



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **59 453** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 211/96, 405/12, 413/12, 409/12, 401/12, A 61K 31/445**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2001010473, 05.08.1999

(24) Дата начала действия патента: 15.09.2003

(30) Приоритет: 12.08.1998 US 60/096,232

(46) Дата публикации: 15.09.2003

(86) Заявка РСТ:
РСТ/В99/01388, 19990805

(72) Изобретатель:

Макклур Ким Френсис, US,
Ноу Марк Карл, US,
Летавик Майкл Энтони, US,
Чупак Луиз Стенли, US

(73) Патентовладелец:

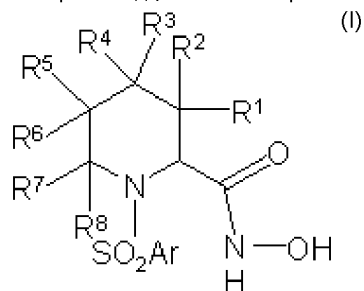
ФАЙЗЕР ПРОДАКТС ИНК., US

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ГИДРОСИПИПЕКОЛАТ ГИДРОКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ КАК ИНГИБИТОРЫ
МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ

(57) Реферат:

Соединение формулы (I), где R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ и Ar определены в формуле изобретения, которое полезно при лечении состояния, которое выбрано из группы, состоящей из артрита, рака и других заболеваний, характеризующиеся активностью матричной металлопротеиназы и репролизина млекопитающего. Кроме того, соединения в соответствии с изобретением можно использовать в комбинационной терапии со стандартными нестероидными противовоспалительными лекарствами (NSAID), ингибиторами COX-2 и анальгетиками, а также в комбинации с такими цитотоксичными лекарствами, как адриамицин, дауномицин, цисплатинум, этопозид, таксол, таксотер, и другими алкалоидами, таким как

винкристин, для лечения рака.



Официальный бюлетьн "Промышленная
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные
модели, топографии интегральных микросхем",
2003, N 9, 15.09.2003. Государственный
департамент интеллектуальной собственности
Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **59 453** ⁽¹³⁾ **C2**
 (51) Int. Cl.⁷ **C 07D 211/96, 405/12,**
413/12, 409/12, 401/12, A 61K
31/445

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
 UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
 PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2001010473, 05.08.1999

(24) Effective date for property rights: 15.09.2003

(30) Priority: 12.08.1998 US 60/096,232

(46) Publication date: 15.09.2003

(86) PCT application:
 PCT/IB99/01388, 19990805

(72) Inventor:

MCCLURE Kim Francis, US,
 NOE Mark Carl, US,
 LETAVIC Michael Anthony, US,
 Chupak Louis Stanley, US

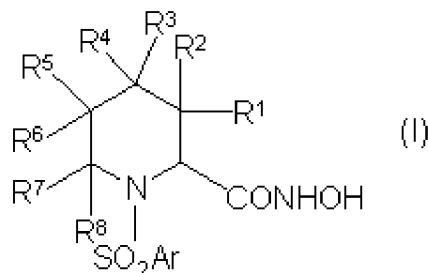
(73) Proprietor:

PFIZER PRODUCTS INC., US

(54) **HYDROXYPIPECOLATE HYDROXAMIC ACID DERIVATIVES AS matrix metalloproteinase inhibitors**

(57) Abstract:

A compound of formula (I) wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ and Ar are as defined above, useful in the treatment of a condition selected from the group consisting of arthritis, cancer, and other diseases characterized by matrix metalloproteinase or mammalian reprotolysin activity. In addition, the compounds of the present invention may be used in combination therapy with standard non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID'S), COX-2 inhibitors and analgesics, and in combination with cytotoxic drugs such as adriamycin, daunomycin, cis-platinum, etoposide, taxol, taxotere and other alkaloids, such as vincristine, in the treatment of cancer.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 9, 15.09.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 5 9 4 5 3 C 2

U A 5 9 4 5 3 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **59 453** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 211/96, 405/12, 413/12,**
409/12, 401/12, A 61K 31/445

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2001010473, 05.08.1999

(24) Дата набуття чинності: 15.09.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 12.08.1998 US 60/096,232

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.09.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
РСТ/ІВ99/01388, 19990805

(72) Винахідник(и):

Макклур Кім Френсіс , US,
Ноу Марк Карл , US,
Летавік Майкл Ентоні , US,
Чупак Луїз Стенлі , US

(73) Власник(и):

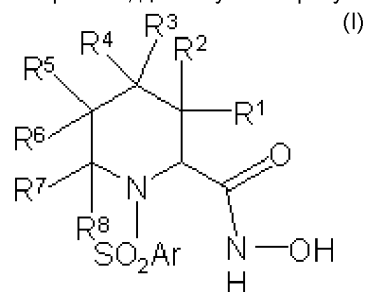
ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК., US

(54) ПОХІДНІ ГІДРОКСИПІПЕКОЛАТ ГІДРОКСАМОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ІНГІБІТОРИ МАТРИЧНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ

(57) Реферат:

Сполука формули (I), де R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ та Ar визначено у формулі винаходу, яка корисна при лікуванні стану, що вибрано з групи, яка складається з артриту, раку та інших захворювань, що характеризуються активністю матричної металопротеїнази та репролізину ссавця. Крім того, сполуки згідно з винаходом можна використовувати у комбінаційній терапії зі стандартними нестероїдними антизапальними ліками (NSAID), інгібіторами COX-2 та анальгетиками, а також у комбінації з такими цитотоксичними ліками, як адриаміцин,

дауноміцин, цисплатинум, етопозид, таксол, таксотер, та іншими алкалоїдами, як-то вінкрістин, для лікування раку.



U A 5 9 4 5 3 C 2

U A 5 9 4 5 3 C 2

Опис винаходу

Згідно з винаходом запропоновано похідні гідрокси-піпекولات-гідроксамової кислоти, фармацевтичні композиції, що містять такі похідні, та використання цих похідних при лікуванні артриту, раку та інших хвороб.

Сполуки згідно з винаходом є інгібіторами цинковмісних металоендопептидаз, особливо тих, що належать до підродини матричної металопротеїнази (MMP чи матриксин) та репролізину (відомий також як адамілцин) метзиноцинів (Rawlings, et al. *Methods in Enzymology*, 248, 183-228 (1995) та Stacker, et al, *Protein Science*, 4, 823-840 (1995)).

Підродина MMP ферментів зараз містить 17 членів (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-12, MMP-13, MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-18, MMP-19, MMP-20). MMP є найвідомішими за їх роллю в регулюванні перетворень екстрацелюлярних матричних білків, та як такі грають важливу роль в нормальних фізіологічних процесах, як-то репродукція, розвиток та диференціація. На додаток, MMP експресуються у багатьох патологічних випадках, при яких відбувається ненормальне перетворення з'єднувальної тканини. Наприклад, MMP-13, фермент з високою активністю при розкладанні колагену типу II (головного колагену) надекспресується, як було показано, в остеоартритному хрящі (Mitchell. et al., *J. Clin. Invest*, 97, 761 (1996)). Інші MMP (MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-12) також надекспресуються в остеоартритному хрящі, і інгібування деяких чи всіх цих MMP, можна чекати, уповільнюватиме чи блокуватиме прискорені втрати хрящу, що типово для захворювань суглобів, як-то остеоартриту або ревматоїдного артриту.

Репролізини ссавців відомі як ADAM (дизинтегрин та металопротеїназа) (Wolfberg, et al., *J. Cell Biol*, 131, 275-278 (1995)) і містять домен дизинтегрину на додаток до мета-лопротеїназоподібного домену. Ідентифіковано 23 відмінних ADAM.

ADAM-17, що відомий також як фермент, що перетворює фактор-альфа пухлинного некрозу (TACE), є найширше відомим ADAM. ADAM-17, (TACE) відповідний за розщеплення обмеженого клітинами фактору альфа пухлинного некрозу (TNF- α , що відомий також як кахектин). Виявлено, що TNF- α включено в багато інфекційних та автоімунних захворювань (W. Friers, *FEBS Letters*, 285, 199 (1991)). Виявлено, крім того, що TNF- α є первинним медіатором запальної реакції при сепсисі та септичному шоку (Spooner, et al., *Clinical Immunology and Immunopathology*, 62 S11 (1992)). Є дві форми TNF- α , мембранний білок типу II з відносною молекулярною масою 26000 (26кДа) та генерована з обмеженого клітинами білку спеціфічним протеолітичним розщепленням розчинна форма у 17кДа. Розчинна форма TNF- α у 17кДа вивільняється клітинами і обумовлює шкідливий вплив TNF- α . Ця форма TNF- α здатна також діяти на віддалених від місця синтезу ділянках. Тому інгібітори TACE попереджують утворення розчинного TNF- α і попереджують шкідливий вплив розчинного фактору.

Вибрані сполуки згідно з винаходом є потужними Інгібіторами агреканаз, важливого при розкладанні агрекану хрящу Агреканаз також можна думати, є ADAMом. Втрати агрекану з хрящової матриці - важливий фактор при прогресуванні хвороб суглобів, як-то остеоартриту та ревматоїдного артриту, а Інгібування агреканаз уповільнюватиме чи блокуватиме прискорені втрати хрящу при цих захворюваннях.

Інші ADAM що виявляють експресію в патологічних ситуаціях включають ADAM TS-1 (Kuno, et al *J Biol Chem* 272 556-562 (1997)) та ADAM 10, 12 та 15 (Wu, et al *Biochem Biophys Res Comm* 235 437-442, (1997)) Треба розуміти, що знання природи асоційованих з ADAM експреси, фізіологічного субстрату та хвороби збільшує важливість інгібування цього класу ферментів.

Сполуки згідно з винаходом є корисними при лікуванні артриту (включаючи остеоартрит та ревматоїдний артрит), запальної хвороби кишечника, хвороби Крона, емфіземи, синдрому гострого респіраторного дистресу, астми, хронічної обструктивної хвороби легенів, хвороби Альцгеймера, токсичності від трансплантованого органу, кахексії, алергічної реакції, контактної алергічної пперчутливості, раку (як-то твердої ракової пухлини, включаючи рак товстої кишки, грудної залози, легенів та простати, і злоякісні захворювання крові, включаючи лейкемію та лімфоми), виразок тканин, рестенозу, пародонтозу, епідермальних пухирів, остеопорозу, розхитування імплантатів штучних суглобів, атеросклерозу (включаючи відрив атеросклеротичних бляшок), аневризми аорти (включаючи аневризму абдомінальної аорти та аневризму аорти мозку), конгестивної серцевої нестачі, інфаркту міокарду, нападу, церебральної ішемії, травми голови, поранення спинного хребта, нейродегенеративних порушень (гострих та хронічних), автоімунних порушень, хвороби Хантингтона, хвороби Паркінсона, мігрені, депресії, периферійної невропати, болю, церебральної амілоїдної анпататн, посилення здатності до пізнання, бічного аміотрофного склерозу, розсіяного склерозу, анпогенезу очей, корнеального поранення, дегенерації жовтої плями, ненормального загоєння поранень, положів, діабету, пухлинної інвазії, росту пухлин, метастазів пухлин, корнеальних рубців, склериту, СНІД, сепсису або септичного шоку.

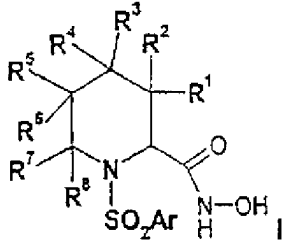
Сполуки згідно з винаходом також корисні при лікуванні хвороб, при яких інгібування MMP та/або ADAM дасть терапевтичні переваги як-то тих для яких характерна експресія металопротеїнази або ADAM

Винахідниками також показано, що можливо створити інгібітори з різною активністю відносно металопротеїназ та репролізину (переважно інгібувальною активністю відносно TACE) Одна група кращих інгібіторів, які можна ідентифікувати, включає ті, що селективно інгібують TACE у порівнянні з MMP-1 інша група кращих інгібіторів, які можна ідентифікувати, включає ті молекули, що селективно інгібують TACE та матричну металопротеїназу-13 (MMP-13) у порівнянні з MMP-1 інша група кращих інгібіторів, які можна ідентифікувати, включає ті молекули що селективно інгібують агреканазу та матричну мета-лопротеїназу-13 (MMP-13) у порівнянні з MMP-1 інша група кращих інгібіторів, які можна ідентифікувати, включає ті молекули, що селективно інгібують агреканазу та TACE у порівнянні з MMP-1 інша група кращих інгібіторів, які можна ідентифікувати, включає ті молекули, що селективно інгібують агреканазу у порівнянні з MMP-1 інгібітори

матричної металопротеїнази та репролізину добре відомі в літературі

Точніше, Патент США 5,861,510, що подано 19 січня 1999р, стосується циклічних арилсульфоніламінопроксамових кислот, що є корисними як інгібітори MMP. Публікація PCT WO 98/34918, від 13 серпня 1998р, стосується циклічних гідроксамових кислот, включаючи деякі гідроксизаміщені сполуки, що є корисними як інгібітори MMP. Публікації PCT WO 96/27583 та WO 98/07697, від 7 березня 1996р та 26 лютого 1998р, відповідно, стосуються арилсульфонілпроксамових кислот. Публікація PCT WO 98/03516 від 29 січня 1998р стосується фосфонатів з активністю MMP. Публікація PCT 98/33768, від 6 серпня 1998р стосується N-незаміщених арилсульфоніламінопроксамових кислот Кожну з вищезазначених публікацій та заявок надано як посилання.

Винахід стосується сполуки формули



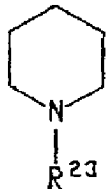
або її фармацевтичне прийнятні солі,

де R¹-R⁸ вибрано з групи, що складається з гідроксилу, гідрогену, галогену (переважно хлору або флуору), -CN, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₆-C₁₀)арил(C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₉)гетероарил(C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₆-C₁₀)арил(C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₉)гетероарил(C₂-C₆)алкінілу, (C₁-C₆)алкілтюгрупи, (C₁-C₆)алкіламіногрупи, (C₁-C₆)алкоксилу, перфлуор(C₁-C₆)алкту, (C₆-C₁₀)арилу, (C₂-C₉)гетероарилу, (C₆-C₁₀)ариламіногрупи, (C₆-C₁₀)арилтюгрупи (C₆-C₁₀)арилоксилу, (C₂-C₉)гетероариламіногрупи, (C₂-C₉)гетероарилтюгрупи, (C₂-C₉)гетероарилоксилу, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл(гідроксиметилу), піперидилу, (C₁-C₆)алкілпіперидилу, (C₁-C₆)ациламіногрупи, (C₁-C₆)ацилтюгрупи, (C₁-C₆)ацилоксилу, (C₁-C₆)алкокси(C=O)-, -CO₂H, (C₁-C₆)алкіл-NH-(C=O)-та [(C₁-C₆)алкіл]₂N-(C=O)-,

де вказаний (C₁-C₆)алкіл, як варіант, може бути заміщеним 1-2 групами, що незалежно вибрано з (C₁-C₆)алкілтюгрупи, (C₁-C₆)алкоксилу, трифлуорметилу, -CN, галогену, (C₆-C₁₀)арилу, (C₂-C₉)гетероарилу, (C₆-C₁₀)ариламіногрупи, (C₆-C₁₀)арилтюгрупи, (C₆-C₁₀)арилоксилу, (C₂-C₉)гетероариламіногрупи, (C₂-C₉)гетероарилтюгрупи, (C₂-C₉)гетероарилоксилу, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арилу, (C₃-C₆)циклоалкілу, гідроксилу, піперазинілу, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкоксилу, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкоксилу, (C₁-C₆)ациламіногрупи, (C₁-C₆)ацилтюгрупи, (C₁-C₆)ацилоксилу, (C₁-C₆)алкілсульфінілу, (C₆-C₁₀)арилсульфінілу, (C₁-C₆)алкілсульфонілу, (C₆-C₁₀)арилсульфонілу, аміногрупи, (C₁-C₆)алкіламіногрупи або [(C₁-C₆)алкіл]₂аміногрупи;

або R¹ та R², або R³ та R⁴, або R⁵ та R⁶ можуть разом утворювати карбоніл;

або R¹ та R² чи R³ та R⁴, або R⁵ та R⁶, або R⁷ та R⁸ можуть разом утворювати (C₃-C₆)циклоалкіл, оксациклогексил, тіоциклогексил, інданіл чи тетралініл, або групу формули



Ar - (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₆-C₁₀)арил, ((C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкокси(C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкокси(C₂-C₉)гетероарил, як варіант, заміщені одним чи більше замісниками, переважно 1-3 замісниками на цикл, краще 1-3 замісниками на термінальний цикл (тобто розташований далі від місця приєднання циклу), де вказані замісники, кожний незалежно, вибирають з групи, що складається з галогену, -CN, (C₁-C₆)алкілу, що як варіант, заміщено одним чи більше атомами флуору (переважно 1-3 атомами флуору), гідроксилу, гідрокси-(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксилу, що як варіант, заміщено одним чи більше атомами флуору (переважно 1-3 атомами флуору), (C₁-C₆)алкоксилу(C₁-C₆)алкілу, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)алкіл-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіл-O-(C=O)(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіл-(C=O)-O-, (C₁-C₆)алкіл-(C=O)-O-(C₁-C₆)алкілу, H(O=C)-, H(O=C)-(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіл(O=C)-, (C₁-C₆)алкіл(O=C)-(C₁-C₆)алкілу, NO₂, аміногрупи, (C₁-C₆)алкіламіногрупи, [(C₁-C₆)алкіл]₂аміногрупи, аміно(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіламіно(C₁-C₆)алкілу, [(C₁-C₆)алкіл]₂аміно(C₁-C₆)алкілу, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)алкіл-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)алкіл]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіл-NH(C=O)-(C₁-C₆)алкілу, [(C₁-C₆)алкіл]₂N-(C=O)-(C₁-C₆)алкілу, H(O=C)-NH-, (C₁-C₆)алкіл(C=O)-NH-, (C₁-C₆)алкіл(C=O)-[NH](C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіл(C=O)-[N(C₁-C₆)алкіл](C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіл-S-, (C₁-C₆)алкіл-(S=O)-, (C₁-C₆)алкіл-SO₂-, (C₁-C₆)алкіл-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілHN-SO₂(C₁-C₆)алкілу, [(C₁-C₆)алкіл]₂N-SO₂(C₁-C₆)алкілу, CF₃SO₃-, (C₁-C₆)алкіл-SO₃-, фенілу, феніл(C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, та (C₂-C₉)гетероарилу;

за умови, що щонайменше один з R¹-R⁸ - гідроксил;

Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^1 - гідроксил, а R^2 - (C_1-C_6) алкіл і кожний з R^7-R^8 - гідроген.

5 Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^1 - гідроксил, а R^2 - (C_1-C_6) алкіл та кожний з R^7-R^8 - заміщений, як варіант, (C_1-C_6) алкіл.

Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^1 - гідроксил, а R^2 - метил.

Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^1 - гідроксил, а R^2 - метил і кожний з інших R^3-R^8 - гідроген.

10 Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^1 - гідроксил, а R^2 - метил та щонайменше один з інших R^3-R^8 - заміщений, як варіант, (C_1-C_6) алкіл.

Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^1 - гідроксил, а R^2 - метил і кожний з R^7-R^8 - гідроген.

15 Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^1 - гідроксил, а R^2 - метил. і кожний з R^7-R^8 - заміщений, як варіант, (C_1-C_6) алкіл.

Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^2 - гідроксил.

Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^2 - гідроксил, а кожний з інших R^1 та R^3-R^8 - гідроген.

20 Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^2 - гідроксил, а щонайменше один з інших R^1 та R^3-R^8 - заміщений, як варіант, (C_1-C_6) алкіл.

Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^2 - гідроксил, а кожний з R^7-R^8 - гідроген.

Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^2 - гідроксил, а кожний з R^7-R^8 - заміщений, як варіант, (C_1-C_6) алкіл.

25 Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^3 - гідроксил.

Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^3 - гідроксил, а кожний з інших R^1-R^2 та R^4-R^8 - гідроген.

Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^3 - гідроксил, а щонайменше один з інших R^1-R^2 та R^4-R^8 - заміщений, як варіант, (C_1-C_6) алкіл.

30 Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^3 - гідроксил, а кожний з R^7-R^8 - гідроген.

Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^3 - гідроксил, а кожний з R^7-R^8 - заміщений, як варіант, (C_1-C_6) алкіл.

Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^4 - гідроксил.

35 Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^4 - гідроксил, а кожний з інших R^1-R^3 та R^5-R^8 - гідроген.

Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^4 - гідроксил, а щонайменше один з інших R^1-R^3 та R^5-R^8 - заміщений, як варіант, (C_1-C_6) алкіл.

40 Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^4 - гідроксил, а кожний з R^7-R^8 - гідроген.

Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^4 - гідроксил, а кожний з R^7-R^8 - заміщений, як варіант, (C_1-C_6) алкіл.

Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^5 - гідроксил.

45 Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^5 - гідроксил, а кожний з інших R^1-R^4 та R^6-R^8 - гідроген.

Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^5 - гідроксил, а щонайменше один з інших R^1-R^4 та R^6-R^8 - заміщений, як варіант, (C_1-C_6) алкіл.

Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^5 - гідроксил, а кожний з R^7-R^8 - гідроген.

50 Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^5 - гідроксил, а кожний з R^7-R^8 - заміщений, як варіант, (C_1-C_6) алкіл.

Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^6 - гідроксил.

Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^6 - гідроксил, а кожний з інших R^1-R^5 та R^7-R^8 - гідроген.

55 Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^6 - гідроксил, а щонайменше один з інших R^1-R^5 та R^7-R^8 - заміщений, як варіант, (C_1-C_6) алкіл.

Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^6 - гідроксил, а кожний з R^7-R^8 - гідроген.

Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де R^6 - гідроксил, а кожний з R^7-R^8 - заміщений, як варіант, (C_1-C_6) алкіл.

60 Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де Ar - (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкоксил (C_6-C_{10}) арил, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкокси (C_2-C_9) гетероарил, (C_2-C_9) гетероарил (C_1-C_6) алкокси (C_6-C_{10}) арил або (C_2-C_9) гетероарил (C_1-C_6) алкокси (C_2-C_9) гетероарил, що заміщені, як варіант, одним чи більше, переважно 1-3 замісниками на цикл, краще 1-3 замісниками на термінальний цикл (тобто розташований далі від місця приєднання цикл), де вказані замісники незалежно вибрано з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкоксилу або перфлуор (C_1-C_3) алкілу.

65 Іншими кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де Ar - (C_6-C_{10}) арилметокси (C_6-C_{10}) арил,

(C₆-C₁₀)арилметокси(C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероарилметокси(C₆-C₁₀)арил або (C₂-C₉)гетероарилметокси(C₂-C₉)гетероарил, що заміщені, як варіант, одним чи більше, переважно 1-3 замісниками на цикл, краще 1-3 замісниками на термінальний цикл (тобто розташований далі від місця приєднання циклу), де вказані замісники незалежно вибрано з галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксилу або перфлуор(C₁-C₃)алкілу.

Кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де Ar - заміщений, як варіант, (C₆-C₁₀)арилметоксифеніл, (C₆-C₁₀)арилметоксипіридил, (C₆-C₁₀)арилметоксифурил, (C₆-C₁₀)арилметоксипіроїл, (C₆-C₁₀)арилметокситієніл, (C₆-C₁₀)арилметоксиімідазоліл, (C₆-C₁₀)арилметоксипіразиніл, (C₆-C₁₀)арилметоксибензімідазоліл, (C₆-C₁₀)арилметокситетразоліл, (C₆-C₁₀)арилметоксипіримідил, (C₆-C₁₀)арилметоксихіноліл, (C₆-C₁₀)арилметоксиізохіноліл, (C₆-C₁₀)арилметоксибензофурил, (C₆-C₁₀)арилметоксиізобензофурил, (C₆-C₁₀)арилметоксibenзотієніл, (C₆-C₁₀)арилметоксипіразоліл, (C₆-C₁₀)арилметоксиіндоліл, (C₆-C₁₀)арилметоксиізоіндоліл, (C₆-C₁₀)арилметоксипуриніл, (C₆-C₁₀)арилметоксикарбазоліл, (C₆-C₁₀)арилметоксиізоксазоліл, (Se-Сю)арилметокситіазоліл, (C₆-C₁₀)арилметоксьюксазоліл, (C₆-C₁₀)арилметоксибензтіазоліл, (C₆-C₁₀)арилметоксибензоксазоліл,

піридилметоксифеніл, фурилметоксифеніл, піроїлметоксифеніл, тієнілметоксифеніл, ізотіазолілметоксифеніл, імідазолілметоксифеніл, бензімідазолілметоксифеніл, тетразолілметоксифеніл, піразинілметоксифеніл, піримідилметоксифеніл, хінолілметокси-феніл, ізохінолілметоксифеніл, бензофурилметоксифеніл, ізобензофурилметоксифеніл, бензотієнілметоксифеніл, піразолілметоксифеніл, індолілметоксифеніл, ізоіндолілметоксифеніл, піридилметоксифеніл, карбазолілметоксифеніл, ізоксазолілметоксифеніл, тіазо-лілметоксифеніл, оксазолілметоксифеніл, бензтіазолілметоксифеніл, бензоксазолілметоксифеніл,

піридилметоксипіридил, піридилметоксифурил, піридилметоксипіроїл, піридилметокситієніл, піридилметоксиізоімідазоліл, піридилметоксиімідазоліл, піридилметоксибензімідазоліл, піридилметокситетразоліл, піридилметоксипіразиніл, піридилметоксипіримідил, піридилметоксихіноліл, піридилметоксиізохіноліл, піридилметоксибензофурил, піридилметоксиізобензофурил, піридилметоксибензотієніл, піридилметоксипіразоліл, піридилметоксиіндоліл, піридилметоксиізоіндоліл, піридилметоксипуриніл, піридилметоксикарбазоліл, піридилметоксиізоксазоліл, піридилметокситіазоліл,

піридилметоксьюксазоліл, піридилметоксибензтіазоліл, піридилметоксибензоксазоліл, фурилметоксипіридил, фурилметоксифурил, фурилметоксипіроїл, фурилметокситієніл, фурилметоксиізоімідазоліл, фурилметоксиімідазоліл, фурилметоксибензімідазоліл, фурилметокситетразоліл, фурилметоксипіразиніл, фурилметоксипіримідил, фурилметоксихіноліл, фурилметоксиізохіноліл, фурилметоксибензофурил, фурилметоксиізобензо-фурил, фурилметоксибензотієніл, фурилметоксипіразоліл, фурилметоксиіндоліл, фурилметоксиізоіндоліл, фурилметоксипуриніл, фурилметоксикарбазоліл, фурилметоксиізокса-золіл, фурилметокситіазоліл, фурилметоксьюксазоліл, фурилметоксибензтіазоліл, фурилметоксибензоксазоліл,

піроїлметоксипіридил, піроїлметоксифурил, піроїлметоксипіроїл, піроїлметокситієніл, піроїлметоксиізоімідазоліл, піроїлметоксиімідазоліл, піроїлметоксибензімідазоліл, піроїлметокситетразоліл, піроїлметоксипіразиніл, піроїлметоксипіримідил, піроїлметоксихіноліл, піроїлметоксиізохіноліл, піроїлметоксибензофурил, піроїлметоксиізобензофурил, піроїлметоксибензотієніл, піроїлметоксипіразоліл, піроїлметоксиіндоліл, піроїлметоксиізоіндоліл, піроїлметоксипуриніл, піроїлметоксикарбазоліл, піроїлметоксиізоксазоліл, піроїлметокситіазоліл, піроїлметоксьюксазоліл, піроїлметоксибензтіазоліл,

тієнілметоксипіридил, тієнілметоксифурил, тієнілметоксипіроїл, тієнілметокситієніл, тієнілметоксиізоімідазоліл, тієнілметоксиімідазоліл, тієнілметоксибензімідазоліл, тієнілметокситетразоліл, тієнілметоксипіразиніл, тієнілметоксипіримідил, тієнілметоксихіноліл, тієнілметоксиізохіноліл, тієнілметоксибензофурил, тієнілметоксиізобензофурил, тієнілметоксibenзотієніл, тієнілметоксипіразоліл, тієнілметоксиіндоліл, тієнілметоксиізоіндоліл, тієнілметоксипуриніл, тієнілметоксикарбазоліл, тієнілметоксиізоксазоліл, тієнілметокситіазо-ліл, тієнілметоксьюксазоліл, тієнілметоксибензтіазоліл, тієнілметоксибензоксазоліл,

піразинілметоксипіридил, піразинілметоксифурил, піразинілметоксипіроїл, піразинілметокситієніл, піразинілметоксиізоімідазоліл, піразинілметоксиімідазоліл, піразинілметоксибензімідазоліл, піразинілметокситетразоліл, піразинілметоксипіразиніл, піразинілметоксипіримідил, піразинілметоксихіноліл, піразинілметоксиізохіноліл, піразинілметоксибензофурил, піразинілметоксиізобензофурил, піразинілметоксибензотієніл, піразинілметоксипіразоліл, піразинілметоксиіндоліл, піразинілметоксиізоіндоліл, піразинілметоксипуриніл, піразинілметоксикарбазоліл, піразинілметоксиізоксазоліл, піразинілметокситіазоліл, піразинілметоксьюксазоліл, піразинілметоксибензтіазоліл, піразинілметоксибензоксазоліл,

піримідилметоксипіридил, піримідилметоксифурил, піримідилметоксипіроїл, піримідилметокситієніл, піримідилметоксиізоімідазоліл, піримідилметоксиімідазоліл, піримідилметоксибензімідазоліл, піримідилметокситетразоліл, піримідилметоксипіразиніл, піримідилметоксипіримідил, піримідилметоксихіноліл, піримідилметоксиізохіноліл, піримідилметоксибензофурил, піримідилметоксиізобензофурил, піримідилметоксибензотієніл, піримідилметоксипіразоліл, піримідилметоксиіндоліл, піримідилметоксиізоіндоліл, піримідилметоксипуриніл, піримідилметоксикарбазоліл, піримідилметоксиізоксазоліл, піримідилметоксibenзотієніл, піримідилметоксьюксазоліл, піримідилметоксибензтіазоліл, піримідилметоксибензоксазоліл,

тіазолілметоксипіридил, тіазолілметоксифурил, тіазолілметоксипіроїл, тіазолілметокситієніл,

- тіазолілметоксизотіазоліл, тіазолілметоксїмідазоліл, тіазолілметоксїбензімідазоліл,
 тіазолтметокситетразоліл, тіазолілметоксїпіразиніл, тіазолілметоксїпіримідил, тіазолілметоксїхіноліл,
 тіазолілметоксїізохіноліл, тіазолілметоксїбензофурил, тіазолілметоксїізобензофурил,
 5 тіазолілметоксїбензотієніл, тіазолілметоксїпіразоліл, тіазолілметоксїіндоліл, тіазолілметоксїізоіндоліл,
 тіазолілметоксїпурініл, тіазолілметоксїкарбазо-ліл, тіазолілметоксїізоксазоліл, тіазолілметоксїтіазоліл,
 тіазолілметоксїюксазоліл, тіазо-лілметоксїбензтіазоліл, тіазолілметоксїбензоксазоліл, та
 оксазолілметоксїпіридил, оксазолілметоксїфурил, оксазолілметоксїпіроїл, оксазолілметоксїтієніл,
 оксазолілметоксїізотіазоліл, оксазолілметоксїмідазоліл, оксазолілметоксїбензімідазоліл,
 10 оксазолілметоксїтетразоліл, оксазолілметоксїпіразиніл, оксазолілметоксїпіримідил, оксазолілметоксїхіноліл,
 оксазолілметоксїізохіноліл, оксазолілметоксїбензофурил, оксазолілметоксїізобензофурил,
 оксазолілметоксїбензотієніл, оксазолілметоксїпіразоліл, оксазолілметоксїіндоліл, оксазолілметоксїізоіндоліл,
 оксазолілметоксїпурініл, оксазолілметоксїкарбазоліл, оксазолілметоксїізоксазоліл, оксазолілметоксїтіазоліл,
 оксазолілметоксїюксазоліл, оксазолілметоксїбензтіазоліл, оксазолілметоксїбензоксазоліл
- 15 Кращими сполуками згідно з винаходом є ті, де Ag - заміщений, як варіант, (C₆-C₁₀)арилметоксїюксифеніл,
 (C₆-C₁₀)арилметоксїпіридил, (C₆-C₁₀)арилметоксїфурил, (C₆-C₁₀)арилметоксїпіроїл,
 (C₆-C₁₀)арилметоксїтієніл, (C₆-C₁₀)арилметоксїізотіазоліл, (C₆-C₁₀)арилметоксїмідазоліл,
 (C₆-C₁₀)арилметоксїбензімідазоліл, (C₆-C₁₀)арилметоксїтетразоліл, (C₆-C₁₀)арилметоксїпіразиніл,
 (C₆-C₁₀)арилметоксїпіримідил, (C₆-C₁₀)арилметоксїхіноліл, (C₆-C₁₀)арилметоксїізохіноліл,
 20 (C₆-C₁₀)арилметоксїбензофурил, (C₆-C₁₀)арилметоксїізобензофурил, (C₆-C₁₀)арилметоксїбензотієніл,
 (C₆-C₁₀)арилметоксїпіразоліл, (C₆-C₁₀)арилметоксїіндоліл, (C₆-C₁₀)арилметоксїізоіндоліл,
 (C₆-C₁₀)арилметоксїпурініл, (C₆-C₁₀)арилметоксїкарбазоліл, (C₆-C₁₀)арилметоксїізоксазоліл,
 (C₆-C₁₀)арилметоксїтіазоліл, (C₆-C₁₀)арилметоксїюксазоліл, (C₆-C₁₀)арилметоксїбензтіазоліл,
 (C₆-C₁₀)арилметоксїбензоксазоліл, піридилметоксифеніл, фурилметоксифеніл, тієнілметоксифеніл,
 25 ізотіазолілметоксифеніл, бензімідазолілметоксифеніл, тетразолілметоксифеніл, піроїлметоксифеніл,
 імідазолілметоксифеніл, піразинілметоксифеніл, ізохінолілметоксифеніл, бензотієнілметоксифеніл,
 ізоіндолілметоксифеніл, ізоксазолілметоксифеніл, хінолілметоксифеніл, ізобензофурилметоксифеніл,
 індолілметоксифеніл, піримідилметоксифеніл, бензофурилметоксифеніл, піразолілметоксифеніл,
 пурінілметоксифеніл, тіазолілметоксифеніл, карбазолілметоксифеніл, оксазолілметоксифеніл,
 30 бензтіазолілметоксифеніл та бензоксазолілметоксифеніл.
- Найкращими сполуками згідно з винаходом є ті, де Ag - заміщений, як варіант, (C₆-C₁₀)арилметоксифеніл,
 піридилметоксифеніл, тієнілметоксифеніл, піразинілметоксифеніл, піримідилметоксифеніл,
 піридазинілметоксифеніл, тіазолілметоксифеніл, або оксазолілметоксифеніл.
- Іншими кращими сполуками винаходу є ті, де Ag - (C₆-C₁₀)арилметоксї(Сб)арил, що заміщені, як варіант,
 35 одним чи більше, переважно 1-3 замісниками на цикл, краще 1-3 замісниками на термінальний цикл, де вказані
 замісники незалежно вибрано з галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксилу або перфлуор(C₁-C₃)алкілу.
- Іншими кращими сполуками винаходу є ті, де Ag - (C₆-C₁₀)арилметоксї(C₂-C₉)гетероарил (заміщені, як
 варіант, одним чи більше, переважно 1-3 замісниками на цикл, краще 1-3 замісниками на термінальний цикл, де
 вказані замісники незалежно вибрано з галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксилу або перфлуор(C₁-C₃)алкілу.
- 40 Іншими кращими сполуками винаходу є ті, де Ag - (C₂-C₉)гетероарилметоксї(C₆)арил або
 (C₂-C₉)гетероарилметоксї(C₂-C₉)гетероарил, що заміщені, як варіант, одним чи більше переважно 1-3
 замісниками на цикл, краще 1-3 замісниками на термінальний цикл, де вказані замісники незалежно вибрано з
 галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксилу або перфлуор(C₁-C₃)алкілу.
- Іншими кращими сполуками винаходу є ті, де Ag - (C₂-C₉)гетероарилметоксї(C₂-C₉)гетероарил, що заміщені,
 45 як варіант, одним чи більше, переважно 1-3 замісниками на цикл, краще 1-3 замісниками на термінальний цикл,
 де вказані замісники незалежно вибрано з галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксилу або перфлуор(C₁-C₃)алкілу.
- Термін "алкіл", що тут використано, якщо не визначено інше, включає насичені моновалентні вуглеводневі
 радикали, що є лінійними, розгалуженими чи циклічними або їх комбінаціями.
- Термін "алкоксил", що тут використано, включає О-алкіл, де "алкіл" визначено вище.
- 50 Термін "арил", що тут використано, якщо не визначено інше, включає похідний від видалення одного атому
 гідрогену з ароматичного вуглеводню органічний радикал, як-то феніл або нафтил, що заміщені, як варіант, 1-3
 замісниками, що незалежно вибрано з додатних замісників, як-то флуор, хлор, ціаногрупи, нітрогрупи,
 трифлуорметилу, (C₁-C₆)алкоксилу, (C₆-C₁₀)арилоксилу, трифлуорметоксилу, дифлуорметоксилу, або
 (C₁-C₆)алкілу.
- 55 Термін "гетероарил", що тут використано, якщо не визначено інше, включає похідний від видалення одного
 атому гідрогену з ароматичної гетероциклічної сполуки органічний радикал, як-то піридил, фурил, піроїл,
 тієніл, ізотіазоліл, імідазоліл, бензімідазоліл, тетразоліл, піразиніл, піримідил, хіноліл, ізохіноліл,
 бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, піразоліл, індоліл, ізоіндоліл, пурініл, карбазоліл, ізоксазоліл,
 тіазоліл, оксазоліл, бензтіазоліл або бензоксазоліл, що заміщені, як варіант, 1-3 замісниками, що визначено
 60 нижче, як-то флуор, хлор, трифлуорметил, (C₁-C₆)алкоксил, (C₆-C₁₀)арилоксил, трифлуорметоксил,
 дифлуорметоксил або (C₁-C₆)алкіл.
- Термін "ацил", що тут використано, якщо не визначено інше, включає радикал загальної формули RCO, де R
 - алкіл, алкоксил (як-то метилоксикарбоніл), арил, арилалкіл або арилалкілоксил, а терміни "алкіл" або "арил"
 визначено вище.
- 65 Термін "ацилоксил", що тут використано, включає О-ацил, де "ацил" визначено вище.
- Термін "D- або L-амінокислота", що тут використано, якщо не визначено інше, включає гліцин, аланін,

валін, лейцин, ізолейцин, фенілаланін, аспарагін, глутамін, триптофан, пролін, серин, треонін, тирозин, гідроксипролін, цистеїн, цистин, метіонін, аспарагінову кислоту, глутамінову кислоту, лізин, аргінін або гістидин.

Сполуки формули I можуть мати хіральні центри, а тому існувати в різних енантіомерних формах. Винахід стосується усіх оптичних ізомерів, діастереомерів, атропізомерів, таутомерів та стереоізомерів сполук формули I та їх сумішей.

"Придатний замісник" - хімічно та фармацевтичне прийнятна функціональна група тобто група, що не впливає негативно на активність інгібування сполуки згідно з винаходом. Такі придатні замісники можуть бути легко вибрані фахівцями. Ілюстративні приклади придатних замісників включають, але без обмеження, алкіл, гідроксил, оксогрупу, меркаптогрупу, алкілтіогрупу, алкоксил, арил або гетероарил, аралкіл або гетероаралкіл, аралкоксил або гетероаралкоксил, карбоксигрупу, аміногрупу, алкіл- та діалкіламіногрупу, карбамоїл, алкілкарбоніл, алкоксилкарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл, алкілсульфоніл, арилсульфоніл тощо.

Особливо кращі сполуки формули I вибрано з групи, що складається з

гідроксіаміду (2R,5R)-1-[4-(2,5-диметил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіаміду

(2R,5R)-1-[4-(5-флуор-2-метил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіаміду (2R,4R)-4-гідрокси-1-[4-(2-метил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіаміду

(2R,5R)-1-[4-(5-флуор-2-трифлуорметил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіаміду,

гідроксіаміду (2R,5R)-5-гідрокси-1-[4-(2-ізопропіл-бензилокси)-бензолсульфоніл]-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіаміду,

гідроксіаміду (2R,5R)-1-[4-(2-етил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіаміду

(2R,4R)-1-[4-(5-флуор-2-метил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-4-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіаміду (2R,5R)-1-[4-(2,5-диметил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-4-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіаміду,

гідроксіаміду

(2R,5R)-1-[4-(5-флуор-2-трифлуорметил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-5-метил-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіаміду,

гідроксіаміду

(2R,5R)-5-гідрокси-1-[4-(2-ізопропіл-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-метил-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіаміду

(2R,5R)-5-гідрокси-5-метил-1-[4-(2-метил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіаміду

(2R,3R,5R)-5-гідрокси-3-метил-1-[4-(2-метил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіаміду

(2R,3R,5R)-5-гідрокси-1-[4-(2-ізопропіл-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-метил-піперидин-2-карбонової кислоти,

та

гідроксіаміду

(2R,3S)-1-[4-(5-флуор-2-трифлуорметил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метил-піперидин-2-карбонової кислоти.

Інші сполуки згідно з винаходом включають

гідроксіамід 1-[4-(бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіамід 1-[4-(бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіамід 1-[4-(бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-метокси-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіамід 1-[4-(2-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіамід 1-[4-(2,5-дифлуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіамід 1-[4-(2,3-дифлуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіамід 5-гідрокси-1-[4-(2-трифлуорметил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіамід

1-[4-(2,6-дифлуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіамід 5-гідрокси-1-[4-(4-метокси-бензилокси)-бензолсульфоніл]-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіамід 1-[4-(5-хлор-тютфен-2-ілметокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіамід 1-[4-(3,5-дифлуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіамід 1-[4-(2,4-дифлуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіамід 5-гідрокси-1-[4-(3-трифлуорметил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-піперидин-2-карбонової

кислоти,

гідроксіамід 5-гідрокси-1-[4-(4-трифлуорметил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-піперидин-2-карбонової

кислоти,

гідроксіамід 1-[4-(2-ціано-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіамід 1-[4-(3-ціано-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіамід 5-гідрокси-1-[4-(2-метил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіамід 1-[4-(5-флуор-2-метил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіамід
3,3-дифлуор-1-[4-(5-флуор-2-трифлуорметил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової
кислоти,

гідроксіамід
5-етил-1-[4-(5-флуор-2-трифлуорметил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової
кислоти,

гідроксіамід
1-[4-(5-флуор-2-трифлуорметил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-5-ізопропіл-піперидин-2-карбонової
кислоти,

гідроксіамід 4-гідрокси-1-[4-(2-метил-піридин-3-ілметокси)-бензолсульфоніл]-піперидин-2-карбонової
кислоти та

гідроксіамід 1-[4-(3,5-дифлуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-4-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти.

Винахід також стосується фармацевтичне прийнятних кислотно-адитивних солей сполуки формули I Кислоти,
що використовують для виготовлення фармацевтичне прийнятних кислотно-адитивних солей вищезазначених
основних сполук згідно з винаходом, є тими, що утворюють нетоксичні кислотно-адитивні солі, тобто солі, що
містять фармацевтичне прийнятні аніони, як-то гідрохлорид, пдобробромід, пдроюдид, нітрат, сульфат,
гідросульфат, фосфат, кислий фосфат, ацетат, лактат, цитрат, кислий цитрат, тартрат, дитартрат, сукцинат,
малеат, фумарат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат,
п-толуолсульфонат та памоат [тобто 1,1'-метилен-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)].

Винахід також стосується основно-адитивних солей формули I. Хімічні основи, що можна використовувати як
реагенти для виготовлення фармацевтичне прийнятних солей такої сполуки формули I, що має кислотну
природу, є тими, що утворюють нетоксичні солі з такими сполуками Такі нетоксичні солі включають, але без
обмеження, похідні від таких фармацевтичне прийнятних катіонів, як катіони лужного металу (наприклад, калію
та натрію) та катіони лужно-земельного металу (наприклад, кальцію та магнію), амонію або адитивні солі
водорозчинних амінів, як-то N-метилглюкаміну (мелуміну), та нижчого алканоламонію, і інших солей
фармацевтичне прийнятних органічних амінів.

Об'єкт винаходу також включає мічені Ізотопами сполуки, що ідентичні сполукам формули I, за винятком
того, що один чи більше атомів замінено на атоми з відмінними від атомних мас чи атомних чисел, що звичайно
наявні у природі, атомними масами чи атомними числами. Приклади ізоотопів, що можна ввести у сполуки згідно з
винаходом, включають ізотопи гідрогену, карбону, нітрогену, оксигену, фосфору, флуору та хлору,
як-то ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}M , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F та ^{36}Cl відповідно. Сполуки згідно з винаходом, їх проліки,
та фармацевтичне прийнятні солі вказаних сполук або вказаних проліків, що містять вищезазначені ізотопи
та/або інші ізотопи інших атомів, включено до рамок винаходу. Деякі мічені ізоотопом сполуки згідно з
винаходом, наприклад, ті, в які введено радіоактивні ізотопи, як-то ^3H та ^{14}C , є корисними в аналізі ліках
та/або розподілу субстрату в тканинах ізотопи тритію тобто ^3H , та карбону-14, тобто ^{14}C , особливо переважні з
точки зору легкості їх виявлення та визначення. Крім того, заміщення важчими ізоотопами, як-то дейтерієм,
тобто ^2H , може дати терапевтичні переваги внаслідок вищої метаболічної стабільності, наприклад, збільшення
in vivo періоду напівжиття або зменшення потрібної дози, а тому в деяких випадках може бути кращим. Мічені
Ізотопами сполуки формули (I) згідно з винаходом та їх проліки можна звичайно виготовити способами, що
показано на схемах та/або у прикладах та виготовленнях нижче, застосуванням легкодоступних мічених
Ізотопами реагентів замість немічених Ізотопами реагентів.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування стану, що вибрано з групи, яка
складається з артриту (включаючи остеоартрит та ревматоїдний артрит), запальної хвороби кишечника, хвороби
Крона, емфіземи, синдрому гострого респіраторного дистресу, астми, хронічної обструктивної хвороби легенів,
хвороби Альцгеймера, токсичності від трансплантованого органу, кахексії, алергічної реакції, контактної
алергічної пперчутливості, раку (як-то твердої ракової пухлини, включаючи рак товстої кишки, грудної залози,
легенів та простати, і злоякісні захворювання крові, включаючи лейкемію та лімфоми), виразок тканин,
рестенозу, пародонтозу, епідермальних пухирів, остеопорозу, розхитування Імплататів штучних суглобів,
атеросклерозу (включаючи відрив атеросклеротичних бляшок), аневризми аорти (включаючи аневризму
абдомінальної аорти та аневризму аорти мозку), конгестивної серцевої нестачі, інфаркту міокарду, нападу,
церебральної ішемії, травми голови, поранення спинного хребта, нейродегенеративних порушень (гострих та
хронічних), автоімунних порушень, хвороби Хантингтона, хвороби Паркінсона, мігрені, депресії, периферійної
невропати, болю, церебральної амілоїдної анпопатн, посилення здатності до пізнання, бічного амютрофного
склерозу, розсіяного склерозу, анпогенезу очей, корнеального поранення, дегенерації жовтої плями,
ненормального загоєння поранень, положів, діабету, пухлинної інвазії, росту пухлин, метастазів пухлин,
корнеальних рубців, склериту, СНІД, сепсису або септичного шоку ссавця, включаючи людину що включає
кількість сполуки формули I або її фармацевтичне прийнятної солі, що ефективна при такому лікуванні, та
фармацевтичне прийнятний носій.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування хвороб, для яких характерна активність
металопротеїнази та інших хвороб, для яких характерна активність репролізину (переважно активність TACE)
ссавця, включаючи людину, яка включає кількість сполуки формули I або її фармацевтичне прийнятної солі, що
ефективна при такому лікуванні, та фармацевтичне прийнятний носій.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції для інгібування

(а) матричних металопротеїназ або інших металопротеїназ, які залучені при розкладанні матриці, або (б)

репролізину (як-то агреканаза або ADAM TS-1, 10, 12, 15 та 17, переважно ADAM-17) ссавця, включаючи людину, яка включає ефективну кількість сполуки формули 1 або її фармацевтичне прийнятної солі.

Винахід також стосується способу лікування стану, який вибрано з групи, яка складається з артриту (включаючи остеоартрит та ревматоїдний артрит), запальної хвороби кишечника, хвороби Крона, емфіземи, синдрому гострого респіраторного дистресу, астми, хронічної обструктивної хвороби легенів, хвороби Альцгеймера, токсичності від трансплантованого органу, кахексії, алергічної реакції, контактної алергічної гіперчутливості, раку (як-то твердої ракової пухлини, включаючи рак товстої кишки, грудної залози, легенів та простати, і злоякісні захворювання крові, включаючи лейкемію та лімфоми), виразок тканин, рестенозу, пародонтозу, епідермальних пухирів, остеопорозу, розхитування імплантатів штучних суглобів, атеросклерозу (включаючи відрив атеросклеротичних бляшок), аневризми аорти (включаючи аневризму абдомінальної аорти та аневризму аорти мозку), конгестивної серцевої нестачі, інфаркту міокарду, нападу, церебральної ішемії, травми голови, поранення спинного хребта, нейродегенеративних порушень (гострих та хронічних), автоімунних порушень, хвороби Хантингтона, хвороби Паркінсона, мігрені, депресії, периферійної невropати, болю, церебральної амілоїдної ангіопатії, посилення здатності до пізнання, бічного аміотрофного склерозу, розсіяного склерозу, ангіогенезу очей, корнеального поранення, дегенерації жовтої плями, ненормального загоєння поранень, поліогів, діабету, пухлинної інвазії, росту пухлин, метастазів пухлин, корнеальних рубців, склериту, СНІД, сепсису або септичного шоку ссавця, включаючи людину, що включає призначення вказаному ссавцю кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, що ефективна при лікуванні такого стану.

