (MH⁺).

N-(5-{4-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]phenyl}pyridin-2-yl)acetamid

Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací N-[4-(4-formylphenyl)pyridin-2-yl]acetamidu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.

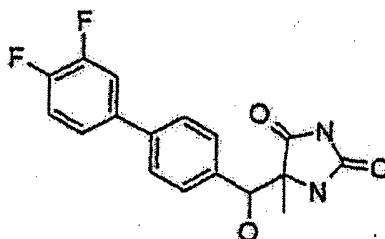


ACPI-MS m/z: 355,1 (MH⁺).

12.01.04

5-[(3',4'-Difluorbifenyl-4-yl)hydroxymethyl]-5-methyl-imidazolidin-2,4-dion

Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 3',4'-difluorbifenyl-4-karbaldehydu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.

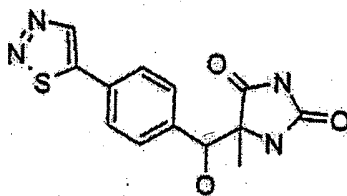


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,16 (1H, s); 8,10 (1H, s); 7,75 (1H, m); 7,61 (2H, d, $J=8,27$ Hz); 7,50 (2H, m); 7,35 (2H, d, $J=8,27$ Hz); 5,93 (1H, d, $J=3,99$ Hz); 4,66 (1H, d, $J=3,98$ Hz); 1,41 (3H, s).

APCI-MS m/z : 333 (MH^+).

5-[Hydroxy-(4-[1,2,3]thiadiazol-5-yl)phenyl)methyl]-5-methyl-imidazolidin-2,4-dion

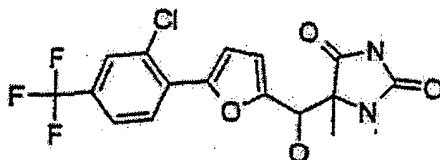
Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 4-[1,2,3]thiadiazol-5-ylbenzaldehydu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.



APCI-MS m/z : 305 (MH^+).

5-{[5-(2-Chlor-4-trifluormethylfenyl)furan-2-yl]hydroxymethyl}-5-methylimidazolidin-2,4-dion

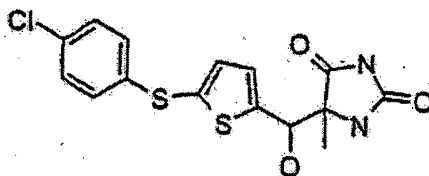
Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 5-(3-chlor-4-trifluormethylfenyl)furan-2-karbaldehydu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.



APCI-MS m/z : 389 (MH^+).

5-{[5-(4-Chlorfenylsulfanyl)thiofen-2-yl]hydroxymethyl}-5-methylimidazolidin-2,4-dion

Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 5-(4-chlorfenylsulfanyl)thiofen-2-karbaldehydu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.

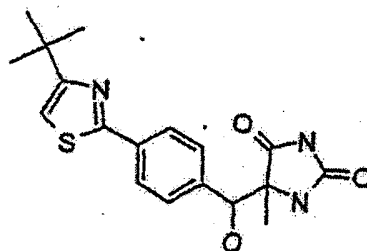


APCI-MS m/z : 350,9 (MH^+).

12.01.04

5-{[4-(4-terc. Butylthiazol-2-yl)fenyl]hydroxymethyl}-5-methylimidazolidin-2,4-dion

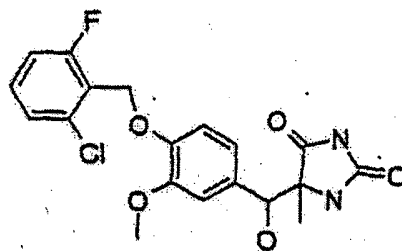
Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 4-(4-terc. butylthiazol-2-yl)benzaldehydu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.



APCI-MS m/z: 360 (MH⁺).

5-{[4-(2-Chlor-6-fluorbenzyloxy)-3-methoxyfenyl]hydroxymethyl}-5-methylimidazolidin-2,4-dion

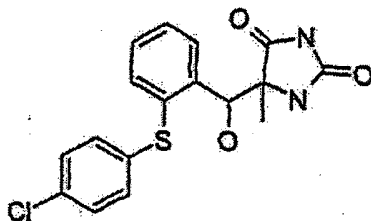
Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 4-(2-chlor-6-fluorbenzyloxy)-3-methoxybenzaldehydu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.



APCI-MS m/z: 391 (MH⁺-H₂O).

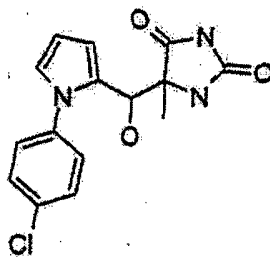
5-{[2-(4-Chlorfenylsulfanyl)fenyl]hydroxymethyl}-5-methylimidazolidin-2,4-dion

Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 2-(4-chlorfenylsulfanyl)benzaldehydu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.



5-{[1-(4-Chlorfenyl-1H-pyrrol-2-yl)]hydroxymethyl}-5-methylimidazolidin-2,4-dion

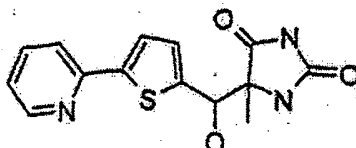
Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 1-(4-chlorfenyl)-1H-pyrrol-2-karbaldehydu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.



APCI-MS m/z: 302,1 (MH⁺-H₂O).

5-[Hydroxy-(2-pyridin-2-ylthiofen-2-yl)methyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion

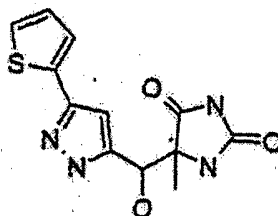
Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 5-pyridin-2-ylthiofen-2-karbaldehydu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.



APCI-MS m/z: 304 (MH⁺).

5-[Hydroxy-(5-thiofen-2H-pyrazol-3-yl)methyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion

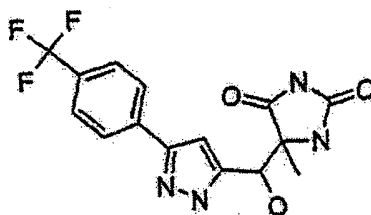
Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 5-thiofen-2-yl-2H-pyrazol-3-karbaldehydu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.



APCI-MS m/z: 293,1 (MH⁺).

5-{Hydroxy-[5-(4-trifluormethylfenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion

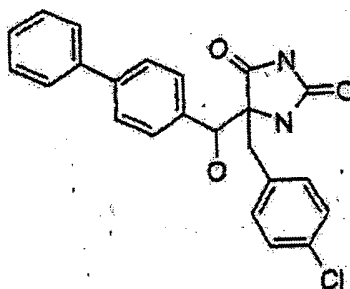
Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 5-(4-trifluormethylfenyl)-2H-pyrazol-3-karbaldehydu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.



APCI-MS m/z : 355 (MH^+).

5-(Bifenyl-4-ylhydroxymethyl)-5-(4-chlorbenzyl)imidazolidin-2,4-dion

Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací bifeny-4-karbaldehydu a 5-(4-chlorbenzyl)imidazolidin-2,4-dionu.

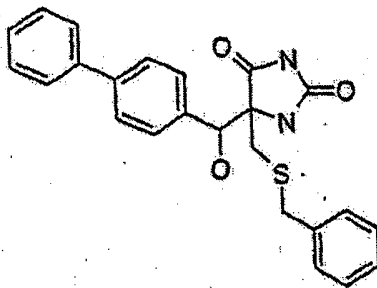


^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,89 (1H, s); 8,29 (1H, s); 7,65 (2H, d, $J=7,73$ Hz); 7,59 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 7,43 (2H, m); 7,39 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 7,32 (3H, m); 7,20 (2H, d,

$J=8,39$ Hz); $6,13$ (1H, d, $J=4,01$ Hz); $4,85$ (1H, d, $J=4,01$ Hz); $3,28$ (1H, d, $J=13,35$ Hz); $3,04$ (1H, d, $J=13,35$ Hz).
APCI-MS m/z : $407,2$ (MH^+).

5-Benzylsulfanylmethyl-5-(bifenyl-4-ylhydroxymethyl)imidazolidin-2,4-dion

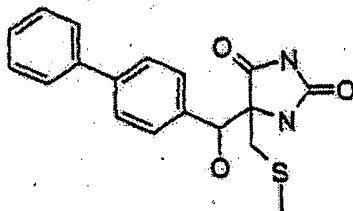
Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací bifenyl-4-karbaldehydu a 5-benzylsulfanylmethylimidazolidin-2,4-dionu.



APCI-MS m/z : $419,2$ (MH^+).

5-(Bifenyl-4-ylhydroxymethyl)-5-methylsulfanylmethylimidazolidin-2,4-dion

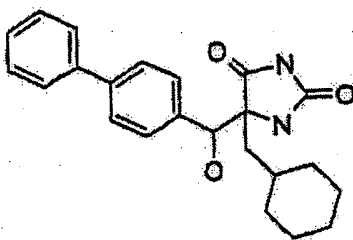
Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací bifenyl-4-karbaldehydu a 5-methylsulfanylmethylimidazolidin-2,4-dionu.



APCI-MS m/z : $343,1$ (MH^+).

5-(Bifenyl-4-ylhydroxymethyl)-5-cyklohexylmethylimidazolidin-2,4-dion

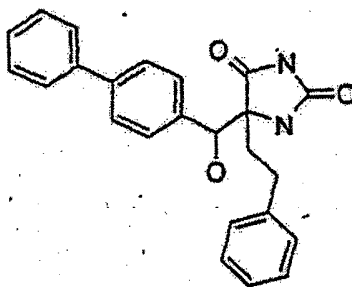
Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací bifenyl-4-karbaldehydu a 5-cyklohexylmethylimidazolidin-2,4-dionu.



APCI-MS m/z : 379,3 (MH^+).

5-(Bifenyl-4-ylhydroxymethyl)-5-fenylethylmethylimidazolidin-2,4-dion

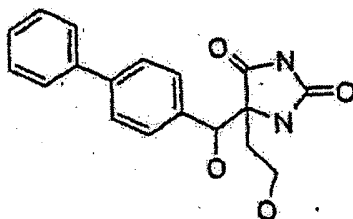
Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací bifenyl-4-karbaldehydu a 5-fenylethylmethylimidazolidin-2,4-dionu.



APCI-MS m/z : 387,3 (MH^+).

5-(Bifenyl-4-ylhydroxymethyl)-5-(2-hydroxyethyl)imidazolidin-2,4-dion

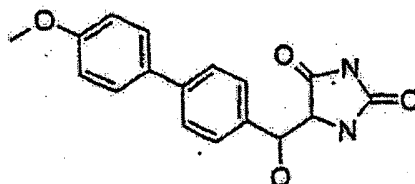
Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací bifenyl-4-karbaldehydu a 5-(2-hydroxyethyl)imidazolidin-2,4-dionu.



APCI-MS m/z : 309,2 ($MH^+ - H_2O$).

5-[Hydroxy-(4'-methoxybifenyl-4-yl)methyl]imidazolidin-2,4-dion

Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 4'-methoxybifenyl-4-karbaldehydu a imidazolidin-2,4-dionu.

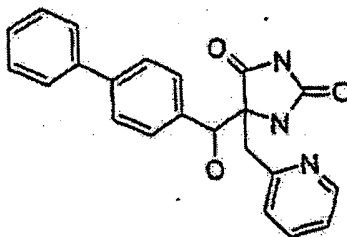


^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10,30 (1H, s); 8,06 (1H, s); 7,60 (2H, d, $J=8,77$ Hz); 7,54 (2H, d, $J=8,39$ Hz); 7,33 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 7,00 (2H, d, $J=8,77$ Hz); 5,83 (1H, d, $J=3,81$ Hz); 4,94 (1H, t, $J=3,34$ Hz); 4,33 (1H, d, $J=2,67$ Hz); 3,77 (3H, s).

APCI-MS m/z : 295 ($MH^+ - H_2O$).

5-(Bifenyl-4-ylhydroxymethyl)-5-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-2,4-dion

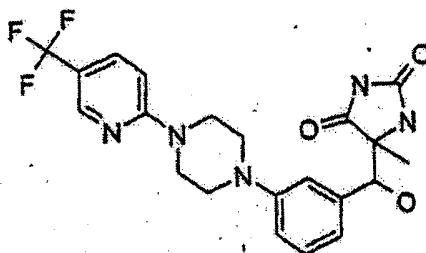
Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací bifenyl-4-karbaldehydu a 5-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-2,4-dionu.



