

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

(11) **104919 A**

7(51) C 07 D 493/08

A 61 K 31/35

//(C 07 D 493/08

C 07 D 311:00

C 07 D 307:00)

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 104919

(22) Заявено на 07.11.2000

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 81309 (32) 10.04.98 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 8 на 31.08.2001

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

PFIZER PRODUCTS INC., GROTON, CT (US)

(72) Изобретател(и):

Ralph Pelton Robinson, Gales Ferry, CT (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Румяна Стефанова Слабова,
1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

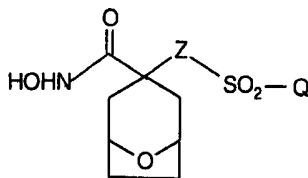
РСТ/IB99/00503, 24.03.99

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO99/52910, 21.10.99

(54) ДВУЦИКЛЕНИ ПРОИЗВОДНИ НА ХИДРОКСАМОВА КИСЕЛИНА

(57) Изобретението се отнася до съединение с формула



в която Z и Q имат значенията, посочени в описанието. Изобретението се отнася също до фармацевтични състави, съдържащи съединението, и до тяхното използване в медицината.

27 претенции

BG 104919 A

07.11.00

ДВУЦИКЛЕНИ ПРОИЗВОДНИ НА ХИДРОКСАМОВА КИСЕЛИНА

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Изобретението се отнася до двуциклени производни на хидроксамова киселина, до фармацевтични състави и методи за лечение.

ПРЕДСШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Съединенията съгласно изобретението са инхибитори на цинкови металоендопептидази, по-специално на такива, принадлежащи към матриксната металопротеиназна (наречена също MMP или матриксин) и репролизинова (известен също като адамилзин) субфамии на метцинцини (Rawlings, et al., Methods in Enzymology, 248, 183-228 (1995) и Srocker, et al., Protein Science, 4, 823-840 (1995)). MMP ензимната субфамилия понастоящем включва седемнадесет члена (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). Матриксните металопротеинази са известни най-вече с тяхната роля в регулацията на изменението на извънклетъчните матриксни протеини и като такива играят важна роля в нормални физиологични процеси, такива като репродукция, развитие и диференциация. Освен това, металните протеинази се експресират в много патологични състояния, при които се изменя ненормална съединителна тъкан. Така например, е доказано, че ензимът MMP-13 с висока активност при разграждане на тип II колаген (основният колаген в хрущяла), се свръхекспресира в остеоартритен хрущял (Mitchell, et al., J. Clin.

Invest., 97, 761 (1996)). Други матриксни металопроотеинази (MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-12) също се свръхекспресират в остеоартритен хрущял и инхибирането на някои от или на всички тези матриксни металопроотеинази се очаква да забави или блокира ускорената загуба на хрущял, която е характерна за ставни заболявания, такива като остеоартрит или ревматоиден артрит.

Репролизините на бозайник са известни като ADAMs (мн. ч. на ADAM) (A дизинтегрин и металопроотеиназа) (Wolfberg, et al., 131, 275-278 (1995)) и съдържат домен за дизинтегрин заедно с металопроотеиназо-подобен домен. Към настоящия момент са идентифицирани 23 отделни ADAMs.

ADAM-17, известен още като ензим, превръщащ алфа-фактор на туморна некроза (TACE), е най-известният ADAM. ADAM-17 (TACE) е отговорен за разцепване на клетъчно свързан алфа-фактор на туморна некроза (TNF- α , известен още като кахектин). Установено е, че TNF- α участва в много инфекциозни и автоимунни заболявания (W. Friers, FEBS Letters, 285, 199 (1991)). Освен това, е доказано, че TNF- α е основният медиатор на възпалителната реакция, наблюдавана при сепсис и септичен шок (Spooner, et al., Clinical Immunology and Immunopathology, 62 S11 (1992)). Има две форми на TNF- α , тип II мембранен протеин с относителна молекулна маса 26,000 (26 kD) далтона и разтворима форма с маса 17 kD, получена от клетъчно свързания протеин чрез специфично протеолитично разцепване. Разтворимата форма на TNF- α с маса 17 kD се освобождава от клетката и има връзка с вредните ефекти на TNF- α . Тази форма на TNF- α , също, е способна да действа на места, отдалечени от мястото на синтез. Следователно, инхибитори на TACE предотвратяват образуването на разтворим

TNF- α и оттук предотвратяват вредните ефекти на разтворимия фактор.

Избрани съединения съгласно изобретението са силни инхибитори на агреканаза, важен ензим в разграждането на хрущялния агрекан. Допуска се, че агреканазата е също ADAM. Загубата на агрекан от хрущялната тъкан е значим фактор в развитието на ставни заболявания, такива като остеоартрит и ревматоиден артрит, а инхибирането на агреканаза се очаква да забави или блокира загубата на хрущял при тези болести.

Други ADAMs, за които е доказано, че се експресират в патологични състояния, са ADAM TS-1 (Kuno *et al.*, J. Biol. Chem., 272, 556-562 (1997)) и ADAMs 10, 12 и 15 (Wu, *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Comm., 235, 437-442 (1997)). Като се познава експресията, физиологичните субстрати и заболяванията, свързани с повишаването на ADAMs, се разбира значимостта на инхибирането на този клас ензими.

Към болестите, при които инхибирането на матриксни металопроотеинази (MMPs) и/или ADAMs води до подпомагане на лечението, спадат: артрит (включително остеоартрит и ревматоиден артрит), възпалителни чревни заболявания, болест на Крон, емфизем, остър респираторен дистрес-синдром, хронична астма, обструктивно пулмонално (белодробно) заболяване, болест на Алцхаймер, токсичност при органична трансплантация, кахексия, алергични реакции, алергична контактна свръхчувствителност, рак, тъканна язва, рестеноза, периодонтално заболяване, вродена булозна епидермолиза, остеопороза, загуба на изкуствени ставни имплантанти, атеросклероза (включително атеросклеротична тромбоцитна руптура), аортна аневризма (включително абдоминална аортна аневризма и мозъчна аортна аневризма), конгестивна сърдечна недос-

татъчност, миокарден инфаркт, удар, церебрална исхемия, травма на главата, увреждане на гръбначния мозък, невродегенеративни смущения (остри и хронични), автоимунни заболявания, болест на Хънтингтън, болест на Паркинсон, мигрена, депресия, периферна невропатия, болка, церебрална амилоидна ангиопатия, активация на познавателната способност, амиотрофична латерална склероза, мултиплена склероза, очен ангиогенез, корнеално увреждане, дегенерация на жълто петно, ненормално заздравяване на рана, изгаряния, диабет, начало на тумор, туморно развитие, туморна метастаза, корнеално цикатризиране, възпаление на склерата, СПИН, сепсис, септичен шок и други заболявания, за които е характерна експресия на металопроотеиназа или ADAM.

Изобретението се отнася и до метод, при който се използват съединенията съгласно изобретението за лечение на горните заболявания при бозайници, по-специално при хора, и до фармацевтични състав, приложими за същата цел.

Приема се, че различни комбинации от MMPs и ADAMs се експресират в различни патологични състояния. Като, инхибитори със специфична селективност към различните ADAMs и/или MMPs се предпочитат при различните видове болести. Така например, ревматоиден артрит е възпалително ставно заболяване, което се характеризира с наднормени нива на TNF и загуба на ставни матриксни компоненти. В този случай, съединение, което инхибира TACE и агреканаза, както и MMPs, като MMP-13, може да бъде предпочитано при лечението. Обратно, в по-слабо възпалително ставно заболяване, такова като остеоартрит, съединения, които инхибират матриксно разграждане на MMPs, като MMP-13, но не и на TACE, се предпочитат.

Изобретателите са установили, че е възможно да се създадат инхибитори с различна металопротеазна активност. Характерно е, например, че изобретателите са създали молекули, които селективно инхибират металопротеаза-13 (MMP-13) и преференциално в сравнение с инхибирането на MMP-1.

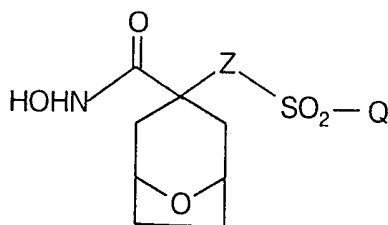
Инхибитори на матриксна металопротеиназа са добре описани в литературата. По-конкретно, публикация на международна заявка за патент (PCT-публикация) WO 96/33172, направена на 24.10.1996 г., се отнася до циклени арилсулфонил-аминохидроксамови киселини, които са полезни като инхибитори на MMP. Патент на САЩ № 5,672,615, както и PCT-публикации №№ WO 97/20824, WO 98/08825, WO 98/27069 и WO 98/34918, публикувана на 13.08.1998 г., с наименование "Производни на арилсулфонилхидроксамова киселина", се отнасят до циклени хидроксамови киселини, които намират приложение като инхибитори на MMP. PCT-публикациите WO 96/27583 и WO 98/07697, направени на 07.03.1996 г. и 26.02.1998 г., съответно, се отнасят до арилсулфонилхидроксамови киселини. PCT-публикацията WO 98/03516, направена на 29.01.1998 г., се отнася до фосфинати с MMP активност. PCT-публикацията WO 98/34915, направена на 13.08.1998 г., с наименование "N-хидрокси-b-сулфонилпропионамидни производни", се отнася до пропионилхидроksamиди, които са полезни като MMP инхибитори. PCT-публикацията WO 98/33768, направена на 06.08.1998 г., с наименование "Производни на арилсулфонил-аминохидроксамова киселина", се отнася до N-незаместени арилсулфониламинохидроксамови киселини. PCT-публикацията WO 98/30566, направена на 16.07.1998 г., с наименование "Циклени сулфонови производни" се отнася до циклени сулфон-хидроксамови киселини като MMP инхибитори. Предварителна

07.11.00

заявка за патент на САЩ сер. № 60/55208, заявена на 08.08.1997 г., се отнася до диарилови хидроксамови киселини като MMP инхибитори. Предварителна заявка за патент на САЩ сер. № 60/55207, заявена на 08.08.1997 г., с наименование "Производни на арилоксиарилсулфонаминохидроксамова киселина", се отнася до арилоксиарилсулфонилхидроксамови киселини като MMP инхибитори. Предварителна заявка за патент на сер. № САЩ 60/62766, заявена на 24.10.1997 г., с наименование "Използване на MMP-13 селективни инхибитори за лечение на остеоартрит и други, медирани от MMP, смущения", се отнася до използването на MMP-13 селективни инхибитори за лечение на възпаление и други смущения. Предварителна заявка за патент на сер. № САЩ 60/68261, заявена на 19.12.1997 г., се отнася до използването на MMP инхибитори за лечение на ангиогенеза и други смущения. Всяка от гореспоменатите публикации и заявки е включена изцяло тук чрез цитат.

СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

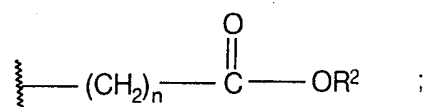
Изобретението се отнася до съединение с формула



в която Z е $>CH_2$ или $>NR^1$;

R^1 е водород, (C_1-C_6) алкил, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкил или група с формула

07.11.00



n е цяло число от 1 до 6;

R² е водород или (C₁-C₆)алкил;

Q е (C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)хетероарил, (C₆-C₁₀)-арилокси(C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арилокси(C₂-C₉)хетероарил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арил(C₂-C₉)хетероарил, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил(C₂-C₉)хетероарил, (C₂-C₉)хетероарил(C₁-C₆)алкил, (C₂-C₉)хетероарил(C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)хетероарил(C₂-C₉)хетероарил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₂-C₉)хетероарил, (C₂-C₉)хетероарилокси(C₁-C₆)алкил, (C₂-C₉)хетероарилокси(C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)хетероарилокси(C₂-C₉)хетероарил, (C₂-C₉)хетероарил(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкил, (C₂-C₉)хетероарил(C₁-C₆)алкокси(C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)хетероарил(C₁-C₆)алкокси(C₂-C₉)хетероарил, (C₆-C₁₀)арилокси(C₁-C₆)алкил(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арилокси(C₁-C₆)алкил(C₂-C₉)хетероарил, (C₂-C₉)хетероарилокси(C₁-C₆)алкил(C₆-C₁₀)арил или (C₂-C₉)хетероарилокси(C₁-C₆)алкил(C₂-C₉)хетероарил;

като всеки радикал (C₆-C₁₀)арил или (C₂-C₉)хетероарил от споменатите (C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)хетероарил, (C₆-C₁₀)арилокси(C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арилокси(C₂-C₉)хетероарил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арил(C₂-C₉)хетероарил, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил(C₂-C₉)хетероарил, (C₂-C₉)хетероарил(C₁-

(C₆)алкил, (C₂-C₉)хетероарил(C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)хетероарил(C₂-C₉)хетероарил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₂-C₉)хетероарил, (C₂-C₉)хетероарилокси(C₁-C₆)алкил, (C₂-C₉)хетероарилокси(C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)хетероарилокси(C₂-C₉)хетероарил, (C₂-C₉)хетероарил(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкил, (C₂-C₉)хетероарилокси(C₁-C₆)алкокси(C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)хетероарил(C₁-C₆)алкокси(C₂-C₉)хетероарил, (C₆-C₁₀)арилокси(C₁-C₆)алкил(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арилокси(C₁-C₆)алкил(C₂-C₉)хетероарил, (C₂-C₉)хетероарилокси(C₁-C₆)алкил(C₆-C₁₀)арил или (C₂-C₉)хетероарилокси(C₁-C₆)алкил(C₂-C₉)хетероарил, е по желание заместен при всеки от пръстенните въглеродни атоми, способни да образуват допълнителна връзка чрез един или повече заместители за всеки пръстен, независимо избран от флуоро, хлоро, бромо, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, перфлуоро(C₁-C₃)алкил, перфлуоро(C₁-C₃)алкокси и (C₆-C₁₀)арилокси;

или до негови фармацевтично приемливи соли.

Изобретението се отнася и до фармацевтично приемливи присъединителни с киселина соли на съединения с формула I. Киселините, които се използват за получаване на фармацевтично приемливи присъединителни с киселина соли на по-горе споменатите основни съединения съгласно изобретението са такива, които образуват нетоксични присъединителни с киселина соли, т.е. соли, съдържащи фармакологично приемливи аниони, такива като хидрохлоридна, хидробромидна, хидройодидна, нитратна, сулфатна, бисулфатна, фосфатна, кисела фосфатна, ацетатна, лактатна, цитратна, кисела цитратна, тартаратна, битартаратна, сукцинатна, малеатна, фумаратна, глюконатна, захаратна, бензоатна, метансулфонатна, етан-

сулфонатна, бензенсулфонатна, р-толуенсулфонатна и памоатна [т.е., 1,1'-метилен-бис-(2-хидрокси-3-нафтоат)] соли.

Изобретението се отнася и до присъединителни с основа соли на съединения с формула I. Химичните основи, които могат да се използват като реагенти за получаване на фармацевтично приемливи присъединителни с основа соли на тези съединения с формула I, които имат кисел характер, са такива, които образуват нетоксични основни соли с такива съединения. Такива нетоксични основни соли, без да се ограничават до изброените, са тези, получени от такива фармакологично приемливи катиони, като алкалнометални катиони (например, калиев и натриев) и катиони на алкалоземни метали (например, калциев и магнезиев), амониев или водоразтворими аминни соли, такива като N-метилглюкамин-(меглумин), триметил-амониев или диетиламониев и нисши алканоламониев соли, такива като трис-(хидроксиметил)-метиламониева и други основни соли на фармацевтично приемливи органични амини.