Винахід також стосується лікування хвороб, для яких характерна активність металопротеїнази та інших хвороб, для яких характерна активність репролізину (переважно активність TACE) ссавця, включаючи людину, що включає призначення вказаному ссавцю кількості сполуки формули I або фармацевтичне прийнятної солі сполуки, яка ефективна при лікуванні такого стану.

Винахід також стосується способу інгібування (а) матричних металопротеїназ або інших металопротеїназ, які залучені при розкладанні матриці, або (b) репролізину (як-то агреканаза або ADAM TS-1, 10, 12, 15 та 17, переважно ADAM-17) ссавця, включаючи людину, який включає призначення вказаному ссавцю ефективної кількості сполуки формули I або фармацевтичне прийнятної солі сполуки.

Термін "лікування", що тут використано, стосується обернення, полегшення, інгібування розвитку чи попередження порушення чи стан до якого стосується цей термін, або одного чи більше симптомів такого порушення або стану Термін "процес лікування", що тут використано, стосується проведення лікування, причому "лікування" визначено безпосередньо вище.

Винахід також охоплює фармацевтичні композиції, що містять проліки сполук формули I. Винахід також охоплює способи лікування або попередження порушень, які можна лікувати або попереджати інгібуванням матричних металопротеїназ або інгібуванням репролізину ссавця, які включають застосування проліків сполуки формули I. Сполуки формули I, що мають вільні аміногрупи, амідогрупу, гідроксильну або карбоксильну групи можна перетворити у проліки. Проліки включають сполуки, де амінокислотний залишок, або поліпептидний ланцюг з 2 чи більше (наприклад, 2, 3 або 4) амінокислотних залишків що ковалентне поєднані пептидним зв'язком з вільною аміногрупою, гідроксильною або карбоксильною групою сполуки формули I амінокислотні залишки включають 20 природно існуючих амінокислот, що звичайно позначені 3-літерними символами, і також включають, 4-гидроксипролін, гідроксилізин, демозин, ізодемозин, 3-метилпстидин, норвалін, бета-аланін, гама-аміномасляну кислоту, цитрулін, гомоцистеїн, гомосерин, орнітин та метіонінсульфон. Проліки також включають сполуки, в яких карбонати, карбамати, аміди та алкілестери ковалентне приєднані до вищезазначених замісників формули I через карбонільний атом карбону бічного ланцюга проліків.

Фахівці розуміють, що сполуки згідно з винаходом є корисними при лікуванні різних хвороб Фахівці розуміють також, що використовуючи сполуки згідно з винаходом при лікуванні певних захворювань, ці сполуки згідно з винаходом можна поєднувати з різними існуючими терапевтичними засобами, які використовують при лікуванні цих захворювань.

Для лікування ревматоїдного артриту, сполуки згідно з винаходом можна поєднувати з такими засобами, як Інгібітори TNF- α , як-то анти-TNF моноклональні та антитіла і молекули імуноглобуліну рецептору TNF (як-то Enbrel®), Інгібітори COX-2, малі дози метот-рексату, лефуніміду, пдроксихлороквіну, d-пеніциламіну, ауранофіну або золота, парентерально або перорально.

Сполуки згідно з винаходом можна також використовувати у комбінації з снуючими терапевтичними засобами для лікування остеоартриту. Придатні засоби, що використовують у комбінації, включають стандартні нестероїдні антизапальні засоби (далі NSAID), як-то піроксикам, диклофенак, такі протоніві кислоти, як напроксен, флубіпрофен, фенпрофен, кетопрофен та ібупрофен, такі фенамати, як мекфенамінову кислоту, індометацин, суліндак, апазон, такі піразолони, як фенілбутазон, такі саліцилати, як аспірин, такі інгібітори COX-2, як целекоксиб та рофекоксиб, такі аналгетики та засоби для внутрішньосуглобової терапії, як кортикостероїди, та такі палурунові кислоти, як палган та синвіск.

Сполуки згідно з винаходом можна також використовувати у комбінації з антираковими засобами, як-то ендостатин та анпостатин, або цитотоксичними ліками, як-то адриаміцин, дауноміцин, цис-платина, етопозид, таксол, таксотер, та алкалоїдами, як-то вінкристин, та антиметаболітами, як-то метортексат.

Сполуки згідно з винаходом можна також використовувати у комбінації з серцево-судинними засобами, як-то блокераторами кальцієвих каналів, засобами для зменшення маси жиру, як-то статини, фібрати, бета-блокератори, Інгібітори Асе, антагоністи рецептору анпотензину-2 та інгібітори агрегації тромбоцитів.

Сполуки згідно з винаходом можна також використовувати у комбінації з засобами для центральної нервової

5 системи, як-то антидепресантами (як-то сертралін), ліками проти паркінсонізму (як-то депреніл, L-допа, реквір, міратекс, інгібіторами MAOB, як-то селепін та разапін, інгібітори соллР, як-то Тасмар, інгібітори А-2, інгібітори вторинного поглинання допаміну, антагоністи NMDA, агоністи нікотину, агоністи допаміну та Інгібітори нейронної синтази оксиду нітрогену), та ліками проти хвороби Альцгеймера, як-то доне-пезил, такрин, Інгібітори COX-2, пропентофілін або метрифонат.

Сполуки згідно з винаходом можна також використовувати у комбінації з засобами проти остеопорозу, як-то ролоксифен, дролоксифен або фосомакс, та імунопригнічувальними засобами, як-то FK-506 та рапаміцин.

10 Наступні схеми реакцій Ілюструють виготовлення сполук згідно з винаходом. Якщо не визначено інше Ar та R¹-R⁸ на схемах реакцій та в подальшому описі такі, як вищезазначене.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

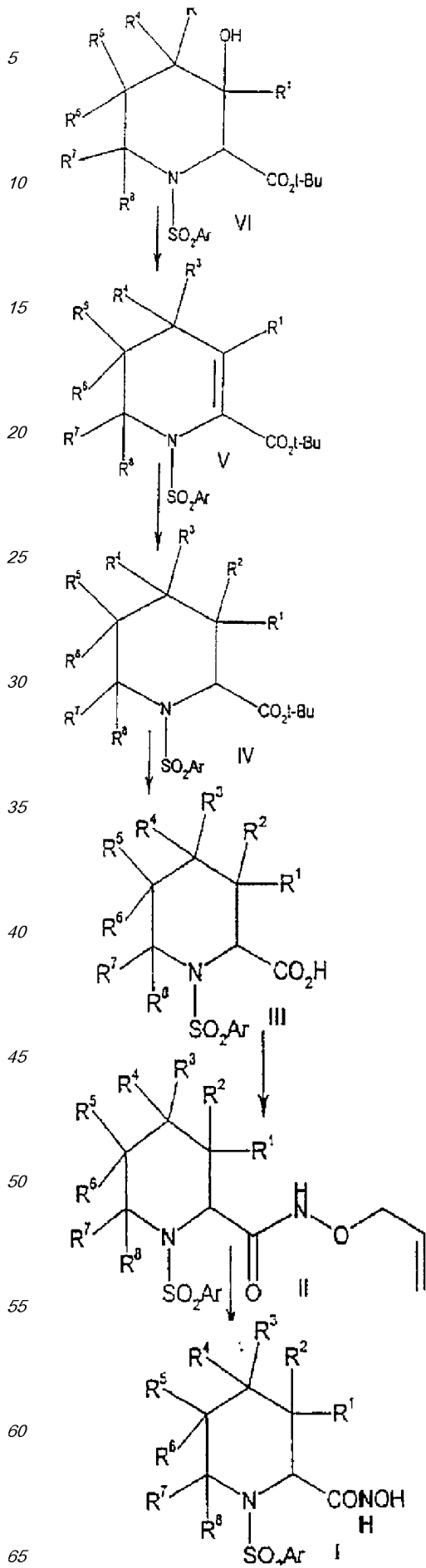
60

65

U A 5 9 4 5 3 C 2

U A 5 9 4 5 3 C 2

Схема 1



U A 5 9 4 5 3 C 2

U A 5 9 4 5 3 C 2

Схема 2

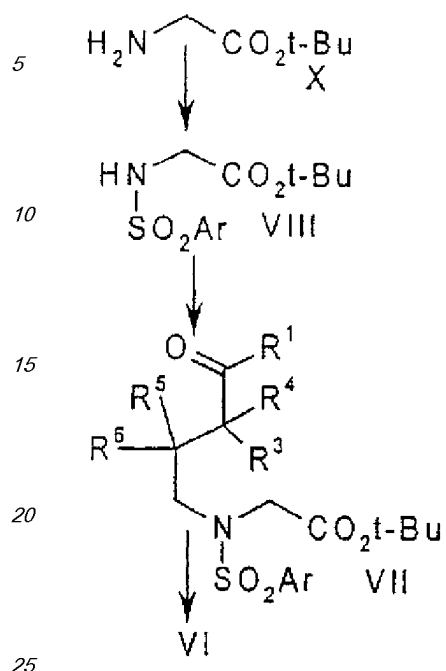
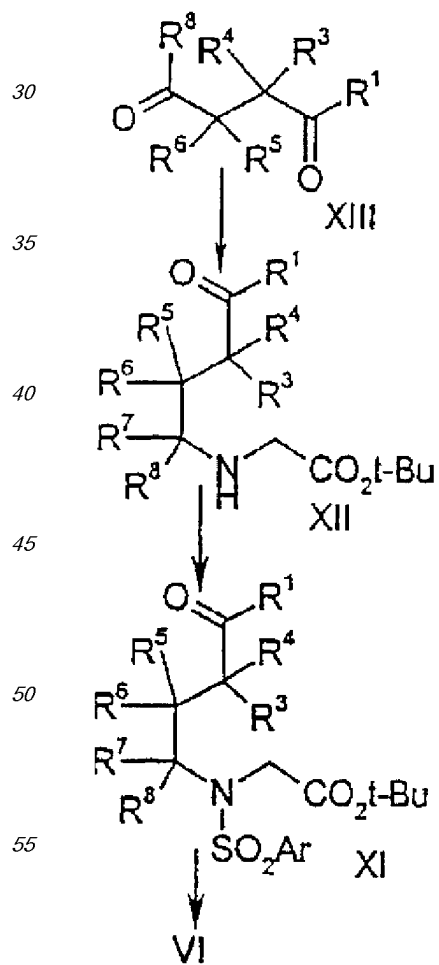


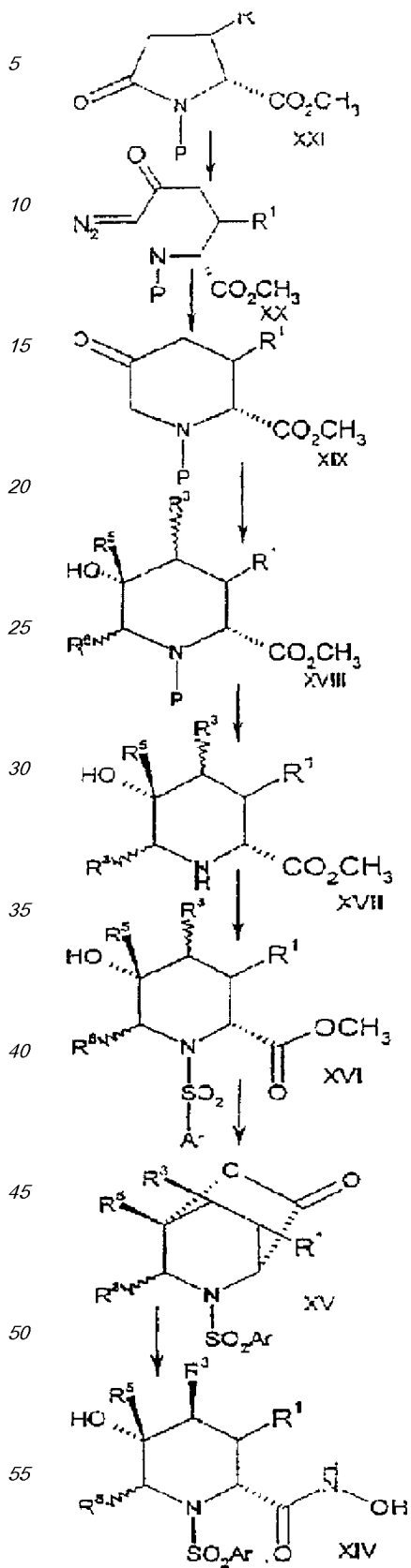
Схема 3



U A 5 9 4 5 3 C 2

U A 5 9 4 5 3 C 2

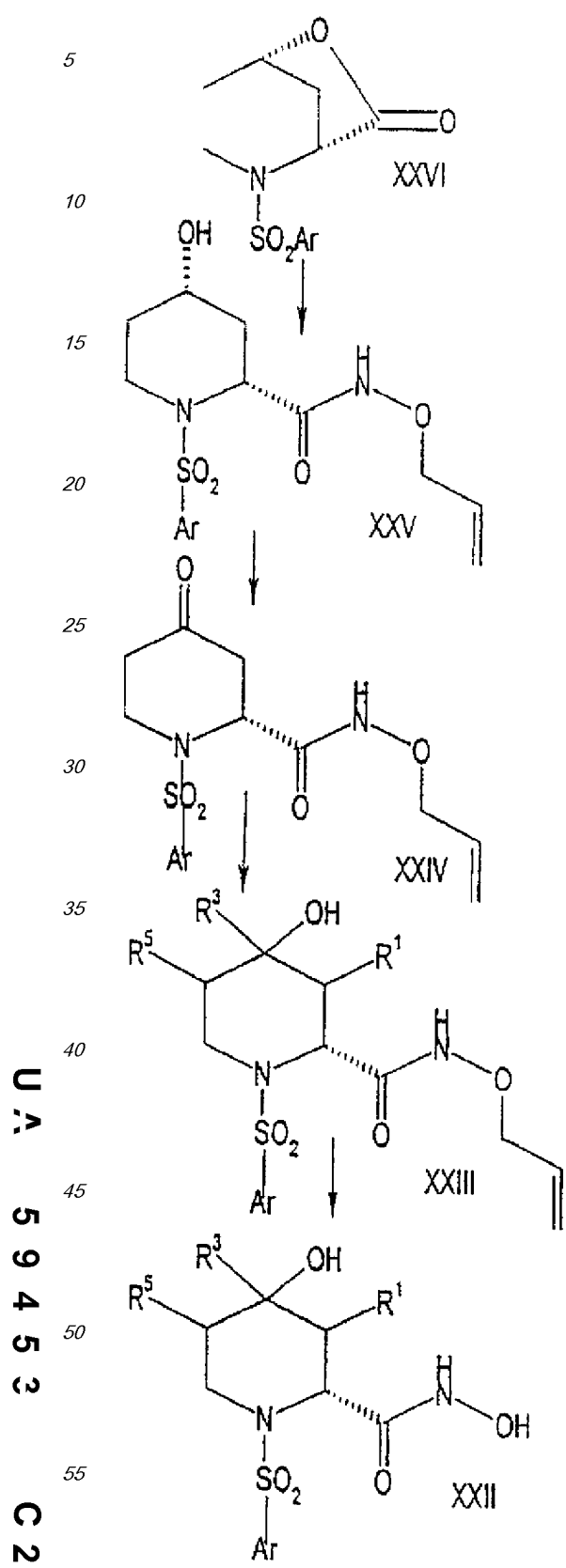
Схема 4



U A 5 9 4 5 3 C 2

U A 5 9 4 5 3 C 2

Схема 5



U A 5 9 4 5 3 C 2

U A 5 9 4 5 3 C 2

Схема 6

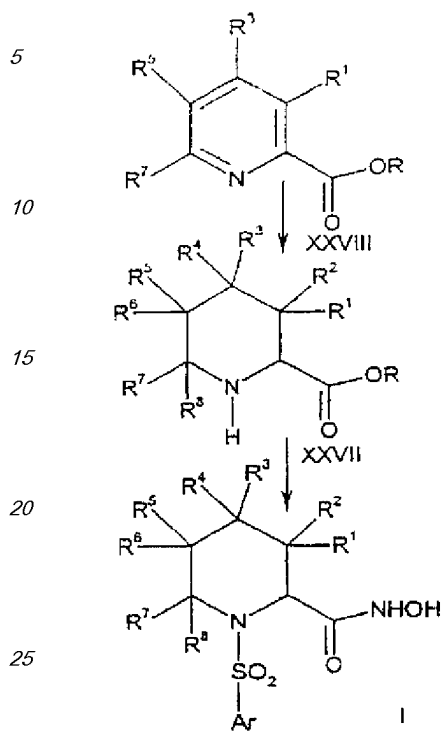
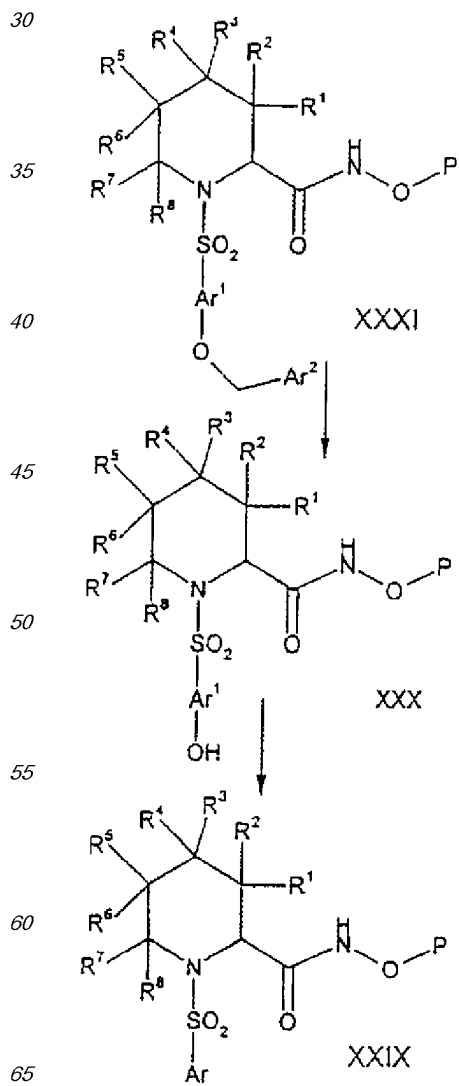


Схема 7



U A 5 9 4 5 3 C 2

U A 5 9 4 5 3 C 2

Схема 1 стосується виготовлення сполук формули I. За схемою 1 сполуки формули I виготовляють зі сполук формули II реакцією з відновником, як-то форміат триетиламо-нію у присутності паладієвого каталізатору, переважно у присутності придатного розчиннику. Придатні паладієві каталізатори включають солі паладію(O), переважно тетракіст-рифенілфосфінпаладію. Придатні розчинники включають полярні апротонні розчинники, переважно суміші ацетонітрил-вода Вищезазначену реакцію проводять при температурі приблизно 23-70°C (тобто температурі кипіння розчиннику), протягом приблизно 1-6 годин, переважно приблизно 2 годин.

Сполуку формули II виготовляють зі сполуки формули III реакцією із засобом сполучення, з наступним додаванням гідрохлориду O-алілпдроксиламіну та основи, переважно у присутності розчиннику Фахівцю зрозуміло, що O-алілпдроксиламін може бути замінений іншими гідроксиламінами в аналогічних реакціях Придатні засоби сполучення включають гексафлуорфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)-фосфонію або карбодимідні реагенти у комбінації з 1-гідроксибензотриазолом, переважно гексафлуорфос-фатом бензотриазо-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію або 1-3-(диметиламінопропіл)-3-етилкарбодимідом Придатні основи включають третинні аміни, як-то дпзопропілетила-мін чи триетиламін, або піридинові основи, як-то піридин, переважно основою є дмзпро-пілетиламін Придатні розчинники включають тетрапдрофуран, ацетонітрил або метиленхлорид, переважно метиленхлорид Вищезазначену реакцію проводять при температурі приблизно 0-40°C, переважно приблизно 23°C Потрібний для реакції час складає приблизно 2-48 годин, переважно приблизно 2-36 годин

Сполуку формули III виготовляють зі сполуки формули IV реакцією з прийнятною сильною кислотою, як-то пдрохлоридною або трифлуороцтовою кислотою (переважно трифлуороцтовою), переважно у присутності розчиннику, як-то дихлорметан. Вищезазначену реакцію проводять при температурі приблизно 0-23°C, протягом приблизно 1-6 годин, переважно 1 до 3 годин.

Сполуку формули IV виготовляють зі сполуки формули V додаванням нуклеофілу формули R²M. Придатні нуклеофіли включають карбонові нуклеофіли, переважно створений з прийнятного органолтію або реагенту Гриньяра та прийнятої солі купруму орга-нокупрат. Переважно, вищезазначена реакція перебігає у присутності розчиннику, як-то тетрапдрофуран, 1,2-диметоксетан або діетиловий етер, переважно тетрапдрофуран. Вищезазначена реакція перебігає при температурі приблизно -78-23°C протягом приблизно 1-6 годин

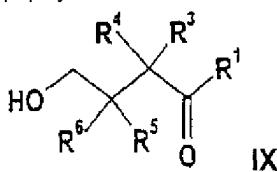
Сполуку формули V виготовляють зі сполуки формули VI реакцією з сульфонілга-логенідом або ангідридом кислоти у присутності розчиннику. Придатні сульфонілгалогеніди включають метансульфонілхлорид або п-толуолсульфонілхлорид, переважно метансульфонілхлорид Переважно, вищезазначену реакцію проводять у присутності основи, як-то триалкіламін або піридин. Придатні розчинники включають тетрапдрофуран, метиленхлорид, переважно тетрагідрофуран. Вищезазначена реакція перебігає при температурі приблизно від 0°C до температури кипіння розчиннику, переважно приблизно при 0°C, протягом приблизно 30 хвилин-6 годин.

Сполуки формули VI виготовляють способами зі схем 2 та 3.

Фахівці зрозуміють, що сполуки формули I можуть мати гідроксизамісники на групах R¹-R⁸. Коли інтермедіати формул II-XIV мають гідроксизамісник на будь-якій з груп R¹-R⁸ їх проводять через реакційні етапи з протектованою гідроксильною групою. Придатні протектовані гідроксилати описано Greene & Wuts. "Protecting Groups in Organic Synthesis," (John Wiley & Son Press, 2nd Ed). Ці протектувальні групи можна також видалити описаними способами, як показано Green та Wuts.

Схема 2 стосується виготовлення сполук формули VI, яку можна перетворити у сполуку формули I способами за схемою 1. За схемою 2 сполуки формули VI виготовляють зі сполук формули VII реакцією з придатною основою, як-то алкоксид натрію або калію або діалкіламід літію, натрію або калію, переважно трет-бутоксид калію. Переважно, вищезазначена реакція перебігає у присутності розчиннику, як-то діалкіловий етер, толуол, спирт (як-то тий, що відповідає алкоксидній основі), або тетрагідрофуран, переважно тетрагідрофуран. Вищезазначена реакція перебігає при температурі від -78°C до температури кипіння розчиннику, переважно приблизно при 0-23°C протягом приблизно 30 хвилин-24 годин.

Сполуку формули VII можна виготовити обробкою сполуки формули VIII прийнятним гама-гідроксилкетонем формули



у присутності азодикарбоксилату та фосфінового реагенту у придатному розчиннику (в умовах реакції Міцунобо). Придатні азодикарбоксилати включають діалкілазодикарбоксилати, як-то діетилазодикарбоксилат або діізопропілазодикарбоксилат, переважно діе-тилазодикарбоксилат. Придатні фосфінові реагенти включають триарил- або триалкілфосфіни, переважно трифенілфосфін. Придатні розчинники включають ефірні розчинники, переважно тетрагідрофуран.

Вищезазначену реакцію проводять при температурі приблизно 0-50°C переважно приблизно 25°C. Потрібний для реакції час складає приблизно 12-24 годин.

Сполуку формули VIII можна виготовити обробкою гідрохлориду трет-бутилового естеру гліцину (X) сполукою формули ArSO₂L, де L - галоген, що вибрано з хлору або броду, та основи у присутності розчиннику. Придатні основи включають триалкіламін або піридин. Придатні розчинники включають N,N-диметилформамід або

дихлорметан. Вищезазначена реакція перебігає протягом приблизно 0,5-20 годин, переважно приблизно 1-3 годин, при температурі приблизно 0-50°C. Гідрохлорид трет-бутилового естеру гліцину (X) є у продажу. Сполуку формули IX можна виготовити способами, що описано у J. Org. Chem., 1984, p.1248-57. Сполуки формули $ArSO_2L$ є у продажу або їх можна виготовити способами добре відомими фахівцям. Один спосіб виготовлення сполук формули $ArSO_2L$ описано у публікації PCT WO 98/07697, від 26 лютого 1998р.