APCI-MS m/z: 374,2 (MH⁺).

5-(Hydroxy-{3-[4-(5-trifluormethylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]fenyl}methyl)-5-methylimidazolidin-2,4-dion

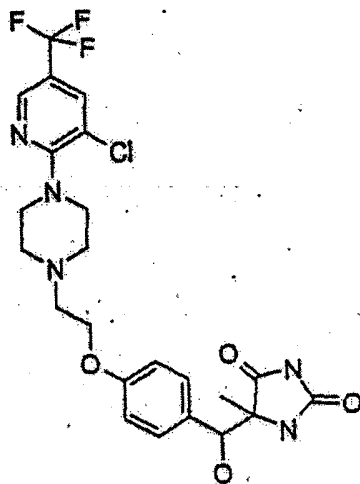
Tato sloučenina byla připravena aldolovou kondenzací 4-[4-(5-trifluormethylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]benzaldehydu a 5-methylimidazolidin-2,4-dionu.



APCI-MS m/z: 450,2 (MH⁺).

5-[(4-{2-[4-(3-Chlor-5-trifluormethylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]ethoxy}fenyl)hydroxymethyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion

Tato sloučenina byla připravena z komerčně dostupných výchozích sloučenin.



APCI-MS m/z : 528,3 (MH^+).

Příklad 9

Sloučeniny podle tohoto příkladu byly připraveny metodou D (Suzukiho reakcí) podle výše uvedeného schématu 4, a to z komerčně dostupných arylboronových kyselin a 5-[hydroxy-(4-jodfenyl)methyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dionu nebo 5-[hydroxy-(4-jodfenyl)methyl]imidazolidin-2,4-dionu, jejichž příprava je popsána níže.

5-[Hydroxy-(4-jodfenyl)methyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion

9,280 gramu (40,0 milimolů) 4-jodbenzaldehydu, 4,564 gramu (40,0 milimolu) 5-methylhydantoinu a 6,40 mililitru (40,0 milimolů) 45procentního vodného trimethylaminu bylo 20 hodin

zahříváno v dusíkové atmosféře ve směsi 60 mililitrů ethanolu a 40 mililitrů vody na teplotu varu. Došlo ke vzniku bílé sraženiny. Po ochlazení reakční směsi na teplotu místnosti, ke kterému došlo během přibližně 15 minut, byla sraženina izolována filtrací a postupně promyta 50 mililitry 50procentního ethanolu, 50 mililitry vody a 50 mililitry diethyletheru. Vysušením odsáváním bylo získáno 7,968 gramu (23,0 molů, 57,5 procenta) 5-[hydroxy-(4-jodfenyl)methyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dionu ve formě pevné bílé látky, kterou byl čistý racemát.

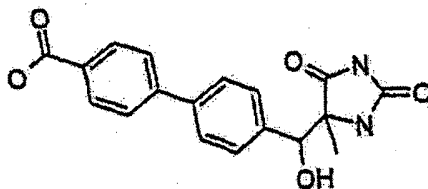
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,19 (1H, s); 8,08 (1H, s); 7,64 (2H, d, $J=8,55$ Hz); 7,07 (2H, d, $J=8,43$ Hz); 5,98 (1H, d, $J=4,49$ Hz); 4,57 (1H, d, $J=4,32$ Hz); 1,40 (3H, s).
APCI-MS m/z : 346,9 (MH^+).

5-[Hydroxy-(4-jodfenyl)methyl]imidazolidin-2,4-dion

Uvedená sloučenina byla připravena stejným postupem jako 5-[hydroxy-(4-jodfenyl)methyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion, jehož příprava byla popsána výše.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,32 (1H, s); 8,06 (1H, s); 7,66 (2H, d, $J=8,14$ Hz); 7,10 (2H, d, $J=8,27$ Hz); 5,91 (1H, d, $J=3,90$ Hz); 4,87 (1H, t, $J=2,70$ Hz); 4,34 (1H, d, $J=2,48$ Hz).
APCI-MS m/z : 333,1 (MH^+).

Kyselina 4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-methyl]bifenyl-4-karboxylová



Míchaná směs 214 miligramů (1,3 milimolu) kyseliny 4-karboxyfenylboronové, 347 miligramů (1,0 milimolu) 5-[hydroxy-(4-jodfenyl)methyl]imidazolidin-2,4-dionu a 318 miligramů (3,8 milimolu) hydrogenuhličitanu sodného ve směsi 5 mililitrů acetonu a 5 mililitrů vody byla zbavena kyslíku (trojím opakováním cyklu evakuace/naplnění reakční nádoby dusíkem). K takto odkysličené směsi bylo přidáno 20 miligramů octanu palladnatého, proces odkysličení reakční směsi byl zopakován a poté byla reakční směs míchána 90 minut v dusíkové atmosféře při teplotě 50 °C.

Vyloučená pevná látka byla ponechána usadit. Supernatant byl rozdělen mezi 20 mililitrů vody, 15 mililitrů ethylacetátu a 15 mililitrů diethyletheru. Vodná fáze byla okyslena 10 mililitry 1molární kyseliny chlorovodíkové a následně dvakrát extrahována 15 mililitry ethylacetátu a 15 mililitry diethyletheru. Odpařením organické fáze bylo získáno 340 miligramů surového produktu, který byl suspendován ve směsi 6 mililitrů dioxanu a 6 mililitrů vody obsahující 100 mikrolitrů kyseliny trifluoroctové a vzniklá suspenze byla následně přefiltrována. Preparativní vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC) (kolona, acetonitril/voda/kyselina trifluor-

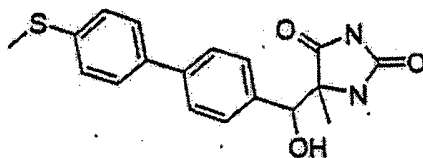
octová) bylo získáno 114 miligramů (0,33 milimolu, 33,5 procenta) požadovaného produktu, tj. kyseliny 4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]bifenyl-4-karboxylové, ve formě pevné bílé látky.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,20 (1H, s); 8,13 (1H, s); 8,00 (2H, d, $J=8,33$ Hz); 7,79 (2H, d, $J=8,49$ Hz); 7,67 (2H, d, $J=8,39$ Hz); 7,40 (2H, d, $J=8,48$ Hz); 5,97 (1H, bs); 4,68 (1H, s); 1,44 (3H, s).

APCI-MS m/z : 341 (MH^+).

Následující sloučeniny byly připraveny stejným postupem jako kyselina 4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]bifenyl-4-karboxylová, jejíž příprava byla popsána výše.

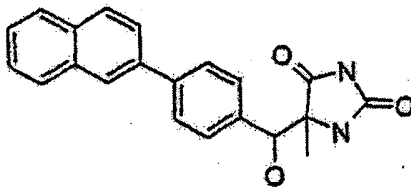
5-[Hydroxy-(4'-methylsulfanylbifenyl-4-yl)methyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion



^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,18 (1H, s); 8,10 (1H, s); 7,62 (2H, d, $J=8,61$ Hz); 7,57 (2H, d, $J=8,42$ Hz); 7,35 (2H, d, $J=5,73$ Hz); 7,32 (2H, d, $J=6,30$ Hz); 5,91 (1H, d, $J=4,32$ Hz); 4,65 (1H, d, $J=4,31$ Hz); 2,50 (3H, s); 1,43 (3H, s).

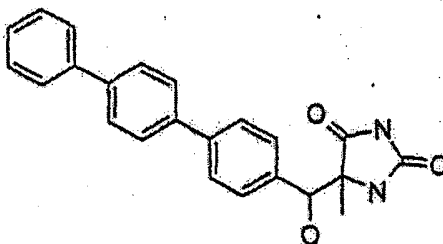
APCI-MS m/z : 343,0 (MH^+).

5- [Hydroxy- (4-naftalen-2-ylfenyl) methyl] -5-methylimidazolidin-2,4-dion



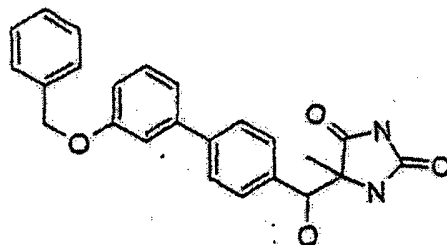
APCI-MS m/z: 347,1 (MH⁺).

5- [Hydroxy- (1,1':4,1''-terphenyl-4''-yl) methyl] -5-methylimidazolidin-2,4-dion



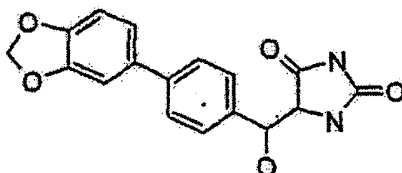
APCI-MS m/z: 373,1 (MH⁺).

5- [(3'-Benzyloxybifenyl-4-yl)hydroxymethyl] -5-methylimidazolidin-2,4-dion



APCI-MS m/z: 403,1 (MH⁺).

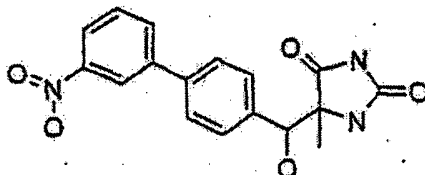
5-[(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ylphenyl)hydroxymethyl]imidazolidin-2,4-dione



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,31 (1H, s); 8,04 (1H, s); 7,53 (2H, d, $J=8,39$ Hz); 7,33 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 7,24 (1H, s); 7,14 (1H, d, $J=8,11$ Hz); 6,97 (1H, d, $J=8,01$ Hz); 6,03 (2H, d, $J=6,87$ Hz); 5,84 (1H, d, $J=3,62$ Hz); 4,92 (1H, s); 4,35 (1H, s).

APCI-MS m/z : 309 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

5-[Hydroxy-(3'-nitrobiphenyl-4-yl)methyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dione

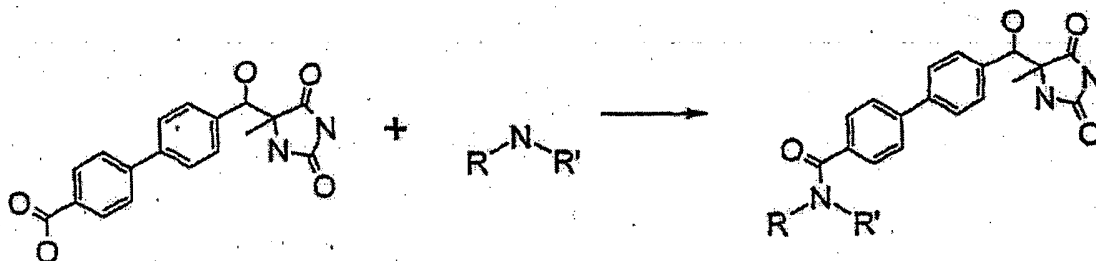


^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,18 (1H, s); 8,41 (1H, t, $J=8,41$ Hz); 8,20 (1H, m); 8,15 (1H, m); 8,12 (1H, s); 7,73 (3H, m); 7,41 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 5,97 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 4,68 (1H, d, $J=4,58$ Hz); 1,43 (3H, s).

APCI-MS m/z : 342,1 (MH^+).

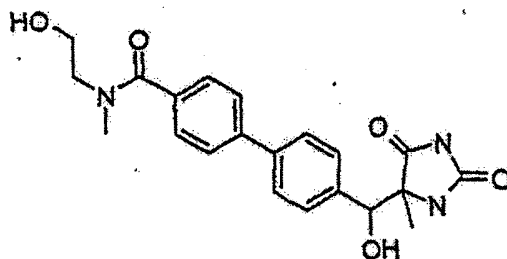
Příklad 10

Sloučeniny v tomto příkladu byly připraveny metodou E (syntézou amidů) podle výše uvedeného schématu 4. Uvedené sloučeniny byly připraveny níže popsaným obecným postupem. Všechny aminy použité při uvedené reakci jsou komerčně dostupné.