Терминът "алкил", както е използван тук, ако изрично не е казано друго, включва наситени едновалнтни въглеродородни радикали с прави, разклонени или пръстенни групи, или техни комбинации.

Терминът "алкокси", както е използван тук, включва O-алкилови групи, в които "алкилт" е определен по-горе.

Терминът "арил", както е използван тук, ако изрично не е казано друго, включва органичен радикал, получен от ароматен въглеродород чрез отстраняване на един водород, такъв като фенилов или нафтилов.

Терминът "хетероарил", както е използван тук, ако не е казано изрично друго, включва органичен радикал, получен от

ароматно хетероциклено съединение чрез отстраняване на един водород, такъв като пиридилов, фурилов, пироилов, тиенилов, изотиазолилов, имидазолилов, бензимидазолилов, тетразолилов, пиазинилов, пиримидилов, хинолилов, изохинолилов, бензофурилов, изобензофурилов, бензотиенилов, пиазолилов, индолилов, изоиндолилов, пуринилов, карбазолилов, изоксазолилов, тиазолилов, оксазолилов, бензтиазолилов или бензоксазолилов. Предпочитани хетероарили са пиридил, фурил, тиенил, изотиазолил, пиазинил, пиримидил, пиазолил, изоксазолил, тиазолил или оксазолил. Като особено предпочитани са пиридил, фурил или тиенил.

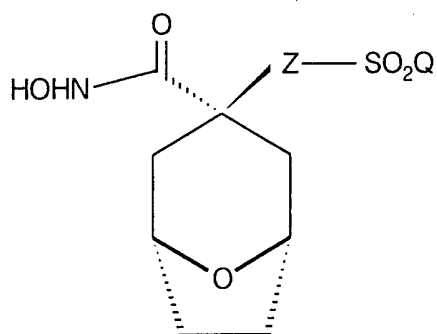
Терминът "ацил", както е използван тук, ако не е посочено друго, включва радикал с обща формула $R-(C=O)-$, в който R е алкил, алкокси, арил, арилалкил или арилалкокси и термините "алкил" или "арил" са определени по-горе.

Терминът "ацилокси", както е използван тук, включва O-ацилови групи, в които "ацилът" е определен по-горе.

Съединението с формула I може да има хирални центрове и следователно, може да съществува в различни диастереомерни или енантиомерни форми. Изобретението се отнася до всички оптични изомери, тавтомери и стереоизомери на съединенията с формула I и техни смеси.

За предпочитане, съединения с формула I, съществуват като екзо-изомер с формула

07.11.00



I'

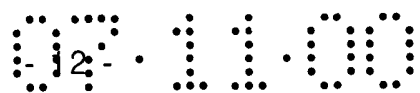
Други предпочитани съединения с формула I са тези, в които Q е (C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)хетероарилокси (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-C₁₀)арил, като всеки арилов или хетероарилов остатък в групите (C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)хетероарилокси(C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-C₁₀)арил може да бъде заместен по желание с един или повече заместители, избрани поотделно от флуоро, хромо, бромо, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси или перфлуоро(C₁-C₃)алкил.

Особено предпочитани съединения с формула I са тези, в които Q е фенил, пиридилоксифенил (за предпочитане 4-пиридил) или феноксифенил, по желание заместен с един или повече заместители, избрани поотделно от флуоро, хромо, бромо, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси или перфлуоро(C₁-C₃)алкил, като особено предпочитани заместители са тези, избрани от флуоро, хлоро, (C₁-C₆)алкокси или (C₁-C₆)алкил, и най-вече когато заместителят е на 4-то място.

Конкретни предпочитани съединения с формула I са следващите:

3-екзо-[4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонамино]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид;

3-екзо-[4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонилметил]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид;



3-(4-феноксibenzenсулфонилметил)-8-оксабицикло[3.2.1]-октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид;

3-екзо-(4'-флуоробифенил-4-бензенсулфонилметил)-8-окса-бицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид; и

3-екзо-[4-(4-хлорофеноксibenzenсулфонилметил)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид.

Други съединения съгласно изобретението с формула I са следващите:

3-екзо-(4-феноксibenzenсулфониламино)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид,

3-екзо-[4-(пиридин-4-илокси)бензенсулфониламино]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид,

3-екзо-[4-(4-хлорофеноксibenzenсулфониламино)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид,

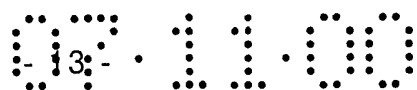
3-[[4-(4-хлорофеноксibenzenсулфонил)-(3-ендо-хидроксикарбамоил-8-оксабицикло[3.2.1]окт-3-ил)амино]пропионова киселина,

3-[[4-(4-хлорофеноксibenzenсулфонил)-(3-ендо-хидроксикарбамоил-8-оксабицикло[3.2.1]окт-3-ил)амино]пропионова киселина етилов естер,

3-[[4-(4-флуорофеноксibenzenсулфонил)-(3-ендо-хидроксикарбамоил-8-оксабицикло[3.2.1]окт-3-ил)амино]пропионова киселина,

3-[[4-(4-флуорофеноксibenzenсулфонил)-(3-ендо-хидроксикарбамоил-8-оксабицикло[3.2.1]окт-3-ил)амино]пропионова киселина етилов естер,

3-екзо-{[4-(4-флуорофеноксibenzenсулфонил)метиламино]-8-оксабицикло-[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид,



3-ендо-[4-(4-флуорофенокси)бензенсулфониламино]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид,

3-екзо-{[4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил]пиридин-3-илметиламино}-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид,

3-екзо-[4-(4-флуоробензилокси)бензенсулфониламино]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид,

3-екзо-(4-бензилоксибензенсулфониламино)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид,

3-екзо-(4-бензилоксибензенсулфонилметил)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид,

3-екзо-{метил-[4-(пиридин-4-илокси)бензенсулфонил]амино}-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид,

3-екзо-(4-метоксибензенсулфониламино)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид,

3-екзо-(4-метоксибензенсулфонилметил)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид,

3-екзо-5-(пиридин-2-илтиофен-2-сулфониламино)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид,

3-екзо-(4-феноксибензенсулфониламино)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид,

3-екзо-[4-(пиридин-4-илокси)бензенсулфонилметил]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид,

3-екзо-[4-(пиридин-4-илокси)бензенсулфониламино]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид,

3-екзо-[4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонилметил]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид,

07.11.00

3-екзо-[4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонамино]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид,

3-[[4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил]-(*3-ендо*-хидроксикарбамоил-8-оксабицикло[3.2.1]окт-3-ил)амино]пропионова киселина,

3-[(*3-ендо*-хидроксикарбамоил-8-оксабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-(4-феноксибензенсулфонил)амино]пропионова киселина,

3-екзо-{[4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил]пиридин-3-илметиламино}-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид,

3-екзо-[(4-феноксибензенсулфонил)пиридин-3-илметиламино]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид,

3-екзо-{метил-[4-(пиридин-4-илокси)бензенсулфонил]амино}-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид,

3-екзо-(5-изоксазол-3-ил-тиофен-2-сулфонамино)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид и

3-екзо-(5-фенилтиофен-2-сулфонамино)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид.

Изобретението се отнася и до фармацевтичен състав за лечение на състояние, избрано от групата, включваща артрит (включително остеоартрит и ревматоиден артрит), възпалително чревно заболяване, болест на Крон, емфизем, хронично обструктивно пулмонално заболяване, болест на Алцхаймер, токсичност при органична трансплантация, кахексия, алергични реакции, алергична контактна свръхчувствителност, рак (такъв като твърд туморен рак, включително рак на дебелото черво, рак на млечните жлези, белодробен рак и рак от изтощение,

хемопоеетични злокачествени заболявания, включително левкемии и лимфоми), тъканна язва, рестеноза, периодонтално заболяване, вродена булозна епидермолиза, остеопороза, загуба на изкуствени ставни имплантанти, атеросклероза (включително атеросклеротична тромбоцитна руптура), аортна аневризма (включително абдоминална аортна аневризма и мозъчна аортна аневризма), конгестивна сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, удар, церебрална исхемия, травма на главата, увреждане на гръбначния мозък, невродегенеративни смущения (остри и хронични), автоимунни заболявания, болест на Хънтингтън, болест на Паркинсон, мигрена, депресия, периферна невропатия, болка, церебрална амилоидна ангиопатия, активация на познавателната способност, амиотрофична латерална склероза, мултиплена склероза, очен ангиогенез, корнеално увреждане, дегенерация на жълто петно, ненормално заздравяване на рана, изгаряния, диабет, начало на тумор, туморно развитие, туморна метастаза, корнеално цикатризиране, възпаление на склерата, СПИН, сепсис, септичен шок и други заболявания, за които е характерна металопротеиназна активност, както и други заболявания, които се характеризират с активност на репролизин на бозайник при бозайници, включително хора, който състав съдържа ефективно количество от съединение с формула I или негова фармацевтично приемлива сол за такова лечение и фармацевтично приемлив носител.

Изобретението се отнася и до фармацевтичен състав за инхибиране на: (а) матриксни металопротеинази или други металопротеинази, които участват в разграждането на матрикса или (б) репролизин на бозайник (такъв като агреканаза или ADAMs TS-1, 10, 12, 15 и 17, за предпочитане ADAM-17) у бозай-

ници, включително хора, съдържащ ефективно количество от съединение с формула I или негова фармацевтично приемлива сол.

Изобретението се отнася и до метод за лечение на състояние, избрано от групата, включваща артрит (включително остеоартрит и ревматоиден артрит), възпалително чревно заболяване, болест на Крон, емфизем, хронично обструктивно пулмонално заболяване, болест на Алцхаймер, токсичност при органична трансплантация, кахексия, алергични реакции, алергична контактна свръхчувствителност, рак, тъканна язва, рестеноза, периодонтално заболяване, вродена булозна епидермолиза, остеопороза, загуба на изкуствени ставни импланти, атеросклероза (включително атеросклеротична тромбocитна руптура), аортна аневризма (включително абдоминална аортна аневризма и мозъчна аортна аневризма), конгестивна сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, удар, церебрална исхемия, травма на главата, увреждане на гръбначния мозък, невродегенеративни смущения (остри и хронични), аутоимунни заболявания, болест на Хънтингтън, болест на Паркинсон, мигрена, депресия, периферна невропатия, болка, церебрална амилоидна ангиопатия, активация на познавателната способност, амиотрофична латерална склероза, мултиплена склероза, очен ангиогенез, корнеално увреждане, дегенерация на жълто петно, ненормално заздравяване на рана, изгаряния, диабет, начало на тумор, туморно развитие, туморна метастаза, корнеално цикатризиране, възпаление на склерата, СПИН, сепсис, септичен шок и други заболявания, за които е характерна металопропротеиназна активност, както и други заболявания, които се характеризират с активност на репролизин на бозайник, при бозайници, включително хора, който метод

включва прилагане към бозайника на такова количество от съединение с формула I или негова фармацевтично приемлива сол, което е ефективно за лечение на такова състояние.

Изобретението се отнася и до метод за инхибиране на: (a) матриксни металопротеинази или други металопротеинази, които участват в разграждането на матрикса или (b) репролизин на бозайник (такъв като агреканаза или ADAMs TS-1, 10, 12, 15 и 17, за предпочитане ADAM-17) у бозайници, включително хора, включващ прилагане към бозайника на ефективно количество от съединение с формула I или негова фармацевтично приемлива сол.

В изобретението се включват и фармацевтични състави, съдържащи пролекарства на съединения с формула I. Изобретението се отнася и до методи за лечение или предотвратяване на смущения, които могат да бъдат лекувани или предотвратени чрез инхибирането на матриксни металпротеинази или чрез инхибирането на репролизин на бозайник, който метод включва прилагане на пролекарства на съединения с формула I. Съединения с формула I, които имат свободна аминокиселинна група, хидроксилна група, или карбоксилна група, могат да бъдат превърнати в пролекарства. Към пролекарствата спадат съединения, в които аминокиселинен остатък или полипептидна верига от два или повече (например, два, три или четири) аминокиселинни остатъка, които са ковалентно свързани посредством пептидни връзки със свободни аминокиселинна група, хидроксилна група или карбоксилна група на съединения с формула I. Аминокиселинните остатъци включват 20-те природни аминокиселини, които обикновено се обозначават с трибуквени символи, а също включват 4-хидроксипролин, хидроксилизин, демозин, изодемозин, 3-метилхистидин, норвалин, бета-аланин, гама-аминомаслена

киселина, цитрулин, хомоцистеин, хомосерин, орнитин и метионинсулфон. Към пролекарствата се отнасят и съединения, в които карбонати, карбамати, амиди и алкилови естери са ковалентно свързани с горните заместители във формула I чрез карбонилен въглерод от страничната верига на пролекарството.

За специалиста в тази област е разбираемо, че съединенията съгласно изобретението са полезни за лечение на широк кръг от болести. Освен това, за специалиста е ясно, че при използване на съединенията съгласно изобретението за лечение на конкретно заболяване, тези съединения могат да бъдат комбинирани с голямо разнообразие от терапевтични средства, използвани за лечение на тази болест.

За лечение на ревматоиден артрит, съединенията съгласно изобретението могат да се комбинират с такива средства като инхибитори на TNF- α , като например анти-TNF моноклонални антитела и имуноглобулинови молекули на TNF рецептор (като Enbrel[®]), ниска доза метотрексат, лефунимид, хидроксихлорохин, d-пенициламин, ауранофин или парентерално, или перорално злато.

Съединенията съгласно изобретението могат да се прилагат и в комбинация със съществуващите терапевтични средства за лечение на остеоартрит. Такива подходящи средства са стандартните нестероидни противовъзпалителни средства (оттук нататък означени като NSAIDs), такива като пироксикам, диклофенак, пропионови киселини, като напроксен, флубипрофен, фенопрофен, кетопрофен и ибупрофен, фенамати, като мефенамова киселина, индометацин, сулиндак, апазон, пиразолони, такива като фенилбутазон, салицилати, като аспирин, инхибитори на COX-2, такива като целекоксиб и рофекоксиб,

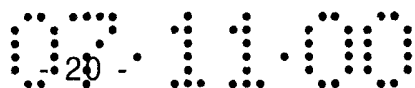
аналгетици и интраартикуларни (вътреставни) терапевтици, такива като кортикостероиди и хиалуронови киселини, като хиалган и синвиск.

Съединенията съгласно изобретението могат да се използват и в комбинация с противоракови средства, такива като ендостатин и ангиостатин или цитотоксични средства, такива като адриамицин, дауномицин, цис-платинум, етопозид, таксол, таксотер и алкалоиди, като винкристин, както и антиметаболити, като метотрексат.

Съединенията съгласно изобретението могат да се използват и в комбинация с кардиоваскуларни средства, такива като блокери на калциев канал, липид-понижаващи средства, като статини, фибрати, бета-блокери, Асе-инхибитори, антагонисти на рецепторен ангиотензин-2 и инхибитори на тромбоцитна агрегация.

Съединенията съгласно изобретението могат да се използват и в комбинация със CNS средства (действащи върху централната нервна система), такива като антидепресанти (като сертралин), лекарства против болестта на Паркинсон (като депренил, L-допа, рекуип, миратекс, инхибитори на MAOB, като селегин и расагилин, инхибитори на comP, като Tasmar, A-2 инхибитори, инхибитори на повторно включване на допамин, антагонисти на NMDA, никотинови агонисти, допаминови агонисти и инхибитори на синтеза на невронен азотен оксид) и лекарства против болестта на Алцхаймер, такива като арисепт, такрин, инхибитори на COX-2, пропентофилин или метрифонат.