Схема 3 стосується альтернативного виготовлення сполук формули VI. Сполуки формули VI можна перетворити у сполуки формули I способами зі схеми 1. За схемою 3 сполуки формули VI виготовляють зі сполук формули XI способами аналогічним перетворенню сполук формули VII у сполуки формули VI на Схемі 2.

Сполуки формули XI виготовляють зі сполук формули XII обробкою сполукою формули Ar_8SO_2L , де L - відщеплювана група, як-то хлор або бром, та основою у присутності розчиннику. Придатні розчинники включають N,N-диметилформамід, дихлорметан або суміші ефірного розчиннику та води (наприклад, тетрагідрофуран-вода, діоксан-вода або диметоксіетан-вода), переважно N,N-диметилформамід. Придатні основи включають гідроксид лужного металу, триалкіламін або піридин, як-то триетиламін або діізопропілети-ламін. Вищезазначена реакція перебігає протягом приблизно 0-5-20 годин, переважно приблизно 1-3 годин, при температурі приблизно 0-50°C.

Сполуки формули XII виготовляють сполученням сполук формули XIII з гідрохлоридом трет-бутилового естеру гліцину (X) у присутності дегідрувального засобу, як-то молекулярні сита (4 A) або азеотропним видаленням води з розчиннику, а потім реакцією з придатним купратним реагентом формули $(R^7)_2CuLi$. Придатні розчинники для дегідрування включають бензол або толуол при температурі від 23°C до температури кипіння розчиннику протягом приблизно 30 хвилин-12 годин. Придатні для купратного сполучення розчинники включають тетрагідрофуран або діетиловий етер, переважно тетра-гідрофуран. Вищезазначена купратна реакція перебігає при температурі приблизно -78-23°C, протягом приблизно 30 хвилин-2 годин.

Сполуки формули $ArSO_2L$ та гідрохлорид трет-бутилового естеру гліцину можна виготовити добре відомими фахівцям способами.

Сполуки формули XIII можна виготовити зі сполук формули IX, за схемою 2 наступним способом. Сполуку формули IX протектують прийнятною протектувальною групою для карбонільної групи, як-то а діалкілкеталь, ацеталь або циклічний кеталь або ацеталь, з наступним додаванням спирту або діолу, переважно етиленгліколю, у присутності розчиннику, як-то бензол або толуол, та каталітичної кількості кислоти, як-то п-толуолсульфонової кислоти. Реакційну суміш гріють до температури кипіння розчиннику протягом 2-24 годин, одержавши кеталь або ацеталь. Цей кеталь або ацеталь можна далі окиснити різними стандартними способами, як-то за Свемом. Депротектуванням ацеталу або кеталю, використовуючи прийнятну кислоту, як-то гідрохлоридну, отримують сполуку формули XIII.

Схема 4 стосується виготовлення сполук формули XIV, Сполуки формули XIV є сполуками формули i, де R^2, R^3, R^4, R^5, R^7 та R^8 , кожний, є гідрогеном, R^1 визначено вище, а R^6 - гідроксил, або де R^2, R^3, R^4, R^7 та R^8 кожний, є гідрогеном, R^1 та R^5 визначено вище, а R^6 - гідроксил, або де R^2, R^4, R^5, R^7 та R^8 кожний, є гідрогеном, R^1 та R^3 визначено вище, а R^6 - гідроксил, або де R^2, R^3, R^4, R^5 та R^7 , кожний, є гідрогеном, R^1 та R^8 визначено вище та R^6 - гідроксил.

За схемою 4, сполуку формули XIV виготовляють зі сполуки формули XV реакцією з пдроксиламіном у полярному розчиннику/ Гідроксиламін можна виготовити додаванням алкоксиду натрію до розчину гідрохлориду пдроксиламіну у розчиннику, переважно метанолі. Придатні розчинники включають низькокиплячий спирт, як-то етанол або метанол, переважно розчинником є метанол. Вищезазначена реакція перебігає при температурі приблизно 0-80°C, переважно приблизно 60°C, протягом приблизно 10 хвилин-6 годин, переважно приблизно 1 години.

Сполуку формули XV виготовляють зі сполуки формули XVI дегідруванням у розчиннику. Придатні умови дегідрування включають азеотропне видалення води у присутності кислотного каталізатору, як-то метансульфонової кислоти або п-толуолсульфонової кислоти, переважно п-толуолсульфонової кислоти. Альтернативно, як поглиначі води можуть діяти молекулярні сита. Придатні розчинники включають висококиплячий апро-тонні розчинники, як-то бензол або толуол, переважно толуол. Вищезазначена реакція перебігає при температурі приблизно 60-110°C, переважно приблизно 90°C, протягом приблизно 10 хвилин-4 годин, переважно приблизно 2 годин.

Сполук формули XVI виготовляють зі сполуки формули XVII реакцією з прийнятним арилсульфонілгалогенідом та третинним аміном у придатному розчиннику. Придатні розчинники включають N,N-диметилформамід. Вищезазначена реакція перебігає при температурі приблизно 0-23°C, переважно приблизно 0°C, протягом приблизно 10 хвилин-4 годин, переважно приблизно 2 годин.

Сполуку формули XVII виготовляють зі сполуки формули XVIII реакцією з кислотою у придатному розчиннику. Придатні кислоти включають трифлуороцтову або метансуль-фонову кислоти, переважно трифлуороцтову кислоту. Придатні розчинники включають метиленхлорид. Вищезазначена реакція перебігає при температурі приблизно 0-30°C, переважно приблизно при 23°C, протягом приблизно 30 хвилин-4 годин, переважно приблизно 4 годин.

Сполуку формули XVIII, де P - 2-трет-бутоксикарбоніл, R^3, R^5 та R^8 , кожний, є гідрогеном, а R^1 визначено вище, виготовляють зі сполуки формули XIX реакцією з відновником в Інертному розчиннику Придатні засоби відновлення включають боропдрид літію, боропдрид натрію, переважно боропдрид натрію, Придатні розчинники включають суміші тетрагідрофуран-вода, етанол або метанол, переважно метанол Вищезазначена реакція перебігає при температурі приблизно -10-30°C, переважно приблизно при 0°C, протягом приблизно 5 хвилин-4

годин, переважно приблизно 30 хвилин.

Альтернативно, сполуки формули XVIII, де Р визначено вище, R^3 та R^8 , кожний, є гідрогеном, а R^1 та R^5 визначено вище, можна виготовити зі сполуки формули XIX реакцією з реагентом Гриньяра формули R^8MgL , де L - галоген, у присутності органолантанід-ної солі в інертному розчиннику. Придатні органолантанідні солі включають хлорид церію(III). Придатні розчинники включають тетрагідрофуран. Вищезазначена реакція перебігає при температурі приблизно $-50-0^\circ C$ протягом приблизно 1 хвилини-6 годин.

Альтернативно, сполуки формули XVIII, де Р визначено вище, R^5 та R^8 , кожний, є гідрогеном, а R^1 та R^3 визначено вище, можна виготовити зі сполуки формули XIX реакцією зі сполукою формули R^3L , де L - галоген, а R^3 визначено вище, та основою у розчиннику. Придатні основи включають діізопропіламід літію, гексаметилдисилазан літію, гексаметилдисилазан калію, або гексаметилдисилазан натрію, переважно діізопропіламід літію. Придатні розчинники включають тетрагідрофуран, ефір або диметоксіетан, переважно тетрагідрофуран. Вищезазначена реакція перебігає при температурі приблизно $-78-0^\circ C$, переважно $-78^\circ C$, протягом приблизно 30 хвилин-24 годин.

Альтернативно, сполуки формули XVIII, де Р визначено вище, R^3 та R^5 , кожний, є гідрогеном, а R^1 та R^8 визначено вище, можна виготовити зі сполуки формули XIX реакцією зі сполукою формули R^8L , де L - галоген, а R^8 визначено вище та основою у розчиннику. Придатні основи включають діізопропіламід літію, гексаметилдисилазан літію, гексаметилдисилазан калію, або гексаметилдисилазан натрію, переважно діізопропіламід літію. Придатні розчинники включають тетрагідрофуран, ефір або диметоксіетан, переважно тетрагідрофуран. Вищезазначена реакція перебігає при температурі приблизно $-78-0^\circ C$, переважно $-78^\circ C$, протягом приблизно 30 хвилин-24 годин.

Сполуку формули XIX, де Р визначено вище, виготовляють зі сполуки формули XX реакцією з каталізатором в інертному розчиннику способом, що аналогічний описаному Ко. К-У.; Lee, K-f; Kim. W-J Tetrahedron Lett. 1992, 33, 6651. Придатні каталізатори включають димер ацетату родію або димер трифлуорацетату родію, переважно димер ацетату родію. Придатні розчинники включають бензол, толуол або циклогексан, переважно бензол. Вищезазначена реакція перебігає при температурі приблизно $20-100^\circ C$, переважно приблизно при $80^\circ C$, протягом приблизно 30 хвилин-4 годин, переважно приблизно 2 годин.

Сполуку формули XX, де Р визначено вище, виготовляють зі сполуки формули XXI реакцією з діазометановим реагентом та основою в інертному розчиннику способом, що аналогічний описаному Courts. I. G. C.; Saint, R. E. Tetrahedron Lett, 1998, 39, 3243. Придатні діазометанові реагенти включають триметилсилілдіазометан, переважно тримети лсилілдіазометан. Придатні основи включають н-бутиллітій, переважно н-бутиллітій. Придатні розчинники включають тетрагідрофуран або ефір, переважно ефір Вищезазначена реакція перебігає при температурі приблизно $-100^\circ C$ протягом 30 хвилин-2 годин.

Сполуку формули XXI, де Р - 2-трет-бутоксикарбоніл, е у продажу або може бути отримана добре відомими фахівцям способами.

Схема 5 стосується способу виготовлення сполук формули XXII.

Сполуками формули XXII є сполуками формули I, де R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 та R^8 , кожний, є гідрогеном, а R^4 - гідроксил, або де R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 та R^8 є атомами гідрогену, R^3 визначено вище, а R^4 - гідроксил, або де R^2 , R^3 , R^5 , R^6 R^7 та R^8 , кожний, є гідрогеном, R^1 визначено вище, а R^4 - гідроксил, або де R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 та R^8 , кожний, є гідрогеном, R^5 визначено вище, а R^4 - гідроксил.

За схемою 5, сполуку формули XXII виготовляють зі сполуки формули XXIII реакцією з відновником та каталізатором в реакційно-інертному розчиннику. Придатні засоби відновлення включають форміат триетиламонію. Придатні каталізатори включають додані реагенти Pd(0), включаючи тетракутрифенілфосфінпаладій, переважно тетракістри-фенілфосфінпаладій. Придатні розчинники включають ацетонітрил, ацетонітрил-воду або тетрагідрофуран-воду, переважно ацетонітрил-воду Вищезазначена реакція перебігає при температурі приблизно $0-100^\circ C$, переважно приблизно при $80^\circ C$, протягом приблизно 15 хвилин-2 годин, переважно приблизно 1 години.

Сполуку формули XXIII, де R^1 , R^3 та R^5 , кожний, є гідрогеном, виготовляють зі сполуки формули XXIV реакцією з відновником в інертному розчиннику. Придатні засоби відновлення включають борогідрид літію, борогідрид натрію, алюмогідрид літію або ціаноборопдрид натрію, переважно борогідрид літію. Придатні розчинники включають тетрагідрофуран, диметоксіетан або діетилловий етер, переважно тетрагідрофуран Вищезазначена реакція перебігає при температурі приблизно $-10-30^\circ C$, переважно приблизно при $0^\circ C$, протягом приблизно 5 хвилин-4 годин, переважно приблизно 30 хвилин.

Альтернативно, сполуку формули XXIII, де R^1 та R^5 , кожний, є гідрогеном, а R^3 визначено вище, можна виготовити зі сполуки формули XXIV реакцією з реагентом. Гриньяра формули R^3MgL , де L - галоген, у присутності органолантанідної солі в інертному розчиннику Придатні органолантанідні солі включають хлорид церію(III). Придатні розчинники включають тетрагідрофуран. Вищезазначена реакція перебігає при температурі приблизно $-50-0^\circ C$ протягом приблизно 1 хвилини-6 годин.

Альтернативно, сполук формули XXIII, де R^3 та R^5 , кожний, є гідрогеном, а R^1 визначено вище, можна виготовити зі сполуки формули XXIV реакцією зі сполукою формули R^1L , де L - галоген, а R^5 визначено вище, та основою у розчиннику. Придатні основи включають дмзопропіламід літію, гексаметилдисилазан літію, гексаметилдисилазан калію, або гексаметилдисилазан натрію переважно, дпзопропіламід літію. Придатні розчинники включають тетрагідрофуран, ефір або диметоксіетан, переважно тетрагідрофуран. Вищезазначена реакція перебігає при температурі приблизно $-78-0^\circ C$, переважно $-78^\circ C$, протягом приблизно 30 хвилин-24 годин.

Альтернативно, сполуку формули XXIII, де R^1 та R^3 , кожний, є гідрогеном, а R^5 визначено вище, можна виготовити зі сполуки формули XXIV реакцією зі сполукою формули R^5L , де L - галоген, а R^5 визначено вище, та основою у розчиннику. Придатні основи включають діізопропіламід літію, гексаметилдисилазан літію, гексаметилдисилазан калію, або гексаметилдисилазан натрію, переважно діізопропіламід літію. Придатні розчинники включають тетрагідрофуран, ефір або диметоксіетан., переважно тетрагідрофуран. Вищезазначена реакція перебігає при температурі приблизно $-78-0^\circ\text{C}$, переважно -78°C , протягом приблизно 30 хвилин-24 годин.

Сполук формули XXIV виготовляють окисненням зі сполук формули XXV реакцією з придатним реагентом Свема або а хрОМу(VI), як-то хлорхроматом піридинію, у присутності розчиннику. Придатні розчинники включають тетрагідрофуран або дихлорметан, переважно дихлорметан. Вищезазначена реакція перебігає при температурі приблизно $0-40^\circ\text{C}$, переважно приблизно при температурі доквілля, протягом приблизно 10 хвилин-2 годин.

Сполук формули XXV виготовляють зі сполук формули XXVI реакцією з гідрохлоридом O-алілгідроксиламіну та основою, переважно у присутності розчиннику. Фахівцю зрозуміло, що O-алілгідроксиламін може бути заміщений іншими гідроксилами-нами в аналогічних реакціях. Придатні основи включають триалкіламіни, як-то діізопропіл-етиламін або триетиламін або піридинові, як-то піридин, переважно основою є діізопропілетиламін. Придатні розчинники включають тетрагідрофуран або метиленхлорид, переважно метиленхлорид. Вищезазначену реакцію проводять при температурі приблизно $0-40^\circ\text{C}$, переважно приблизно 23°C . Вищезазначений потрібний для реакції час складає приблизно 2-48 годин, переважно приблизно 2-4 годин.

Сполуки формули XXVI можна виготовити добре відомими фахівцям способами.

Схема 6 стосується виготовлення сполуки формули I. Сполуку формули I можна виготовити зі сполуки формули XXVII аналогічним перетворенню сполук формули XVII у сполуку формули XVI на схемі 4 способами потім способами перетворення сполуки формули IV у сполуку формули I на схемі 1.

Сполуку формули XXVII, де один з R^2, R^4, R^6 та R^8 або R^1, R^3, R^5 та R^7 є атомами гідрогену, а інші з R^2, R^4, R^6 та R^8 або R^1, R^3, R^5 та R^7 визначено вище, можна виготовити зі сполук формули XXVIII реакцією з відновником у розчиннику. Придатні засоби відновлення включають водень у присутності каталізатору, як-то паладію на вугіллі, родію на вугіллі, оксиду платини або паладієвої черні, переважно родію на вугіллі. Придатні розчинники включають метанол, етанол або воду у присутності кислоти або основи. Вищезазначену реакцію проводять при температурі приблизно $0-80^\circ\text{C}$ переважно приблизно 23°C в атмосфері водню при тиску від атмосферного до 2000 фунт/дюйм². Вищезазначений потрібний для реакції час складає приблизно 2-48 годин.

Сполуку формули XXVII, де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ та R^8 визначено вище, можна виготовити зі сполук формули XXVII де R^2, R^4, R^6 та R^8 є атомами гідрогену, а R^1, R^3, R^5 та R^7 визначено вище, способами добре відомими фахівцям. Один приклад такого виготовлення - перетворення сполуки формули XXVI I, де R^3 або R^5 - гідроксил, у відповідне ке-топохідне (наприклад, окисненням Свема), а потім реакція з реагентом Гриньяра формули R^4 або R^6MgL , де L - галоген.

Сполуки формули XXVIII є у продажу або можуть бути виготовлені добре відомими фахівцям способами.

Схема 7 стосується способу уведення різних груп Q у сполуки формули XXXI. Сполуки формули XXXI та XXIX аналогічні сполукам формули II на схемі 1, де P - придатна протектувальна група, що аналогічна описаній для протектувальної групи гідроксилу, як описано Greene & Wuts "Protecting Groups in Organic Synthesis," (John Wiley & Son Press, 2nd Ed). Сполуки формули XXIX можна перетворити у сполуки формули I способами зі схеми 1.

За схемою 7, сполуки формули XXIX можна виготовити обробкою сполук формули XXX заміщенням, як варіант, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкілгалогенідом або (C_2-C_9) гетероарил (C_1-C_6) алкілгалогенідом (переважно бромідом або хлоридом) у присутності основи у полярному розчиннику. Придатні основи включають карбонат цезію або карбонат калію, переважно карбонат цезію. Придатні розчинники включають диметилформамід або N-метил-2-піролідинон, переважно диметилформамід Реакційну суміш перемішують при температурі приблизно $0-60^\circ\text{C}$, переважно приблизно при 40°C , протягом приблизно 30 хвилин-24 годин, переважно приблизно 1 години.

Сполуки формули XXX можна виготовити зі сполук формули XXXI реакцією з відновником у полярному розчиннику. Придатні засоби відновлення включають водень у присутності каталізатору, як-то паладію на вугіллі, каталізатор. Перлмана, переважно паладію на вугіллі. Вищезазначена реакція перебігає при температурі приблизно $0-30^\circ\text{C}$, переважно приблизно $20-25^\circ\text{C}$, протягом приблизно 4-24 годин, переважно приблизно 12 годин в атмосфері водню (35 фунт/дюйм²).

Сполука формули XXXI аналогічна сполуці формули II зі схеми 1, де протектований алілом пдроксамат замінено стійким до відновлення протектованим пдроксаматом, зокрема, де P - придатна протектувальна група, що аналогічна описаній для протектування гідроксилу групи, як описано in Greene та Wuts "Protecting Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & Son Press, 2nd Ed) Заміщені, як варіант, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкілгалогенід або (C_2-C_9) гетероарил (C_1-C_6) алкілгалогенід (переважно бромід або хлорид) є у продажу або можуть бути одержані способами добре відомими фахівцям.

Здатність сполук формули I або їх фармацевтичне прийнятних солей (позначені далі також як сполуки згідно з винаходом) інгібувати металопротеїнази або репролізін ссавця, а тому продемонструвати їх ефективність при лікуванні хвороб, що характеризуються металопротеїназою або продукуванням пухлинного фактору некрозу показана далі.

Біологічний аналіз

інгібування продукування розчинного TNF- α

Здатність сполук або їх фармацевтичне прийнятних солей інгібувати вивільнення клітинами TNF- α , а тому демонструвати їх ефективність при лікуванні хвороби з дерегулюванням розчинного TNF- α показано в наступному аналізі in vitro.:

Аналіз моноцитів людини

Мононуклеарні клітини людини виділяли з анти-коагульованої крові людини, використовуючи одноетапний спосіб відділення з гіпаком Ficoll. (2) Мононуклеарні клітини промивали тричі збалансованим сольовим розчином Ханкса (HBSS) з двовалентними катіонами та знов суспендували до густини 2×10^6 /мл в HBSS, що містять 1% альбуміну бичачої сироватки. Диференційний підрахунок проводили, використовуючи аналізатор Abbott Cell Dyn 3500, визначивши, що кількість моноцитів 17-24% від загальної кількості клітин в цих препаратах.

180 м суспензії клітин аліквотували на 96-коміркові планшети (Costar). Додавання сполук та ліпополісахариду (кінцева концентрація 100нг/мл) дало кінцевий об'єм 200мкл. Усі умови трипліфікували. Через 4 години інкубації при 37°C у зволоженому інкубаторі з CO₂, планшети видаляли та центрифугували (10 хвилин приблизно при 250хg) і надо-садкові шари видаляли та аналізували на TNF- α , використовуючи комплект R&D ELISA.

Аналіз MMP

Селективні інгібітори колагенази-3 (матричної металопротеїнази-13), що тут використано, стосуються засобів, які виявляють щонайменше 100-разову селективність стосовно інгібування ферментної активності колагенази-3 відносно ферментної активності колагенази-1 та потужність менше від 100нМ, як визначено за величинами IK₅₀ для MMP-13/MMP-1 аналізом флуоресценції, що описано нижче. Селективні інгібітори колагенази-3 можна ідентифікувати скринінгом інгібіторів згідно з винаходом аналізом флуоресценції MMP-13/MMP-1, що описано нижче та відбором цих засобів інгібування MMP-13/MMP-1 за співвідношенням IK₅₀100 або більше та потужністю менше від 100нМ.

Неселективні інгібітори колагенази, що тут використано, стосуються засобів, які виявляють менше 100-разової селективності інгібування ферментної активності колагенази-3 у порівнянні з ферментною активністю колагенази-1 або потужністю більше за 100нМ, як визначено як визначено за величинами IK₅₀ для MMP-13/MMP-1 аналізом флуоресценції, що описано нижче.

Здатність Інгібіторів колагенази Інгібувати активність колагенази добре відома в рівні техніки Багато придатних проктолів відомо в рівні техніки для Ідентифікації Інгібіторів MMP Нижченаведені аналізи можна використовувати для Ідентифікації Інгібіторів матричної металопротеїнази.

Інгібування колагенази людини (MMP-1).

Рекомбінантну колагеназу людини активують трипсином, використовуючи співвідношення 10мкг трипсину на 100мкг колагенази Трипсин та колагеназу Інкубують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, а далі додають 5-кратній надлишок (50 мкг/10 мкг трипсин) інгібітору трипсину сої.

10мМ вихідний розчин Інгібітору готують у диметилсульфоксиді та далі розбавляють, використовуючи наступну схему

10мМ→120мкМ→12мкМ→1,2мкМ→0,12 мкМ 25 мікротитрів кожної концентрації додають далі у триплікації до прийнятних 10 комірок 96-коміркового мікрофлуор-планшету Кінцева концентрація Інгібітору буде 1 4 розбавленням після додавання ферменту та субстрату. Позитивний контроль(фермент без інгібітору) розміщують у комірках D1-D6, а контроль (без ферменту та інгібітору) розміщують у комірках D7-D12.

Колагеназу розбавляють до 400нг/мл та додають далі до прийнятних комірок мікрофлуор-планшету 25мкл Кінцева концентрація колагенази в аналізі - 100нг/мл.

Субстрат (DNP-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH₂) виготовляють як 5мМ напівпродукт у диметилсульфоксиді, а далі розбавляють до 20мМ в буфері для аналізу Аналіз починають додаванням 50мкл субстрату на комірку мікрофлуор-планшету, одержавши кінцеву концентрацію 10мкМ.

Зчитування флуоресценції (збудження при 360нМ, емісія на 460нм) проводили в час 0 та далі при Інтервалах у 20 хвилин Аналіз проводять при кімнатній температурі зі звичайним часом аналізу 3 години.

Залежність флуоресценції далі будували для контрольних зразків та зразків з колагеназою (результати для трипліфікованого визначення є середніми). Час, що забезпечує гарний сигнал (контрольний), і відповідає лінійній частині кривої (звичайно приблизно 120 хвилин) вибрано для визначення величин IK₅₀. Нульовий час використовують як контрольний для кожної сполуки при кожній концентрації та відповідні величини вчитують з даних для 120 хвилин. Дані виражають як концентрацію Інгібітору проти % стримування (флуоресценція з інгібітором, що поділено на флуоресценцію з одною колагеназою, x 100) IK₅₀ визначають за концентрацією інгібітору, що дає сигнал величиною 50% від контролю.

Якщо IK₅₀ менше 0,03мкМ, Інгібітори аналізують при концентраціях 0,3мкМ, 0,03мкМ, 0,03мкМ та 0,003мкМ.