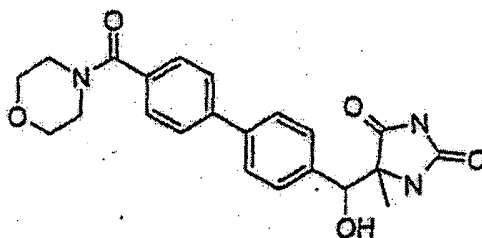
K 50 mikrolitrům 0,3molárního roztoku kyseliny 4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]-biphenyl-4-karboxylové v 1-methyl-2-pyrrolidinonu bylo přidáno 45 mikrolitrů 0,5molárního roztoku (1,3 ekvivalentu) hydrochloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu v 1-methyl-2-pyrrolidinonu, 51 mikrolitrů 0,5molárního roztoku (1,7 ekvivalentu) 1-hydroxybenzotriazolu v 1-methyl-2-pyrrolidinonu, 20 mikrolitrů 1molárního roztoku (1 ekvivalent) N,N-diisopropylethylaminu v 1-methyl-2-pyrrolidinonu. Reakční směs byla ponechána míchat přes noc při teplotě místnosti. Přečištění surového produktu bylo provedeno preparativní vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC) s použitím stacionární fáze C-18.

(2-Hydroxyethyl)methylamid kyseliny 4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]bifenyl-4-karboxylové



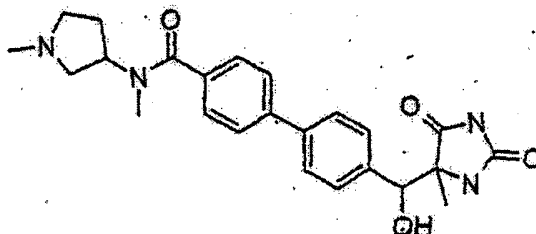
APCI-MS m/z: 398,1 (MH⁺).

5-{Hydroxy-[4'-(morfolin-4-karbonyl)bifenyl-4-yl)methyl}-5-methylimidazolidin-2,4-dion



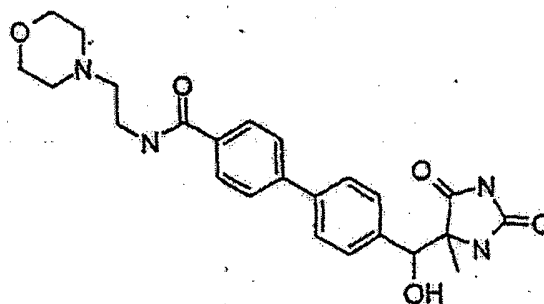
APCI-MS m/z: 410,1 (MH⁺).

Methyl-(1-methylpyrrolidin-3-yl)amid kyseliny 4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]bifenyl-4-karboxylové



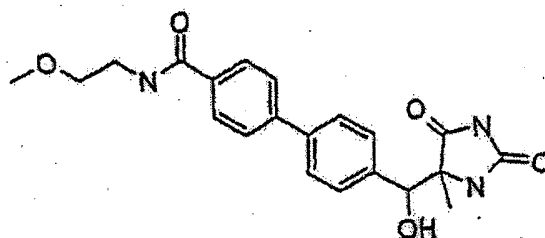
APCI-MS m/z : 437,1 (MH^+).

(2-Morfolin-4-ylethyl)amid kyseliny 4'-{hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl}bifenyl-4-karboxylové



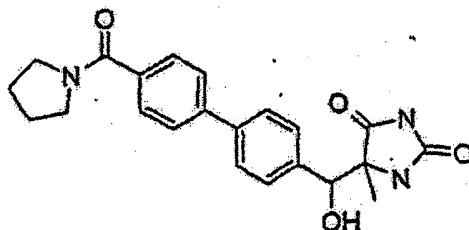
APCI-MS m/z : 453,1 (MH^+).

(2-Methoxyethyl)amid kyseliny 4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]bifenyl-4-karboxylové



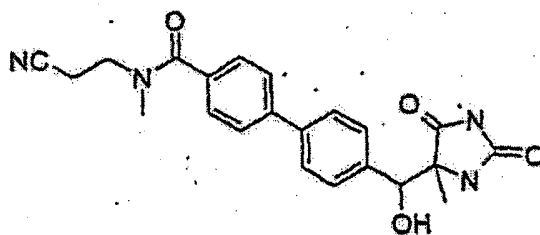
APCI-MS m/z : 398,1 (MH^+).

5-{Hydroxy-[4'-(pyrrolidin-1-karbonyl)bifenyl-4-yl]methyl}-5-methylimidazolidin-2,4-dion



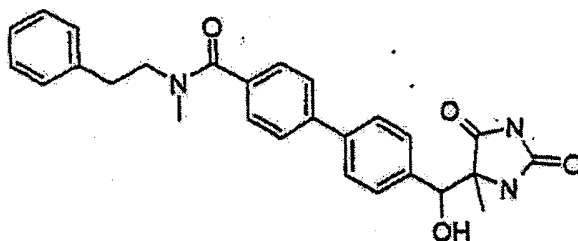
APCI-MS m/z: 394,1 (MH⁺).

(2-Kyanoethyl)methylamid kyseliny 4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]bifenyl-4-karboxylové



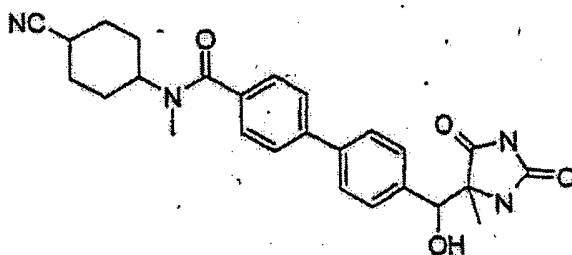
APCI-MS m/z: 407,1 (MH⁺).

Methylfenethylamid kyseliny 4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]bifenyl-4-karboxylové



APCI-MS m/z: 458,1 (MH⁺).

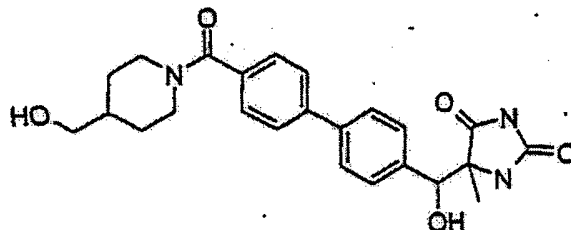
(4-Kyanocyklohexyl)methylamid kyseliny 4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]bifenyl-4-karboxylové



APCI-MS m/z: 461,1 (MH⁺).

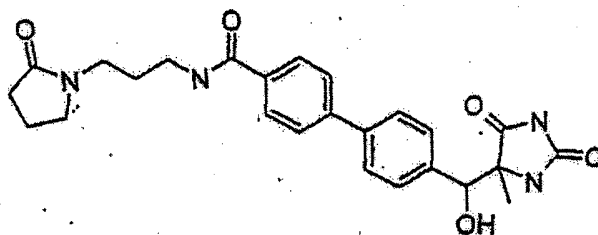
12.01.04

5-{Hydroxy-[4'-(4-hydroxymethylpiperidin-1-karbonyl)bifenyl-4-yl)methyl}-5-methylimidazolidin-2,4-dion



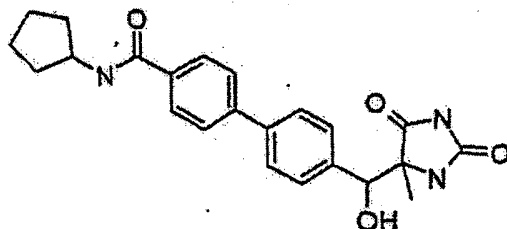
APCI-MS m/z: 438,1 (MH⁺).

[3-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)propyl]amid kyseliny 4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]bifenyl-4-karboxylové



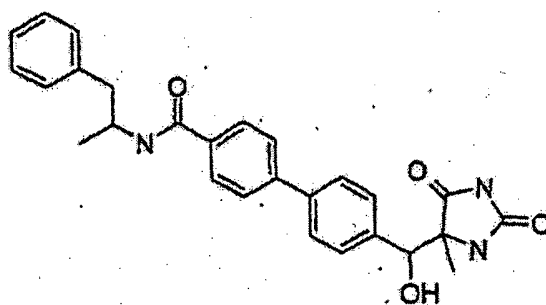
APCI-MS m/z: 465,1 (MH⁺).

Cyklopentylamid kyseliny 4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimid-
azolidin-4-yl)methyl]bifenyl-4-karboxylové



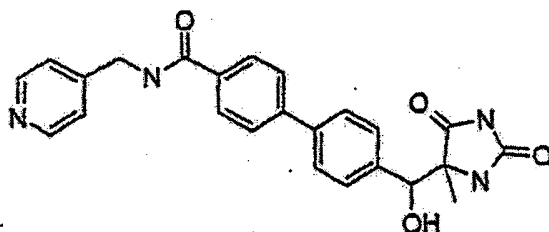
APCI-MS m/z: 408,1 (MH⁺).

(1-Fenylethyl)amid kyseliny 4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-
imidazolidin-4-yl)methyl]bifenyl-4-karboxylové



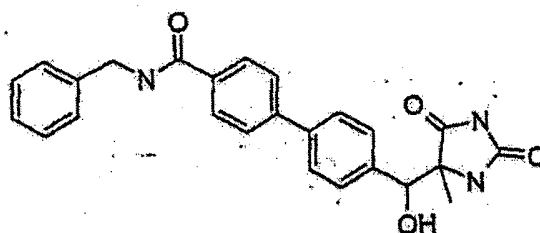
APCI-MS m/z: 444,1 (MH⁺).

(Pyridin-4-ylmethyl)amid kyseliny 4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]bifenyl-4-karboxylové



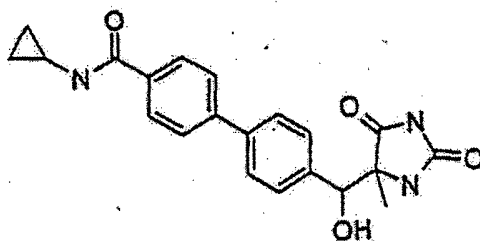
APCI-MS m/z: 431,1 (MH^+).

Benzylamid kyseliny 4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]bifenyl-4-karboxylové



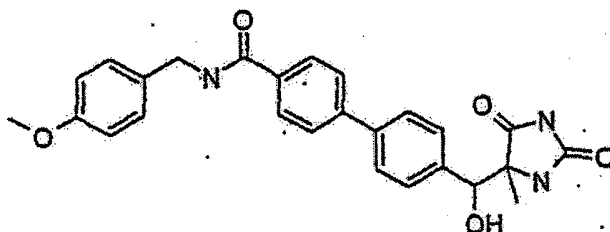
APCI-MS m/z: 430,1 (MH^+).

Cyklopropylamid kyseliny 4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]bifenyl-4-karboxylové



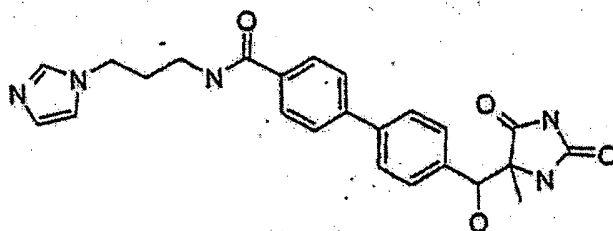
APCI-MS m/z: 380,1 (MH^+).

Methoxybenzylamid kyseliny 4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]bifenyl-4-karboxylové



APCI-MS m/z: 460,1 (MH^+).

(3-Imidazol-1-ylpropyl)amid kyseliny 4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]bifenyl-4-karboxylové

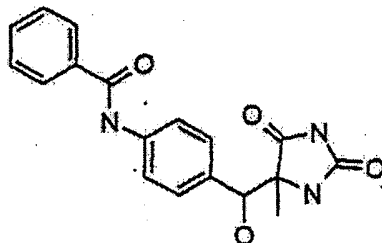


APCI-MS m/z: 448,1 (MH^+).

N-{4-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]-fenyl}benzamid

5-[Hydroxy-(4-nitrofenyl)methyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion byl syntetizován metodou C postupem popsaným v příkladu 1 (APCI-MS m/z: 268,8 (MH^+)). Odpovídající amin, kterým byl 5-[(4-aminofenyl)hydroxymethyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion, byl získán palladiem katalyzovanou hydrogenací v ethanolu (APCI-MS m/z: 218,0 ($MH^+ - H_2O$)). 5-[(4-Aminofenyl)hydroxymethyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion nakonec reagoval výše

popsaným postupem (podle metody E) s kyselinou benzoovou za vzniku požadovaného konečného produktu.