Съединенията съгласно изобретението могат да се използват и в комбинация със средства против остеопороза, такива



като дролоксифен или фосомакс и имуносупресивни средства, такива като FK-506 и рапамицин.

ПОДРОБНО ОПИСАНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Следващите реакционни схеми илюстрират получаването на съединенията съгласно изобретението. Ако не е посочено друго, n , R^1 , R^2 , Q и Z в реакционните схеми и следващите ги обяснения имат значенията, определени преди това.

CXEMA 1

5

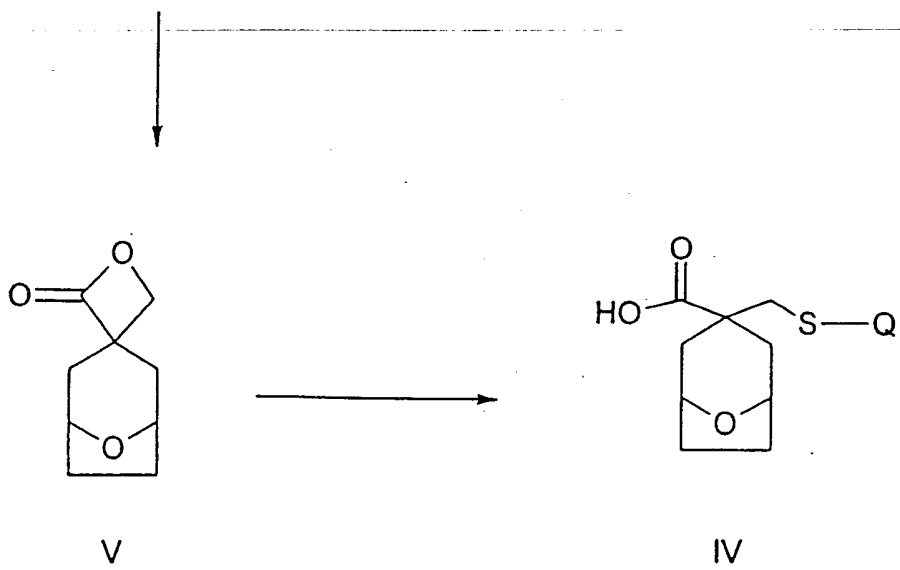
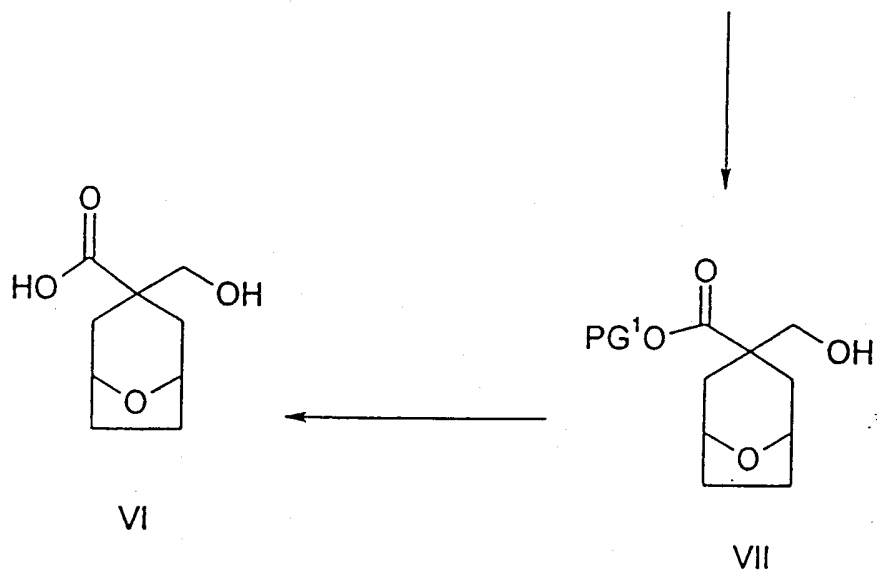
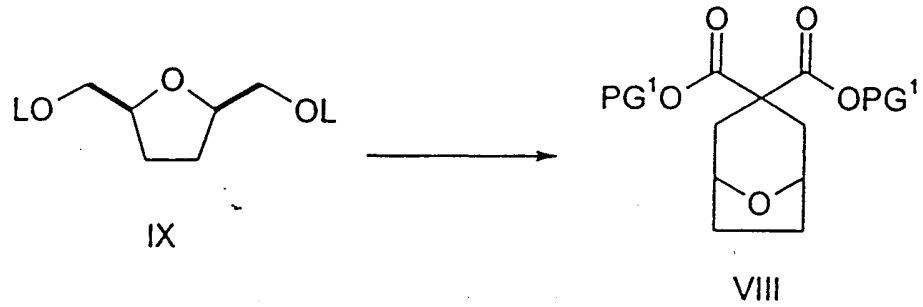
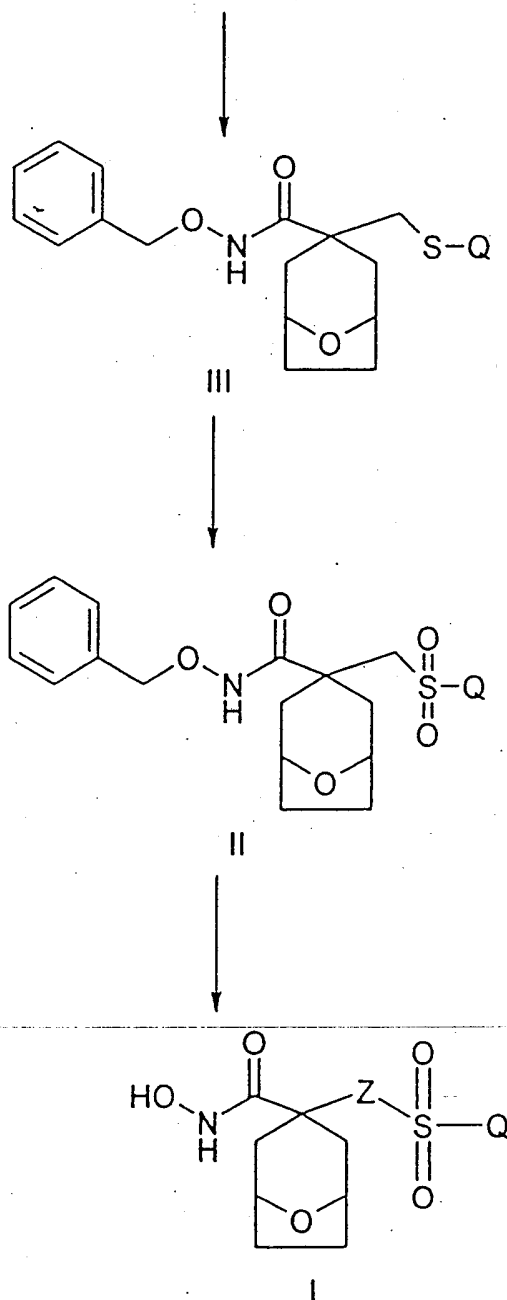


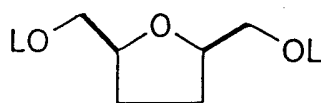
СХЕМА 1 - ПРОДЪЛЖЕНИЕ

5

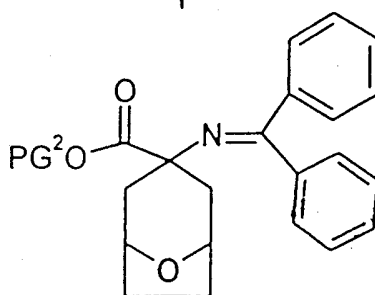


CXEMA 2

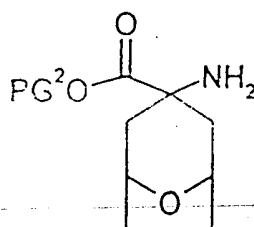
5



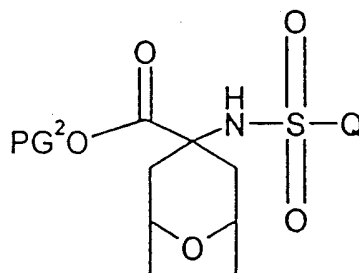
IX



XIV



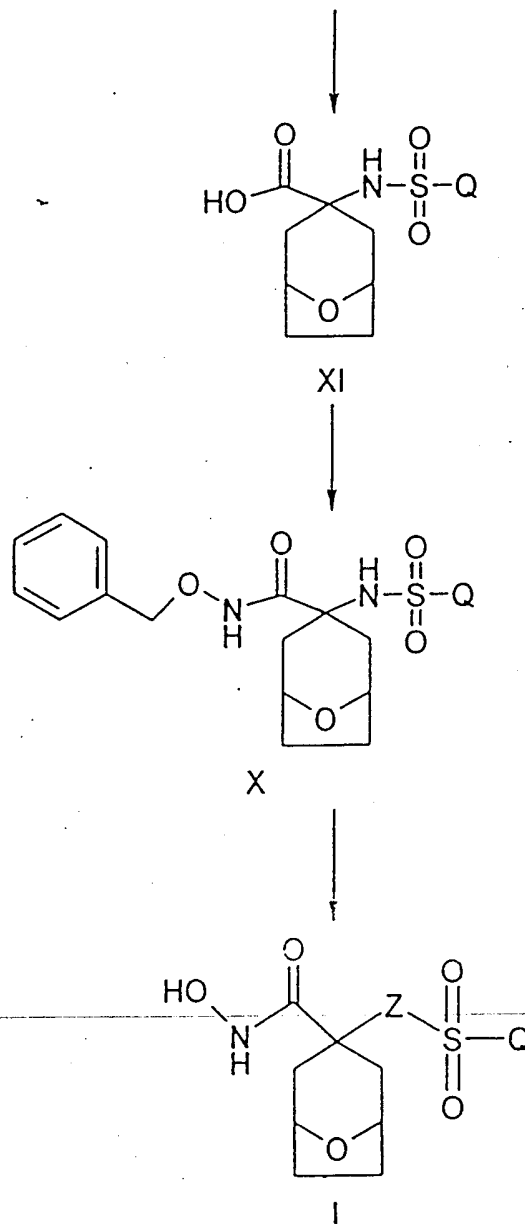
XIII



XII

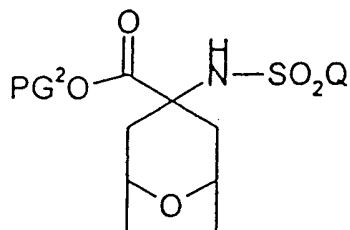
СХЕМА 2 - ПРОДЪЛЖЕНИЕ

5

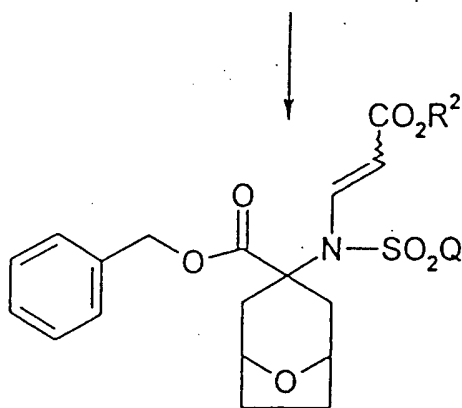


CXEMA 3

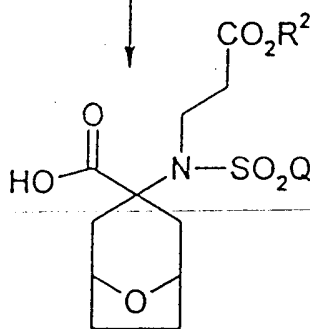
5



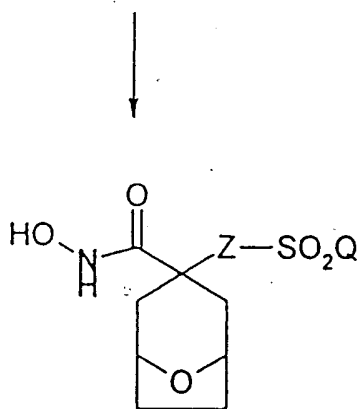
XII



XIX



XVIII



I

CXEMA 4

5

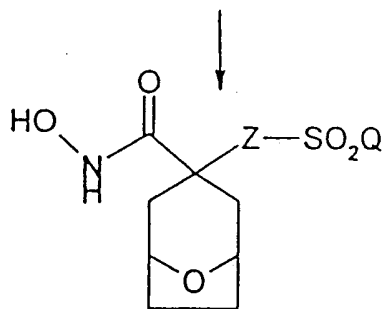
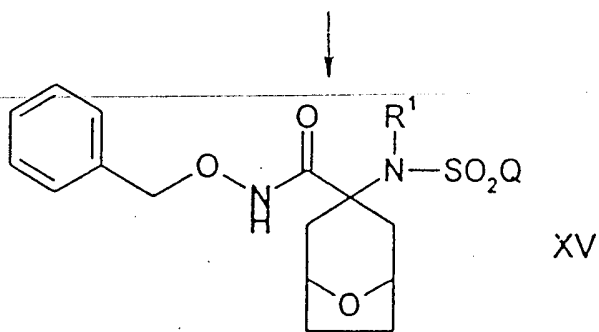
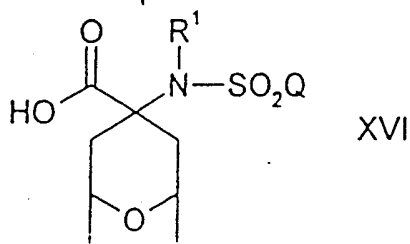
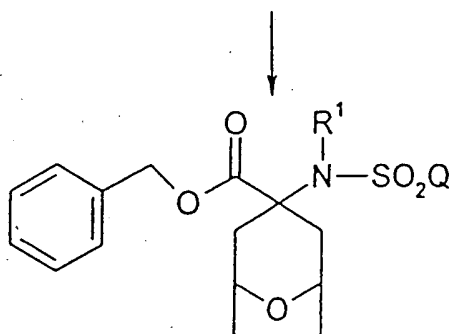
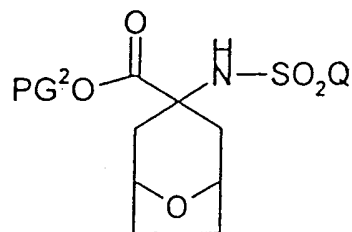


Схема 1 се отнася до получаването на съединения с формула I, в които Z е CH_2 . Съгласно Схема 1, съединение с формула I се получава от съединение с формула II чрез хидрогенолиза във водородна атмосфера в присъствието на катализатор и в инертен за реакцията разтворител. Подходящи катализатори са 5% паладий върху бариев сулфат или 5% паладий върху въглерод, като се предпочита 5% паладий върху бариев сулфат. Подходящи разтворители са алкохоли, като етанол, метанол или изопропанол, като се предпочита метанолът. Гореспоменатата реакция може да се осъществи при налягане от около 1 до около 5 атмосфери, за предпочитане при около 3 атмосфери. Подходящи температури за провеждане на реакцията са от около 20°C (стайна температура) до около 60°C , като се предпочита температурата в граници от около 20°C до около 25°C (т.е., стайна температура). Реакцията завършва за от около 0.5 часа до около 5 часа, за предпочитане за около 3 часа.