Інгібування желатинази (MMP-2)

Інгібування активності желатинази аналізують, використовуючи субстрат Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH₂ (10мкМ) в тих умовах, як інгібування колагенази людини (MMP-1).

Желатиназу у 72кДа активують 1мМ APMA (п-амінофенілацетат гідраргіриму) протягом 15 годин при 4°C та розбавляють, одержавши кінцеву концентрацію в аналізі 100мг/мл. Інгібітори розбавляють як для інгібування колагенази людини (MMP-1), одержавши кінцеві концентрації в аналізі 30мкМ, 3мкМ, 0,3мкМ та 0,03мкМ. Кожну концентрацію надано у триплікації. Зчитування флуоресценції (збудження при 360нМ, емісія на 460нм) проводили в час 0 та далі при інтервалах у 20 хвилин протягом 4 годин.

Величини IK_{50} визначають як для інгібування колагенази людини (MMP-1). Якщо IK_{50} менше 0,03мкМ, далі інгібітори аналізують при кінцевих концентраціях 0,3мкМ, 0,03мкМ, 0,003мкМ та 0,0003мкМ.

Інгібування активності стромелізіну(MMP-3)

Інгібування активності стромелізіну базується на модифікованому спектрофотометричному аналізі, що описано Вейнгартеном та Федером (Weingarten.H & Feder. J, Spectrophotometric Assay for VertebraT Collagenase, Anal. Biochem., 147, 437-440 (1985)). Гідроліз тіопептолідного субстрату [Ac-Pro-Leu-Gly-SCH[CH₂CH(CH₃)₂]CO-Leu-Gly-OC₂H₅] дає меркаптановий фрагмент, що може бути відстеженим у присутності реагенту Еллмана.

Рекомбінантний простромелізин людини активують трипсином, використовуючи співвідношення 1 мкл 10мг/мл трипсинового напівпродукту на 26мг стромелізіну. Трипсин та стромелізин інкубують при 37°C протягом 15 хвилин, а потім 10мкл 10мкг/мл інгібітору трипсину сої протягом 10 хвилин при 37°C для гасіння активності трипсину.

Аналізи проводять у загальному об'ємі 250мл буферу для аналізу (200мМ хлориду натрію, 50мМ MES та 10мМ хлориду кальцію. рН 6,0) на 96-коміркових мікролітрових планшетах. Активованій стромелізин розбавляють в буфері для аналізу до 25мкг/мл. Реагент Еллмана (3-карбоксі-4-нітрофенілдисульфід) готують як 1М напівпродукт у ди-метилформаміді та розбавляють до 5мМ в буфері для аналізу з завантаженням 50мл на комірку при кінцевій концентрації 1мМ.

10мМ вихідний розчин інгібітору готують у диметилсульфоксиді та серійно розбавляють в буфері для аналізу так, що додавання 50мкл до прийнятних комірок дає кінцеві концентрації 3 мкМ, 0,3мкМ, 0,03мкМ, 0,003мкМ та 0,0003мкМ. Усі умови трипліфікували.

Вихідний 300мМ диметилсульфоксидний розчин пептидного субстрату розбавляють до 15мМ в буфері для аналізу та аналіз починають додаванням 50мкл до кожної комірки, одержавши кінцеву концентрацію субстрату 3мМ. Контроль складається з пептидного субстрату та реагенту Еллмана без ферменту. Утворення продукту відстежували при 405нм планшетним зчитувачем Molecular Devices UVmax.

Величини IK_{50} визначали як для колагенази

Інгібування MMP-13

Рекомбінантний MMP-13 людини активують 2мМ APMA (п-амінофенілацетат пдрар-пруму) протягом 1,5 годин при 37°C та розбавляють 400 мг/мл в буфері для аналізу (50мМ Трис, рН 7,5, 200 мМ хлориду натрію, 5мМ хлориду кальцію, 20 мкМ хлориду цинку, 0,02% Brij) На комірку 96-коміркового мікрофлуорпланшета додають 25мкл розбавленого ферменту Фермент далі розбавляють в аналізі додаванням ігібітору та субстрату у співвідношенні 1 4, одержавши кінцеву концентрацію в аналізі 100мг/мл.

10мМ вихідний розчин ігібітору готують у диметилсульфоксиді та далі розбавляють в буфері для аналізу як для схеми розбавлення ігібітору для Інгібування колагенази людини (MMP-1),

До мікрофлуорпланшета додають у триплікаці по 25мкл кожної концентрації. Кінцеві концентрації в аналізі 30М, 3мкМ, 0,3мкМ та 0,03мкМ.

Субстрат (Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH₂) виготовляють як для ігібування колагенази людини (MMP-1) та 50мл його додають до кожної комірки, одержавши кінцеву концентрацію в аналізі 10мкМ Виміри флуоресценції (збудження при 360нм, емісія на 460нм) проводили в час 0 та далі кожні 5 хвилин протягом 1 години.

Позитивний контроль складається з ферменту та субстрату без Інгібітору, а контроль складається тільки з субстрату.

Величини IK_{50} визначають як для Інгібування колагенази людини (MMP-1) Якщо величини IK_{50} менше 0,03мкМ, Інгібітори далі аналізують при кінцевій концентрації 0,3мкМ, 0,03мкМ, 0,003мкМ та 0,0003мкМ.

Аналіз MMP-13 плівки колагену

Радіомічений ¹⁴C-оцтовим ангідридом (Т.Е. Sawston та А J Barrett Anal Biochem,99 340-345 (1979)) колаген шурів типу I використовують для виготовлення 96-коміркових планшетів, що містять радіомічені колагенові плівки (Barbara Johnson-Wint Anal Biochem, 104 175-181 (1980)). Коли розчин, що містить колагеназу додають до комірки, фермент розщеплює нерозчинний колаген, який тому солюбілізується. Активність колагенази прямо пропорційна кількості солюбілізованого колагену, що пропорційна радіоактивності, яка переходить в надосадковий шар і яку виміряно стандартним сцинтиляційним лічильником Інгібітори колагенази тому є сполуками, що зменшують вивільнену радіоактивність стосовно контролю без інгібітору. Конкретне втілення цього аналізу описано нижче.

Для визначення селективності сполук відносно MMP-13 у порівнянні з MMP-1, використовуючи колаген як субстрат, використовують такий спосіб. Рекомбінанту проMMP-13 або проMMP-1 людини активують вищезазначеними способами. Активовану MMP-13 або MMP-1 розбавляють до 0,6мкг/мл буфером (50мМ Трис рН 7,5, 150мМ NaCl, 10мМ CaCl₂, 1мкМ ZnCl₂, 0,05% Brij-35, 0,02% азиду натрію).

Вихідний розчин тест-сполуки (10мМ) виготовляють у диметилсульфоксиді. Розбавлення тест-сполук у Трис-буфері, вище, проводять до 0,2, 2,0, 20, 200, 2000 та 20000нМ.

100мкл ліків у прийнятному розбавленні та 100мкл розбавленого ферменту піпе-тують у комірці 96-коміркового планшету, що містять мічені ¹⁴C-колагеном колагенові плівки Кінцева концентрація ферменту - 0,3мкг/мл при кінцевій концентрації ліків - 0,1, 1,0, 10, 100, 1000нМ. Кожну концентрацію ліків та контроль аналізували при трипліфікуванні. Потрійний контроль здійснювали також для умов без наявності ферменту та для ферменту без будь-яких сполук.

Планшети інкубують при 37°C протягом такого часу, щоб приблизно 30-50% наявного колагену солюбілізувалося, що визначають підрахунком для додаткових контрольних комірок в різні моменти часу У

5 більшості випадків потрібно приблизно 9 годин інкубації. Коли аналіз достатньо здійснився, надосадковий шар з кожної комірки видаляють та вимірюють сцинтиляційним лічильником. Фоновий підрахунок (визначено підрахунком у комірках без ферменту) вчитують для кожного зразку та % вивільнення розраховують стосовно комірок тільки з ферментом та без інгібітору. Трипліфіковані величини для кожного моменту усереднюють та дані виражають як залежність проценту вивільнення від концентрації ліків. Величини IK_{50} визначають у точці, де отримують 50% інгібування вивільнення радіоміченого колагену.

10 Для визначення ідентичності активних колагеназ у кондиційованому середовищі хрящу аналізи проводили, використовуючи колаген як субстрат, кондиційоване середовище хрящу, що має активність колагенази та інгібітори різної селективності. Кондиційоване середовище хрящу збирали протягом часу, коли відбувалося розкладання колагену, представляючи тим дію колагеназ на розкладання колагену. Аналізи проводили як описано вище за винятком того, що замість використання рекомбінантного MMP-13 або ре-комбінантного MMP-1 джерелом ферменту було кондиційоване середовище хрящу.

Індуковане IL-1 розкладання колагену коров'ячого назального хрящу

15 Цей аналіз проводили з експлантатом коров'ячого назального хрящу, що звичайно використовують для тестування здатності сполук інгібувати індуковане IL-1 розкладання протеоглікану або індуковане IL-1 розкладання колагену. Коров'ячий назальний хрящ - це тканина, що дуже подібна суглобовому хрящу, тобто хондроцитам в оточенні матриці головним чином з колагену типу II та агрекану. Тканину використовують, оскільки вона (1) дуже подібна суглобовому хрящу, (2) легко досяжна (3) відносно гомогенна та (4) розкладається з передбачуваною кінетикою після стимуляції IL-1.

20 Для аналізу сполук використано два варіанти аналізу. Обидва дали подібні результати.

25 Варіант 1 3 тампони коров'ячого назального хрящу (приблизно 2мм діаметром x 1,5мм довжини) вводили до кожної комірки 24-коміркового планшету культивування тканин 1мл безсироваточного середовищ додають далі до кожної комірки. Сполуки виготовляють як 10мМ вихідний розчин у диметилсульфоксиді та далі прийнятно розбавляють у безсироваточному середовищ до кінцевої концентрації, наприклад, 50, 500 та 5000нМ. Кожну з концентрацій аналізують трипліфікованою.

Рекомбінантний IL-1а людини (5нг/мл) (IL-1) додають при триплікаці до контрольних комірок та до кожної комірки, що містять ліки. Потрійний контроль комірок здійснюють також в комірках без ліків та IL-1.

30 Середовище видаляють та додають свіже середовище, що містить IL-1 та прийнятні концентрації ліків в доби 6, 12, 18 та 24, або кожні 3-4 доби, за необхідністю. Середовище, що видалене в кожний момент часу зберігають при -20°C для подальшого аналізу Коли хрящ в комірці тільки з IL-1 майже повністю розкладається (приблизно у добу 21), дослід закінчують Середовище видаляють та зберігають. Аліквоти (100мкл) з кожної комірки у кожний момент часу відбирають, розщеплюють папаїном та далі аналізують на вміст пдроксипроліну.

35 Фонову величину для пдроксипроліну (середню для комірок без IL-1 та без ліків) вчитують для кожного моменту і розраховують середнє для кожної триплікації. Результати далі виражають як процент від середнього тільки для IL-1 та будують криву залежності Величини IK_{50} визначають з цієї кривої.

Варіант 2. Проведення дослідіу аналогічно варіанту 1 до доби 12.

40 В добу 12 кондиційоване середовище з кожної комірки видаляють та заморожують. Далі додають до кожної комірки 1мл фосфатного буферованого розчину (PBS), що містить 0-5мкг/мл трипсину, та інкубацію продовжують протягом ще 48 годин при 37°C. Через 48 годин Інкубації з трипсином розчин PBS видаляють Аліквоти (50мкл) розчину PBS/трипсин в моменти часу, що пройшли (доби 6 та 12) збирають, пдролізують та визначають вміст пдроксипроліну.

45 Фонову величину пдроксипроліну (середню для комірок без IL-1 та без ліків) вчитують для кожного моменту, середню величину розраховано для кожної триплікації. Результати далі виражають як процент від середньої величини в контролі тільки з IL-1 та будують криву залежності. Величини IK_{50} визначають за кривою В цьому варіанті час дослідіу значно скорочено. Додавання трипсину протягом 48 годин через 12 діб стимуляції IL-1, ймовірно, вивільняє колаген будь-якого типу II, що зруйновано активністю колагенази, але ще не вивільнився з матриці хрящу У відсутність стимуляції IL-1, обробка трипсином дає тільки слабе фонове розкладання колагену хрящу.

50 Інгібування желатинази (MMP-9) людини 92кДа.

Активність желатинази (MMP-9) аналізують, використовуючи субстрат Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ada-Arg-NH₂ (10мкМ) в тих умовах, як описано вище для інгібування колагенази людини (MMP-1).

Рекомбінантну желатиназу людини (MMP-9, желатиназа В) 92кДа активують протягом 2 годин 1мМ п-амінофенілацетатом гідраргіриму (з свіжовиготовленого 100мМ вихідного розчину в 0,2 N NaOH) при 37°C.

55 10мМ диметилсульфоксидного вихідного розчину інгібітору серійно розбавляють в буфері для аналізу (50мМ ТРИС, рН 7,5, 200мМ NaCl, 5мМ CaCl₂, 20мкМ ZnCl₂, 0,02% BRIJ-35 (за об'ємом.)), використовуючи наступну схему:

10мМ→120мкМ→12мкМ→1,2мкМ→0,12мкМ

60 Подальші розбавлення роблять за необхідністю за такою ж схемою. Мінімум 4 концентрації інгібітору для кожної сполуки використовують в кожному аналізі. 25мкл при кожній концентрації додають далі до комірок з триплікацією до 96-коміркового мікрофлуор-планшету з U-подібним дном. Кінцевий об'єм при аналізі 100мкл, кінцева концентрація інгібітору є результатом подальшого розбавлення 1:4 (тобто 30мкМ→3мкМ→0,3мкМ→0,03 мкМ, тощо.). Контроль (без ферменту та інгібітору) та позитивний ферментний контроль (з ферментом без інгібітору) також виготовлено з триплікацією.

65 Активований фермент розбавляють до 100нг/мл в буфері для аналізу, до прийнятних комірок мікропланшету додають 25мкл на комірку. Кінцева концентрація ферменту в аналізі - 25нг/мл (0,27нМ).

5ММ диметилсульфоксидний вихідний розчин субстрату (Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂) розбавляють в буфері для аналізу до 20мкМ. Аналіз починають додаванням 50мкл розбавленого субстрату, одержавши кінцеву концентрацію субстрату в аналізі 10мкМ. В час 0 негайно вимірюють флуоресценцію (320 збудження; 390 емісія), а наступні виміри проводять кожні 15 хвилин при кімнатній температурі зі зчитувачем планшету PerSeptive Biosystems CytoFluor Multi-Well з посиленням 90.

Середню величину флуоресценції ферменту та контролю виражають як криву залежності від часу. Початковий момент часу лінійної частини кривої вибирають для визначення I_{K50}. Результат для момент часу 0 для кожної сполуки при кожному розбавленні вчитують з результатів для подальших моментів часу та далі виражають як процент від величини для контролю з ферментом (флуоресценцію з інгібітором ділять на флуоресценцією позитивного контролю з ферментом x 100). Дані виражають як концентрацію інгібітору проти проценту від величини для контролю з ферментом. Величини I_{K50} визначено як концентрацію інгібітору, що дає сигнал у 50% від позитивного контролю з ферментом.

Аналіз агреканизи

Первинні хондроцити свині з хрящу зчленування суглобу виділяють послідовним розщепленням трипсином та колагеназою з наступним розщепленням колагеназою про тягом ночі та розміщують при 2x10⁵ клітин на комірку на 48-комірковій планшеті з 5мкКі/мл ³⁵S (1000Кі/ммоль) сульфур у покритих колагеном типу і планшетах. Клітинами дають вбудувати мітку в їх протеогліканову матрицю (приблизно 1 тиждень) при 37°C, в атмосфері 5% CO₂.

У ніч перед початком аналізу, моношари хондроцитів промивали двічі у модифікованому за Дульбекко середовищі ігла - DMEM/1% PSF/G та далі інкубували у свіжому DMEM/1% FBS (сироватка зародку теляти) протягом ночі. Наступного ранку хондроцити один раз промивали в DMEM/1%PSF/G (гуанін). Кінцеву промивку поміщують на планшетах в інкубатор, роблячи розбавлення. Середовища та розбавлення можна зробити як описано в таблиці нижче.

Контрольні середовища

Середовища з IL-1 DMEM + IL-1 (5нг/мл)

- тільки DMEM (контрольні середовища)

Розбавлення ліків.

Готують вихідні розчини усіх сполук при 10ММ у диметилсульфоксиді

Готують 100мкМ вихідні розчини для кожної сполуки у DMEM на 96-комірковому планшеті. Зберігають замороженими протягом ночі.

В наступний день роблять серійні розбавлення в DMEM з IL-1 до 5мкМ, 500нМ та 50нМ.

Відсмокчують кінцеві промивки з комірок та додають 50мкл сполуки з вищезазначених розбавлень до 450мкл середовища з IL-1 у прийнятні комірки 48-коміркових планшетів. Кінцева концентрація сполук дорівнює 500нМ, 50нМ та 5нМ. Усі зразки у триплікації зі зразками з контролем та тільки IL-1 на кожний планшет.

Планшети мітять і використовують тільки внутрішню частину 24-коміркового планшету. На одному з планшетів визначають як колонки IL-1 (без ліків) та контрольні (без IL-1, без ліків) Ці контрольні колонки періодично піддають підрахунку для відстеження вивільнення ³⁵S-протеоглікану. Контроль та IL-1 середовища додають до комірок (450мкл), а потім сполуки (50мкл), щоб ініціювати аналіз. Планшети інкубують при 37°C в атмосфері 5% CO₂.

При 40-50% вивільнення (коли число Імпульсів за хвилину від середовища з IL-1 у 4-5 разів більше від контрольного середовища), що визначено рідинним сцинтиляційним лічильником (LSC) зразків середовища, аналіз закінчують (9-12 годин). Середовища видаляють з усіх комірок та розміщують у сцинтиляційних тубах. Сцинтилат додають та підраховують радіоактивність (LSC). До солюбілізованих шарів клітин додають до кожної комірки для розщеплення 500мкл буферу з папаїном (0,2М Трис, рН 7,0, 5ММ EDTA, 5ММ DTT та 1мг/мл папашу). Планшети розчином для розщеплення інкубують при 60°C протягом ночі. Шар клітин видаляють з планшетів у наступний день та розміщують у сцинтиляційних тубах Сцинтилат далі додають та підраховують зразки (LSC).

Визначають процент підраховуваного вивільнення від загального у кожній комірці. Середні з трипліфікованих величини для кожної комірки отримують вчитанням величини фону контролю. Процент Інгібування сполукою базується на нульовому Інгібуванні зразків з IL-1 (100% від загального підрахунку).

Сполуки згідно з винаходом, що тестували, мали величини I_{K50} менше 1 мкМ, переважно менше 50нМ у щонайменше в одному з аналізів, що описано вище. Найкращі сполуки згідно з винаходом щонайменше у 100 разів менш потужні стосовно MMP-1, ніж проти TACE у вищезазначеному аналізі.

Для призначення ссавцям, включаючи людину, для Інгібування матричних метало-протеїназ або репролізину ссавця можна використовувати звичайні шляхи, включаючи пероральний, парентеральний, букальний, ректальний та місцевий. Взагалі, активну сполуку можна призначати перорально або парентерально в дозах приблизно 0,1-25мг/кг маси тіла лікуемого суб'єкту на добу, переважно приблизно 0,3-5мг/кг. Однак, можливі варіації залежно від маси та стану суб'єкту, якого лікують, застосованої сполуки, захворювання, що лікують та вибраного способу застосування. Лікар, що відповідає за призначення, в будь-якому випадку повинен визначати прийнятну дозу для конкретного суб'єкту.

Сполуки згідно з винаходом можна призначати в різних дозованих формах, взагалі, терапевтичне ефективні сполуки згідно з винаходом в таких дозованих формах наявні у концентрації приблизно 5,0-70% мас.

Для перорального призначення можна застосовувати таблетки з вмістом таких різних ексципієнтів, як мікрокристалічна целюлоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, дика-льцій-фосфат та гліцин разом з такими різними дезінтеграторами, як крохмаль (переважно, кукурудзяний, картопляний чи з тапоки), алпнова кислота та різні комплексні силікати, разом з грануляційними зв'язуючими типу полівінілпіролідону, сахарози, желатину та

камеді. Крім того, при таблетуванні часто можуть бути корисними такі мастила, як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію та тальк. Тверді композиції подібного типу можна також використовувати як наповнювачі твердих желатинових капсул, кращі матеріали при цьому включають також лактозу чи молочний цукор а також високомолекулярний полі-етиленгліколь. Коли для перорального призначення потрібні водні суспензії чи еліксири, активний Інгредієнт можна поєднувати з різними підсолоджувачами чи смаковими засобами, барвниками, а за потребою - емульгаторами чи суспендувальними засобами, разом з такими розріджувачами, як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин та різні підходи їх комбінації.

Для парентерального призначення (внутрішньом'язового, інтраперитонального, підшкірного та внутрішньовенного) звичайно виготовляють стерильний розчин активного Інгредієнту для ін'єкції. Можна застосовувати розчини активної сполуки згідно з винаходом в кунжутній чи арахісовій оли, або у водному пропіленгліколі. Водні розчини слід за потребою придатне буферувати (переважно, рН більше 8), а рідкі розріджувачі за потребою спочатку робити Ізотонічними. Такі водні розчини придатні для внутрішньовенного призначення. Олійні розчини придатні для внутрішньосуглобових, внутрішньом'язових та підшкірних ін'єкцій. Виготовити такі розчини в стерильних умовах легко стандартними добре відомими фахівцям фармацевтичними способами.

Активні сполуки згідно з винаходом можна також формувати як ректальні композиції, як-то супозиторії або клізми з затримкою, наприклад, що містять звичайні основи супозиторіїв, як-то масло какао або інші гліцериди.

Для інтраназального призначення або призначення інгаляціями, активні сполуки згідно з винаходом звичайно застосовують у формі розчину або суспензії з балону з насосом, що стискає чи накачує пацієнт, або як аерозоль, з використанням придатного про-пеленту, наприклад, дихлордифлуорметану, трихлорфлуорметану, дихлортетрафлуоретану, діоксиду карбону або іншого придатного газу. У випадку аерозолу під тиском, разову дозу можна забезпечити дозувальним клапаном. Балон під тиском чи розпилювач можуть містити розчин або суспензію активної сполуки. Капсули та патрони (зроблені, наприклад, з желатину) для використання в інгаляторах або вдувачах можна створити з вмістом суміші порошку сполуки згідно з винаходом та придатної порошкової основи, як-то лактоза або крохмаль.

Наступні приклади Ілюструють виготовлення сполук згідно з винаходом Т. пл. нескоректовано. Результати ЯМР надано як частини на мільйон (5) та стосуються блокованого сигналу дейтерію від зразку розчинника (дейтеродиметилсульфоксид, якщо не визначено Інше) Покупні реагенти використовували без подальшої очистки ТГФ стосується тетрагдрофурану, ДМФ стосується N,N-диметилформаміду. Очистка хроматографією означає очистку хроматографією на колонці, яку проводили, використовуючи 32-63мм силікагель та виконували під тиском азоту (флеш-хроматографія). Температура кімнатна чи доквілля стосується 20-25°C Усі неводні реакції перебігали в атмосфері азоту для зручності та максимального виходу. Концентрування під зниженим тиском означає, що використовували роторний випарник.

Приклад 1. гідроксіамід
(2R,5R)-1-[4-(2,5-дифлуор-бензілокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти.

Метилловий естер 2-трет-бутоксикарбоніламіно-5-діазо-4-оксо-пентанової кислоти.

До розчину триметилсилілдіазометану (1,24мл 2М розчину у гексані, 2,5 ммоль) у 12мл тетрагдрофурану при -100°C додали н-бутиллітій (1,01мл 2,5М розчину у гексані, 2,5 ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин, розчин перенесли в Ізольованій канюлі у розчин метилового естеру М-ВОС-(D)-піроглутамінової кислоти (0,50г 2,1 ммоль) у 21мл тетрагдрофурану при температурі -100°C. Після перемішування протягом 20 хвилин, суміш виливали у насичений водний NH₄Cl, екстрагували двічі етилацетатом та поєднані органічні шари сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували, одержавши 0,62г метилового естеру 2-трет-бутоксикарбоніламіно-5-діазо-4-оксо-пентанової кислоти як жовте масло.

1-трет-бутиловий естер 2-метилловий естер 4-оксо-піперидин-1,2-дикарбонної кислоти.

До киплячої під зворотним холодильником суміші димеру ацетату родію (0,0093г, 0,02 ммоль) та 40мл бензолу додали краплями розчин метилового естеру 2-трет-бутоксикарбоніламіно-5-діазо-4-оксо-пентанової кислоти (0-60г 2,1 ммоль) у 4,5мл бензолу. Після перемішування протягом 2 годин під зворотним холодильником, суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували у вакуумі та фільтрували через невеликий шар силікагелю, 1 1 етилацетатом-гексаном. Концентруванням фільтрату одержали 0,53г 1-трет-бутилового естеру 2-метилового естеру 4-оксо-піперидин-1,2-дикарбонної кислоти як жовте масло.