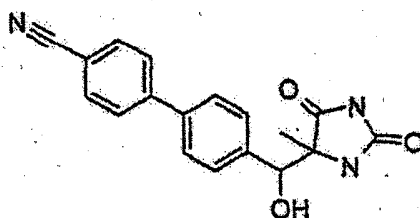


APCI-MS m/z : 240,0 (MH^+).

Příklad 11

Níže popsaným způsobem resoluce 4'-(hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl)bifenyl-4-karbonitrilu byly izolovány jednotlivé enantiomery této sloučeniny.

4'-(Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl)-bifenyl-4-karbonitril



Chromatografická resoluce

0,10 gramu diastereomerně čistého 4'-(hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl)bifenyl-4-karbonitrilu bylo rozpuštěno v 76 mililitrech směsi absolutní ethanol/isohehexan (75:25) a vzniklý roztok byl přefiltrován skrz nylonový filtr s póry o velikosti 0,45 milimetru. Alikvótní podíly uvedeného

roztoku o objemu 5,0 mililitrů byly opakovaně nastříkovány na chirální kolonu (Chiralpak AD-H (vnitřní průměr 2 centimetry, délka 25 centimetrů)), která byla spojena s UV detektorem (pracujícím při vlnové délce 254 nanometrů) a sběračem frakcí. Dělení bylo prováděno s použitím směsi absolutní ethanol/isohexan (75:25), jejíž průtok byl nastaven na 8,0 mililitrů/minutu, přičemž k vymytí čistých enantiomerů došlo po přibližně 15, respektive 21 minutách. Frakce obsahující stejný enantiomer byly spojeny, zahuštěny a pomocí chirální chromatografie (viz. níže) byla testována jejich optická čistota.

Enantiomer A („přední“ frakce)

Výtěžek: 0,047 gramu pevné bílé látky.

Chirální chromatografie (kolona Chiralpak AD-H (vnitřní průměr 0,45 centimetru, délka 25 centimetru), eluce směsí absolutní ethanol/isohexan (75:25), průtok 0,43 mililitru/minutu).

Retenční čas: 11,4 minuty.

Optická čistota: 99,9 procenta enantiomerního přebytku (ee), nebyla zjištěna přítomnost enantiomeru B.

^1H NMR (CD_3OD): δ 1,60 (s, 3H), 4,84 (m překrytý singletem vody, 1H), 7,50 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,62 (d, 2H, $J=8$ Hz) a 7,79 (m, 4H).

Enantiomer B („zadní“ frakce)

Výtěžek: 0,040 gramu pevné bílé látky.

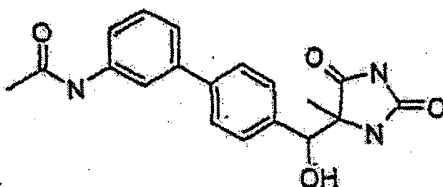
Chirální chromatografie (kolona Chiralpak AD-H (vnitřní průměr 0,45 centimetru, délka 25 centimetru), eluce směsí absolutní ethanol/isohexan (75:25), průtok 0,43 mililitru/minutu).

Retenční čas: 18,0 minut.

Optická čistota: 99,0 procenta enantiomerního přebytku (ee), byla zjištěna přítomnost enantiomeru A v množství 0,50 procenta.

^1H NMR (CD_3OD): δ 1,60 (s, 3H), 4.84 (m překrytý singletem vody, 1H), 7,50 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,62 (d, 2H, $J=8$ Hz) a 7,79 (m, 4H).

N-(4'-Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl)-bifenyl-3-yl)acetamid



Chromatografická resoluce

0,040 gramu diastereomerně čistého N-(4'-hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl)biphenyl-3-yl)acetamidu bylo rozpuštěno ve 224 mililitrech směsi absolutní ethanol/isohehexan (71:29) a rozděleno výše popsaným způsobem s použitím eluce směsí absolutní ethanol/isohehexan (50:50), jejíž průtok byl nastaven na 6,0 mililitrů/minutu.

Enantiomer A („přední“ frakce)

Výtěžek: 0,019 gramu pevné bílé látky.

Chirální chromatografie (kolona Chiralpak AD-H (vnitřní průměr 0,45 centimetru, délka 25 centimetru), eluce směsí absolutní ethanol/isohehexan (50:50), průtok 0,43 mililitru/minutu).

Retenční čas: 10,4 minuty.

Optická čistota: 99,9 procenta enantiomerního přebytku (ee), nebyla zjištěna přítomnost enantiomeru B.

^1H NMR (CD_3OD): δ 1,60 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 4,82 (m překrytý singletem vody, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,36 (t, 1H, $J=8$ Hz), 7,44 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,50 (m, 1H), 7,54 (d, 2H; $J=8$ Hz) a 7,82 (m, 1H).

Enantiomer B („zadní“ frakce)

Výtěžek: 0,018 gramu pevné bílé látky.

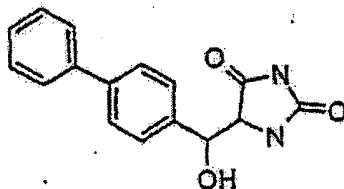
Chirální chromatografie (kolona Chiralpak AD-H (vnitřní průměr 0,45 centimetru, délka 25 centimetru), eluce směsí absolutní ethanol/isohexan (50:50), průtok 0,43 mililitru/minutu).

Retenční čas: 14,8 minuty.

Optická čistota: 99,6 procenta enantiomerního přebytku (ee), byla zjištěna přítomnost enantiomeru A v množství 0,20 procenta.

^1H NMR (CD_3OD): δ 1,60 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 4,82 (m překrytý singletem vody, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,36 (t, 1H, $J=8$ Hz), 7,44 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,50 (m, 1H), 7,54 (d, 2H, $J=8$ Hz) a 7,82 (m, 1H).

5-(Bifenyl-4-ylhydroxymethyl)imidazolidin-2,4-dion



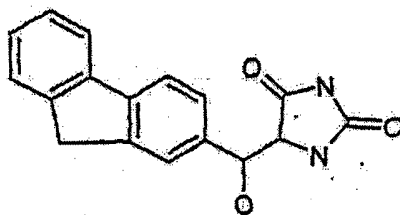
Chromatografická resoluce

Dělení bylo provedeno na systému pro vysokoúčinnou kapalinovou chromatografii Gilson HPLC (kolona: CHIRALPAK AD, 2,0 x 25 centimetrů. Rozpouštědlo: isohehexan/ ethanol (25:75), průtok 6,0 mililitrů/minutu. Detekce UV zářením o vlnové délce 254 nanometrů. Nastříkovaný objem 3,0 mililitry). 24 miligramů racemického materiálu bylo rozpuštěno ve 24 mililitrech směsi isohehexan/ethanol (35:75). Byly izolovány dva enantiomery, jejichž retenční čas (R_t) byl 17,72 minuty, respektive 20,47 minuty a odpařením z nich bylo odstraněno rozpouštědlo. Uvedené dva enantiomery byly analyzovány na enantiomerní čistotu s použitím následujícího systému pro vysokoúčinnou kapalinovou chromatografii Gilson HPLC (kolona CHIRALPAK AD, 0,46 x 25 centimetrů. Rozpouštědlo: isohehexan/ ethanol (25:75), průtok 0,5 mililitru/minutu. Detekce UV zářením o vlnové délce 254 nanometrů.). Bylo získáno 9 miligramů rychlejšího enantiomeru, R_t = 10,12 minuty, jehož optická čistota odpovídala 99,9 procenta enantiomerního přebytku (ee) a 7 miligramů rychlejšího enantiomeru, R_t = 11,78 minuty, jehož optická čistota odpovídala 99,2 procenta enantiomerního přebytku (ee).

Příklad 12

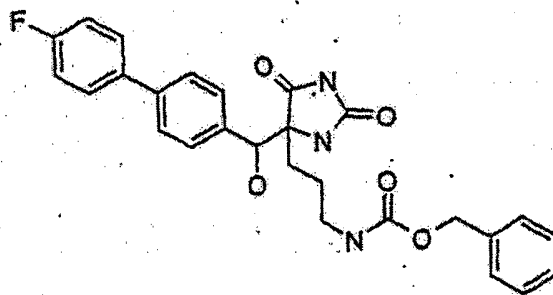
Následující sloučeniny byly připraveny analogicky k postupu popsanému v příkladu 1.

5-[9H-Fluoren-2-yl)hydroxymethyl]imidazolidin-2,4-dion



APCI-MS m/z : 277 ($MH^+ - H_2O$).

Benzylester kyseliny (3-{4-[(4'-fluorbifenyl-4-yl)hydroxymethyl]-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl}propyl)karbamové

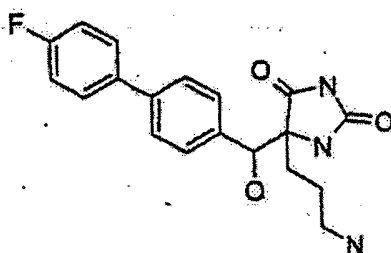


^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10,20 (1H, s); 8,53 (1H, d, $J=4,01$ Hz); 8,01 (1H, s); 7,69 (2H, m); 7,56 (2H, d, $J=8,39$ Hz), 7,30 (9H, m), 5,90 (1H, d, $J=4,20$ Hz), 4,99 (2H, s), 4,64 (1H, d, $J=4,20$ Hz); 2,98 (2H, m), 1,97 (1H, m), 1,72 (1H, m), 1,42 (1H, m), 1,22 (1H, m).

APCI-MS m/z : 492,2 (MH^+).

5-(3-Aminopropyl)-5-[(4'-fluorbifenyl-4-yl)hydroxymethyl]-imidazolidin-2,4-dion

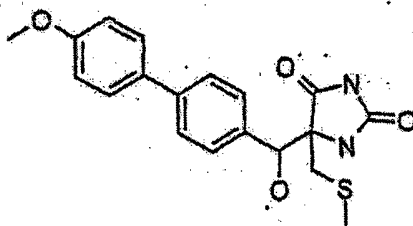
Uvedená sloučenina byla připravena standardním postupem, který je odborníkovi v oblasti organické chemie známý, z benzylesteru kyseliny (3-{4-[(4'-fluorbifenyl-4-yl)hydroxymethyl]-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl}propyl)karbamové, jehož příprava je popsána výše.



APCI-MS m/z : 358,1 (MH^+).

5-[Hydroxy-(4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl]-5-methylsulfonylmethylimidazolidin-2,4-dion

Uvedená sloučenina byla připravena ze 4'-methoxybiphenyl-4-karbaldehydu (tabulka 3, metoda B) a 5-methylsulfonylmethylimidazolidin-2,4-dionu (tabulka 2, metoda A), a to metodou C popsanou v příkladu 1.

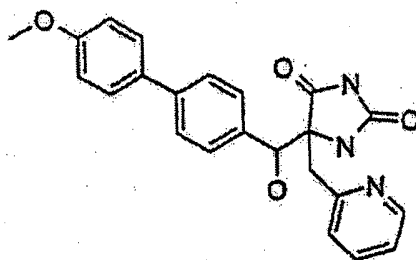


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,25 (1H, s); 8,16 (1H, s); 7,59 (2H, d, $J=8,77$ Hz), 7,53 (2H, d, $J=8,20$ Hz); 7,31 (2H, d,

$J=8,20$ Hz); 6,99 (2H, d, $J=8,77$ Hz); 5,98 (1H, d, $J=4,20$ Hz); 4,71 (1H, d, $J=4,01$ Hz); 3,77 (3H, s); 3,16 (1H, d, $J=14,31$ Hz); 2,92 (1H, d, $J=14,31$ Hz), 2,11 (3H, s).
APCI-MS m/z : 373,1 (MH^+).

5-[Hydroxy-(4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl]-5-pyridin-2-ylmethylimidazolidin-2,4-dion

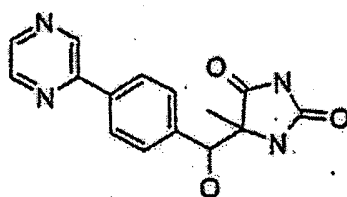
Uvedená sloučenina byla připravena ze 4'-methoxybiphenyl-4-karbaldehydu (tabulka 3, metoda B) a komerčně dostupného 5-pyridin-2-ylmethylimidazolidin-2,4-dionu (tabulka 2, metoda A), a to metodou C popsanou v příkladu 1.