Съединения с формула II могат да се получат от съединения с формула III чрез реакция с окислител в инертен за реакцията разтворител. Подходящи окислители са метаклоропербензоена киселина, водороден пероксид или натриев перборат, като се предпочита метаклоропербензоената киселина. Подходящи разтворители са халогенирани разтворители, като метиленхлорид или хлороформ, за предпочитане метиленхлорид. Подходящи температури за протичане на реакцията са от около 0°C до около 60°C , като се предпочита температура в границите от около 20°C до около 25°C (т.е., стайна температура). Реакцията завършва за от около 0.5 часа до около 24 часа, за предпочитане за около 16 часа.

Съединението с формула III се получава от съединение с формула IV чрез взаимодействие с О-бензилхидроксиамин хидрохлорид, като активиращ агент и с основа в инертен за реакцията разтворител. Подходящи активиращи средства са (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино) фосфониев хексафлуорофосфат или 1-(3-(диметиламинопропил)-3-етилкарбодимид хидрохлорид, за предпочитане (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино) фосфониев хексафлуорофосфат. Подходящи основи са третични амини, като триетиламин, диизопропилетиламин или 4-N,N-диметиламинопиридин, за предпочитане диизопропилетиламин. Температурата на горната реакция е в границите от около 0°C до около 60°C, за предпочитане около 50°C. Подходящи разтворители са N,N-диметилформамид, халогенирани разтворители, такива като метиленхлорид или хлороформ, или етери, като тетраhydroфуран или диетилов етер; предпочитаният разтворител е N,N-диметилформамид. Реакцията завършва за от около 4 часа до около 48 часа, за предпочитане за около 16 часа.

Съединения с формула IV могат да се получат от съединения с формула V чрез взаимодействие със съединение с формулата QSH, в която Q има дадените по-горе значения, в присъствието на силна основа в апротонен полярен разтворител. Подходящи основи са натриев хидрид, литиев диизопропиламид, калиев трет.-бутоксид, натриев амид или калиев хидрид, за предпочитане натриев хидрид. Подходящи разтворители са етери (като например тетраhydroфуран, диетилетер или 1,2-диметоксиетан) или N,N-диметилформаид, за предпочитане разтворителят е тетраhydroфуран (ТХФ). Тази реакция протича при температура от около -78°C до около 0°C, за предпочитане при около 22°C (т.е., при стайна температура) за

около 30 минути до около 24 часа, за предпочитане за около 2 часа.

Съединения с формула V се получават от съединения с формула VI чрез дехидратиране в присъствието на третична аминна основа, за предпочитане триетиламин, по желание в присъствието на 4-диметиламинопиридин и с дехидратиращо средство, в инертен разтворител. Подходящи дехидратиращи средства са трифлуорометансулфонов анхидрид, метансулфонов анхидрид, метансулфонилхлорид, *p*-толуенсулфонилхлорид или бензенсулфонилхлорид, за предпочитане бензенсулфонилхлорид. Подходящи разтворители са диетилетер или дихлорометан. Реакцията се осъществява при температура от около -80°C до около 0°C , за предпочитане при около 0°C . Реакцията протича за от около 10 минути до около 4 часа, за предпочитане за около 1 час.

Съединенията с формула VI се получават от съединение с формула VII, в която PG^1 е метил или етил, чрез осапунване с основа, такава като литиев хидроксид, в смес от разтворители. Подходящи смеси от разтворители са вода и метанол или вода, метанол и ТХФ. Реакцията се осъществява при температура от около 60°C до около 120°C , за предпочитане при температура около тази на кипене на използваната смес от разтворители. Реакцията протича за от около 30 минути до около 24 часа, за предпочитане за около 16 часа.

Ендо-хидроксиметиловият изомер на съединението с формула VII се получава от съединение с формула VIII. По принцип, разтвор на съединение с формула VIII се разтваря в инертен ароматен разтворител, за предпочитане бензен или толуен и се охлажда до температура от около -40°C до около -20°C , за предпочитане до около -40°C . Към охладения разтвор се доба-

вя подходящ запрещен редуктор, за предпочитане диизобутилалуминиев хидрид, в инертен ароматен разтворител, като температурата се поддържа под -25°C . След като завърши добавянето, реакционната смес се поддържа с температура под 0°C в продължение на около 3 часа. Добавя се протонен разтворител, за предпочитане етанол, при температура -15°C . След разбъркване при температура около -15°C в продължение на 1 час, се добавя натриев борохидрид и реакционната смес се оставя да се затопли до около стайна температура при разбъркване, в продължение на от 2 до 24 часа, за предпочитане около 16 часа.

Ендо-хидроксиметилният изомер на съединението с формула VII може да се получи от екзо-хидроксиметилното съединение с формула VI чрез няколко етапа, в които може да се инвертира (обърне) стереохимията на въглеродния атом, свързан с хидроксиметилната група и карбоксилната група. Пътно, екзо-хидроксиметилният изомер с формула VI първоначално се превръща в съответния бензилов естер. Следващо Джонсово окисление на алкохола до карбоксилната киселина и получаване на алкилов естер (метил или етил) води до получаване на междинен смесен бензилалкилов естер (т.е., екзо-естерът е метил или етил, а ендо-естерът е бензилов). Бензиловият естер, след това, се отстранява чрез хидрогенолиза и получената карбоксилна киселина се редуцира до алкохола чрез редукция с диборан, при което се получава ендо-хидроксиметилният изомер на съединението с формула VII.

Съединенията с формула VIII, в които PG^1 е етил или метил, се получават от съединенията с формула IX, в които L е метансулфонил, бензенсулфонил или тозил, чрез взаимодействие

с диметил- или диетил-малонат в присъствието на силна основа, такава като натриев хидрид, в полярен разтворител, такъв като N,N-диметилформаид, в продължение на от 4 часа до около 24 часа, за предпочитане около 16 часа. Реакционната температура е между около 70°C и около 150°C, за предпочитане около 140°C.

Съединения с формула IX са известни или могат да се получат по известни на специалиста в тази област методи.

Съединения с формула QSH могат да се получат чрез взаимодействие на алкил- или арилхалид с натриев сулфхидрид, както е описано в Jerry March, Advanced Organic Chemistry, 360 и 589 (3-то издание, 1985). Алтернативно, съединения с формула QSH могат да се получат и чрез взаимодействие на арилдиазониева сол с натриев сулфхидрид, както е описано в March, по-горе, на стр. 601. Алтернативно, съединения с формула QSH могат да се получат и чрез взаимодействие на Гринярдов реактив със сяра, както е описано в March, даден по-горе, на стр. 550. Освен това, съединения с формула QSH могат да се получат и чрез редукция на сулфонилхлорид, сулфонова киселина или дисулфид, както е описано в March, даден по-горе, на стр. 1107 и 1110.

Схема 2 се отнася до получаването на съединения с формула I, в които Z е $>NR^1$ и R^1 е водород. Съгласно Схема 2, съединения с формула I могат да се получат от съединения с формула X чрез хидрогенолиза във водородна атмосфера в присъствието на катализатор и в инертен за реакцията разтворител. Подходящи катализатори са 5% паладий върху бариев сулфат или 5% паладий върху въглерод, като се предпочита 5% паладий върху бариев сулфат. Подходящи разтворители са алкохоли, като етанол, метанол или изопропанол, като

се предпочита метанолът. Гореспоменатата реакция може да се осъществи при налягане от около 1 до около 5 атмосфери, за предпочитане при около 3 атмосфери. Подходящи температури за провеждане на реакцията са от около 20°C (стайна температура) до около 60°C, като се предпочита температурата в граници от около 20°C до около 25°C (т.е., стайна температура). Реакцията завършва за от около 0.5 часа до около 5 часа, за предпочитане за около 3 часа.

Съединението с формула X се получава от съединение с формула XI чрез взаимодействие с O-бензилхидроксиламин хидрохлорид, в присъствието на катализатор и с основа в инертен за реакцията разтворител. Подходящи катализатори са (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино) фосфониев хексафлуорофосфат или 1-(3-(диметиламинопропил)-3-етилкарбодимид хидрохлорид, за предпочитане (бензотриазол-1-илокси)-трис(диметиламино) фосфониев хексафлуорофосфат. Подходящи основи са третични амини, като триетиламин, диизопропилетиламин или 4-N,N-диметиламинопиридин, за предпочитане диизопропилетиламин. Температурата на горната реакция е в границите от около 0°C до около 60°C, за предпочитане около 50°C. Подходящи разтворители са N,N-диметилформамид или халогенирани разтворители, такива като метиленхлорид или хлороформ; предпочитаният разтворител е N,N-диметилформамид. Реакцията завършва за от около 4 часа до около 48 часа, за предпочитане за около 16 часа.

Съединения с формула XI се получават от съединения с формула XII, в която PG^2 е метил или етил, чрез осапунване с основа, такава като литиев хидроксид, в смес от разтворители, такава като вода и етанол. Реакцията се осъществява при температура от около 60°C до около 100°C, за предпочитане

при температура около тази на кипене на използваната смес от разтворители. Реакцията протича за от около 1 до 10 дни, за предпочитане за около 6 дни.

Съединенията с формула XII, в които PG^2 е метил или етил, се получават от съединения с формула XIII, в които PG^2 е метил или етил, чрез взаимодействие на съединение с формула QSO_2Cl в присъствието на основа, такава като триетил-амин и на полярен разтворител. Подходящи разтворители са N,N-диметилформаид, тетраhydroфуран, 1,2-диметоксиетан, диоксан, вода или ацетонитрил, като се предпочита N,N-диметилформаид. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на от около 1 час до около 24 часа, за предпочитане 16 часа.

Съединения с формула XIII, в които PG^2 е метил или етил, се получават от съединения с формула XIV, в които PG^2 е метил или етил, чрез хидролиза в присъствието на водна минерална киселина и разтворител, такъв като диетилетер. Подходящи минерални киселини са солна киселина, сярна киселина, като се предпочита солната. Реакцията протича при температура в границите от около $0^\circ C$ до $50^\circ C$, като е за предпочитане температурният интервал от около $20^\circ C$ до около $25^\circ C$ (т.е., стайна температура). Реакцията се осъществява в продължение на от около 2 часа до около 48 часа, за предпочитане за 16 часа.

Съединения с формула VIV, в които PG^1 е метил, етил или бензил, се получават от съединения с формула IX, в които L е метансулфонил, бензенсулфонил или тозил, чрез взаимодействие с N-дифенилметиленглицин, метилов, етилов или бензилов естер, в присъствието на силна основа, такава като натриев хидрид, в полярен разтворител, такъв като N,N-диметил-

формаид, в продължение на от 4 часа до около 24 часа, за предпочитане около 16 часа. Реакционната температура е между около 70°C и около 140°C, за предпочитане около 100°C. Съединения с формула XIV, в които PG² е метил, етил или бензил, се получават като смеси на диастереомери, които могат да се разделят хроматографски.

Съединенията с формула QSO₂Cl и с формула IX са известни или се предлагат на пазара, или могат да се получат по известни на специалиста в тази област методи.

Схема 3 се отнася до получаването на съединения с формула I, в които Z е NR¹ и R¹ е (C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил, (C₂-C₉)хетероарил(C₁-C₆)алкил или група с формула -(CH₂)_nCO₂R², в която n е 1, 3, 4, 5, или 6 и R² е (C₁-C₆)алкил.

Съгласно схема 3, съединения с формула I, в които Z е NR¹ и R¹ е (C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил, (C₂-C₉)хетероарил(C₁-C₆)алкил или група с формула -(CH₂)_nCO₂R², в която n е 1, 3, 4, 5, или 6 и R² е (C₁-C₆)алкил, се получават от съединения с формула XV чрез хидрогенолиза във водородна атмосфера в присъствието на катализатор в инертен за реакцията разтворител. Подходящи катализатори са 5% паладий върху бариев сулфат или 5% паладий върху въглерод, като се предпочита 5% паладий върху бариев сулфат. Подходящ разтворител е алкохол, такъв като етанол, метанол или изопропанол, като се предпочита метанолът. Гореспоменатата реакция може да се осъществи при налягане от около 1 до около 5 атмосфери, за предпочитане при около 3 атмосфери. Подходящи температури за провеждане на реакцията са от около 20°C (стайна температура) до около 60°C, като се предпочита температурата в граници от около 20°C до около 25°C (т.е., стайна температура). Реакцията завършва за от

около 0.5 часа до около 5 часа, за предпочитане за около 3 часа.

Съединението с формула XV се получава от съединение с формула XVI чрез взаимодействие с O-бензилхидроксиламин хидрохлорид, в присъствието на катализатор и с основа в инертен за реакцията разтворител. Подходящи катализатори са (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино) фосфониев хексафлуорофосфат или 1-(3-(диметиламинопропил)-3-етилкарбодимид хидрохлорид, като се предпочита (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино) фосфониев хексафлуорофосфат. Подходящи основи са третични амини, като триетиламин, диизопропилетиламин или 4-N,N-диметиламинопиридин, за предпочитане диизопропилетиламин. Температурата на горната реакция е в границите от около 0°C до около 60°C, за предпочитане около 50°C. Подходящи разтворители са N,N-диметилформаид или халогенирани разтворители, такива като метиленхлорид или хлороформ; предпочитаният разтворител е N,N-диметилформаид. Реакцията протича за от около 4 часа до около 48 часа, за предпочитане за около 16 часа.

Съединението с формула XVI се получава от съединение с формула XVII чрез отстраняване на бензиловата защитна група. По-точно, защитната бензилова група се отстранява чрез хидрогенолиза, като се използва паладий или паладий върху въглерод в разтворител, такъв като метанол или етанол, в продължение на от около 30 минути до около 48 часа, за предпочитане 16 часа, при температура от около 20°C до около 25°C (т.е., при стайна температура).

Съединението с формула XVII се получава от съединение с формула XII, в което PG^2 е бензил, чрез взаимодействие с реакционноспособно производно на алкохол с формула R^1OH ,

такова като метансулфонат, тозилат, хлоро-, бромо- или йодо- производно, за предпочитане йодо- производно, в присъствието на основа, като калиев карбонат или натриев хидрид, за предпочитане натриев хидрид и полярен разтворител, такъв като N,N-диметилформаид. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на от около 60 минути до около 48 часа, за предпочитане около 16 часа.

Съединенията с формула XII, в които PG^2 е бензил, се получават съгласно методите, представени на Схема 2.

Схема 4 се отнася до получаването на съединения с формула I, в които Z е $>NR^1$, и R^1 е група с формула $-(CH_2)_2CO_2R^2$ (т.е., n е 2) и R^2 е (C_1-C_6) алкил.

Съгласно Схема 4, съединения със споменатата формула I се получават от съединения с формула XVIII, в които R^2 е (C_1-C_6) алкил, чрез взаимодействие с оксалилхлорид или тионилхлорид, за предпочитане оксалилхлорид и катализатор, за предпочитане около 2% N,N-диметилформаид, в инертен разтворител, такъв като метиленхлорид, при което се получава *in situ* киселинен хлорид, който след това реагира с O-триметилсилилхидроксиламин в присъствието на основа, като пиридин, 4-N,N-диметиламинопиридин или триетиламин, за предпочитане пиридин. Реакцията протича при температура около $22^\circ C$ (т.е., стайна температура) за около от 1 до 12 часа, за предпочитане за около 1 час.