5-(4-бензілокси-бензолсульфоніл)-2-окса-5-аза-дицикло[2.2.2]октан-3-он.

До розчину 1-трет-бутилового естеру 2-метилового естеру 4-оксо-піперидин-1,2-дикарбонної кислоти (1,1г 3,9 ммоль) у 20мл метанолу додали бородрід натрію (0,14г, 3,9 ммоль) при 0°C Після перемішування протягом 2 годин при 0°C, суміш розбавляли етилацетатом, промивали 1М HCl, 1М NaOH та розсоллом, сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували Залишок перенесли у 10мл 6М водної HCl та гріли під зворотним холодильником протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували у вакуумі та залишок розчинили у 5,5мл безводного ДМФ. Розчин охолоджували до 0°C та обробляли триетиламіном (4,8мл, 34 ммоль) та 4-бензілокси-бензолсульфонілхлоридом (2,5г 8,8 ммоль) Після перемішування протягом 2 годин суміш розбавляли 1М HCl, екстрагували тричі етилацетатом та органічні шари сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок фільтрували через малий шар силікагелю, елюючи 1:1 етилацетатом-гексаном, одержавши 0,43г 5-(4-бензілокси-бензолсульфоніл)-2-окса-5-аза-дицикло[2,2,2]октан-3-ону як безбарвний твердий продукт.

5-(4-гідрокси-бензолсульфоніл)-2-окса-5-аза-дицикло[2,2,2]октан-3 он.

Суміш 5-{4-бензілокси-бензолсульфоніл)-2-окса-5-аза-дицикло[2,2,2]октан-3-ону (1,0г, 2-7 ммоль), етилацетату-метанолу (1:1 100 мл) та 10% Pd на вугіллі (0,22г) струшували під тиском водню 50 фунт/дюйм

протягом 1,5 годин Фільтруванням через шар целіту та концентруванням фільтрату у вакуумі одержали 0,80г 5-(4-пдрокси-бензолсульфоніл)-2-окса-5-аза-дицикло[2,2,2]октан-3-ону як безбарвний твердий продукт.

5-[4-(2,5-дифлуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-2-окса-5-аза-дицикло[2,2,2]октан-3-он. (Загальний спосіб алкілування 5-(4-пдрокси-бензолсульфоніл)-2-окса-5-аза-дицикло[2,2,2]октан-3-ону).

Суміш 5-(4-пдрокси-бензолсульфоніл)-2-окса-5-аза-дицикло[2,2,2]октан-3-ону (0,10г, 0,35 ммоль), прийнятного алкілгалогеніду (0,72 ммоль), карбонату калію (0,10г 0,72 ммоль) та ДМФ (0,6мл) струшували при 50°C протягом 18 годин. Суміш розбавляли водою, екстрагували тричі в етилацетат, поєднані органічні шари сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Очистка радіальною хроматографією (1:1 етилаце-тат-гексан, 2мм силікагелева пластина) одержали Інтермедіатний лактон як безбарвний твердий продукт або масло.

Вищезазначеним загальним способом алкілування 5-(4-пдрокси-бензолсульфоніл)-2-окса-5-аза-дицикло[2,2,2]октан-3-ону, використовуючи 3,5-дифлуорбензил бромід як алкілбромід одержали 61мг

5-[4-(2,5-дифлуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-2-окса-5-аза-дицикло[2,2,2]октан-3-ону як безбарвний твердий продукт.

Гідроксіамід 1-[4-(2,5-дифлуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-пдрокси-піперидин-2-карбонової кислоти (Загальний спосіб утворення 5-гідроксіпіколятпдроксамових кислот). Лактон розчинили у 0,8мл 0,8М пдроксиламіну у метанолі (виготовлено додаванням 1 еквіваленту пдрохлориду пдроксиламіну до 1 еквіваленту метоксиду натрію у метанолі) та утворену суспензію струшували при 60°C протягом 20 хвилин Після охолодження до кімнатної температури суміш підкислювали 1М НСІ, екстрагували тричі в етилацетат та поєднані органічні шари промивали тричі 50% насиченим водним NaHCO₃, один раз фосфатним буфером з рН 7,0 (1М), сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Розтиранням залишку у метиленхлориді-гексані одержали пдроксамову кислоту як безбарвний твердий продукт.

Лактон з попереднього етапу перетворювали у пдроксамову кислоту вищезазначеним загальним способом, одержавши 0,021 гідроксіаміду г 1-[4-(2,5-дифлуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-пдрокси-піперидин-2-карбонової кислоти як безбарвний твердий продукт.

Приклад 2. гідроксіамід (2R,5R)-1-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-5-гідрокси-5-метил-піперидин-2-карбонової кислоти.

1-трет-бутиловий естер 2-метиловий естер 5-гідрокси-5-метил-піперидин-1,2-дикарбонової кислоти Хлорид церію (0,21г 0,86 ммоль) сушили у вакуумі при 90°C протягом 1 години, далі при 140°C протягом 1,5 годин. Після охолодження до кімнатної температури додали 2,8мл тетрапдрофурану та суспензію перемішували протягом 1 години. Додали 1-трет-бутиловий естер 2-метиловий естер 5-оксо-піперидин-1,2-дикарбонової кислоти (0,10г 0,39 ммоль) та суміш перемішували при 0°C протягом 2 години. Метил-магнійбромід (0,14мл 3М розчину в ефірі) додали краплями при -50°C та суміш негайно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 30 хвилин Ще метилмагнійбромід додали тим же способом до завершення реакції, що визначали ¹H ЯМР аліквоти, як описано нижче. Суміш розбавляли насиченим водним розчином NH₄Cl, екстрагували тричі етилацетатом та поєднані органічні шари сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували, одержавши приблизно 0 08г сирого 1-трет-бутилестеру 2-метилестеру 5-пдрокси-5-метил-піперидин-1 2-дикарбонової кислоти як безбарвне масло.

Метиловий естер 1 -(4-бензилокси-бензолсульфоніл)5-пдрокси-5-метил-піперидин-2-карбонової кислоти. До суміші 1-трет-бутилового естеру 2-метилового естеру 5-пдрокси-5-метил-піперидин-1,2-дикарбонової кислоти (0,08г) та 5мл метанолу додали 10 крапель 12 М водної НСІ. Після перемішування протягом 1 години суміш концентрували у вакуумі та залишок розчинили у 1мл ДМФ. Після охолодження до 0°C, суміш обробляли триети-ламіном (0,11мл, 0,80 ммоль) та 4-бензилокси-бензолсульфонілхлоридом (0,11г, 0,40 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі, суміш розбавляли етилацетатом, промивали двічі 1М НСІ, сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали радіальною хроматографією (2 1 гексан етилацетат, 2 мм силікагелева пластина) одержавши 0,047г метилового естеру 1-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-5-пдрокси-5-метил-піперидин-2-карбонової кислоти як безбарвний твердий продукт.

5-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-1-метил-2-окса-5-аза-дицикло[2,2,2]октан-3-он. Суміш метилового естеру 1-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-5-пдрокси-5-метил-піперидин-2-карбонової кислоти (0,047г, 0,11 ммоль), п-толуолсульфонової кислоти (0,010г, 0,05 ммоль) та толуолу (2,0 мл) гріли до 90°C протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли етилацетатом, промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі, одержавши 0,035г 5-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-1-метил-2-окса-5-аза-дицикло[2,2,2]октан-3-ону як безбарвне масло.

1-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-5-пдрокси-5-метил-піперидин-2-карбонової кислоти гідроксіамід 5-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-1-метил-2-окса-5-аза-дицикло[2,2,2]октан-3-он (0,035г 0,09 ммоль) розчинили у 0,80мл 0,81М розчину гідроксиламіну в метанолі (виготовлено обробкою 7,25 мл 0,81М розчину метоксиду натрію в метанолі 0,52г пдрохлориду пдроксиламіну). Утворену суміш струшували при 60°C протягом 10 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли 1М НСІ, екстрагували двічі етилацетатом та поєднані органічні шари промивали двічі 50% насиченим водним NaHCO₃, раз 1М фосфатним буфером з рН 7,0, сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Розтиранням залишку з дихлорметаном-гексаном одержали 0,027г пдроксіаміду 1-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-5-пдрокси-5-метил-піперидин-2-карбонової кислоти як безбарвний твердий

продукт.

Приклад 3. гідроксіамід 1-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-піперидин-2-карбонової кислоти.

1-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-5-гідрокси-піперидин-2-карбонова кислота. До суміші 5-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-2-окса-5-аза-дицикло[2,2,2]октан-3-ону (0,10г, 0,26 ммоль) та 2мл тетрагидрофурану додали 0,2мл 1М водної HCl. Після перемішування протягом 10 хвилин, додали 0,15мл 12М водної HCl. Після перемішування протягом 30 хвилин ТШХ показала відсутність реакції Суміш далі обробляли 2мл насиченого водного LiOH та 2мл метанолу. Після перемішування протягом 20 хвилин при кімнатній температурі, суміш підкислювали 1М HCl, екстрагували тричі в етилацетат та поєднані органічні шари сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі, одержавши 1-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-5-гідрокси-піперидин-2-карбонову кислоту (0,10г) як безбарвний сироп.

1-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-піперидин-2-карбонова кислота. Суміш 1-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти (0,10г, 0,26 ммоль) та 1:1 ТГФ/N-метилпіролідін-2-ону (1мл) обробляли NaH (0,031г, 0,78 ммоль, 60% дисперсія в мінеральному маслі) Після перемішування протягом 10 хвилин суміш нагрівали до кімнатної температури, перемішували протягом 20 хвилин та обробляли йодметаном (0,016мл, 0,26 ммоль). Після перемішування протягом 3 годин суміш обробляли додаванням 0,010 г NaH та 0,015мл йодметану. Утворену суміш перемішували протягом 24 годин, підкислювали 1М HCl, екстрагували тричі етилацетатом та поєднані органічні шари wege сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Очисткою залишку радіальною хроматографією (1:1→2:1 етилацетат-гексан, що містить 1% оцтової кислоти, 2мм силікагелева пластина) одержали 0,077г (75%) 1-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-піперидин-2-карбонової кислоти як безбарвний сироп.

Алілоксіамід 1-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-піперидин-2-карбонової кислоти. Розчин 1-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-піперидин-2-карбонової кислоти (0,077г 0,19 ммоль), НОВТ (0,044г, 0,29 ммоль), пдхлориду О-алілпдроксиламіну (0,043г 0,29 ммоль), дпзопропілетиламіну (0,066 мл, 0,38 ммоль) та дихлорметану (2мл) обробляли EDCI (0,056г 0,29 ммоль). Після перемішування протягом 24 годин при кімнатній температурі, суміш розбавляли етилацетатом, промивали 1М HCl, насиченим водним NaHCO₃, сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі, одержавши алілоксіамід 1-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-піперидин-2-карбонової кислоти (0,090г, 100%) як безбарвний сироп.

Гідроксіамід 1-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-піперидин-2-карбонової кислоти. До розчину алілоксіаміду 1-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-піперидин-2-карбонової кислоти (0,090г, 0,20 ммоль), форміату триетиламонію (0,28мл 3М розчину у воді, 0,83 ммоль) та ацетонітрилу (1,1мл) додали тетракістрифенілфосфінпаладій. Після перемішування протягом 15 хвилин при 80°C суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі Залишок розбавляли етером та екстрагували двічі у 1М NaOH. Поєднані водні шари промивали двічі етером, підкислювали 1М HCl та екстрагували тричі етилацетатом. Поєднані органічні шари сушили сульфатом натрію фільтрували та концентрували. Очисткою залишку хроматографією на силікагелі, елююючи етилацетатом, після розтирання з дихлорметаном-гексаном одержали 0,025г пдроксіаміду 1-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-піперидин-2-карбонової кислоти як жовту тверду речовину.

Приклад 4. гідроксіамід 1-[4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метил-піперидин-2-карбонової кислоти.

Трет-бутиловий естер [4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніламіно]1-оцтової кислоти. До суміші пдрохлориду трет-бутилового естеру гліцину (5,9г, 18 ммоль) та ДМФ (20мл) при 0°C додали триетиламін (6,5мл 45 ммоль) та 4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфонілхлорид. Після перемішування протягом 1 години, суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ще години. Суміш розбавляли етилацетатом, промивали 1М HCl, насиченим водним MaHCO₃ та розсоллом, сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі, Розтиранням залишку з етером-гексаном одержали 10,8г трет-бутилового естеру [4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніламіно]оцтової кислоти як безбарвні кристали.

Трет-бутиловий естер 2-[4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніламіно]-6-оксо-гептанової кислоти. До суміші ацетилпропанолу (0,39мл, 3,8 ммоль), трет-бутилового естеру [4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніламіно]оцтової кислоти (1,0г, 2,53 ммоль) та тетрагідрофурану (8мл) додали трифенілфосфін (1,0г, 3,8 ммоль) та діетилазодикар-боксилат (0,60мл 3,8 ммоль). Після перемішування протягом 6 годин при кімнатній температурі, суміш обробляли ще ацетилпропанолом (0,15мл), трифенілфосфіном (0,30г) та діетилазодикарбоксилатом (0,20 мл) Після перемішування протягом 30 хвилин суміш концентрували у вакуумі та залишок очищали хроматографією на силікагелі, елююючи 41→2 1 гексаном-етилацетатом, одержавши 0,70г трет-бутилового естеру 2-[4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніламіно]-6-оксо-гептанової кислоти як безбарвний твердий продукт.

Трет-бутиловий естер 1-[4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-пдрокси-3-метил-піперидин-2-карбонової кислоти. До розчину трет-бутилового естеру 2-[4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніламіно]-6-оксо-гептанової кислоти (0,70г, 1,5 ммоль) у 6мл тетрагідрофурану додали трет-бутоксид калію (0,7мл 1М розчин у тетрагидрофурані, 0,70 ммоль). Після перемішування протягом 24 годин при кімнатній температурі, суміш розбавляли водою, підкислювали 1М HCl та екстрагували тричі в етилацетат. Поєднані органічні шари сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Фільтруванням залишку через шар силікагелю, елююючи 1 1 етилацетатом-гексаном, одержали трет-бутиловий естер 1-[4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-пдрокси-3-метил-піперидин-2-карбонової кислоти як суміш

діастереомерів Розділенням діастереомерів радіальною хроматографією (1-4% ацетон-дихлорметан, 4мм пластина) одержали 0,12г кожного діастереомеру як безбарвне масло.

(+/-)(2R,3R) або

(+/-)(2R,3S)-1-[4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метил-піперидин-2-карбонова кислота.

Розчин трет-бутилового естеру

1-[4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метил-піперидин-2-карбонової кислоти у 2мл 1-трифлуороцтової кислоти-дихлорметану перемішували протягом 15 хвилин-2 годин при кімнатній температурі.

Концентрування у вакуумі одержали

1-[4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метил-піперидин-2-карбонову кислоту як безбарвний сироп.

Алілоксіамід (+/-)(2R,3R) або

(+/-)(2R,3S)-1-[4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метил-піперидин-2-карбонової кислоти

Розчин 11-[4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метил-піперидин-2-карбонової кислоти (0,11г, 0,26 ммоль), НОВТ (0,060г, 0,39 ммоль), гідрохлорид О-алілопроксиламіну (0,057г, 0,39 ммоль), дїзпропілетиламін (0,091мл, 0,52 ммоль) та дихлорметан (2,7мл) обробляли EDCI (0,075г, 0,39 ммоль). Після перемішування протягом 24 годин при кімнатній температурі, суміш розбавляли етилацетатом, промивали 1М HCl, насиченим водним NaHCO₃, сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Очистка залишку радіальною хроматографією (1:1 етилацетат-гексан, 2мм пластина) дала аліло-ксіамід

1-[4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метил-піперидин-2-карбонової кислоти (0,14г) як безбарвний сироп.

Гідроксіамід (+/-)(2R,3R) або

(+/-)(2R,3S)-1-[4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метил-піперидин-2-карбонової кислоти. До розчину аліло-ксіаміду 1-[4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метил-піперидин-2-карбонової кислоти (0,14г, 0,29 ммоль), формиату триетиламонію (0,35мл 3М розчину у воді, 1,0 ммоль) та ацетонітрилу (1,5мл) додали тетракістрифенілфосфінпаладій (0,033г, 0,029 ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин при 90-100°C суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі і очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 1:1→1:0 етилацетатом-гексаном, одержавши після розтирання з

дихлорметаном-гексаном 0,030 г гідроксіаміду

1-[4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метил-піперидин-2-карбонової кислоти як безбарвний твердий продукт.

Приклад 5. гідроксіамід

1-[4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-етил-піперидин-2-карбонової кислоти. До розчину дізпропіламіну (0,35мл 2,5 ммоль) у 10мл тетрагидрофурану при -78°C додали н-бутиллітій. Суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 20 хвилин. Після охолодження до -78°C, розчин трет-бутилового естеру 2-[4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]аміно-6-оксооктанової кислоти (10г 2,1 ммоль) у 2,5мл тетрагидрофурану додали краплями. Суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин. Після підкислення 1М HCl, суміш екстрагували двічі в етилацетат та поєднані органічні шари сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Очистка залишку радіальною хроматографією (1% ацетон-дихлорметан 2мм пластина) одержали приблизно 0,37г (2R,3S)-діастереомеру та 0,09г (2R,3R) діастереомеру трет-бутилового естеру

1-[4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-етил-піперидин-2-карбонової кислоти як безбарвні сиропи.

Гідроксіамід (+/-)(2R,3S)- або

(+/-)(2R,3R)-1-[4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-етил-піперидин-2-карбонової кислоти. Використовуючи способи з прикладу 4, трет-бутиловий естер

1-[4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-етил-піперидин-2-карбонової кислоти перетворювали у гідроксіамід 1-[4-(4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-етил-піперидин-2-карбонової кислоти.

Приклад 6. гідроксіамід (2R,4R) або

(2R,4S)-1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти.

Гідрохлорид 4-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти

2-(1-феніл-етил)-6-окса-2-аза-дицикло[3,2-1]октан-7-он (виготовлено як описано Gillard J et al, J Org Chem, 1996, 61, 2226-2231) (83,5г) розчиняли у метанолі (1L) та розбавляли гідроксидом паладію (20% на вугіллі, 10,5г). Реакційну суміш струшували під 50 фунт/дюйм² водню протягом 18 годин. Суміш фільтрували через целіт та летючі продукти видаляли у вакуумі. Сирий продукт розбавляли 6 N HCl та гріли під зворотним холодильником 18 годин.

Після видалення розчинника гідрохлорид 4-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти отримали як білий твердий продукт (67 г)

Гідрохлорид 2-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-6-окса-2-аза-дицикло[3,2-1]октан-7-ону. До

4-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти (11,52г) додавали триетиламін (35,5мл) та ДМФ (100мл). Суміш охолоджували до 0°C та додавали 5 порціями сульфонілхлорид (35,9г). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при 0°C та далі розбавляли водою і етилацетатом. Водний шар промивали етилацетатом та поєднані органічні шари сушили сульфатом магнію та концентрували. Утворений твердий продукт очищали хроматографією на силікагелі, одержавши 2-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-6-окса-2-аза-дицикло[3,2-1]октан-7-он.

Після видалення розчинника гідрохлорид 4-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти отримали як білий твердий продукт (67 г)

Гідрохлорид 2-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-6-окса-2-аза-дицикло[3,2-1]октан-7-ону. До

4-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти (11,52г) додавали триетиламін (35,5мл) та ДМФ (100мл). Суміш охолоджували до 0°C та додавали 5 порціями сульфонілхлорид (35,9г). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при 0°C та далі розбавляли водою і етилацетатом. Водний шар промивали етилацетатом та поєднані органічні шари сушили сульфатом магнію та концентрували. Утворений твердий продукт очищали хроматографією на силікагелі, одержавши 2-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-6-окса-2-аза-дицикло[3,2-1]октан-7-он.

Після видалення розчинника гідрохлорид 4-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти отримали як білий твердий продукт (67 г)

Гідрохлорид 2-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-6-окса-2-аза-дицикло[3,2-1]октан-7-ону. До

4-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти (11,52г) додавали триетиламін (35,5мл) та ДМФ (100мл). Суміш охолоджували до 0°C та додавали 5 порціями сульфонілхлорид (35,9г). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при 0°C та далі розбавляли водою і етилацетатом. Водний шар промивали етилацетатом та поєднані органічні шари сушили сульфатом магнію та концентрували. Утворений твердий продукт очищали хроматографією на силікагелі, одержавши 2-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-6-окса-2-аза-дицикло[3,2-1]октан-7-он.

Після видалення розчинника гідрохлорид 4-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти отримали як білий твердий продукт (67 г)

Гідрохлорид 2-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-6-окса-2-аза-дицикло[3,2-1]октан-7-ону. До

4-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти (11,52г) додавали триетиламін (35,5мл) та ДМФ (100мл). Суміш охолоджували до 0°C та додавали 5 порціями сульфонілхлорид (35,9г). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при 0°C та далі розбавляли водою і етилацетатом. Водний шар промивали етилацетатом та поєднані органічні шари сушили сульфатом магнію та концентрували. Утворений твердий продукт очищали хроматографією на силікагелі, одержавши 2-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-6-окса-2-аза-дицикло[3,2-1]октан-7-он.

1)октан-7-он (14,8г).

2-(4-пдрокси-бензолсульфоніл)-6-окса-2-аза-дидиикло[3.2.1]октан-7-он.

Бензилокси-бензолсульфоніл)-6-окса-2-аза-дицикло[3.2.1]октан-7-он розчиняли у метанолі (50мл) та обробляли 5% Pd/C (0,730г), струшуючи в атмосфері водню (50 фунт/дюйм²) протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли 1:1 етилацетатом:бензолом і фільтрували через целіт. Розчинник видаляли під зниженим тиском та залишок очищали хроматографією на силікагелі, одержавши 2-(4-гідрокси-бензолсульфоніл)-6-окса-2-аза-дицикло[3.2.1]октан-7-он (3,25г).

1-(4-Арилокси-бензолсульфоніл)-6-окса-2-аза-дицикло[3.2.1]октан-7-он:

(Спосіб А: Загальний спосіб утворення 1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-6-окса-2-аза-дицикло[3.2.1]октан-7-онів).

До диметилформамідного (0,6мл) розчину 2-(4-гідрокси-бензолсульфоніл)-6-окса-2-аза-дицикло[3.2.1]октан-7-ону (101,1мг) та карбонату цезію (331,3мг) додавали арилга-логенід (2,5 екв.). Реакційну суміш гріли до 50°C, струшуючи протягом 12-24 годин. Зразок охолоджували, розбавляли водою та етилацетатом і екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари поєднували, сушили сульфатом натрію та концентрували. Продукт осаджували діетиловим етером, одержавши арилокси-бензолсульфоніл)-6-окса-2-аза-дицикло[3.2.1]октан-7-он.

Гідроксіамід 1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти. (Загальний спосіб утворення гідроксіамідів 1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-гідрокси-піперидин-2-карбонових кислот).

Арилокси-бензолсульфоніл)-6-окса-2-аза-дицикло[3.2.1]октан-7-он розбавляли гідроксиламіном у метанолі (виготовлено додаванням металевого натрію до розчину гідрохлориду гідроксиламіну у метанолі). Зразок гріли до 60°C протягом 1 години, далі охолоджували та екстрагували з 1Н НСІ в етилацетат і промивали насиченим карбонатом натрію. Органічний шар сушили сульфатом натрію та концентрували. Продукт гідроксіаміду 1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-гідрокси-піперидин-2-карбонових кислот отримували після хроматографії на силікагелі.

Приклад 7. гідроксіаміди (2R,4R) або (2R,4S)-1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-гідрокси-піперидин-2-карбонових кислот.

Алілоксіаміди 1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти) (Спосіб D: Загальний спосіб виготовлення алілоксіамідів

1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-гідрокси-піперидин-2-карбонових кислот).

Алілгідроксиламін (8,2 ммоль) розчиняли у-бензолі (5мл) та охолоджували до 0°C. Триметилалюміній (8,2 ммоль) додавали краплями. Реакційну суміш перемішували при 23°C протягом 0,75 години та швидко додавали арилокси-бензолсульфоніл)-6-окса-2-аза-дицикло[3.2.1]октан-7-он (4,1 ммоль) у бензолі (5мл). Суміш гріли під зворотним холодильником протягом 20 хвилин, охолоджували до 23°C та розбавляли етилацетатом. Додавали 1Н НСІ та водний шар промивали етилацетатом. Органічні шари поєднували, сушили сульфатом натрію та концентрували, одержавши алілоксіамід 1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-пдрокси-піперидин-2-карбонової кислоти.