^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10,00 (1H, s); 8,53 (1H, d, $J=4,01$ Hz); 8,13 (1H, s); 7,91 (1H, s); 7,58 (2H, m); 7,53 (2H, m); 7,38 (4H, m), 7,00 (2H, m), 6,11 (1H, s) 4,81 (1H, s); 3,48 (2H, m).
APCI-MS m/z : 404,3 (MH^+).

5-[Hydroxy-(4-pyrazin-2-ylfenyl)methyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion

Uvedená sloučenina byla připravena z komerčně dostupného 4-pyrazin-2-ylbenzaldehydu a 5-methylhydantoinu, a to metodou C popsanou v příkladu 1.



APCI-MS m/z: 299 (MH⁺).

5-{3-[4-(5-Chlorpyridin-2-yloxy)fenyl]-1-hydroxypropyl}-5-methylimidazolidin-2,4-dion

3-[4-(5-Chlorpyridin-2-yloxy)fenyl]propan-1-ol

768,5 miligramu (5,05 milimolu) 3-(4-hydroxyfenyl)propanolu, 934,8 miligramu (6,32 milimolu) 2,5-dichlorpyridinu a 2,48 gramu (7,60 milimolu) uhličitanu cesného bylo smícháno v 10 mililitrech N-methylpyrrolidonu a vzniklá směs byla 20 hodin míchána a zahřívána na teplotu 100 °C. Reakční nádoba byla ochlazena a její obsah byl rozdělen mezi 100 mililitrů ethylacetátu, 100 mililitrů dterc. butyletheru a 300 mililitrů vody. Organická fáze byla promyta 3 x 30 mililitry vody. Odpařením rozpouštědel bylo získáno 1,502 gramu (5,70 milimolu, 113 procent) surového produktu ve formě žlutého oleje. Podle analýzy chromatografií na tenké vrstvě (TLC) byl tento produkt čistý.

APCI-MS m/z: 264 (MH⁺).

3-[4-(5-Chlorpyridin-2-yloxy)fenyl]propionaldehyd

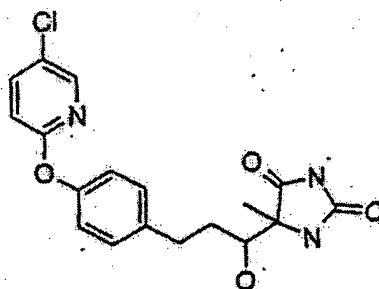
Směs 267 miligramů (1,0 milimol) 3-[4-(5-chlorpyridin-2-yloxy)fenyl]propan-1-ol a 302 miligramů (1,4 milimolu) pyridiniumchlorchromátu byla 2 hodiny míchána ve 20 mili-

litrech dichlormethanu, který byl vysušen molekulovými sítí. Mžikovou chromatografií na silikagelu (s gradientovou elucí směsí dichlormethan/methanol (až do poměru 100:5)) bylo získáno 169 miligramů (0,65 milimolu, 65 procent) požadovaného produktu ve formě oleje.

APCI-MS m/z: 262 (MH⁺).

5-{3-[4-(5-Chlorpyridin-2-yloxy)fenyl]-1-hydroxypropyl}-5-methylimidazolidin-2,4-dion

Při syntéze této sloučeniny, která byla provedena metodou C podle příkladu 1, byly použity 3-[4-(5-chlorpyridin-2-yloxy)fenyl]propionaldehyd a komerčně dostupný 5-methylhydantoin.



APCI-MS m/z: 376,0 (MH⁺).

5-{[4-(5-Chlorpyridin-2-yloxy)fenyl]hydroxymethyl}-5-methylimidazolidin-2,4-dion

4-(5-Chlorpyridin-2-yloxy)benzaldehyd

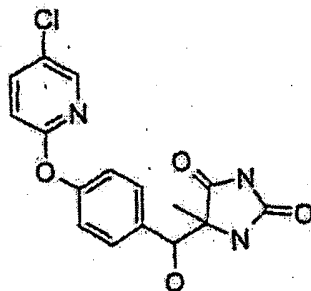
620,9 miligramu (5,08 milimolu) 4-hydroxybenzaldehydu, 2,6 gramu (7,98 milimolu) uhličitanu cesného a 947 miligramů (6,40 milimolu) 2,5-dichlorpyridinu bylo smícháno v 10 mili-

litrech N-methylpyrrolidonu a vzniklá směs byla 16 hodin míchána a zahřívána na teplotu 75 °C. Analýzou LC-MS bylo zjištěno, že po této době došlo k vytvoření jen malého množství produktu. Další reakcí při teplotě 150 °C bylo po 6 hodinách dosaženo zvýšení podílu vzniklého produktu. Reakční nádoba byla ochlazena a její obsah byl rozdělen mezi 100 mililitrů ethylacetátu, 100 mililitrů etheru a 200 mililitrů vody. Organická fáze byla promyta 3 x 30 mililitry vody. Odpařením rozpouštědel a mžikovou chromatografií na silikagelu (s gradientovou elucí směsí dichlormethan/methanol (až do poměru 100:4)) bylo získáno 181 miligramů (0,77 milimolu, 15,2 procenta).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,98 (1H, s); 8,27 (1H, d); 8,04 (1H, dd); 7,97 (2H, d); 7,35 (2H, d); 7,23 (1H, d).
APCI-MS m/z: 234 (MH^+).

5-{[4-(5-Chlorpyridin-2-yloxy)fenyl]hydroxymethyl}-5-methylimidazolidin-2,4-dion

Při syntéze této sloučeniny, která byla provedena metodou C podle příkladu 1, byly použity 4-(5-chlorpyridin-2-yloxy)benzaldehyd a komerčně dostupný 5-methylhydantoin.

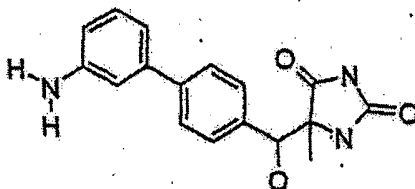


APCI-MS m/z: 348 (MH^+).

Příklad 13

5-[(3'-Aminobifenyl-4-yl)hydroxymethyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion

Uvedená sloučenina byla připravena z 5-[hydroxy-(3'-nitrobifenyl-4-yl)methyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dionu, jehož příprava byla popsána v příkladu 8, a to standardním postupem syntézy, který je odborníkovi v oboru organické chemie známý (tj. palladiem katalyzovanou hydrogenací v ethanolu).



APCI-MS m/z : 312,1 (MH^+).

Příklad 14

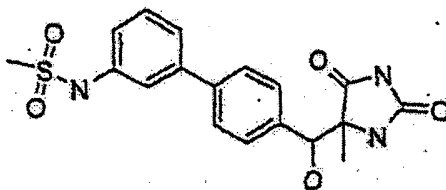
Následující sloučeniny byly připraveny postupem, který byl použit pro syntézu N-{4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolin-4-yl)methyl]bifenyl-3-yl}methansulfonamidu a který je popsán níže.

N-{4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolin-4-yl)methyl]bifenyl-3-yl}methansulfonamid

10 mikrolitrů (0,165 milimolu) methansulfonylchloridu bylo přikapáno k roztoku 41 miligramů (0,132 mililimolu) 5-[(3'-aminobifenyl-4-yl)hydroxymethyl]-5-methylimidazolidin-

12.01.04

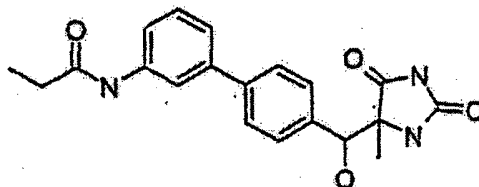
2,4-dionu v 1 mililitru pyridinu. Výsledná směs byla míchána 6 hodin při teplotě místnosti. Poté bylo k reakční směsi přidáno 15 mililitrů vody a tato vodná směs byla extrahována 3 x 10 mililitry ethylacetátu. Spojené ethylacetátové extrakty byly vysušeny nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěny při sníženém tlaku, čímž byl získán surový produkt. Preparativní vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC) na koloně Chromasil C18 (s elucí směsí acetonitril/voda (obsahující 0,1 procenta kyseliny trifluoroctové) bylo získáno 40 miligramů (80 procent) požadovaného produktu, tj. N-{4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolin-4-yl)methyl]bifenyl-3-yl}methansulfonamidu.



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,17 (1H, s); 9,79 (1H, s); 8,10 (1H, s); 7,57 (2H, d, $J=8,39$ Hz); 7,40 (5H, m); 7,19 (1H, m); 7,25 (2H, d, $J=8,39$ Hz); 7,20 (1H, m); 5,92 (1H, m); 4,65 (1H, s); 3,01 (3H, s); 1,42 (3H, s,).

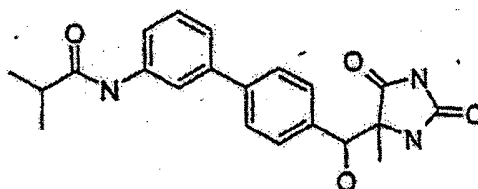
APCI-MS m/z : 390,1 (MH^+).

N-{4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolin-4-yl)methyl]-biphenyl-3-yl}propionát



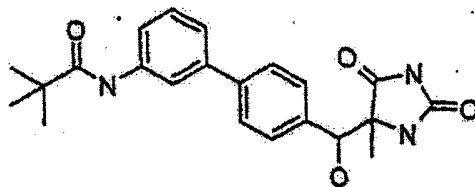
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,17 (1H, s); 9,90 (1H, s); 8,09 (1H, s); 7,90 (1H, s); 7,51 (3H, m); 7,32 (4H, m); 5,92 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 4,65 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 2,32 (1H, q, $J=7,44$ Hz); 1,42 (3H, s); 1,08 (3H, t, $J=7,53$ Hz).
APCI-MS m/z : 368,1 (MH^+).

N-{4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolin-4-yl)methyl]-biphenyl-3-yl}isobutyramid



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,15 (1H, s); 9,87 (1H, s); 8,09 (1H, s); 7,92 (1H, s); 7,52 (3H, m); 7,33 (4H, m); 5,92 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 4,65 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 2,59 (1H, m); 1,42 (3H, s); 1,10 (6H, d, $J=6,87$ Hz).
APCI-MS m/z : 382,1 (MH^+).

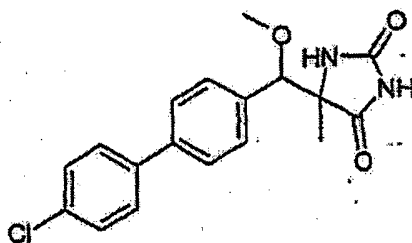
N-{4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolin-4-yl)methyl]-biphenyl-3-yl}-2,2-dimethylpropionamid



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,15 (1H, s); 9,23 (1H, s); 8,09 (1H, s); 7,93 (1H, s); 7,58 (3H, m); 7,33 (4H, m); 5,91 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 4,65 (1H, d, $J=4,39$ Hz); 1,42 (3H, s); 1,22 (9H, s).
APCI-MS m/z : 396,2 (MH^+).

Příklad 15

5-[(4'-Chlorbiphenyl-4-yl)methoxymethyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion



4-Chlor-4'-(2-nitropropenyl)biphenyl

Směs 0,66 gramu (3,0 milimoly) 4-(4-chlorfenyl)benzaldehydu, 2 mililitrů nitroethanu, 3,5 gramu uhličitanu amonného a 17 mililitrů ledové kyseliny octové byla 20 hodin míchána v dusíkové atmosféře při teplotě 82 °C. Ze směsi byly odpařeny těkavé podíly, získaný žlutý zbytek byl rozpuštěn v etheru a

tento roztok byl jednou promyt vodou. Vodná fáze byla oddělena a jednou promyta etherem. Spojené organické fáze byly promyty solankou, vysušeny nad bezvodým síranem sodným, přefiltrovány a odpařeny spolu se 3 gramy silikagelu. Získaný suchý zbytek byl nanesen na kolonu naplněnou silikagelem. Gradientovou elucí směsí ethylacetát/n-heptan (1:20 až 1:8) bylo získáno 0,50 gramu (61 procent) požadovaného produktu ve formě žlutých krystalů.

Teplota tání: 113,8-114,3 °C (nekorigováno).