Съединения с формула XVIII, в които R^2 е (C_1-C_6) алкил, могат да се получат от съединения с формула XIX, в които R^2 е (C_1-C_6) алкил, чрез редукция в полярен разтворител. Подходящи редуктори са водород върху паладий и водород върху паладий върху въглерод, като се предпочита водород върху паладий върху въглерод. Подходящи разтворители са метанол,

етанол и изопропанол, за предпочитане етанол. Гореспоменатата реакция протича при температура 22°C (т.е., стайна температура) в продължение на от 1 до 7 дни, за предпочитане за около 2 дни.

Съединения с формула XIX, в които R² е (C₁-C₆)алкил, могат да се получат от съединения с формула XII, в които PG² е бензил, чрез присъединяване на пропиолатов естер по реакцията на Michael и на основа, в полярен разтворител. Подходящи пропиолати са тези с формула H-C≡C-CO₂R², в която R² е (C₁-C₆)алкил. Подходящи основи са тетрабутиламониев флуорид, калиев карбонат и цезиев карбонат, като се предпочита тетрабутиламониев флуорид. Подходящи разтворители са тетраhydroфуран, ацетонитрил, трет.-бутанол и N,N-диметилформамид, като се предпочита тетраhydroфуран. Реакцията протича при температура от около -10°C до около 60°C, за предпочитане в интервала от 0°C до около 22°C (т.е., стайна температура). Съединенията с формула XIX се получават като смеси на геометрични изомери по отношение на олефиновата двойна връзка; не се налага разделяне на изомерите.

Съединения с формула XII, в които PG² е бензил, могат да се получат съгласно методите, представени на Схема 2.

Съединения с формула I, в които Z е >NR¹ и R¹ е група с формула -(CH₂)_nCO₂R², в която n е 1 до 6 и R² е водород, се получават от съединения с формула I, в които Z е >NR¹ и R¹ е група с формула -(CH₂)_nCO₂R², в която n е 1 до 6 и R² е (C₁-C₆)алкил, чрез осапунване, като се използва основа като натриев хидроксид в протонен разтворител, като етанол, метанол или вода, или смес, такава като вода и етанол, вода и толуен или вода и тетраhydroфуран. Предпочитаният разтворител е системата от вода и етанол. Реакцията се осъществява в продълже-

ние на от 30 минути до 24 часа, за предпочитане за около 2 часа.

Съединенията с формула I, които имат основен характер, са способни да образуват много и различни соли с различни неорганични и органични киселини. Независимо от това, че такива соли могат да бъдат фармацевтично приемливи за прилагане към животни, често на практика се предпочита първоначално да се изолира съединение с формула I от реакционната смес като фармацевтично неприемлива сол и след това тя просто да се превърне отново в свободното основно съединение чрез обработване с алкален реагент и след това, свободната основа да се превърне във фармацевтично приемлива присъединителна с киселина сол. Присъединителните с киселина соли на основните съединения съгласно изобретението се получават лесно чрез обработване на основното съединение с по същество еквивалентно количество от избраната минерална или органична киселина в среда от воден разтворител или в подходящ органичен разтворител, такъв като метанол или етанол. След внимателно изпаряване на разтворителя се получава желаната твърда сол.

Киселините, които се използват за получаване на фармацевтично приемливите присъединителни с киселина соли на основните съединения съгласно изобретението, са такива, които образуват нетоксични присъединителни с киселина соли, т.е., соли, съдържащи фармакологично приемливи аниони, такива като хидрохлоридна, хидробромидна, нитратна, сулфатна или бисулфатна, фосфатна или кисела фосфатна, ацетатна, лактатна, цитратна или кисела цитратна, тартаратна или битартаратна, сукцинатна, малеатна, фумаратна, глюконатна, за-

харатна, бензоатна, метансулфонатна и памоатна [т.е., 1,1'-метилен-бис-(2-хидрокси-3-нафтоат)] соли.

Съединенията с формула I, които имат киселинен характер, са способни да образуват основни соли с различни фармакологично приемливи катиони. Примери за такива соли са соли на алкални метали или на алкалоземни метали и по-специално, натриевата и калиевата соли. Всички тези соли се получават по обичайните методи. Химичните основи, които се използват, като реагенти за получаване на фармацевтично приемливи основни соли съгласно изобретението са такива, които образуват нетоксични основни соли с по-горе посочените кисели съединения с формула I. Тези нетоксични основни соли включват такива, които са получени от фармакологично приемливи катиони, като натриев, калиев, калциев и магнезиев и др. Тези соли се получават лесно чрез третиране на съответните киселинни съединения с воден разтвор, съдържащ желаните фармакологично приемливи катиони и следващо изпаряване на получения разтвор до сухо, за предпочитане при понижено налягане. Алтернативно, те могат да се получат и чрез смесване на насши алканолови разтвори на киселинните съединения и желаният алкалометален алкоксид и следващо изпаряване на получения разтвор до сухо по гореописания начин. И в двата случая за предпочитане се използват стехиометрични количества от реагентите, за да се гарантира пълното протичане на реакцията и максимални добиви от продукта.

Способността на съединенията с формула I или на техни фармацевтично приемливи соли (оттук нататък се споменават и като съединенията съгласно изобретението) да инхибират металопротеинази или репролизин на бозайник и следователно, да демонстрират ефективността си при лечение

на заболявания, характеризиращи се с металопротеиназа или с продуцирането на фактор на туморна некроза, е показана в следващите in vitro тестове.

Биологичен опит

Инхибиране на чавешка колагеназа (MMP-1)

Човешка рекомбинантна колагеназа се активира с трипсин. Количеството трипсин се оптимизира за всяка партида колагеназа-1, но обикновено в реакцията се използва следното съотношение: 5 μ g трипсин за 100 μ g колагеназа. Трипсинът и колагеназата се инкубират при стайна температура в продължение на 10 минути, след което се добавя петкратен излишък (50 mg/10 mg трипсин) от инхибитор на соев трипсин.

Приготвят се изходни разтвори (10 mM) на инхибитори в диметилсулфоксид, които се разреждат по следната схема:

10 mM 120 μ M 12 μ M 1.2 μ M 0.12 μ M

След това се добавят по 25 микролитра от всяка концентрация в по три подходящи гнезда на 96-гнездова микрофлуорна паничка. Крайната концентрация на инхибитора се получава при разреждане 1:4 след добавяне на ензим и субстрат. Поставят се положителни контроли (ензим, без инхибитор) в гнезда D7-D12 и отрицателни контроли (без ензим и без инхибитори) в гнезда D1-D6.

Разрежда се колагеназа-1 до 240 ng/ml и 25 ml се добавят в подходящи гнезда на микрофлуорната паничка. Крайната концентрация на колагеназа в опита е 60 ng/ml.

Приготвя се субстрат (DNP-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH₂) като изходен разтвор с концентрация 5 mM в диметилсулфоксид и след това се разрежда до 20 μ M в опитен буфер. Опитът започва чрез добавяне на 50 ml субстрат на

07.11.00

гнездо от микрофлуорната паничка, като се получава крайна концентрация 10 mM.

Отчитат се показания от флуоресценция (360 нМ възбуждане, 460 нм емисия) в нулевия момент и след това през интервали от 20 минути. Опитът се провежда при стайна температура при стандартно опитно време 3 часа.

Построява се крива "флуоресценция по отношение на времето" за двете проби – празната и съдържащата колагеназа (данните от трикратни определения се осредняват). Избира се точка от времето, в която има добър сигнал (най-малко пет пъти по-силен от този на празната проба) и която се намира в линейната част на кривата (обикновено около 120-тата минута), за да се определят стойностите за IC_{50} . Нулевият момент (време = 0) се използва като контрола при всяка концентрация и тези стойности се изваждат от резултатите за 120-тата минута. С данните се построява крива "инхибиторна концентрация по отношение на % контрол" (флуоресценция на инхибитор, разделена на флуоресценция само на колагеназа x 100). Стойностите за IC_{50} се определят от концентрацията на инхибитор, който дава сигнал, представляващ 50% от контролата.

Ако стойностите за IC_{50} са под 0.03 mM, тогава инхибиторите се преценяват при концентрации 0.3 mM, 0.03 mM и 0.003 mM.

Инхибиране на желатиназа (MMP-2)

Човешка рекомбинантна желатиназа с м.т. 72 kD (MMP-2, гелатиназа А) се активира в продължение на 16-18 часа с 1 mM p-аминофенил-живачен ацетат (от прясно приготвен изходен

разтвор с концентрация 100 mM в 0.2 N NaOH) при 4°C и при бавно разклащане.

Исходни разтвори на инхибитори с концентрация 10 mM в диметилсулфоксид се разреждат серийно в опитен буфер (50 mM TRIS, pH 7.5, 200 mM NaCl, 5 mM CaCl₂, 20 μM ZnCl₂ и 0.02% BRIJ-35 (об./об.)), като се прилага следната схема:

10 mM 120 μM 12 μM 1.2 μM 0.12 μM

Следващи разреждания се правят когато е необходимо, като се следва същата схема. Приготвят се минимум по четири инхибиторни концентрации за всяко съединение във всеки опит. След това, се добавят по 25 μL от всяка концентрация в по три гнезда на тъмна 96-гнездова U-дънна микрофлуорна паничка. Тъй като крайният опитен обем е 100 μL, крайните концентрации на инхибитора се получават в резултат на по-нататъшно разреждане 1:4 (т.е., 30 μM 3 μM 0.3 μM 0.03 μM и т.н.). Приготвят се по три празни проби (без ензим, без инхибитор) и положителна ензимна контрола (с ензим, без инхибитор).

Активираният ензим се разрежда до 10 ng/mL в опитен буфер и се добавят по 25 μL на гнездо в подходящи гнезда на микропаничката. Крайната ензимна концентрация в опита е 25 ng/mL (0.34 nM).

Исходен разтвор на субстрата (Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂) с концентрация 5 mM в диметилсулфоксид се разрежда в опитен буфер до 20 μM. Опитът започва чрез добавяне на 50 μL разреден субстрат, който дава крайна опитна концентрация на субстрата 10 μM. В нулевия момент се отчитат показанията от флуоресценция (320 възбуждане; 390 емисия), а следващите показания се отчитат на всеки петнадесет ми-

нути при стайна температура с PerSeptive Biosystems CytoFluor Multi-Well Plate Reader с усилване с 90 единици.

Построява се крива със средните стойности за флуоресценция на пробата с ензим и на празната проба по отношение на времето. Върху линейната част на кривата се избира един начален момент от времето, за да се определят стойностите за IC_{50} . Резултатите в нулевият момент (време = 0) за всяко съединение при всяко разреждане се изваждат от резултатите за крайната точка от времето и резултатите се представят като процентен ензимен контрол (флуоресценция на инхибитор, разделена на флуоресценция на положителна ензимна контрола $\times 100$). От резултатите се построява крива "инхибиторна концентрация/% ензимен контрол" Стойностите за IC_{50} се определят от концентрацията на инхибитор, който дава сигнал, представляващ 50% от положителната ензимна контрола.

Инхибиране на стромелизинова активност (MMP-3)

Човешки рекомбинантен стромелизин (MMP-3, стромелизин-1) се активира в продължение на 20-22 часа с 2 mM p-аминофенил-живачен ацетат (от прясно приготвен изходен разтвор с концентрация 100 mM в 0.2 N NaOH) при 37°C.

Изходни разтвори на инхибитори с концентрация 10 mM в диметилсулфоксид се разреждат серийно в опитен буфер (50 mM TRIS, pH 7.5, 150 mM NaCl, 10 mM $CaCl_2$ и 0.05% BRIJ-35 (об./об.)), като се прилага следната схема:

10 mM 120 μ M 12 μ M 1.2 μ M 0.12 μ M

Следващи разреждания се правят когато е необходимо, като се следва същата схема. Приготвят се минимум по четири инхибиторни концентрации за всяко съединение във всеки опит. След това, се добавят по 25 μ L от всяка концентрация в

по три гнезда на тъмна 96-гнездова U-дънна микрофлуорна паничка. Тъй като крайният опитен обем е 100 μL , крайните концентрации на инхибитора се получават в резултат на по-нататъшно разреждане 1:4 (т.е., 30 μM 3 μM 0.3 μM 0.03 μM и т.н.). Приготвят се по три празни проби (без ензим, без инхибитор) и положителна ензимна контрола (с ензим, без инхибитор).

Активираният ензим се разрежда до 200 ng/mL в опитен буфер и се добавят по 25 μL на гнездо в подходящи гнезда на микропаничката. Крайната ензимна концентрация в опита е 50 ng/mL (0.875 nM).

Изходен разтвор на субстрата (Mca-Arg-Pro-Lys-Pro-Val-Glu-Nva-Trp-Arg-Lys(Dnp)-NH₂) с концентрация 10 mM в диметилсулфоксид се разрежда в опитен буфер до 6 μM . Опитът започва чрез добавяне на 50 μL разреден субстрат, който дава крайна опитна концентрация на субстрата 3 μM . В нулевия момент се отчитат показанията от флуоресценция (320 възбуждане; 390 емисия) веднага, а следващите показания се отчитат на всеки петнадесет минути при стайна температура с PerSeptive Biosystems CytoFluor Multi-Well Plate Reader с усилване с 90 единици.

Построява се крива със средните стойности за флуоресценция на пробата с ензим и на сляпата проба по отношение на времето. Върху линейната част на кривата се избира един начален момент от времето, за да се определят стойностите за IC₅₀. Резултатите в нулевият момент (време = 0) за всяко съединение при всяко разреждане се изваждат от резултатите за крайната точка от времето и резултатите се представят като процентен ензимен контрол (флуоресценция на инхибитор, разделена на флуоресценция на положителна ензимна конт-

рола $\times 100$). От резултатите се построява крива "инхибиторна концентрация/% ензимен контрол". Стойностите за IC_{50} се определят от концентрацията на инхибитор, който дава сигнал, представляващ 50% от този на положителната ензимна контрола.

Алтернативно, инхибирането на стромелизиновата активност може да се прецени като се използва Mca-Arg-Pro-Lys-Pro-Val-Glu-Nva-Trp-Arg-Lys(Dnp)-NH₂ (3 μ M) при условия, които са подобни на използваните при инхибиране на човешка колагеназа (MMP-1).

Човешки стромелизин се активира за 20-24 часа при 37°C с 2 mM APMA (p-аминофенил живачен ацетат) и се разрежда като се получава крайна опитна концентрация 50 ng/ml. Инхибитори се разреждат както при инхибиране на човешка колагеназа (MMP-1) и се получават крайни концентрации в опита 30 μ M, 3 μ M, 0.3 μ M и 0.03 μ M. Всяка концентрация се приготвя в по три успоредни проби.

Отчитат се показанията от флуоресценция (320 възбуждане, 390 емисия) в нулевия момент и след това през интервали от 15 минути в продължение на 3 часа.

Стойностите за IC_{50} се определят както при инхибирането на човешка колагеназа (MMP-1). Ако се знае, че стойностите за IC_{50} са под 0.03 μ M, тогава инхибиторите се изследват при крайни концентрации 0.03 μ M, 0.003 μ M, 0.0003 μ M и 0.00003 μ M.

Стойностите за IC_{50} се определят по същия начин както при колагеназата.

Инхибиране на MMP-13

Човешка рекомбинантна MMP-13 се активира в продължение на 2 часа с 2 mM APMA (p-аминофенил-живачен ацетат) при 37°C и се разрежда до 240 ng/ml в опитен буфер (50 mM TRIS, pH 7.5, 200 mM NaCl, 5 mM CaCl₂, 20 mM ZnCl₂ и 0.02% BRIJ-35). Добавят се по 25 µL от разреждения ензим на гнездо в 96-гнездова микрофлуорна паничка. След това, ензимът се разрежда в съотношение 1:4 при провеждане на опита чрез добавяне на инхибитор и субстрат, за да се получи крайна опитна концентрация 60 ng/ml.