Алілоксіамід 1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-(і)хо-піперидин-2-карбонової кислоти (Загальний спосіб виготовлення алілоксіамідів 1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-оксо-піперидин-2-карбонових кислот)

Алілоксіамід 1 -(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-пдрокси-піперидин-2-карбонової кислоти (4,08 ммоль), хлорхромат піридинію (8,12 ммоль) та дихлорметан (30мл) перемішували при 23°C протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та фільтрували через силікагель. Розчинник видаляли під зниженим тиском та залишок очищали хроматографією на силікагелі, одержавши алілоксіамід 1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-оксо-піперидин-2-карбонової кислоти.

Алілоксіаміди 1-(4-алілокси-бензолсульфоніл)-4-гідрокси-піперидин-2-карбонових кислот. (Загальний спосіб виготовлення алілоксіамідів 1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-пдрокси-піперидин-2-карбонових кислот).

Алілоксіамід 1 -(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-оксо-піперидин-2-карбонової кислоти (1,15 ммоль) охолоджували до 0°C у тетрагидрофурані (10мл). Борондрид літію (1,8 ммоль) додали при 0°C та реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та водою. Водний шар промивали етилацетатом, органічні шари поєднували, сушили сульфатом натрію та концентрували, одержавши суміш спиртів, яку розбавляли бензолом та обробляли п-толуолсульфоновою кислотою у каталітичній кількості. Суміш гріли до 85°C протягом 2 годин, давали охолонути до 23°C та розбавляли етилацетатом і насиченим карбонатом натрію. Водний шар промивали етилацетатом, сушили сульфатом натрію та концентрували. Очистка хроматографією на силікагелі дала алілоксіамід 1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-пдрокси-піперидин-2-карбонової кислоти.

Гідроксіаміди 1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-гідрокси-піперидин-2-карбонових кислот. (Загальний спосіб виготовлення гідроксіамідів 1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-гідрокси-5 піперидин-2-карбонових кислот).

Алілоксіамід 1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-пдрокси-піперидин-2-карбонової кислоти (1,1 ммоль) розбавляли ацетонітрилом та додавали тетракістрифенілфосфінпала-дій (0 11 ммоль) і форміат триетиламонію (у надлишку). Суміш гріли протягом 1 години до 80°C, далі охолоджували до 23°C, розбавляли етилацетатом та 1Н НСІ Органічний шар сушили сульфатом натрію та концентрували. Хроматографія на силікагелі дала гідроксіамід 1 -(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти.

Приклад 8. гідроксіамід (2R,4R) або (2R,4S)-1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-гідрокси-4-(алкіл чи арил)-піперидин-2-карбонової кислоти.

Алілоксіаміди 1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-гідрокси-4-(алкіл чи арил)-піперидин-2-карбонових кислот (Спосіб E: Загальний спосіб виготовлення пдроксіамідів 1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-гідрокси-4-(алкіл чи

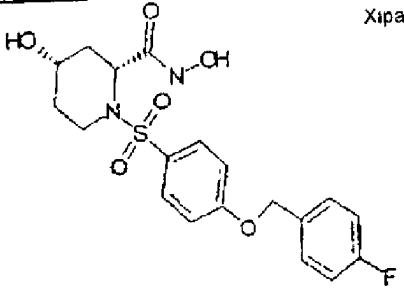
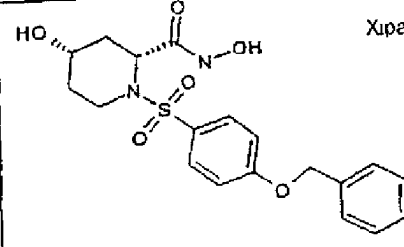
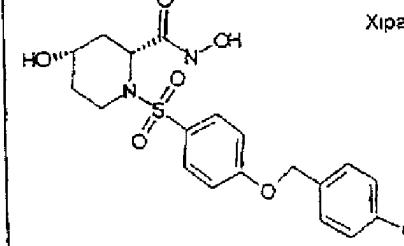
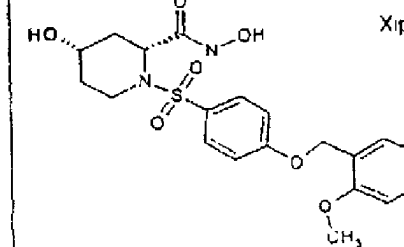
арил)-піперидин-2-карбонових кислот).

Алілоксіамід 1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-оксо-піперидин-2-карбоної кислоти (1,16 ммоль) розбавляли тетрагидрофураном (10мл) та охолоджували до 0°C. Прийнятний реагент Гриньяра додали (2,5екв) та реакційній суміші дали нагрітися до кімнатної температури. Суміш розбавляли етилацетатом та 1 N HCl, промивали етилацетатом та органічні шари поєднували, сушили сульфатом натрію і концентрували. Діастереомери розділяли хроматографією на силікагелі, одержавши алілоксіамід 1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-гідрокси-4-(алкіл або арил)-піперидин-2-карбоної кислоти який перетворювали у гідроксамову кислоту, використовуючи спосіб, що використовували у способі D.

Гідроксіамід 1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-гідрокси-4-(алкіл або арил)-піперидин-2-карбоної кислоти. Використовуючи подібний описаному у прикладі 8 спосіб, алілоксіамід 1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-гідрокси-4-(алкіл або арил)-піперидин-2-карбоної кислоти перетворювали у гідроксіамід 1-(4-арилокси-бензолсульфоніл)-4-гідрокси-4-(алкіл або арил)-піперидин-2-карбоної кислоти.

Таблиця 1

Сполуки з таблиці 1 виготовлено способом з прикладу 6 заміною на прийнятний бензилгалогенід.

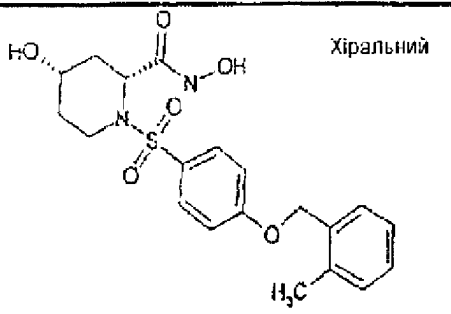
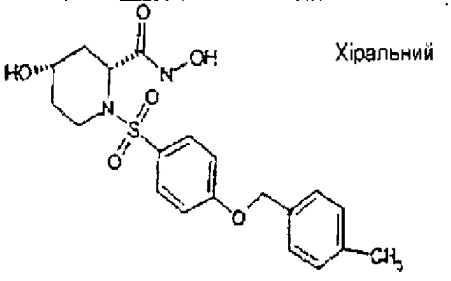
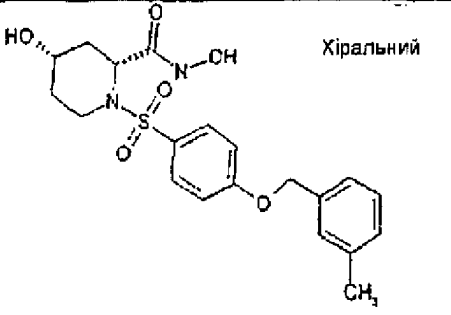
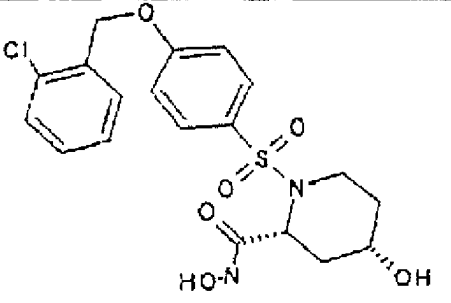
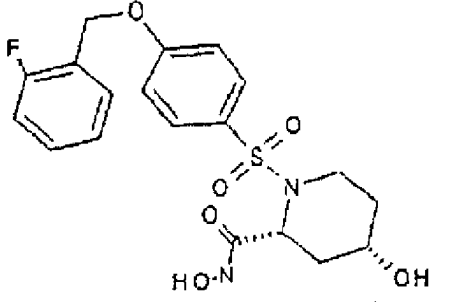
Приклад	Будова	Спосіб	Вихід III	МС
9	 <p>Хіральний</p>	B		
10	 <p>Хіральний</p>	B		
11	 <p>Хіральний</p>	A	88%	439.1
12	 <p>Хіральний</p>	A	61%	435.1

У А 5 9 4 5 3 С 2

У А 5 9 4 5 3 С 2

У А 5 9 4 5 3 С 2

У А 5 9 4 5 3 С 2

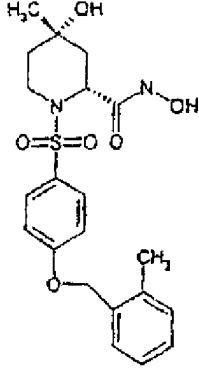
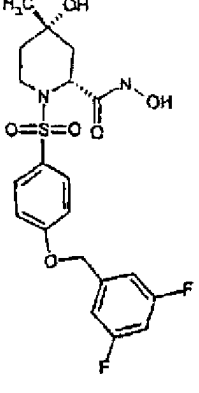
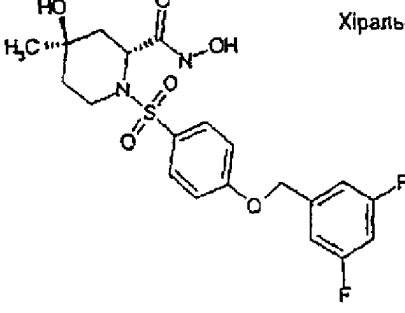
Приклад	Будова	Спосіб	Вихід III	МС
5 13	 <p>Хіральний</p>	A	54%	419.2
10 20 25	 <p>Хіральний</p>	A	70%	419.2
30 35	 <p>Хіральний</p>	A	94%	419.1
40 45	 <p>Хіральний</p>	A	42%	440.1
50 55	 <p>Хіральний</p>	A	48%	423

60

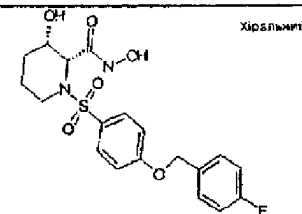
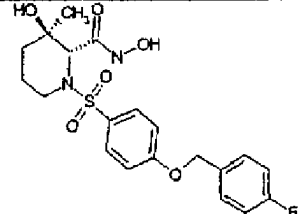
65

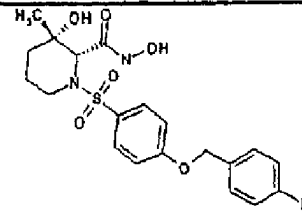
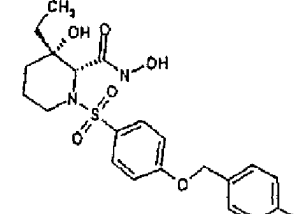
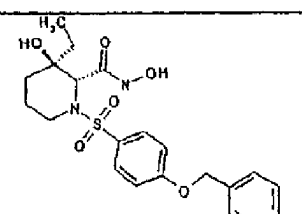
Приклад	Будова	Спосіб	Вихід III	МС
18		A	46%	423
19	<p>Хіральний</p>	A	88%	435
20	<p>Хіральний</p>	A	89%	439
21	<p>Хіральний</p>		40%	449

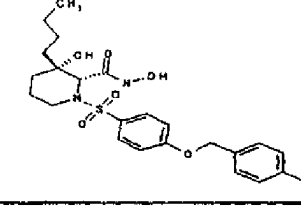
Приклад	Будова	Спосіб	Вихід III	МС
22	<p>Хіральний</p>	A	29%	424

Приклад	Будова	Спосіб	Вихід XI	МС XI
30		E	37%	433.1
31		E	40%	454.9
32	 <p>Хіральний</p>	E	82%	455.1

Таблиця 3
 Сполуки з таблиці 3 виготовлено способом з прикладу 4 заміною на прийнятний
 гама-гідроксикетон.

Приклад	Будова	Молек. маса	АРС(М-Н)	Вихід	Час затримки при ВЕРХ	¹ H ЯМР (альфа відносно гідроксимової кислоти)
33	 Хіральний	424.5	423.3	25%	3.234 _{мін}	4.37 (d, 1H, J = 6.0 Hz)
34		438.6	437	26%	3.304 _{мін}	4.025 (s, 1H)

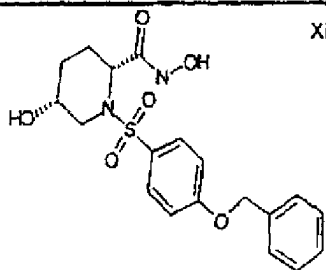
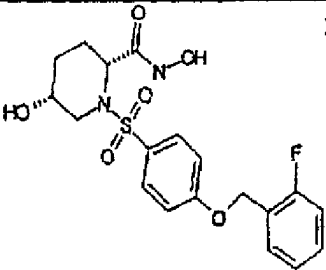
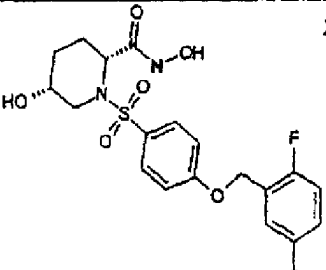
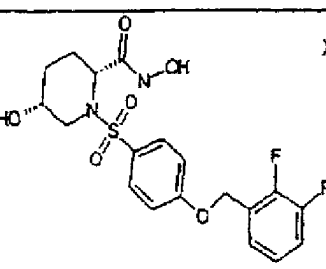
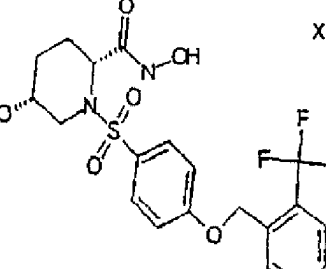
Приклад	Будова	Молек. маса	АРС(М-Н)	Вихід	Час затримки при ВЕРХ	¹ H ЯМР (альфа відносно гідроксимової кислоти)
35		438.5	437	11%	3.442 _{мін}	3.975 (s, 1H)
36		452.5	451.3	20%	3.567 _{мін}	4.010 (s, 1H)
37		452.5	451.3	47%	3.453 _{мін}	4.016 (s, 1H)

Приклад	Будова	Молек. маса	АРС(М-Н)	Вихід	Час затримки при ВЕРХ	¹ H ЯМР (альфа відносно гідроксимової кислоти)
38		480.6	479	5%	3.887 _{мін}	3.985 (s, 1H)

U A 5 9 4 5 3 C 2

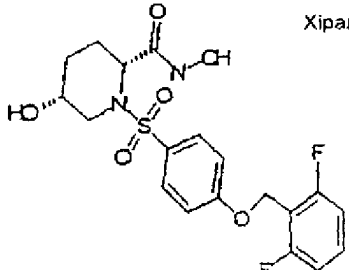
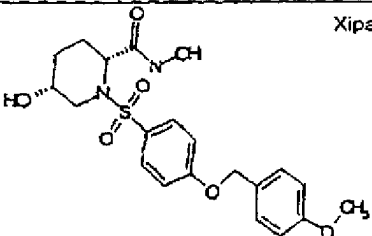
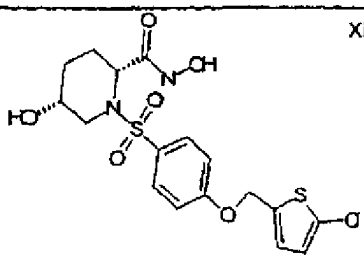
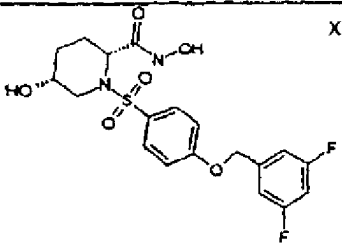
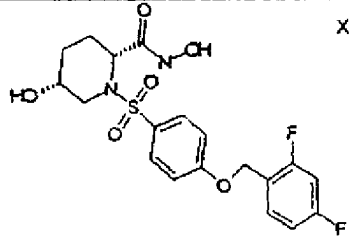
U A 5 9 4 5 3 C 2

Таблиця 4
 Сполуки з таблиці 4 виготовлено способом з прикладу 1 та 2 заміною на прийнятний бензилгалогенід

Пр.	Будова	Молек. маса	ARС([M-H] ⁻)	Вихід	Час затримки при ВЕРХ (мін)
39	 <p>Хіральний</p>	406.46	405.1	14%	3.151
40	 <p>Хіральний</p>	424.45	423.1	47%	3.179
41	 <p>Хіральний</p>	442.44	441.1	35%	3.234
42	 <p>Хіральний</p>	442.45	441.1	45%	3.269
43	 <p>Хіральний</p>	474.46	473.0	35%	3.426

U A 5 9 4 5 3 C 2

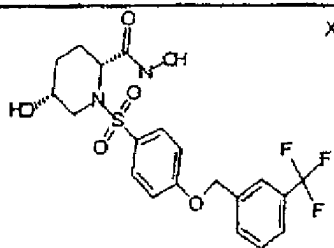
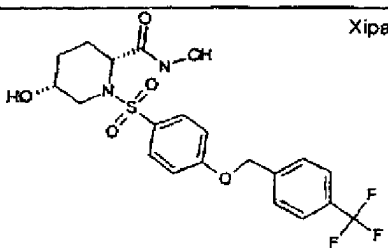
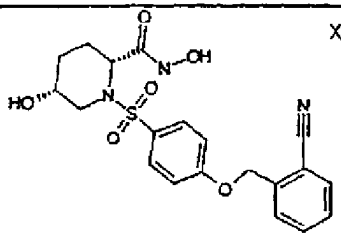
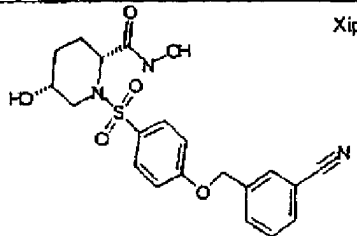
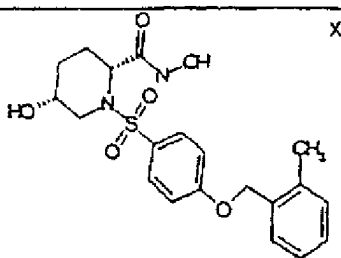
U A 5 9 4 5 3 C 2

Пр.	Будова	Молек. маса	АРСІ [M-N]	Вихід	Час затримки при ВЕРХ (мін)
5 10 15	44 Хіральний 	442.44	441.0	38%	3.136
20	45 Хіральний 	436.49	435.0	32%	3.139
25 30	46 Хіральний 	446.93	445.1	44%	3.383
35 40	47 Хіральний 	442.44	441.1	50%	3.294
45 50	48 Хіральний 	442.44	441.1	57%	3.237

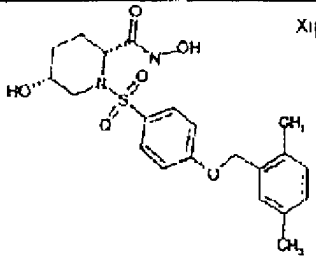
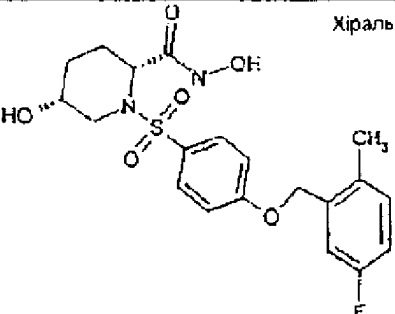
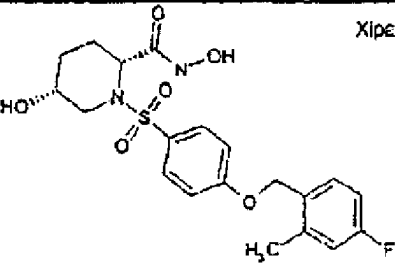
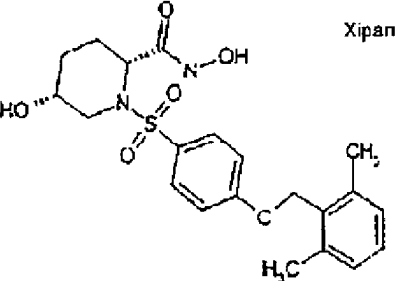
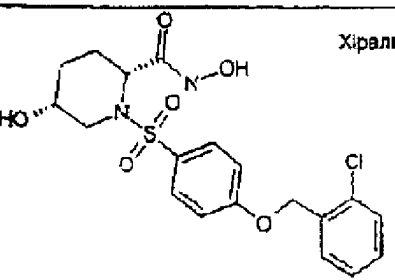
55
60
65

У А 5 9 4 5 3 С 2

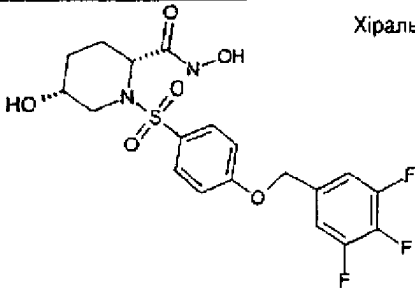
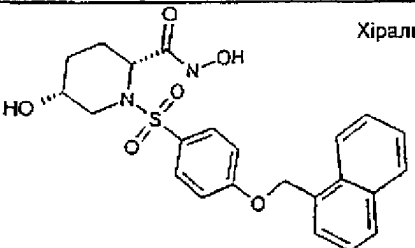
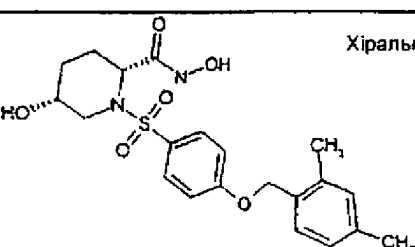
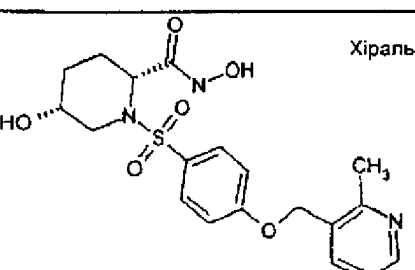
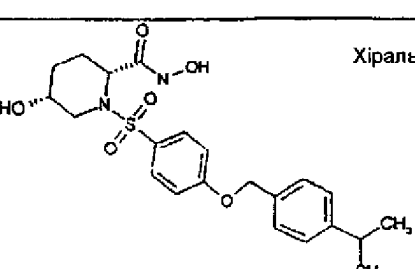
У А 5 9 4 5 3 С 2

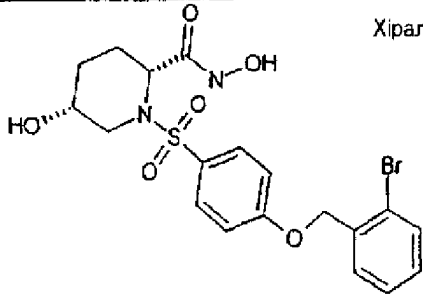
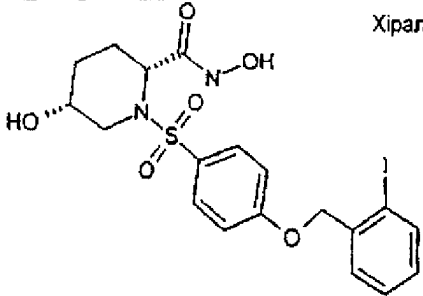
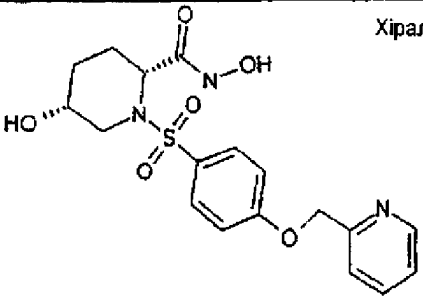
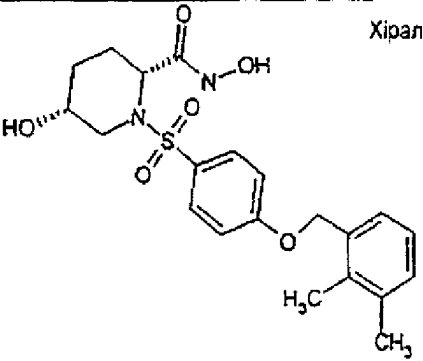
Пр.	Будова	Молек. маса	АРС([M-H] ⁻)	Вихід	Час затримки при ВЕРХ (мін)
49	Хіральний 	474.46	473.1	32%	3.484
50	Хіральний 	474.46	473.1	32%	3.525
51	Хіральний 	431.47	430.0	36%	2.952
52	Хіральний 	431.47	430.0	3%	2.985
53	Хіральний 	420.49	419.3	50%	3.309

У А 5 9 4 5 3 С 2

Пр.	Будова	Молек. маса	АРС [M-H] ⁻	Вихід	Час затримки при ВЕРХ (мін)
54	<p>Хіральний</p> 	434.52	433.2	42%	3.506
55	<p>Хіральний</p> 	438.48	439.0 [M+H] ⁺	10	3.444
56	<p>Хіральний</p> 	438.48	439.0 [M+H] ⁺	6	3.341
57	<p>Хіральний</p> 	434.52	435.0 [M+H] ⁺	22	3.438
58	<p>Хіральний</p> 	440.91		38	3.339

У А 5 9 4 5 3 С 2

Пр.	Будова	молек. маса	АРСІ [M-H] ⁻	Вихід	Час затримки при ВЕРХ (мін)
59	<p>Хіральний</p> 	460.43		43	3.426
60	<p>Хіральний</p> 	456.56	454.9	47	3.535
61	<p>Хіральний</p> 	434.52	433.1	43	NA
62	<p>Хіральний</p> 	421.48	420.1	23	1.955
63	<p>Хіральний</p> 	448.54	447.1	30	NA

Пр.	Будова	молек. маса	АРС([M-H] ⁻)	Вихід	Час затримки при ВЕРХ (мін)
64	 <p>Хіральний</p>	485.36	484.9	8	3.405
65	 <p>Хіральний</p>	532.37	530.9	46	3.43
66	 <p>Хіральний</p>	407.45	406.1	14	1.958
67	 <p>Хіральний</p>	434.52	435.2 [M+H] ⁺	40	3.45

У А 5 9 4 5 3 С 2

У А 5 9 4 5 3 С 2

Пр.	Будова	молек. маса	АРСІ [M-H] ⁻	Вихід	Час затримки при ВЕРХ (мін)
68	<p>Хіральний</p>	438.48	439.20 [M+H] ⁺	18	3.419
69	<p>Хіральний</p>	454.93	455.1 [M+H] ⁺	30	3.591
70	<p>Хіральний</p>	434.52		35	NA
71	<p>Хіральний</p>	438.48		10	3.292

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Пр.	Будова	Мол. маса	АРСІ [M-H] ⁻	Вихід	Час затримки при ВЕРХ (мін)
72	<p>Хіральний</p>	492.45	493.1 [M+H] ⁺	20	3.461
73	<p>Хіральний</p>	448.54	449.2 [M+H] ⁺	44	3.585
74	<p>Хіральний</p>	470.55	471.2 [M+H] ⁺	12	3.661
75	<p>Хіральний</p>	503.35	503.0 [M+H] ⁺	62	3.448
76	<p>Хіральний</p>	434.52	435.3 [M+H] ⁺	27	3.328

Пр	Будова	Мол. маса	АРСІ(M-H) ⁻	Вихід	Час затримки при ВЕРХ (мін)
77	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 10px;">хральний</div> </div>	564.25	565.0 [M+H] ⁺	38	3.665
78	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 10px;">хральний</div> </div>	499.38	501.1 [M+H] ⁺	50	3.512
79	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 10px;">хральний</div> </div>	420.49	421.1 [M+H] ⁺	36	3.156

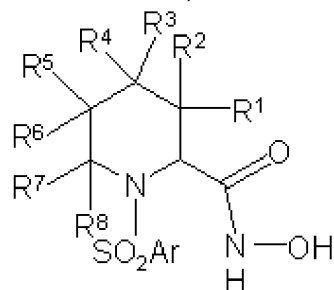
Виготовлення 1.