FT-IR (ATR) ν 1647 (w), 1504 (str), 1484 (str), 1320 (v str), 812 (str) cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,50 (d, 3H, $J=1$ Hz), 7,44 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7,52 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7,55 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7,65 (d, 2H, $J=9$ Hz) a 8,12 (brs, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14,2, 127,2, 128,2, 129,1, 130,5, 131,5, 132,9, 134,1, 138,1, 141,3 a 147,6.

4-Chlor-4'-(1-methoxy-2-nitrofenyl)bifenyl

Směs 0,39 gramu (1,3 milimolu) 4-chlor-4'-(2-nitropropenyl)bifenyl, 4,0 milimolů methoxidu sodného (který byl čerstvě připraven z 0,091 gramu sodíku a suchého methanolu) a 3,0 mililitrů bezvodého 1,2-dimethoxyethanu byla 3 hodiny míchána v dusíkové atmosféře při teplotě 22 °C, okyselena 4 mililitry 10procentního chlorovodíku v methanolu, zahuštěna do sucha na rotační odparce a takto získaný zbytek byl rozpuštěn ve směsi ethylacetátu a vody. Vodná fáze byla oddělena a jednou promyta ethylacetátem. Spojené organické fáze byly promyty solankou, vysušeny nad bezvodým síranem sodným, přefiltrovány a odpařeny spolu se 3 gramy silikagelu. Získaný suchý zbytek byl nanesen na kolonu naplněnou silikagelem. Gradientovou elucí směsí

dichlormethan/n-heptan (1:3 až 1:1) bylo získáno 0,40 gramu (95 procent) požadovaného produktu ve formě pevné bílé látky.

FT-IR (ATR) ν 1552 (v str), 1485 (str), 1092 (str), 814 (str) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,30 (d, 1,3H, $J=7$ Hz) 1,56 (d, 1,7H, $J=7$ Hz), 3,22 (s, 1,2H), 3,32 (s, 1,8H), 4,56 (d, 1,2H, $J=10$ Hz), 4,63 (m_c , 1,8H), 4,76 (m_c , 1,2H), 4,88 (d, 1,8H, $J=5$ Hz) a 7,38-7,62 (m, 8H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 13,0, 16,3, 57,0, 57,7, 83,5, 84,8, 86,9, 87,5, 127,3, 127,5, 128,3, 129,0, 129,1, 132,7, 133,7, 133,9, 135,1, 135,9, 138,7, 138,8, 140,4, 140,9 (diastereomerní signály).

1-(4'-Chlorbifenyl-4-yl)-1-methoxypropan-2-on

Směs 0,123 gramu (0,40 milimolu) 4-chlor-4'-(1-methoxy-2-nitropropyl)bifenylu, 2,8 mililitru suchého dichlormethanu a 0,040 gramu jemně rozemletých molekulových sít 3Å byla v argonové atmosféře vychlazena v ledové lázni. K vychlazené míchané směsi bylo po částech přidáno 0,170 gramu (0,48 milimolu) tetrapropylamoniumperhutenátu. Po skončení přidávání byla ledová lázeň odstavena a reakční směs byla 4 hodiny míchána při teplotě 22 °C. Poté bylo ke směsi přidáno 30 mililitrů diethyletheru a vzniklá tmavá suspenze byla přefiltrována přes celit. Získaný čirý filtrát byl zahuštěn na rotační odparce spolu se 4 gramy silikagelu. Suchý zbytek byl nanesen na kolonu naplněnou silikagelem. Gradientovou elucí směsí dichlormethan/n-heptan (1:2 až 2:1) bylo získáno 0,052 gramu (47 procent) požadovaného produktu ve formě pevné bílé látky.

FT-IR (ATR) ν 1716 (v str), 1485 (str), 1093 cm^{-1} (v str).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,16 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 4,69 (s, 1H), 7,40 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7,46 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,51 (d, 2H, $J=9$ Hz) a 7,56 (d, 2H, $J=8$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 25,1, 57,3, 89,1, 127,2, 127,4, 128,2, 128,8, 133,5, 135,1, 138,8, 140,1 a 206,4.

5-[(4'-Chlorbifenyl-4-yl)methoxymethyl]-5-methylimidazolidin-2,4-dion

Směs 0,051 gramu (0,19 milimolu) 1-(4'-chlorbifenyl-4-yl)-1-methoxypropan-2-onu, 0,089 gramu (0,93 milimolu) uhličitanu amonného, 0,025 gramu (0,37 milimolu, POZOR!) kyanidu draselného a 1,4 mililitru 50procentního vodného ethanolu byla míchána 19 hodin v těsné uzavřené lékovce o objemu 4,5 mililitru při teplotě 87 °C (teplota olejové lázně). Ze směsi bylo odpařeno rozpouštědlo, k získanému zbytku byla přidána voda tak, aby objem směsi byl přibližně 20 mililitrů, pH bylo upraveno ledovou kyselinou octovou na hodnotu 3 a surový produkt byl převeden do 50 mililitrech ethylacetátu. Organická fáze byla jednou promyta solankou, vysušena nad bezvodým síranem sodným, přefiltrována a zahuštěna na rotační odparce, čímž bylo získáno 0,065 gramu (100 procent) požadovaného produktu ve formě pevné bílé látky.

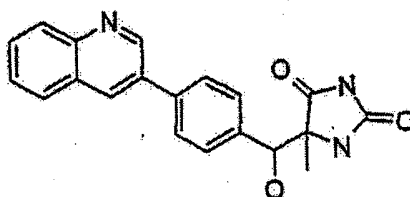
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,06 (s, 2H), 1,43 (s, 1H), 3,07 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 4,33 (s, 0,7H), 4,34 (s, 0,3H), 7,30-7,75 (m, 8,7H), 8,24 (brs, 0,3H), 10,26 (brs, 0,3H) a 10,56 (brs, 0,7H).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 20,2, 21,1, 56,6, 57,0, 65,5, 66,2, 84,2, 84,9, 125,8, 126,1, 128,20, 128,22, 128,74, 128,76, 128,79, 128,9, 132,2, 135,3, 135,4, 138,2, 138,3, 138,3, 138,4, 156,1, 156,9, 175,9 a 177,1 (diastereomerní signály).

Příklad 16

5-[Hydroxy-(4-chinolin-3-ylfenyl)methylimidazolidin-2,4-dion

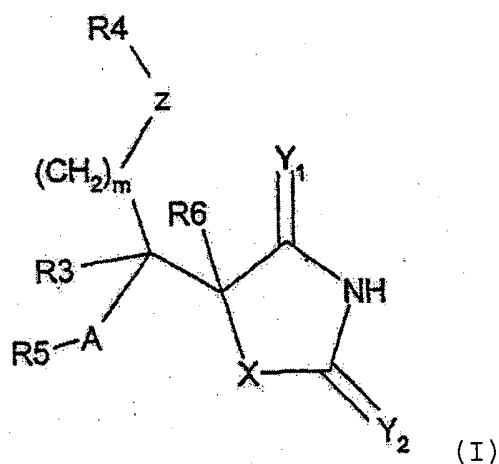
Uvedená sloučenina byla připravena postupem popsaným v publikaci *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 1500 z komerčně dostupného 3-bromchinolinu a 5-[hydroxy-(4-jodfenyl)methyl]imidazolidin-2,4-dionu, jehož příprava byla popsána výše.



APCI-MS m/z : 348,2 (MH^+).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce (I)



kde

X je vybraná ze skupiny zahrnující NR1, atom kyslíku, atom síry;

Y1 a Y2 představují nezávisle na sobě atom kyslíku nebo atom síry;

Z je vybraná ze skupiny zahrnující skupinu NR2, atom kyslíku, atom síry;

m je 0 nebo 1;

A je vybraná ze skupiny zahrnující přímou vazbu, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů

uhlíku, haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, heteroalkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, která obsahuje heteroskupinu vybranou ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku, atom síry, skupinu SO, skupinu SO₂, nebo která obsahuje dvě heteroskupiny vybrané ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku, atom síry, skupinu SO, skupinu SO₂, jež jsou od sebe odděleny alespoň dvěma atomy uhlíku;

R1 je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu a haloalkylovou skupinu;

R2 je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu a haloalkylovou skupinu;

R3 a R6 jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu (výhodně atom fluoru), alkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, heteroalkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, alkylcykloalkylovou skupinu, alkylheterocykloalkylovou skupinu, heteroalkylcykloalkylovou skupinu, heteroalkylheterocykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, cykloalkylheteroalkylovou skupinu, heterocykloalkylalkylovou skupinu, heterocykloalkylheteroalkylovou skupinu, alkylarylovou skupinu, heteroalkylarylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, alkylheteroarylovou skupinu, heteroalkylheteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, arylheteroalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu,

heteroarylheteroalkylovou skupinu, bisarylovou skupinu, arylheteroarylovou skupinu, heteroaryl-arylovou skupinu, bisheteroarylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu a heterocykloalkylovou skupinu obsahující v kruhu od 3 do 7 atomů, přičemž uvedené alkylové, heteroalkylové, arylové, heteroarylové, cykloalkylové nebo heterocykloalkylové zbytky mohou být případně substituované jedním nebo více substituenty vybranými nezávisle ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu, heteroalkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, atom halogenu, haloalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkoxylovou skupinu, haloalkoxyalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, alkylkarboxylovou skupinu, aminoskupinu, N-alkylaminoskupinu, N,N-dialkylaminoskupinu, alkylaminoskupinu, alkyl(N-alkyl)aminoskupinu, alkyl(N,N-dialkyl)aminoskupinu, amidoskupinu, N-alkylamidoskupinu, N,N-dialkylamidoskupinu, alkylamidoskupinu, alkyl(N-alkyl)amidoskupinu, alkyl(N,N-dialkyl)amidoskupinu, alkylkarbamátovou skupinu, alkylkarbamidoskupinu, thiolovou skupinu, sulfonovou skupinu, sulfonaminoskupinu, alkylsulfonaminoskupinu, arylsulfonaminoskupinu, sulfonamidoskupinu, haloalkylsulfonovou skupinu, alkylthiolovou skupinu, arylthiolovou skupinu, alkylsulfonovou skupinu, arylsulfonovou skupinu, aminosulfonovou skupinu, N-alkylaminosulfonovou skupinu, N,N-dialkylamino-

sulfonovou skupinu, alkylaminosulfonovou skupinu, arylaminosulfonovou skupinu, kyanoskupinu, alkyl- kyanoskupinu, guanidinovou skupinu, N-kyanoguanidinovou skupinu, thioguanidinovou skupinu, amidinovou skupinu, N-aminosulfonamidinovou skupinu, nitro- skupinu, alkylnitroskupinu, 2-nitroethen-1,1-diamino- vou skupinu;

- R4 je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkoxylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu, amidoalkylovou skupinu a thioalkylovou skupinu;
- R5 představuje bicyklickou nebo tricyklickou skupinu zahrnující dvě nebo tři kruhové struktury, z nichž každá obsahuje od 3 do 7 atomů v kruhu a je nezávisle vybraná ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heterocykloalkylovou skupinu a heteroarylovou skupinu, přičemž každá tato kruhová struktura může být nezávisle případně substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými nezávisle na sobě ze skupiny zahrnující atom halogenu, thiolovou skupinu, thioalkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkylkarbonylovou skupinu, haloalkoxylovou skupinu, aminoskupinu, N-alkylaminoskupinu, N,N-dialkylamino- skupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkylsulfonovou skupinu, alkylsulfonamidoskupinu, haloalkylsulfonovou skupinu, alkylamidoskupinu, alkylkarbamátovou skupinu, alkylkarbamidovou skupinu,

karbonylovou skupinu, karboxylovou skupinu, přičemž kterákoli alkylová skupina obsažená ve shora uvedených substituentech může být případně substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny zahrnující atom halogenu, hydroxylovou skupinu, aminoskupinu, N-alkylaminoskupinu, N,N-dialkylaminoskupinu, alkylsulfonaminoskupinu, alkylkarboxyaminoskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, thiolovou skupinu, alkylthiolovou skupinu, alkylsulfonovou skupinu, alkylaminosulfonovou skupinu, alkylkarboxylátovou skupinu, amidoskupinu, N-alkylamidoskupinu, N,N-dialkylamidoskupinu, alkylkarbamátovou skupinu, alkylkarbamidovou skupinu, alkoxylovou skupinu, haloalkoxylovou skupinu, karbonylovou skupinu a karboxylovou skupinu;

- R5 představuje bicyklickou nebo tricyklickou skupinu, ve které je každá kruhová struktura vázaná k další kruhové struktuře přímou vazbou, kyslíkovým můstkem (-O-), atomem síry (-S-), skupinou -NH-, alkylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, haloalkylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, heteroalkylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkinylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, sulfonovou skupinou, karboxyalkylovou skupinou obsahující v alkylové části od 1 do 6 atomů uhlíku nebo je k uvedené další kruhové struktuře přikondenzovaná;

příčemž skupiny R2 a R4 mohou být případně spojeny za vzniku kruhu obsahujícího až 7 atomů, nebo skupiny R3 a R6 mohou být případně spojeny za vzniku kruhu obsahujícího až 7 atomů;

s tou podmínkou, že

pokud X představuje skupinu NR1, skupina R1 představuje atom vodíku, skupina Y1 představuje atom kyslíku, skupina Y2 představuje atom kyslíku, skupina Z představuje atom kyslíku, index m je roven 0, skupina A představuje přímou vazbu, skupina R3 představuje atom vodíku, skupina R4 představuje atom vodíku a skupina R6 představuje atom vodíku, potom skupina R5 nepředstavuje N-methylbenzimidazolovou skupinu nebo 5-benzo[1,3]dioxol-5-ylovou skupinu;

pokud X představuje atom síry, alespoň jedna ze skupiny Y1 a Y2 představuje atom kyslíku, index m je roven 0, skupina A představuje přímou vazbu, skupina R3 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu a skupina R6 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu, potom skupina R5 nepředstavuje chinoxalin-1,4-dioxidovou skupinu.

nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny nebo in vivo hydrolyzovatelný ester této sloučeniny.