Приготвят се изходни разтвори на инхибитори (10 mM) в диметилсулфоксид и се разреждат в опитен буфер, по схемата за разреждане на инхибитора в опита за инхибиране на човешка колагеназа-1 (MMP-1). Добавят се по 25 µL от всяка концентрация в по три гнезда на микрофлуорна паничка. Крайните концентрации в опита са 30 mM, 3 mM, 0.3 mM и 0.03 mM.

Приготвя се субстрат (Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH₂) както в опита за инхибиране на човешка колагеназа (MMP-1) и по 50 µL се добавят към всяко гнездо, за да се получи крайна опитна концентрация 10 µM. Отчитат се показанията от флуоресценция в нулевия момент (360 nM възбуждане; 450 nM емисия) и на всеки пет минути в продължение на 1 час.

Поставят се по три положителни и отрицателни контроли, както е дадено в опита с MMP.

Стойностите за IC₅₀ се определят както при инхибирането на човешка колагеназа (MMP-1). Ако се знае, че стойностите за IC₅₀ са под 0.03 mM, тогава инхибиторите се изследват при

крайни концентрации 0.3 mM, 0.03 mM, 0.003 mM и 0.0003 mM.

Инхибиране получаването на TNF

Способността на съединенията или техните фармацевтично приемливи соли да инхибират получаването на TNF и следователно да демонстрират тяхната ефикасност при лечение на заболявания, свързани с получаването на TNF, е доказана чрез следващия опит in vitro:

Изолират се човешки мононуклеарни клетки от некоагулирала човешка кръв, като се използва едностадиен метод на разделяне с Фикол-хипак. Мононуклеарните клетки се измиват трикратно в балансиран солев разтвор на Hanks (HBSS) с двувалентни катиони и се ресуспендират до плътност 2×10^6 /ml в HBSS, съдържащ 1% BSA. Диференциалното броене, определено с помощта на анализатор Abbott Cell Dyn 3500, показва че моноцитите са в границите от 17 до 24% от общия брой клетки в тези препарати.

180 μ l от клетъчната суспензия се разделя на аликвотни части в плоскодонни 96-гнездови панички (Costar). След добавяне на съединения и LPS (100 ng/ml крайна концентрация) се получава краен обем от 200 μ l. Всички условия се изпълняват трикратно. След четиричасово инкубиране при 37°C във влажен инкубатор с CO₂, паничките се изнасят и се центрофугират (10 минути при приблизително 250 x g) и супернатантите се отстраняват, за да се изследват за TNF, като се използва кит R&D ELISA.

Инхибиране получаването на разтворим TNF- α

Способността на съединенията или техните фармацевтично приемливи соли да инхибират клетъчното освобождаване на TNF- α и оттук, да докажат ефикасността си при лечение на заболявания, свързани с дисрегулацията на разтворим TNF- α , е доказана чрез следващия опит in vitro:

Метод за преценяване на активността на ензим, превръщаш рекомбинантен TNF- α

Експресия на рекомбинантен TACE

ДНК фрагмент, кодиращ за сигналната последователност, препродомен, продомен и каталитичен домен за TACE (аминокиселини 1-473) може да се амплифицира чрез полимеразна верижна реакция, като се използва кДНК библиотека от човешки бял дроб като матрица. Амплифицираният фрагмент, след това, се клонира в pFastBac вектор. ДНК последователността на инсерта се потвърждава за двете вериги. Бакмид, получен с помощта на pFastBac в *E. coli* DH10Bac, се трансфектира в SF9 клетки от насекоми. След това, вирусните частици се амплифицират до стадии P1, P2 и P3. P3 вирусът се инфектира в SF9 и High Five клетки от насекоми и се култивира при 27°C в продължение на 48 часа. Средата се събира и се използва за опити и следващо пречистване.

Получаване на флуоресцентно загасен субстрат

Приготвя се моделен пептиден TNF- α субстрат (LY-LeuAla-GluAlaValArgSer-SerLys(CTMR)-Arg (LY = Lucifer Yellow; CTMR = карбокситетраметил-родамин)) и концентрацията се определя чрез абсорбция при 560 nm (E_{560} , 60,000 M⁻¹CM⁻¹) съгласно метода на Geoghegan, KF, "Подобрен метод за превръщане на

немодифициран пептид в субстрат за енергиен пренос за протеиназа", Bioconjugate Chem. 7, 385-391 (1995). Този пептид включва мястото на разцепване върху про-TNF, който се разцепва *in vivo* с помощта на TACE.

Експресия на рекомбинантен TACE

ДНК фрагмент, кодиращ за сигналната последователност, препродомен, продомен и каталитичен домен за TACE (аминокиселини 1-473) се амплифицира чрез полимеразна верижна реакция, като се използва кДНК библиотека от човешки бял дроб като матрица. Амплифицираният фрагмент се клонира в pFastBac вектор. ДНК последователността на инсерта се потвърждава за двете вериги. Бакмид, получен с помощта на pFastBac в *E. coli* DH10Bac, се трансфектира в SF9 клетки от насекоми. След това, вирусните частици се амплифицират до стадии P1, P2 и P3. P3 вирусът се инфектира в SF9 и High Five клетки от насекоми и се култивира при 27°C в продължение на 48 часа. Средата се събира и се използва за опити и следващо пречистване.

Ензимна реакция

Реакцията се провежда в 96-гнездова паничка (Dynatech) и в нея участват 70 μ l буферен разтвор (25 mM Hepes-HCl, pH 7.5, плюс 20 μ M ZnCl₂), 10 μ l от 100 μ M флуоресцентно загасен субстрат, 10 μ l ДМСО (5%) разтвор на опитно съединение и такова количество от r-TACE ензим, което ще предизвика 50% разцепване за 60 минути – в общ обем 100 μ l. Специфичността на ензимното разцепване при amidната връзка между аланин и валин се потвърждава чрез ВЕТХ и масова спектрометрия. Началните скорости на разцепване се следят чрез измерване

на скоростата на нарастване на флуоресценцията при 530 nm (възбуждане при 409 nm) в продължение на 30 минути. Опитът се следи както следва: 1) за флуоресцентен фон на субстрата; 2) флуоресценцията на напълно разцепен субстрат; 3) за гасене на флуоресценцията или нарастване от разтвори, съдържащи опитно съединение.

Данните се анализират както следва: скоростите от неопитно съединение, включващи "контролни" реакции се осредняват, за да се получи 100% стойност. Скоростта на реакцията в присъствието на опитно съединение се сравнява с тази в отсъствие на опитното съединение и се определя като "процент неопитно съединение, съдържащо контрола. От резултатите се построява крива "% контрол по отношение на логаритъма от концентрацията на съединението и половината от максималния процент или определената стойност за IC_{50} .

Всички съединения съгласно изобретението имат IC_{50} под 1 μ M, за предпочитане под 50 nM. Съединенията, представляващи най-голям интерес, съгласно изобретението, са най-малко 100-кратно по-слабо активни по отношение на r-MMP-1, отколкото в горния опит с TACE.

Опит с човешки моноцит

Изолират се човешки мононуклеарни клетки от некоагулирала човешка кръв, като се използва едностадийен метод на разделяне с Фикол-хипак. Мононуклеарните клетки се измиват трикратно в балансиран солев разтвор на Hanks (HBSS) с двувалентни катиони и се ресуспендират до плътност $2 \times 10^6/ml$ в HBSS, съдържащ 1% BSA. Диференциалното броене, определено с помощта на анализатор Abbott Cell Dyn 3500, по-

казва че моноцитите са в границите от 17 до 24% от общия брой клетки в тези препарати.

180 μ l от клетъчната суспензия се разделя на аликвотни части в плоскодънни 96-гнездови панички (Costar). След добавяне на съединения и LPS (100 ng/ml крайна концентрация) се получава краен обем от 200 μ l. Всички условия се изпълняват трикратно. След четиричасово инкубиране при 37°C във влажен инкубатор с CO₂, паничките се изнасят и се центрофугират (10 минути при приблизително 250 x g) и супернатантите се отстраняват, за да се изследват за TNF- α , като се използва кит R&D ELISA.

Опит с агреканаза

Първични свински хондроцити от ставен хрущял се изолират чрез последователно разграждане с трипсин и колагеназа, следвано от разграждане с колагеназа в продължение на една нощ и се посяват с концентрация 2 X 10⁵ клетки на гнездо в 48-гнездови панички с 5 μ Ci/ml³⁵S (1000 Ci/mmol) сяра в панички, покрити с тип I колаген. Клетките се оставят да включат (радиоактивният) маркер в протеогликановата си матрица (приблизително 1 седмица) при 37°C, в атмосфера с 5% въглероден диоксид.

Нощта преди да започне опитът, хондроцитните монослове се промиват двукратно с DMEM 1% PSF/G и се оставят да се инкубират в свеж DMEM/1% FBS една нощ.

Сутрешните хондроцити се промиват еднократно в DMEM/1%PSF/G. Последната промивна течност се оставя върху паничките в инкубатора докато се правят разрежданията.

Средата и разрежданията могат да се приготвят, както е описано в таблицата по-долу.

контролна среда	DMEM само (контролна среда)
IL-1 среда	DMEM + IL-1 (5 ng/ml)
разреждания на лекарството	<p>Приготвят се изходни разтвори на съединенията с конц. 10 mM в ДМСО.</p> <p>Приготвя се изходен разтвор с всяко съединение с конц. 100 μM в DMEM в 96-гнездова паничка. Съхранява се във фризер една нощ.</p> <p>На следващия ден се правят серийни разреждания в DMEM с IL-1 до 5 μM, 500 nM и 50 nM.</p> <p>Аспирира се крайната промивна течност от гнездата и се добавят 50 μl съединение от горните разреждания до 450 μl от IL-1 среда в подходящи гнезда на 48-гнездовите панички.</p> <p>Крайните концентрации от съединението са 500 nM, 50 nM и 5 nM.</p> <p>Всички проби се изпълняват трикратно, като се пускат и отделни проби само с контролата и IL-1 върху всяка паничка.</p>

Плочките са маркирани и се използват само вътрешните 24 гнезда на плочката. Върху една от плочките, са означени няколко колони като IL-1 (без лекарство) и контрола (без IL-1, без лекарство). Тези контролни колони периодично се отчитат до установяване на освобождаване на 35S-протеогликан. Към гнездата се добавят контрола и IL-1 среда (450 μ l) и след това

съединение (50 μ l), така че да започне опитът. Паничките се инкубират при 37°C, в атмосфера с 5% CO₂.

При 40-50% освобождаване (когато CPM от IL-1 средата е 4-5 пъти контролната среда), установено чрез течно сцинтилационно броене (LSC) на проби от среда, опитът завършва (9-12 часа). Средата се отстранява от всички гнезда и се поставя в сцинтилационни епруветки. Добавя се сцинтилатът и се получават радиоактивните импулси (LSC). За да се солубилизират клетъчни слоеве, към всяко гнездо се добавят по 500 μ l папаинов ферментационен буфер (0.2 M Tris, pH 7.0, 5 mM EDTA, 5 mM DTT и 1 mg/ml папаин. Панички с ферментационен разтвор се инкубират при 60 °C една нощ. Клетъчният слой се отстранява от паничките на следващия ден и се поставя в сцинтилационни епруветки. Добавя се сцинтилатът и пробите се преброяват (LSC).

Определя се процентът освободени единици от общия процент във всяко гнездо. Процентът на инхибиране на съединението се определя въз основа на проби с IL-1 като 0% инхибиране (100% от общия брой).

За прилагане към бозайници, включително хора, за инхибиране на матриксна металопроотеиназа или за продуциране на фактор на туморна некроза (TNF), могат да се използват различни общоприети начини като перорален, парентерален (например, интравенозно, интрамускулно или субкутанно), трансбукален, анален и локален. Най-общо, активното съединение се прилага в дневни дози между около 0.1 и 25 mg/kg телесно тегло на пациента, подлежащ на третиране, за предпочитане от около 0.3 до 5 mg/kg. Предпочита се активното съединение да се прилага перорално или парентерално. Независимо от това, се налага известно вариране на дозата в за-

висимост от състоянието на пациента, подлежащ на третиране. Лицето, отговорно за прилагането, определя подходящата доза за всеки конкретен случай.

Съединенията съгласно изобретението могат да се прилагат в различни дозирани форми, но по принцип, терапевтично ефективните съединения съгласно изобретението се съдържат в такива форми в концентрации в границите от около 5.0 тегл.% до около 70 тегл.%.

За перорално приложение могат да се прилагат таблетки, съдържащи различни пълнители, такива като микрокристална целулоза, натриев цитрат, калциев карбонат, двукалциев фосфат и глицин, заедно с различни дезинтегратори, като нишесте (за предпочитане царевично, картофено или от тапиока), алгинова киселина и някои сложни силикати, както и със свързващи вещества за гранулирането, такива като поливинилпиролон, захароза, клайстеризирано нишесте и акация. Освен това, за целите на таблетиранието се използват често и смазващи вещества, такива като магнезиев стеарат, натриев лаурилсулфат и талк. Твърди състави, от подобен тип, могат да се използват и като пълнеж в желатинови капсули; предпочитани вещества в тази връзка са лактоза или млечна захар, както и високомолекулни полиетиленгликоли. Когато са необходими суспензии и/или еликсири за перорално приложение, активният ингредиент може да се смеси с различни подсладители или вкусови добавки, оцветители или бои и, ако е необходимо, с емулгатори и/или суспендиращи вещества, заедно с такива разредители като вода, етанол, пропиленгликол, глицерин и други, като техни комбинации. В случай, че се прилагат към животни, те за предпочитане се добавят към храната на жи-

вотните или към водата за им пиене в концентрация от 5-5000 ppm, за предпочитане от 25 до 500 ppm.

За парентерално приложение (интрамускулно, интраперитонеално, субкутанно и интравенозно приложение), обикновено, се приготвя стерилен инжекционен разтвор на активния ингредиент. Могат да се използват и разтвори на терапевтично съединение съгласно изобретението в сусамово или фъстъчено масло, или във воден пропиленгликол. Водните разтвори трябва да бъдат подходящо пригодени и буферирани, за предпочитане да бъдат с рН над 8, ако е необходимо и течният разредител предварително да се направи изотоничен. Тези водни разтвори са подходящи за целите на интравенозно инжектиране. Маслените разтвори са подходящи за интраартикуларно, интрамускулно и субкутанно приложение. Приготвянето на всички тези разтвори при стерилни условия се осъществява лесно чрез стандартни фармацевтични техники, известни на специалиста в тази област. При прилагане към животни, съединенията могат да се прилагат интрамускулно или субкутанно в дози от около 0.1 до 50 mg/kg/дневно, за предпочитане от 0.2 до 10 mg/kg/дневно, които се дават като единична доза или като най-много 3 разделени дози.

При локално очно приложение, директното прилагане към засегнатото око може да се осъществи под формата на капки за очи, аерозол, гелове или мази, или активният ингредиент може да бъде включен в колаген (като поли-2-хидроксиетил-метакрилат и негови съполимери) или хидрофилна полимерна защита. Материалите могат да се прилагат също като контактни лещи или през локален резервоар, или като субконюнктивална форма.