4-бензилокси-бензолсульфонат натрію (спосіб F) 4-гідроксибензолсульфонат натрію (100,69г) розбавляли водою (225мл) та гріли до 50°C. Твердий NaOH (17-74 г) додавали та коли він повністю розчинився, додавали протягом 20 хвилин бензилбромід (51,1мл у 180 мл етанол). Реакційну суміш гріли під зворотним холодильником протягом 18 годин та далі охолоджували до 0°C і фільтрували. Утворений осад промивали холодною водою, далі діетиловим етером та сушили у вакуумі, одержавши 4-бензилокси-бензолсульфонат натрію (107,39г).

4-бензилокси-бензолсульфонілхлорид. До колби з 4-бензилокси-бензолсульфонатом натрію (42,07г) додавали тіонілхлорид (170мл). Цей розчин обробляли диметилформамідом (0,5мл) та гріли при 70°C протягом 4 годин. Реакційній суміші давали охолонути та концентрували під зниженим тиском, далі розбавляли етилацетатом та промивали водою (тричі), а потім промивали насиченим гідрокарбонатом натрію і розсоллом. Органічний шар сушили сульфатом натрію та концентрували, одержавши 4-бензилокси-бензолсульфонілхлорид як білий твердий продукт (39,18г).

Формула винаходу

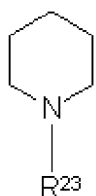
1. Похідні гідроксипіколат гідроксамової кислоти формули (I)



де R¹-R⁸ вибирають з групи, що складається з гідроксилу, гідрогену, галогену, -CN, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₆-C₁₀)арил(C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₉)гетероарил(C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу,

(C₆-C₁₀)арил(C₂-C₆)алкілілу, (C₂-C₉)гетероарил(C₂-C₆)алкілілу, (C₁-C₆)алкіламіногрупи, (C₁-C₆)алкілтіогрупи, (C₁-C₆)алкоксилу, перфлуор(C₁-C₆)алкілу, (C₆-C₁₀)арилу, (C₂-C₉)гетероарилу, (C₆-C₁₀)ариламіногрупи, (C₆-C₁₀)арилтіогрупи, (C₆-C₁₀)арилоксилу, (C₂-C₉)гетероариламіногрупи, (C₂-C₉)гетероарилтіогрупи, (C₂-C₉)гетероарилоксилу, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл(гідроксиметилу), піперидилу, (C₁-C₆)алкілпіперидилу, (C₁-C₆)ациламіногрупи, (C₁-C₆)ацилтіогрупи, (C₁-C₆)ацилоксилу, (C₁-C₆)алкокси(C=O)-, -CO₂H, (C₁-C₆)алкіл-NH-(C=O)- та [(C₁-C₆)алкіл]₂N-(C=O)-,

де вказаний (C₁-C₆)алкіл, як варіант, може бути заміщеним 1-2 групами, що незалежно вибрано з (C₁-C₆)алкілтіогрупи, (C₁-C₆)алкоксилу, трифлуорметилу, -CN, галогену, (C₆-C₁₀)арилу, (C₂-C₉)гетероарилу, (C₆-C₁₀)ариламіногрупи, (C₆-C₁₀)арилтіогрупи, (C₆-C₁₀)арилоксилу, (C₂-C₉)гетероариламіногрупи, (C₂-C₉)гетероарилтіогрупи, (C₂-C₉)гетероарилоксилу, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арилу, (C₃-C₆)циклоалкілу, гідроксилу, піпера-зинілу, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкоксилу, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкоксилу, (C₁-C₆)ациламіногрупи, (C₁-C₆)ацилтіогрупи, (C₁-C₆)ацилоксилу, (C₁-C₆)алкілсульфінілу, (C₆-C₁₀)арилсульфінілу, (C₁-C₆)алкілсульфонілу, (C₆-C₁₀)арилсульфонілу, аміногрупи, (C₁-C₆)алкіламіногрупи або [(C₁-C₆)алкіл]₂аміногрупи, або R¹ та R², або R³ та R⁴, або R⁵ та R⁶ можуть разом утворювати карбоніл, або R¹ та R², чи R³ та R⁴, або R⁵ та R⁶, або R⁷ та R⁸ можуть разом утворювати (C₃-C₆)циклоалкіл, оксациклогексил, тіоциклогексил, інданіл чи тетралініл або групу формули



Ar - (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₆-C₁₀)арил, ((C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкокси(C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкокси(C₂-C₉)гетероарил, що, як варіант, заміщені одним чи більше замісниками, що незалежно вибрано з групи, яка складається з галогену, -CN, (C₁-C₆)алкілу, що, як варіант, заміщений одним чи більше атомами флуору, гідроксилу, (C₁-C₆)алкіл(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксилу, що, як варіант, заміщено одним чи більше атомами флуору, (C₁-C₆)алкоксил(C₁-C₆)алкілу, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)алкіл-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіл-O-(C=O)(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіл-(C=O)-O-, (C₁-C₆)алкіл-(C=O)-O-(C₁-C₆)алкілу, H(O=C)-, H(O=C)-(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіл(O=C)-, (C₁-C₆)алкіл(O=C)-(C₁-C₆)алкілу, NO₂, аміногрупи, (C₁-C₆)алкіламіногрупи, [(C₁-C₆)алкіл]₂аміногрупи, аміно(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіламіно(C₁-C₆)алкілу, [(C₁-C₆)алкіл]₂аміно(C₁-C₆)алкілу, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)алкіл-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)алкіл]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіл-HN(C=O)-(C₁-C₆)алкілу, [(C₁-C₆)алкіл]₂N-(C=O)-(C₁-C₆)алкілу, H(O=C)-NH-, (C₁-C₆)алкіл(C=O)-NH-, (C₁-C₆)алкіл(C=O)-[NH](C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіл(C=O)-[N(C₁-C₆)алкіл](C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіл-S-, (C₁-C₆)алкіл(S=O)-, (C₁-C₆)алкіл-SO₂-, (C₁-C₆)алкіл-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілHN-SO₂-(C₁-C₆)алкілу, [(C₁-C₆)алкіл]₂N-SO₂-(C₁-C₆)алкілу, CF₃SO₃-, (C₁-C₆)алкіл-SO₃-, фенілу, феніл(C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу та (C₂-C₉)гетероарилу,

за умови, що щонайменше один з R¹-R⁸- гідроксил, і наступної умови, що сполуки формули I не можуть бути гідроксіамідом (2R,4S)-1-[4-(4-флуорбензілокси)-бензолсульфоніл]-4-гідрокси-піперидин-2-карбонвої кислоти, гідроксіамідом (2R,3S)-1-[4-(2-хлор-тіазол-5-ілметокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-піперидин-2-карбонвої кислоти, гідроксіамідом (2R,3S)-3-гідрокси-1-[4-(тіазол-5-ілметокси)-бензолсульфоніл]-піперидин-2-карбонвої кислоти, гідроксіамідом (2R,3S)-3-гідрокси-1-[4-(піридин-4-ілметокси)-бензолсульфоніл]-піперидин-2-карбонвої кислоти, гідроксіамідом (2R,3S)-1-[4-(4-флуорбензілокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-піперидин-2-карбонвої кислоти, гідроксіамідом (2R,3S)-1-[4-[2-(4-флуорфеніл)-етокси]-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-піперидин-2-карбонвої кислоти, гідроксіамідом (2R,3S)-3-гідрокси-1-[4-(2-піридин-4-іл-етокси)-бензолсульфоніл]-піперидин-2-карбонвої кислоти, гідроксіамідом (2R,3S)-1-[4-(бензотіазол-2-ілметокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-піперидин-2-карбонвої кислоти, гідроксіамідом (2R,3S)-3-гідрокси-1-[4-(5-трифлуорметил-бензотіазол-2-ілметокси)-бензолсульфоніл]-піперидин-2-карбонвої кислоти, гідроксіамідом (2R,3S)-3-гідрокси-1-[4-(1H-тетразол-5-ілметокси)-бензолсульфоніл]-піперидин-2-карбонвої кислоти, гідроксіамідом (2R,3S)-1-[4-(2-хлор-тіазол-5-ілметокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метил-піперидин-2-карбонвої кислоти, гідроксіамідом (2R,3S)-3-гідрокси-3-метил-[4-(тіазол-5-ілметокси)-бензолсульфоніл]-піперидин-2-карбонвої кислоти, гідроксіамідом (2R,3S)-3-гідрокси-3-метил-1-[4-(піридин-4-ілметокси)-бензолсульфоніл]-піперидин-2-карбонвої кислоти, гідроксіамідом (2R,3S)-1-[4-(4-флуорбензілокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метил-піперидин-2-карбонвої кислоти, гідроксіамідом (2R,3S)-1-[4-[2-(4-флуорфеніл)-етокси]-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метил-піперидин-2-карбонвої кислоти, гідроксіамідом (2R,3S)-3-гідрокси-3-метил-1-[4-(2-піридин-4-іл-етокси)-бензолсульфоніл]-піперидин-2-карбонвої кислоти,

- гідроксіамідом
(2R,3S)-1-[4-(бензотіазол-2-ілметокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метил-піперидин-2-карбонової кислоти,
гідроксіамідом
5 (2R,3S)-3-гідрокси-3-метил-1-[4-(5-трифлуорметил-бензотіазол-2-ілметокси)-бензолсульфоніл]-піперидин-2-карб
онової кислоти, гідроксіамідом
(2R,3S)-3-гідрокси-3-метил-1-[4-(1H-тетразол-5-ілметокси)-бензолсульфоніл]-піперидин-2-карбонової кислоти,
гідроксіамідом (2R,4S)-1-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-4-бутиламінометил-4-гідрокси-піперидин-2-карбонової
кислоти, гідроксіамідом
10 (2R,4S)-4-бутиламінометил-1-[4-(4-флуорбензилокси)-бензолсульфоніл]-4-гідрокси-піперидин-2-карбонової
кислоти, гідроксіамідом (2R,4R)-1-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-4-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,
гідроксіамідом (2R,4R)-1-[4-(4-флуорбензилокси)-бензолсульфоніл]-4-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,
гідроксіамідом (2R,5S)-1-[4-(4-флуорбензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,
гідроксіамідом (2R,5S)-1-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,
15 гідроксіамідом (2R,5R)-1-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-5-гідроксипіперидин-2-карбонової кислоти,
гідроксіамідом (2R,5R)-1-[4-(4-флуорбензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,
гідроксіамідом (2R,3S)-1-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-3-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,
гідроксіамідом (2R,4S)-1-(4-бензилокси-бензолсульфоніл)-4-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти та
гідроксіамідом (2R,4S)-1-[4-(4-флуорбензилокси)-бензолсульфоніл]-4-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,
20 або їх фармацевтично прийнятна сіль.
2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що щонайменше один з R^1-R^6 - (C_1-C_6) алкіл.
3. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що щонайменше один з R^1-R^6 - гідроксил, а щонайменше один з
інших R^1-R^8 - гідроген.
4. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що щонайменше один з R^1-R^6 - гідроксил, а щонайменше один з
25 інших R^1-R^8 - заміщений, як варіант, (C_1-C_6) алкіл.
5. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що щонайменше один з R^1-R^6 - гідроксил, а кожний з R^7, R^8 -
гідроген.
6. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що щонайменше один з R^1-R^6 - гідроксил, а кожний з R^7, R^8 -
30 заміщений, як варіант, (C_1-C_6) алкіл.
7. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^1 - гідроксил.
8. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^1 - гідроксил, а кожний з інших R^2-R^8 - гідроген.
9. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^1 - гідроксил, а щонайменше один з інших R^2-R^8 - заміщений,
як варіант, (C_1-C_6) алкіл.
35 10. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^1 - гідроксил, а кожний з R^7, R^8 - гідроген.
11. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^1 - гідроксил, а кожний з R^7, R^8 - заміщений, як варіант,
 (C_1-C_6) алкіл.
12. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^1 - гідроксил, а R^2 - (C_1-C_6) алкіл.
40 13. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^1 - гідроксил, а R^2 - (C_1-C_6) алкіл і кожний з інших R^3-R^8 -
гідроген.
14. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^1 - гідроксил, а R^2 - (C_1-C_6) алкіл і щонайменше один з інших R
 $^3-R^8$ - заміщений, як варіант, (C_1-C_6) алкіл.
15. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^1 - гідроксил, а R^2 - (C_1-C_6) алкіл і кожний з R^7, R^8 - гідроген.
45 16. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^1 - гідроксил, а R^2 - (C_1-C_6) алкіл і кожний з R^7, R^8 -
заміщений, як варіант, (C_1-C_6) алкіл.
17. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^1 - гідроксил, а R^2 - метил.
18. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^1 - гідроксил, а R^2 - метил і кожний з інших R^3-R^8 - гідроген.
19. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^1 - гідроксил, а R^2 - метил та щонайменше один з інших R^3-R^8
50 - заміщений, як варіант, (C_1-C_6) алкіл.
20. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^1 - гідроксил, а R^2 - метил і кожний з R^7, R^8 - гідроген.
21. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^1 - гідроксил, а R^2 - метил і кожний з R^7, R^8 - заміщений, як
варіант, (C_1-C_6) алкіл.
55 22. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^2 - гідроксил.
23. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^2 - гідроксил, а кожний з інших R^1 та R^3-R^8 - гідроген.
24. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^2 - гідроксил, а щонайменше один з інших R^1 та R^3-R^8 -
заміщений, як варіант, (C_1-C_6) алкіл.
25. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^2 - гідроксил, а кожний з R^7, R^8 - гідроген.
60 26. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^2 - гідроксил, а кожний з R^7, R^8 - заміщений, як варіант,
 (C_1-C_6) алкіл.
27. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^3 - гідроксил.
28. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^3 - гідроксил, а кожний з інших R^1-R^2 та R^4-R^8 - гідроген.
65 29. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^3 - гідроксил, а щонайменше один з інших R^1-R^2 та R^4-R^8 -
заміщений, як варіант, (C_1-C_6) алкіл.

одним чи більше, переважно 1-3 замісниками на цикл, краще 1-3 замісниками на термінальний цикл (тобто розташований далі від місця приєднання цикл), де вказані замісники незалежно вибрано з галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксилу або перфлуор(C₁-C₃)алкілу.

5 56. Сполука за п. 4, яка відрізняється тим, що Ar - (C₆-C₁₀)арилметокси(C₆)арил, що заміщений, як варіант, одним чи більше, переважно 1-3 замісниками на цикл, краще 1-3 замісниками на термінальний цикл (тобто розташований далі від місця приєднання цикл), де вказані замісники незалежно вибрано з галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксилу або перфлуор(C₁-C₃)алкілу.

10 57. Сполука за п. 5, яка відрізняється тим, що Ar - (C₆-C₁₀)арилметокси(C₆)арил, що заміщений, як варіант, одним чи більше, переважно 1-3 замісниками на цикл, краще 1-3 замісниками на термінальний цикл (тобто розташований далі від місця приєднання цикл), де вказані замісники незалежно вибрано з галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксилу або перфлуор(C₁-C₃)алкілу.

15 58. Сполука за п. 6, яка відрізняється тим, що Ar - (C₆-C₁₀)арилметокси(C₆)арил, що заміщений, як варіант, одним чи більше, переважно 1-3 замісниками на цикл, краще 1-3 замісниками на термінальний цикл (тобто розташований далі від місця приєднання цикл), де вказані замісники незалежно вибрано з галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксилу або перфлуор(C₁-C₃)алкілу.

20 59. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що Ar - (C₂-C₉)гетероарилметокси(C₆)арил, що заміщений, як варіант, одним чи більше, переважно 1-3 замісниками на цикл, краще 1-3 замісниками на термінальний цикл (тобто розташований далі від місця приєднання цикл), де вказані замісники незалежно вибрано з галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксилу або перфлуор(C₁-C₃)алкілу.

25 60. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що Ar - (C₂-C₉)гетероарилметокси(C₂-C₉)гетероарил, що заміщений, як варіант, одним чи більше, переважно 1-3 замісниками на цикл, краще 1-3 замісниками на термінальний цикл (тобто розташований далі від місця приєднання цикл), де вказані замісники незалежно вибрано з галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксилу або перфлуор(C₁-C₃)алкілу.

30 61. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що її вибрано з групи, яка складається з гідроксіаміду (2R,5R)-1-[4-(2,5-диметил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти, гідроксіаміду

(2R,5R)-1-[4-(5-флуор-2-метил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти, гідроксіаміду (2R,4R)-4-гідрокси-1-[4-(2-метил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-піперидин-2-карбонової кислоти, гідроксіаміду

(2R,5R)-1-[4-(5-флуор-2-трифлуорметил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіаміду (2R,5R)-5-гідрокси-1-[4-(2-ізопропіл-бензилокси)-бензолсульфоніл]-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіаміду (2R,5R)-1-[4-(2-етил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти, гідроксіаміду

(2R,4R)-1-[4-(5-флуор-2-метил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-4-гідрокси-піперидин-2-карбонової кислоти, гідроксіаміду (2R,5R)-1-[4-(2,5-диметил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-4-гідрокси-піперидин-2-карбонової

кислоти,

гідроксіаміду

(2R,5R)-1-[4-(5-флуор-2-трифлуорметил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-гідрокси-5-метил-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіаміду

(2R,5R)-5-гідрокси-1-[4-(2-ізопропіл-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-метил-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіаміду

(2R,5R)-5-гідрокси-5-метил-1-[4-(2-метил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіаміду

(2R,3R,5R)-5-гідрокси-3-метил-1-[4-(2-метил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-піперидин-2-карбонової кислоти,

гідроксіаміду

50 (2R,3R,5R)-5-гідрокси-1-[4-(2-ізопропіл-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-метил-піперидин-2-карбонової кислоти, та

гідроксіаміду

(2R,3S)-1-[4-(5-флуор-2-трифлуорметил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метил-піперидин-2-карбонової кислоти.

55 62. Фармацевтична композиція для лікування стану ссавця, включаючи людину, що можна лікувати інгібуванням матричної металопротеїнази, яка містить кількість сполуки за п. 1, що ефективна при такому лікуванні, та фармацевтично прийнятний носій.

60 63. Фармацевтична композиція для лікування стану ссавця, включаючи людину, що можна лікувати інгібуванням репролізину ссавця, яка містить кількість сполуки за п. 1, що ефективна при такому лікуванні, та фармацевтично прийнятний носій.

65 64. Фармацевтична композиція для лікування артриту, запальної хвороби кишечника, хвороби Крона, емфіземи, синдрому гострого респіраторного дистресу, астми, хронічної обструктивної хвороби легенів, хвороби Альцгеймера, токсичності від трансплантованого органа, кахексії, алергічної реакції, контактної алергічної гіперчутливості, виразок тканин, рестенозу, пародонтозу, епідермальних пухирів, остеопорозу, розхитування імплантатів штучних суглобів, атеросклерозу, аневризми аорти, конгестивної серцевої недостатності, інфаркту міокарда, нападу, церебральної ішемії, травми голови, поранення спинного хребта, нейро-дегенеративних

5 порушень, автоімунних порушень, хвороби Хантингтона, хвороби Паркінсона, мігрені, депресії, периферійної невропатії, болю, церебральної амілоїдної ангіопатії, посилення здатності до пізнання, бічного аміотрофного склерозу, розсіяного склерозу, ангіогенезу очей, корнеального поранення, дегенерації жовтої плями, ненормального загоєння поранень, пологів, діабету, пухлинної інвазії, росту пухлин, метастазів пухлин, корнеальних рубців, склериту, СНІДу, сепсису або септичного шоку у ссавця, включаючи людину, яка містить кількість сполуки за п. 1, що ефективна при такому лікуванні, та фармацевтично прийнятний носій.

65. Спосіб інгібування матричної металопротеїнази у ссавця, включаючи людину, при якому призначають вказаному ссавцю ефективну кількість сполуки за п. 1 чи її фармацевтично прийнятну сіль.

10 66. Спосіб інгібування репролізіну ссавця у ссавця, включаючи людину, при якому призначають вказаному ссавцю ефективну кількість сполуки за п. 1 чи її фармацевтично прийнятну сіль.

67. Спосіб інгібування ТАСЕ у ссавця, включаючи людину, при якому призначають вказаному ссавцю ефективну кількість сполуки за п. 1 чи її фармацевтично прийнятну сіль.

15 68. Спосіб лікування стану, що вибрано з групи, яка складається з артриту, запальної хвороби кишечника, хвороби Крона, емфіземи, синдрому гострого респіраторного дистресу, астми, хронічної обструктивної хвороби легенів, хвороби Альцгеймера, токсичності від трансплантованого органа, кахексії, алергічної реакції, контактної алергічної гіперчутливості, раку, виразок тканин, рестенозу, пародонтозу, епідермальних пухирів, остеопорозу, розхищення імплантатів штучних суглобів, атеросклерозу (включаючи відрив атеросклеротичних бляшок), аневризми аорти, конгестивної серцевої недостатності, інфаркту міокарда, нападу, церебральної ішемії, травми голови, поранення спинного хребта, нейро-дегенеративних порушень, автоімунних порушень, хвороби Хантингтона, хвороби Паркінсона, мігрені, депресії, периферійної невропатії, болю, церебральної амілоїдної ангіопатії, посилення здатності до пізнання, бічного аміотрофного склерозу, розсіяного склерозу, ангіогенезу очей, корнеального поранення, дегенерації жовтої плями, ненормального загоєння поранень, пологів, діабету, пухлинної інвазії, росту пухлин, метастазів пухлин, корнеальних рубців, склериту, СНІДу, сепсису або септичного шоку у ссавця, включаючи людину, при якому призначають вказаному ссавцю кількість сполуки за п. 1 чи її фармацевтично прийнятну сіль, що ефективна при лікуванні такого стану.

25 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 9, 15.09.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.