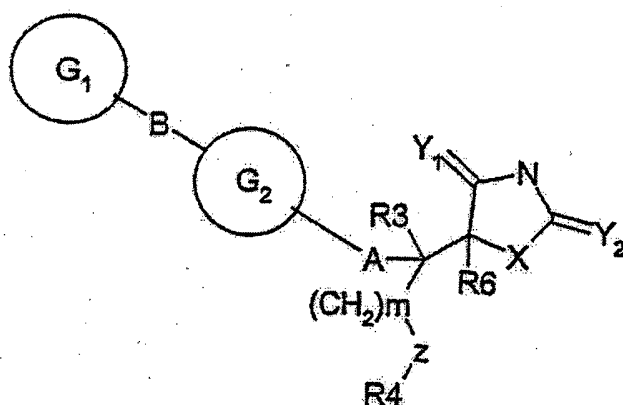
2. Sloučenina obecného vzorce (I) podle nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo in vivo hydrolyzovatelný ester této sloučeniny, kdy v uvedeném obecném

vzorci (I) skupina X představuje skupinu NR₁; skupina R₁ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku; alespoň jedna ze skupin Y₁ a Y₂ představuje atom kyslíku; skupina Z představuje atom kyslíku; index m je roven 0; a skupina A představuje přímou vazbu.

3. Sloučenina obecného vzorce (I) podle nároku 1 nebo 2 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo in vivo hydrolyzovatelný ester této sloučeniny, kdy v uvedeném obecném vzorci (I) skupina R₃ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu nebo haloalkylovou skupinu; a skupina R₄ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu nebo haloalkylovou skupinu.
4. Sloučenina obecného vzorce (I) podle kteréhokoli z nároků 1 až 3 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo in vivo hydrolyzovatelný ester této sloučeniny, kdy v uvedeném obecném vzorci (I) skupina R₅ představuje bicyklickou skupinu zahrnující dvě případně substituované kruhové struktury, z nichž každá obsahuje v kruhu 5 nebo 6 atomů a je nezávisle vybraná ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heterocykloalkylovou skupinu a heteroarylovou skupinu.
5. Sloučenina obecného vzorce (I) podle kteréhokoli z nároků 1 až 4 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo in vivo hydrolyzovatelný ester této sloučeniny, kdy v uvedeném obecném vzorci (I) je skupina R₆ vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu, cyklo-

alkylalkylovou skupinu, alkylcykloalkylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, alkylarylovou skupinu, heteroalkylovou skupinu, heterocykloalkylalkylovou skupinu, alkylheterocykloalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu a heteroalkylarylovou skupinu.

6. Sloučenina obecného vzorce (Ib)



(Ib)

kde

X je vybraná ze skupiny zahrnující NR1, atom kyslíku, atom síry;

Y1 a Y2 představují nezávisle na sobě atom kyslíku nebo atom síry;

Z je vybraná ze skupiny zahrnující skupinu NR2, atom kyslíku, atom síry;

m je 0 nebo 1;

- A je vybraná ze skupiny zahrnující přímou vazbu, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, heteroalkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, která obsahuje heteroskupinu vybranou ze skupiny zahrnující atom kyslíku a atom síry;
- B je vybraná ze skupiny zahrnující přímou vazbu, skupinu -O-, skupinu -S-, skupinu -NH-, amidoskupinu, karbamátovou skupinu, karbonylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, alkinylovou skupinu obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku a heteroalkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku a heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující atom kyslíku a atom síry;
- R1 je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku a haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku;
- R2 je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku a haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku;
- R3 je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku a

haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku;

- R4 je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku a haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku;
- R6 je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, heteroalkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu obsahující od 3 do 7 atomů uhlíku, heterocykloalkylovou skupinu obsahující od 3 do 7 atomů uhlíku, arylovou skupinu obsahující od 3 do 7 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu obsahující od 3 do 7 atomů uhlíku, alkylcykloalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, alkylheterocykloalkylovou skupinu obsahující v heterocykloalkylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, alkylarylovou skupinu obsahující v arylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, alkylheteroarylovou skupinu obsahující v heteroarylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, heteroalkylcykloalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, heteroalkylheterocykloalkylovou skupinu obsahující v heterocykloalkylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, heteroalkylarylovou skupinu obsahující v arylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, heteroalkylheteroarylovou skupinu obsahující v heteroarylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, heterocykloalkylalkylovou skupinu obsahující

v heterocykloalkylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, arylalkylovou skupinu obsahující v arylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, heteroarylalkylovou skupinu obsahující v heteroarylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, cykloalkylheteroalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, heterocykloalkylheteroalkylovou skupinu obsahující v heterocykloalkylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, arylheteroalkylovou skupinu obsahující v arylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, heteroarylheteroalkylovou skupinu obsahující v heteroarylové části od 3 do 7 atomů uhlíku;

ve skupině R6 mohou být uvedené alkylové, heteroalkylové, arylové, heteroarylové, cykloalkylové a heterocykloalkylové zbytky případně substituované jednou nebo více skupinami, jež jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu, atom halogenu, haloalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkoxylovou skupinu, haloalkoxyalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, alkylkarboxylovou skupinu, aminoskupinu, N-alkylaminoskupinu, N,N-dialkylaminoskupinu, alkylaminoskupinu, alkyl(N-alkyl)aminoskupinu, alkyl(N,N-dialkyl)aminoskupinu, amidoskupinu, N-alkylamidoskupinu, N,N-dialkylamidoskupinu, alkylamidoskupinu, alkyl(N-alkyl)amidoskupinu, alkyl(N,N-dialkyl)amidoskupinu, alkylkarbamátovou skupinu, alkylkarbamidovou skupinu, thiolovou skupinu, sulfonovou skupinu, sulfonaminoskupinu, alkylsulfonaminoskupinu, arylsulfonaminoskupinu, sulfonamidoskupinu,

haloalkylsulfonovou skupinu, alkylthiolovou skupinu, arylthiolovou skupinu, alkylsulfonovou skupinu, arylsulfonovou skupinu, aminosulfonovou skupinu, N-alkylaminosulfonovou skupinu, N,N-dialkylaminosulfonovou skupinu, alkylaminosulfonovou skupinu, arylaminosulfonovou skupinu, kyanoskupinu, alkylkyanoskupinu, guanidinovou skupinu, N-kyanoguanidinovou skupinu, thioguanidinovou skupinu, amidinovou skupinu, N-amino-sulfonamidinovou skupinu, nitroskupinu, alkylnitroskupinu, 2-nitroethen-1,1-diaminovou skupinu;

G1 je buď monocyklická skupina a G2 je vybraná ze skupiny zahrnující monocyklickou skupinu a bicyklickou skupinu, nebo G1 je bicyklická skupina a G2 je monocyklická skupina, přičemž uvedená monocyklická skupina zahrnuje jednu kruhovou strukturu a uvedená bicyklická struktura zahrnuje dvě kruhové struktury, které jsou k sobě buď přikondenzované nebo jsou spojeny shora definovanou skupinou B, přičemž každá z uvedených kruhových struktur obsahuje v kruhu až 7 atomů a je nezávisle vybraná ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heterocykloalkylovou skupinu a heteroarylovou skupinu, přičemž každý z těchto kruhů může být nezávisle případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými nezávisle ze skupiny zahrnující atom halogenu, thiolovou skupinu, thioalkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkylkarbonylovou skupinu, haloalkoxylovou skupinu, aminoskupinu, N-alkylaminoskupinu, N,N-dialkylaminoskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovou skupinu, haloalkylalkoxylovou

skupinu, alkylsulfonovou skupinu, alkylsulfonamido-skupinu, haloalkylsulfonovou skupinu, alkylamido-skupinu, alkylkarbamátovou skupinu, alkylkarbamidovou skupinu, přičemž kterýkoli alkylový zbytek v kterém-koli z uvedených substituentů může být případně substituovaný jednou nebo více skupinami vybranými nezávisle ze skupiny zahrnující atom halogenu, hydroxylovou skupinu, aminoskupinu, N-alkylamino-skupinu, N,N-dialkylaminoskupinu, alkylsulfonamino-skupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, thiolovou skupinu, alkylthiolovou skupinu, alkylsulfonovou skupinu, alkylaminosulfonovou skupinu, alkylkarboxylátovou skupinu, amidoskupinu, N-alkylamidoskupinu, N,N-dialkylamidoskupinu, alkylkarbamátovou skupinu, alkylkarbamidovou skupinu, haloalkoxylovou skupinu; přičemž

skupiny R3 a R6 mohou být případně spojeny za vzniku kruhu obsahujícího v kruhu až 7 atomů

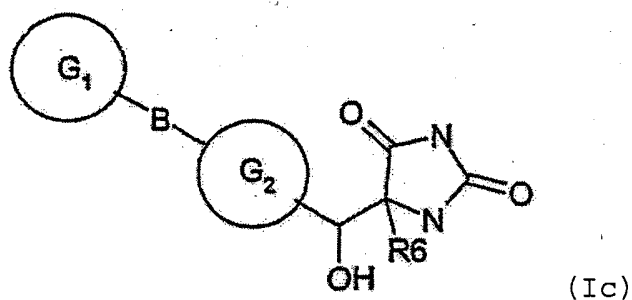
nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny nebo in vivo hydrolyzovatelný ester této sloučeniny.

7. Sloučenina obecného vzorce (Ib) podle nároku 6 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo in vivo hydrolyzovatelný ester této sloučeniny, kdy v uvedeném obecném vzorci (Ib) skupina X představuje skupinu NR1; alespoň jedna ze skupin Y1 a Y2 představuje atom kyslíku; skupina Z představuje atom kyslíku; index m je roven 0; skupina A představuje přímou vazbu, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku nebo heteroalkylovou skupinu

obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku a heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující atom kyslíku a atom síry; skupina B představuje přímou vazbu, acetylen, skupinu CON (amido-skupinu), alkyloxylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, skupinu -O-, skupinu -S- nebo skupinu -NH-; skupina R1 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu; skupina R3 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku nebo haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku; skupina R4 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku nebo haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku.

8. Sloučenina obecného vzorce (Ib) podle nároku 6 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo in vivo hydrolyzovatelný ester této sloučeniny, kdy v uvedeném obecném vzorci (Ib) skupina X představuje skupinu NR1 a R1 je atom vodíku; a obě skupiny Y1 a Y2 představují atomy kyslíku; a skupina Z představuje atom kyslíku; a index m je roven 0; a skupina A představuje přímou vazbu; a skupina B je vybraná ze skupiny zahrnující přímou vazbu, acetylen, skupinu -O-, skupinu -NH-, skupinu -S- a skupinu CH₂O; a skupina R3 představuje atom vodíku; a skupina R4 představuje atom vodíku.