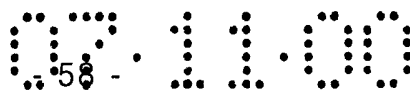
За вътреочно приложение обикновено се приготвя стерилен инжекционен разтвор на активния ингредиент. Могат да се използват водни разтвори на терапевтично съединение съгласно изобретението или суспензия (едрина на частиците под 10 микрона). Водните разтвори трябва да бъдат подходящо пригодени и буферирани, за предпочитане с рН между 5 и 8, ако това се налага и течният разреждател предварително се прави изотоничен. Могат да се добавят малки количества полимери, за да се повиши вискозитета или за да се получат форми с постоянно освобождаване (такива като целулозни полимери, декстран, полиетиленгликол или алгинова киселина). Тези разтвори са подходящи за вътреочно инжектиране. Приготвянето на всички тези разтвори при стерилни условия се осъществява лесно чрез стандартни фармацевтични техники, известни на специалиста в тази област. При прилагане към животни, съединенията могат да се прилагат вътреочно в дози от около 0.1 до 50 mg/kg/дневно, за предпочитане от 0.2 до 10 mg/kg/дневно, които се дават като еднична доза или като най-много 3 разделени (дробни) дози.

Активните съединения съгласно изобретението могат да се формулират и в състави за ректално приложение, такива като супозитории или като задържащи клизми, като например съдържащи обичайните основи за супозитории, като какаово масло или други глицериди.

За интраназално прилагане или прилагане чрез инхалация, активните съединения съгласно изобретението обикновено се освобождават под формата на разтвор или суспензия от флакон, като разпръскването се осъществява с помпа, която се натиска или напмпва от пациента, или чрез аерозолен спрей, който се освобождава от флакон под налягане или пул-

веризатор, като се използва подходящ пропелент, като например, дихлоридифлуорометан, трихлорофлуорометан, дихлоротетрафлуороетан, въглероден диоксид или друг подходящ газ. Когато се използва аерозол под налягане, дозата може да се определи като се освобождава от вентил, който освобождава отмерено количество. Флаконът под налягане или пулверизаторът могат да съдържат разтвор или суспензия на активното съединение. Използват се капсули и гилзи (направени, например, от желатин) в инхалатора или инсуфлатора, които могат да съдържат прахообразна смес на съединение съгласно изобретението и подходяща прахообразна основа, такава като лактоза или нишесте.

Следващите Получавания и Примери илюстрират получаването на съединенията съгласно изобретението. Точките на топене не са корегирани. Данните от ЯМР са дадени в ppm (части на милион) (δ) и са по отношение на деутериев затворен сигнал от разтворителя на пробата (деутериохлороформ, ако не е указано друго). Реагентите, които са готови продукти, се използват без по-нататъшно пречистване. ТХФ означава тетраhydroфуран, а ДМФ е N,N-диметилформаид. Под хроматография се разбира колонна хроматография, изпълнена с използване на 32-63 mm силикагел и под налягане от азот (флаш-хроматография). Под стайна или температура на околната среда трябва да се разбира 20-25°C. Всички неводни реакции протичат в азотна атмосфера за удобство и за получаване на максимални добиви. Концентриране при понижено налягане означава, че се използва ротационен изпарител.



Получаване 1

4-(4-флуорофенокс)тиофенол

Добавя се литиево-алуминиев хидрид (9.95 g, 0.26 mol) на порции, при разбъркване, към разтвор на 4-(4-флуорофенокс)бензенсулфонилхлорид (30 g, 0.105 mol) в тетраhydroфуран (700 mL). Получената смес се нагрива при температурата на кипене в продължение на 1.5 часа, охлажда се на ледена баня и реакцията се прекъсва чрез добавяне на 10% воден разтвор на сярна киселина (100 mL). След разбъркване 30 минути, сместа се филтрува през Celite™ и тетраhydroфуранът се отстранява под вакуум. Остатъкът се разрежда с вода и се екстрахира с диетилетер. Органичният слой се промива с вода и солна луга, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира под вакуум, като се получава съединението, посочено в заглавието, като бяло твърдо вещество (23 g, 100%).

Получаване 2

4'-4-флуоробифенил-4-тиол

Добавя се литиево-алуминиев хидрид (9.95 g, 25 mmol) на порции, при разбъркване, към разтвор на 4'-флуоробифенил-4-сулфонилхлорид (2.7 g, 10.0 mmol) в тетраhydroфуран (75 mL). Получената смес се нагрива при температурата на кипене в продължение на 4 часа, охлажда се на ледена баня и реакцията се прекъсва чрез добавяне на 10% воден разтвор на сярна киселина (100 mL). След разбъркване 30 минути, сместа се филтрува през Celite™ и тетраhydroфуранът се отстранява под вакуум. Остатъкът се разрежда с вода и се екстрахира с диетилетер. Органичният слой се промива с вода и солна луга, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира под вакуум до получаване на твърдо вещество. След обработване на послед-

ното с диетилетер и отстраняване на неразтворимите вещества чрез филтруване и концентриране на филтрата, се получава съединението, посочено в заглавието, като жълто твърдо вещество (1.4 g, 69%).

Получаване 3

4-(4-хлорофенокс)тиофенол

Добавя се литиево-алуминиев хидрид (6.5 g, 0.17 mol) на порции, като се поддържа бавно нагриване при температурата на кипене, при разбъркване, към разтвор на 4-(4-хлорофенокс)бензенсулфонилхлорид (20.5 g, 68 mmol) в тетраhydroфуран (400 mL). Получената смес се нагрива при стайна температура в продължение на 2 часа, охлажда се на ледена баня и реакцията се прекъсва чрез добавяне на 10% воден разтвор на сярна киселина (100 mL). След разбъркване 30 минути, сместа се разрежда с вода и се екстрахира с диетилетер. Органичният слой се промива с вода и солна луга, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира под вакуум, като се получава съединението, посочено в заглавието, като бяло твърдо вещество (15.9 g, 99%).

Пример 1

3-ЕКЗО-[4-(4-ФЛУОРОФЕНОКСИ)БЕНЗЕНСУЛФОНИЛАМИНО]-8-ОКСАБИЦИКЛО[3.2.1]-ОКТАН-3-КАРБОКСИЛНА КИСЕЛИНА ХИДРОКСИАМИД

А) 3-(бензхидрилиденамино)-8-оксабицикло[3.2.1]-октан-3-карбоксилна киселина етилов естер

Към суспензия на натриев хидрид (0.41 g, 17.1 mmol) в N,N-диметилформаид (50 mL) при 0°C се накапва разтвор на N-дифенилметиленглицин етилов естер (2.07 g, 7.8 mmol) в N,N-

диметилформаид (50 mL). След разбъркване в продължение на 30 минути при стайна температура, се накапва разтвор на цис-2,5-бис(хидроксиметил)-тетрахидрофуран дитозилат (4.1 g, 9.3 mmol) в N,N-диметилформаид (50 mL). Реакционната смес постепенно се загрява до 100°C на маслена баня и се разбърква при тази температура в продължение на една нощ. Разтворителят се изпарява под вакуум, остатъкът се разтваря във вода и се екстрахира двукратно с диетилетер. Събраните органични екстракти се промиват със солна луга, сушат се над магнезиев сулфат и се концентрират до кафяво масло, от което се изолира съединението, посочено в заглавието (1.42 g, 51%, 3:1 смес от екзо/ендо диастереомери), чрез хроматография върху силикагел (20% етилацетат в хексан като елуент).

B) 3-амино-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина етилов естер хидрохлорид

Двуфазна смес на 3-(бензхидрилиденамино)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина етилов естер (1.4 g, 3.9 mmol) във воден 1N разтвор на солна киселина (100 mL) и диетилетер (100 mL) се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ. Водният слой се концентрира, като се получава съединението, посочено в заглавието (0.70g, 78%, 3:1 смес екзо/ендо диастереомери) във вид на бледожълто твърдо вещество.

C) 3-екзо-[4-(4-флуорофенокси)бензенсулфониламино]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина етилов естер

Разтвор на 3-амино-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина етилов естер хидрохлорид (690 mg, 2.9 mmol), 4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонилхлорид (923 mg, 3.2 mmol) и триетиламин (0.9 mL, 6.5 mmol) в N,N-диметилформаид (45

mL) се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ. Разтворителят се отстранява под вакуум и остатъкът се разтваря в наситен воден разтвор на натриев бикарбонат. След двукратно екстрахиране с метиленхлорид, събраните органични слоеве се промиват със солна луга, сушат се над магнезиев сулфат и се концентрират до кафяво масло. Съединението, посочено в заглавието (492 mg, 38%), се изолира чрез хроматография върху силициев диоксид, като се използва 1% метанол в метиленхлорид като елуент.

D) 3-екзо-[4-(4-флуорофенокси)бензенсулфониламино]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина

Към разтвор на 3-екзо-[4-(4-флуорофенокси)бензенсулфониламино]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина етилов естер (492 mg, 1.09 mmol) в смес от етанол (10 mL) и вода (10 mL) се добавя натриев хидроксид (1.5 g, 38 mmol). Сместа се нагрива при температурата на кипене в продължение на 6 дни, охлажда се и се подкиселява с воден разтвор на 1N солна киселина. Сместа се екстрахира с етилацетат и органичният слой се промива със солна луга, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира като се получава съединението, посочено в заглавието (411 mg, 89%), във вид на кафеникава пяна.

E) 3-екзо-[4-(4-флуорофенокси)бензенсулфониламино]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна бензилоксиамид

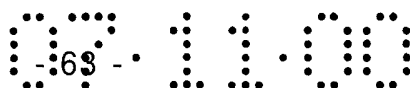
Към разтвор на 3-екзо-[4-(4-флуорофенокси)бензенсулфониламино]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина (411 mg, 0.98 mmol) и триетиламин (0.19 mL, 1.36 mmol) в N,N-диметилформаид (30 mL) се добавя (бензотриазол-1-илокси)-трис(диметиламино)фосфониев хексафлуороборат (474 mg,

1.07 mmol). Сместа се разбърква при стайна температура 1 час и се добавят допълнително триетиламин (0.22 mL, 1.58 mmol) и О-бензилхидроксиламин хидрохлорид (187 mg, 1.17 mmol). Реакционната смес се разбърква 1 ден при стайна температура и след това 1 ден при температура 50°C. Концентрира се под вакуум, остатъкът се разтваря в етилацетат и се промива последователно с воден разтвор на 1 N солна киселина, наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и със солна луга. Разтворът се суши над магнезиев сулфат и се концентрира до масло, от което се изолира съединението, посочено в заглавието, чрез хроматография (50% етилацетат в хексан като елуент) във вид на бяло твърдо вещество (237 mg, 46%).

F) 3-екзо-[4-(4-флуорофенокси)бензенсулфониламино]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид

Разтвор на 3-екзо-[4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил-амино]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина бензилоксиамид (237 mg, 0.45 mmol) в метанол (25 mL) се обработва с 5% паладий върху бариев сулфат (150 mg) и се хидрогенира при налягане 3 атмосфери в продължение на 4 часа във вибратор на Parr™. Катализаторът се отстранява чрез преминаване през 0.45 µm найлонов филтър и филтратът се концентрира до бяла пяна. След кристализация от метиленхлорид се получава съединението, посочено в заглавието, във вид на бяло твърдо вещество (62 mg, 32%). Втора порция (62 mg, 32%) се получава чрез кристализация от етилацетат/хексан. Т.т. 138-141°C.

¹H ЯМР (d₆-DMSO): δ 10.50 (br s, 1 H), 8.56 (br s, 1 H), 7.67



(d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.66 (br s, 1 H, припокрети), 7.26-7.22 (m, 2 H), 7.16-7.12 (m, 2 H), 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 4.09 (br s, 2 H), 2.32 (d, $J = 14.1$ Hz, 2 H), 1.68-1.63 (m, 4 H), 1.51-1.48 (m, 2 H).

MS: 435 m/e (M-H).

Допълнително потвърждение на структурата и стереохимията се получава чрез рентгенова кристалография на единичен кристал.

Пример 2

3-ЕКЗО-[4-(4-ФЛУОРОФЕНОКСИ)БЕНЗЕНСУЛФОНИЛМЕТИЛ]-8-ОКСАБИЦИКЛО[3.2.1]-ОКТАН-3-КАРБОКСИЛНА КИСЕЛИНА ХИДРОКСИАМИД

А) 8-оксабицикло[3.2.1]октан-3,3-дикарбоксилна киселина диетилов естер

Натриев хидрид (2.28 g, 95 mmol) се добавя на порции, при разбъркване, към разтвор на диетиломалонат (15 mL, 99 mmol) в N,N-диметилформаид (400 mL). Сместа се разбърква в продължение на 45 минути, като междуременно завършва отделянето на водород. След това се накапва разтвор на цис-2,5-бис(хидроксиметил)тетрахидрофуран дитозилат (19 g, 43 mmol) в N,N-диметилформаид (400 mL). Сместа се нагрива на маслена баня с температура 140°C в продължение на една нощ. След охлаждане до стайна температура, сместа се охлажда бързо чрез добавяне на наситен воден разтвор на амониев хлорид и се концентрира под вакуум. Остатъчното масло се поема във вода и се екстрахира с диетилетер. Органичният екстракт се промива с вода и със солна луга, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира до масло. След вакуумна дестилация се получава съединението, посочено в заглавието (7.8 g, 71%), във вид на бистро масло.

В) 3-екзо-хидроксиметил-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина етилов естер

1.2 M разтвор на диизобутилалуминиев хидрид в толуен (62.5 mL, 75 mmol) се накапва към разтвор на 8-оксабицикло[3.2.1]октан-3,3-дикарбоксилна киселина диетилов естер (7.8 g, 30 mmol) в толуен (80 mL) при -40°C. Сместа се оставя да се затопли до 0°C при разбъркване в продължение на 3 часа. След това, тя се изстудява до -15°C и бавно се добавя етанол (8 mL), като се поддържа тази температура. След разбъркване при -15°C в продължение на 1 час, се добавя натриев борохидрид (1.1 g, 30 mmol). Сместа се разбърква при стайна температура една нощ и реакцията се прекъсва чрез накапване на наситен воден разтвор на натриев сулфат. Добавя се етилацетат, след разбъркване 20 минути и неразтворимите вещества се отстраняват чрез филтруване през Celite™. Филтратът се промива със солна луга, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира, при което се получава съединението, посочено в заглавието (5.1 g, 80%), във вид на бистро масло.

С) 3-екзо-хидроксиметил-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина

Хидрат на литиев хидроксид (2.5 g, 59.5 mmol) се добавя към разтвор на 3-екзо-хидроксиметил-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина етилов естер (5.1 g, 23.8 mmol) в смес от метанол (25 mL), тетраhydroфуран (25 mL) и вода (2.5 mL). Сместа се нагрива при температурата на кипене една нощ, охлажда се и реакцията се прекъсва чрез добавяне на йонообменна смола Amberlite IR-120™. След разбъркване в продължение на 20 минути, смолата се отстранява чрез филтруване, промива се с тетраhydroфуран. След изпаряване на разтворителите и обработване на остатъка с диетилен се

получава съединението, посочено в заглавието (2.35 g, 53%) във вид на бяло твърдо вещество.

D) 3',8-диоксаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,1'-циклобутан]-2'-он

Бензенсулфонилхлорид (1.7 mL, 13.5 mmol) се накапва към разтвор на 3-екзо-хидроксиметил-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина (2.3 g, 12.3 mmol), триетиламин (3.4 mL, 24.7 mmol) и 4-диметиламинопиридин (300 mg, 2.5 mmol) в метиленхлорид (50 mL) при 0°C. Сместа се разбърква при 0°C в продължение на 1 час, разрежда се с метиленхлорид и се промива с 1 N воден разтвор на солна киселина, с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и със солна луга. След сушене над магнезиев сулфат, разтворителят се изпарява и се получава съединението, посочено в заглавието (1.8 g, 90%).