9. Sloučenina obecného vzorce (Ic)



kde

B je vybraná ze skupiny zahrnující přímou vazbu, acetylen, skupinu $-O-$, skupinu $-NH-$, skupinu $-S-$ a skupinu CH_2O ;

R6 je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, heteroalkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu obsahující od 3 do 7 atomů uhlíku, heterocykloalkylovou skupinu obsahující od 3 do 7 atomů uhlíku, arylovou skupinu obsahující od 3 do 7 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu obsahující od 3 do 7 atomů uhlíku, alkylcykloalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, alkylheterocykloalkylovou skupinu obsahující v heterocykloalkylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, alkylarylovou skupinu obsahující v arylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, alkylheteroarylovou skupinu obsahující v heteroarylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, heteroalkylcykloalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, heteroalkylheterocykloalkylovou skupinu obsahující v heterocykloalkylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, heteroalkylarylovou skupinu obsahující v arylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, heteroalkylhetero-

arylovou skupinu obsahující v heteroarylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, heterocykloalkylalkylovou skupinu obsahující v heterocykloalkylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, arylalkylovou skupinu obsahující v arylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, heteroarylalkylovou skupinu obsahující v heteroarylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, cykloalkylheteroalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, heterocykloalkylheteroalkylovou skupinu obsahující v heterocykloalkylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, arylheteroalkylovou skupinu obsahující v arylové části od 3 do 7 atomů uhlíku, heteroarylheteroalkylovou skupinu obsahující v heteroarylové části od 3 do 7 atomů uhlíku; přičemž

ve skupině R₆ mohou být uvedené alkylové, heteroalkylové, arylové, heteroarylové, cykloalkylové a heterocykloalkylové zbytky případně substituované jednou nebo více skupinami, jež jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu, atom halogenu, haloalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkoxylovou skupinu, haloalkoxyalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, alkylkarboxylovou skupinu, aminoskupinu, N-alkylaminoskupinu, N,N-dialkylaminoskupinu, alkylaminoskupinu, alkyl(N-alkyl)aminoskupinu, alkyl(N,N-dialkyl)aminoskupinu, amidoskupinu, N-alkylamidoskupinu, N,N-dialkylamidoskupinu, alkylamidoskupinu, alkyl(N-alkyl)amido-

skupinu, alkyl (N,N-dialkyl)amidoskupinu, alkylkarbamátovou skupinu, alkylkarbamidovou skupinu, thiolovou skupinu, sulfonovou skupinu, sulfonaminoskupinu, alkylsulfonaminoskupinu, arylsulfonaminoskupinu, sulfonamidoskupinu, haloalkylsulfonovou skupinu, alkylthiolovou skupinu, arylthiolovou skupinu, alkylsulfonovou skupinu, arylsulfonovou skupinu, aminosulfonovou skupinu, N-alkylaminosulfonovou skupinu, N,N-dialkylaminosulfonovou skupinu, alkylaminosulfonovou skupinu, arylaminosulfonovou skupinu, kyanoskupinu, alkylkyanoskupinu, guanidinovou skupinu, N-kyanoguanidinovou skupinu, thioguanidinovou skupinu, amidinovou skupinu, N-aminosulfonamidinovou skupinu, nitroskupinu, alkylnitroskupinu, 2-nitroethen-1,1-diaminovou skupinu;

G1 je buď monocyklická skupina a G2 je vybraná ze skupiny zahrnující monocyklickou skupinu a bicyklickou skupinu, nebo G1 je bicyklická skupina a G2 je monocyklická skupina, přičemž uvedená monocyklická skupina zahrnuje jednu kruhovou strukturu a uvedená bicyklická struktura zahrnuje dvě kruhové struktury, které jsou k sobě buď přikondenzované nebo jsou spojeny shora definovanou skupinou B, přičemž každá z uvedených kruhových struktur obsahuje v kruhu až 7 atomů a je nezávisle vybraná ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heterocykloalkylovou skupinu a heteroarylovou skupinu, přičemž každý z těchto kruhů může být nezávisle případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými nezávisle ze skupiny zahrnující atom halogenu, thiolovou skupinu, thioalkylovou skupinu,

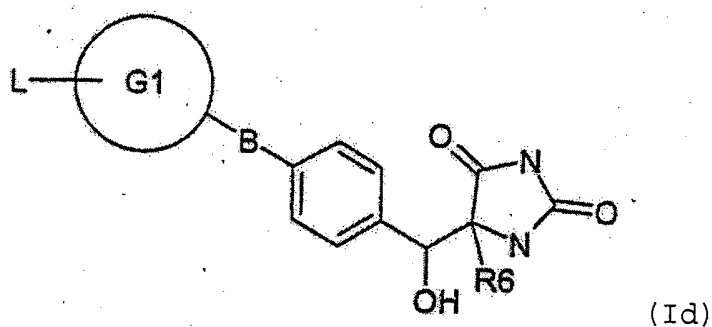
hydroxylovou skupinu, alkylkarbonylovou skupinu, haloalkoxylovou skupinu, aminoskupinu, N-alkylamino-skupinu, N,N-dialkylaminoskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovou skupinu, haloalkylalkoxylovou skupinu, alkylsulfonovou skupinu, alkylsulfonamido-skupinu, haloalkylsulfonovou skupinu, alkylamido-skupinu, alkylkarbamátovou skupinu, alkylkarbamidovou skupinu, přičemž kterýkoli alkylový zbytek v kterém-koli z uvedených substituentů může být případně substituovaný jednou nebo více skupinami vybranými nezávisle ze skupiny zahrnující atom halogenu, hydroxylovou skupinu, aminoskupinu, N-alkylamino-skupinu, N,N-dialkylaminoskupinu, alkylsulfonamino-skupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, thiolovou skupinu, alkylthiolovou skupinu, alkylsulfonovou skupinu, alkylaminosulfonovou skupinu, alkylkarboxy-látovou skupinu, amidoskupinu, N-alkylamidoskupinu, N,N-dialkylamidoskupinu, alkylkarbamátovou skupinu, alkylkarbamidoskupinu, haloalkoxylovou skupinu;

nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny nebo in vivo hydrolyzovatelný ester této sloučeniny.

10. Sloučenina obecného vzorce (Ic) podle nároku 9 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo in vivo hydrolyzovatelný ester této sloučeniny, kdy v uvedeném obecném vzorci (Ic) je skupina B vybraná ze skupiny zahrnující přímou vazbu, skupinu -O-, skupinu -S- a skupinu CH_2O ; skupina G2 představuje monocyklickou skupinu zahrnující arylový kruh; skupina G1 představuje monocyklickou nebo bicyklickou skupinu zahrnující alespoň jeden arylový

kruh; skupina R6 je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, heteroalkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, heterocykloalkylovou skupinu, heterocykloalkylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 6 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu a heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 6 atomů uhlíku; přičemž ve skupině R6 mohou být uvedené alkylové, heteroalkylové, arylové, heteroarylové, cykloalkylové a heterocykloalkylové zbytky případně substituované jednou nebo více skupinami.

11. Sloučenina obecného vzorce (Id)



kde

B je vybraná ze skupiny zahrnující přímou vazbu, skupinu $-O-$ a skupinu CH_2O ;

G1 je monocyklická nebo bicyklická skupina zahrnující alespoň jeden 5- nebo 6členný arylový kruh;

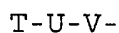
R6 je atom vodíku, alkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, aminoalkylová skupina, alkylester kyseliny

alkylkarbamové, alkylalkylmočovina, alkylsulfonyl-alkylová skupina, N-alkylalkylsulfonamidoskupina, heteroarylalkylová skupina;

- L je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, haloalkoxylovou skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, amidoskupinu, alkylamidoskupinu, alkylkarbamátovou skupinu, alkylkarbamidovou skupinu, alkylsulfonovou skupinu, alkylsulfonamidoskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, atom halogenu;

nebo

- L je odstupující skupina obecného vzorce



kde

- V je vázaná ke skupině G1 a je vybraná ze skupiny zahrnující skupinu CH_2 , atom kyslíku, skupinu NCO, skupinu NCOO, skupinu NCON a skupinu NSO_2 ;

- U je alkylová skupina obsahující od 1 do 5 atomů uhlíku;

- T je vybraná ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, alkylsulfonovou skupinu, alkylsulfonamidoskupinu, alkylkarbamáto-

vou skupinu, alkylkarbamidovou skupinu, alkylamidovou skupinu, imidazolylovou skupinu, triazolylovou skupinu a pyrrolidonovou skupinu

nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny nebo in vivo hydrolyzovatelný ester této sloučeniny.

12. Sloučenina obecného vzorce (Id) podle nároku 11 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo in vivo hydrolyzovatelný ester této sloučeniny, kdy v uvedeném obecném vzorci (Id) je skupina G1 vybraná ze skupiny zahrnující fenylovou skupinu, pyridylovou skupinu, naftylovou skupinu a chinolinovou skupinu.
13. Sloučenina obecného vzorce (Id) podle nároku 11 nebo 12 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo in vivo hydrolyzovatelný ester této sloučeniny, kdy v uvedeném obecném vzorci (Id) je skupina R6 vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, aminoalkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 6 atomů uhlíku.
14. Sloučenina obecného vzorce (Id) podle kteréhokoli z nároků 11 až 13 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo in vivo hydrolyzovatelný ester této sloučeniny, kdy v uvedeném obecném vzorci (Id) je skupina L vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 5 atomů uhlíku, haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 5 atomů uhlíku, hydroxylovou skupinu,

alkoxylovou skupinu, haloalkoxylovou skupinu, amino-skupinu, alkylaminoskupinu obsahující od 1 do 5 atomů uhlíku, amidoskupinu, alkylamidoskupinu obsahující v alkylové části od 1 do 5 atomů uhlíku, alkylkarbamátovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 5 atomů uhlíku, alkylkarbamidovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 5 atomů uhlíku, alkylsulfonovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 5 atomů uhlíku, alkylsulfonamidoskupinu obsahující v alkylové části od 1 do 5 atomů uhlíku, nitroskupinu, kyanoskupinu, atom halogenu; nebo skupina L představuje skupinu obecného vzorce T-U-V-, ve kterém U je nerozvětvená alkylová skupina obsahující od 1 do 5 atomů uhlíku, a T je vybraná ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku, alkylsulfonovou skupinu obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku, alkylsulfonamidoskupinu obsahující v alkylové části od 1 do 3 atomů uhlíku, alkylkarbamátovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 3 atomů uhlíku, alkylkarbamidovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 3 atomů uhlíku, alkylamidoskupinu obsahující v alkylové části od 1 do 3 atomů uhlíku, imidazolylovou skupinu, triazolylovou skupinu a pyrrolidonovou skupinu.

15. Sloučenina obecného vzorce (Id) podle kteréhokoli z nároků 11 až 14 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo in vivo hydrolyzovatelný ester této sloučeniny, kdy v uvedeném obecném vzorci (Id) je skupina L substituentem v poloze meta nebo para a skupina G1 představuje 6-členný kruh.

16. Farmaceutická kompozice **vyznačující se tím, že** zahrnuje sloučeninu obecného vzorce (I) podle nároku 1 nebo sloučeninu obecného vzorce (Ib) podle nároku 6 nebo sloučeninu obecného vzorce (Ic) podle nároku 9 nebo sloučeninu obecného vzorce (Id) podle nároku 11 nebo farmaceuticky přijatelnou sůl této sloučeniny nebo in vivo hydrolyzovatelný ester této sloučeniny a farmaceuticky přijatelný nosič.
17. Způsob léčení nemoci nebo chorobného stavu zprostředkovaného metaloproteinasou, **vyznačující se tím, že** zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (Ib) nebo (Ic) nebo (Id) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo in vivo hydrolyzovatelného esteru této sloučeniny teplokrevnému živočichovi.
18. Použití sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (Ib) nebo (Ic) nebo (Id) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo in vivo hydrolyzovatelného esteru této sloučeniny při přípravě léčiva pro použití při léčení nemoci nebo chorobného stavu zprostředkovaného jedním nebo více metaloproteinasovými enzymy.

Zastupuje:

Dr. Pavel Zelený