E) 3-екзо-[4-(4-флуорофенокси)бензенсулфанилметил]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина

Разтвор на 4-(4-флуорофенокси)тиофенол (2.2 g, 10 mmol) в тетраhydroфуран (10 mL) се накапва към суспензия на натриев хидрид (270 mg, 11.3 mmol) в тетраhydroфуран (20 mL) при -10°C. Сместа се затопля при стайна температура и при разбъркване в продължение на 30 минути. След охлаждане отново до -10°C, се накапва разтвор на 3',8-диоксаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,1'-циклобутан]-2'-он (1.8 g, 10 mmol) в тетраhydroфуран (20 mL). Охлаждащата баня се отстранява и разбъркването продължава при стайна температура още 2 часа, след което към сместа се добавя 1 N воден разтвор на солна киселина и се екстрахира двукратно с метиленхлорид. Събраните органични екстракти се промиват с вода и със солна луга, сушат се над магнезиев сулфат и се концентрират до твърд

остатък. След прекристализация от диетилетер/хексан се получава съединението, посочено в заглавието (1.8 g, 47%) във вид на бяло твърдо вещество. Допълнителен добив (500 mg, 13%) от съединението се получава след концентриране на матерния разтвор и следваща хроматография върху силикагел (2% метанол в хлороформ като елуент).

F) 3-екзо-[4-(4-флуорофенокси)фенилсулфанилметил]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина бензилоксиамид

Към разтвор на 3-екзо-[4-(4-флуорофенокси)бензенсулфанилметил]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина (1.0 g, 2.6 mmol) и диизопропилетиламин (0.5 mL, 2.9 mmol) в N,N-диметилформаид (20 mL) се добавя (бензотриазол-1-ил-окси)трис(диметиламино)фосфониев хексафлуороборат (1.2 g, 2.7 mmol). Сместа се разбърква при стайна температура 2.5 часа и след това се добавят допълнително диизопропилетиламин (0.86 mL, 4.9 mmol) и O-бензилхидроксиламин хидрохлорид (525 mg, 3.3 mmol). Реакционната смес се разбърква 16 часа при 50°C, концентрира се под вакуум, остатъкът се разтваря в етилацетат и се промива последователно с воден разтвор на 1 N солна киселина, наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и със солна луга. Разтворът се суши над магнезиев сулфат и се концентрира до масло, от което се изолира съединението, посочено в заглавието, чрез хроматография (30% етилацетат в хексан като елуент) като бяла пяна (405 mg, 32%).

G) 3-екзо-[4-(4-флуорофенокси)фенилсулфонилметил]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина бензилоксиамид

Твърда 57-85% мета-хлоробензоена киселина (283 mg) се добавя към разтвор на 3-екзо-[4-(4-флуорофенокси)фенилсулфонилметил]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина бензилоксиамид в метиленхлорид (15 mL). Получената смес се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ, след което реакцията се прекъсва чрез добавяне на наситен воден разтвор на натриев бисулфит. След разреждане с метиленхлорид, органичният слой се отделя и се промива с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, вода и със солна луга. Органичният слой се суши над магнезиев сулфат и се концентрира като се получава съединението, посочено в заглавието във вид на бяла пяна (300 mg, 90%).

Н) 3-екзо-[4-(4-флуорофенокси)фенилсулфонилметил]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид

Разтвор на 3-екзо-[4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонилметил]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина бензилоксиамид (390 mg, 0.74 mmol) в метанол (20 mL) се обработва с 5% паладий върху бариев сулфат (195 mg) и се хидрогенира при налягане 3 атмосфери в продължение на 3.5 часа на вибратор на Parr™. Катализаторът се отстранява чрез преминаване през 0.45 µm найлонов филтър и филтратът се концентрира до бяла пяна. След кристализация от смес на етилацетат и хексан се получава съединението, посочено в заглавието, във вид на бяло твърдо вещество (230 mg, 71%).

Т.т. 134-139°C.

¹H ЯМР (d₆-DMSO): δ 8.55 (br s, 1 H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.30-7.26 (m, 2 H), 7.20-7.16 (m, 2 H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 4.13 (br s, 2 H), 3.40 (s, 2H), 2.24 (d, J = 14.3 Hz, 2 H), 1.78-1.73 (m, 4 H), 1.57-1.55 (m, 2 H).

07.11.00
-68-

MS: m/e 434 (M-H).

Допълнително потвърждение на структурата и стереохимията се получава чрез рентгенова кристалография на единичен кристал.

Пример 3

3-(4-ФЕНОКСИБЕНЗЕНСУЛФОНИЛМЕТИЛ)-8-ОКСАБИЦИКЛО[3.2.1]ОКТАН-3-КАРБОКСИЛНА КИСЕЛИНА ХИДРОКСИАМИД

Получава се съгласно процедурата в пример 2, като се използва 4-феноксифенилтиофенол в етап E.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO): δ 8.54 (br s, 1 H), 7.75 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.44-7.40 (m, 2 H), 7.23-7.21 (m, 1 H), 7.11-7.07 (m, 4 H), 4.11 (br s, 2 H), 3.38 (s, 2 H), 2.22 (d, $J = 14.3$ Hz, 2 H), 1.80-1.70 (m, 4 H), 1.60-1.50 (m, 2 H).

MS: m/e 416 (M-H).

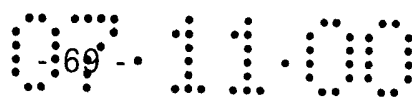
Пример 4

3-ЕКЗО-(4'-ФЛУОРОБИФЕНИЛ-4-СУЛФОНИЛМЕТИЛ)-8-ОКСАБИЦИКЛО[3.2.1]ОКТАН-3-КАРБОКСИЛНА КИСЕЛИНА ХИДРОКСИАМИД

Получава се съгласно процедурата в пример 2, като се използва 4'-флуоробифенил-4-тиол в етап E.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO): δ 10.60 (br s, 1 H), 8.58 (br s, 1 H), 7.88-7.85 (m, 4 H), 7.81-7.78 (m, 2 H), 7.36-7.31 (m, 2 H), 4.13 (br s, 1 H), 3.47 (s, 2 H), 2.25 (d, $J = 14.5$ Hz, 2 H), 1.80-1.76 (m, 4 H), 1.60-1.55 (m, 2 H).

MS: m/e 418 (M-H).



Пример 5

3-ЕКЗО-[4-(4-ХЛОРОФЕНОКСИ)БЕНЗЕНСУЛФОНИЛМЕТИЛ]- 8-ОКСАБИЦИКЛО[3.2.1]ОКТАН-3-КАРБОКСИЛНА КИСЕЛИ- НА ХИДРОКСИАМИД

А) 3-екзо-[4-(4-хлорофенокси)фенилсулфанилме- тил]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина

4-(4-хлорофенокси)тиофенол (2.07 g, 6.8 mmol) се добавя към суспензия на натриев хидрид (180 mg, 7.5 mmol) в тетра-хидрофуран (50 mL) при стайна температура. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 45 минути. Добавя се твърд 3',8-диоксаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,1'-циклобутан]-2'-он (1.04 g, 6.2 mmol) и реакционната смес се разбърква при стайна температура една нощ. Сместа се охлажда бързо с 1 N воден разтвор на солна киселина и се екстрахира двукратно с метиленхлорид. Събраните органични екстракти се промиват със солна луга, сушат се над магнезиев сулфат и се концентрират до твърд остатък. След филтруване и обработване с диетилетер се получава съединението, посочено в заглавието (1.47 g, 59%) във вид на бяло твърдо вещество.

В) 3-екзо-[4-(4-хлорофенокси)фенилсулфанилмет- ил]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид

Към суспензия на 3-екзо-[4-(4-хлорофенокси)фенилсулфанилметил]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина (1.47 g, 3.63 mmol) в метиленхлорид (20 mL) се накапват оксалилхлорид (0.8 mL, 9.2 mmol) и N,N-диметилформаид (1 капка) при стайна температура. Сместа се разбърква при стайна температура една нощ. След изпаряване на летливите под вакуум, остатъкът се разтваря в метиленхлорид (20 mL), охлажда се до 0°C и се добавя на капки O-триметилсилил-

07:11:00

хидроксиламин (1.35 mL, 11.0 mmol). Получената смес се разбърква при стайна температура в продължение на 3.5 часа, охлажда се на ледена баня и реакцията се прекъсва чрез добавяне на 1 N воден разтвор на солна киселина, следва разбъркване при 0°C още 30 минути. След разреждане с етилацетат, се отделя органичният слой, промива се с вода и със солна луга, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира, при което се получава съединението, посочено в заглавието във вид на бяла пяна (1.52 g, 100%).

С) 3-екзо-[4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонилметил]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид

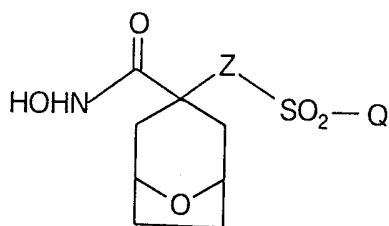
ОксонTM (4.2 g, 8.63 mmol) се добавя към разтвор на 3-екзо-[4-(4-хлорофенокси)фенилсулфанилметил]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид (1.52 g, 3.63 mmol) в смес от вода (30 mL), метанол (40 mL) и тетраhydroфуран (12 mL). Получената смес се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ, разрежда се с вода и се екстрахира двукратно с етилацетат. Събраните органични екстракти се промиват със солна луга, сушат се над магнезиев сулфат и се концентрират до пяна, от която се изолира съединението, посочено в заглавието (846 mg, 52%), чрез хроматография върху силикагел (4% метанол в хлороформ като елуент).

¹H ЯМР (d₆-DMSO): δ 10.58 (br s, 1 H), 8.53 (br s, 1 H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.15-7.11 (m, 4 H), 4.11 (br s, 2 H), 3.40 (s, 2 H), 2.22 (d, J = 14.3 Hz, 2 H), 1.76-1.71 (m, 4 H), 1.57-1.55 (m, 2 H).

MS: m/e 450 (M-H).

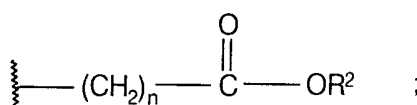
ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с формула



в която Z е $>CH_2$ или $>NR^1$;

R^1 е водород, (C_1-C_6) алкил, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкил или група с формула



n е цяло число от 1 до 6;

R^2 е водород или (C_1-C_6) алкил;

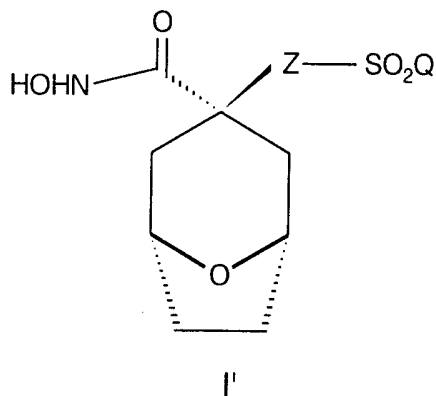
Q е (C_1-C_6) алкил, (C_6-C_{10}) арил, (C_2-C_9) хетероарил, (C_6-C_{10}) -арилокси (C_1-C_6) алкил, (C_6-C_{10}) арилокси (C_6-C_{10}) арил, (C_6-C_{10}) арилокси (C_2-C_9) хетероарил, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкил, (C_6-C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арил, (C_6-C_{10}) арил (C_2-C_9) хетероарил, (C_6-C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкил, (C_6-C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арил, (C_6-C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арил (C_2-C_9) хетероарил, (C_2-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_9) хетероарил (C_6-C_{10}) арил, (C_2-C_9) хетероарил (C_2-C_9) хетероарил, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкокси (C_6-C_{10}) арил, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкокси (C_2-C_9) хетероарил, (C_2-C_9) хетероарилокси (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_9) хетероарилокси (C_6-C_{10}) арил, (C_2-C_9) хетероарилокси (C_2-C_9) -хетероарил, (C_2-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил, $(C_2-$

(C₉)хетероарил(C₁-C₆)алкокси(C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)хетероарил-(C₁-C₆)алкокси(C₂-C₉)хетероарил, (C₆-C₁₀)арилокси(C₁-C₆)алкил(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арилокси(C₁-C₆)алкил(C₂-C₉)хетероарил, (C₂-C₉)хетероарилокси(C₁-C₆)алкил(C₆-C₁₀)арил или (C₂-C₉)хетероарилокси(C₁-C₆)алкил(C₂-C₉)хетероарил;

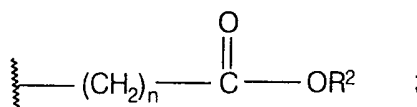
като всеки радикал (C₆-C₁₀)арил или (C₂-C₉)хетероарил от споменатите (C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)хетероарил, (C₆-C₁₀)арилокси(C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арилокси-(C₂-C₉)хетероарил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арил(C₂-C₉)хетероарил, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил(C₂-C₉)хетероарил, (C₂-C₉)хетероарил(C₁-C₆)алкил, (C₂-C₉)хетероарил(C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)хетероарил(C₂-C₉)хетероарил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₂-C₉)хетероарил, (C₂-C₉)хетероарилокси(C₁-C₆)алкил, (C₂-C₉)хетероарилокси(C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)хетероарилокси(C₂-C₉)хетероарил, (C₂-C₉)хетероарил(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкил, (C₂-C₉)хетероарилокси(C₁-C₆)алкокси(C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)хетероарил(C₁-C₆)алкокси(C₂-C₉)хетероарил, (C₆-C₁₀)арилокси(C₁-C₆)алкил(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арилокси(C₁-C₆)алкил(C₂-C₉)хетероарил, (C₂-C₉)хетероарилокси(C₁-C₆)алкил(C₆-C₁₀)арил или (C₂-C₉)хетероарилокси(C₁-C₆)алкил(C₂-C₉)хетероарил, е по желание заместен при всеки от пръстенните въглеродни атоми, способни да образуват допълнителна връзка чрез един или повече заместители за всеки пръстен, независимо избран от флуоро, хлоро, бромо, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, перфлуоро(C₁-C₃)алкил, перфлуоро(C₁-C₃)алкокси и (C₆-C₁₀)арилокси;

или негови фармацевтично приемливи соли.

2. Съединение съгласно претенция 1, със стереохимия, представено с формула

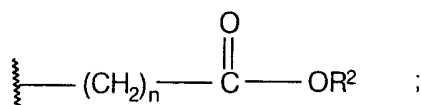


3. Съединение съгласно претенция 1, в което Z е CH₂.
4. Съединение съгласно претенция 2, в което Z е CH₂.
5. Съединение съгласно претенция 1, в което Z е >NR¹, а R¹ е група с формула



в която n е 2.

6. Съединение съгласно претенция 2, в което Z е >NR¹, а R¹ е група с формула



в която n е 2.

7. Съединение съгласно претенция 1, в което Z е >NR¹, а R¹ е водород.
8. Съединение съгласно претенция 2, в което Z е >NR¹, а R¹ е водород.
9. Съединение съгласно претенция 1, в което Q е (C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)хетероарилокси(C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-

C_{10})арил, като всеки арилов или хетероарилов остатък в групите (C_6-C_{10}) арил, (C_2-C_9) хетероарилокси (C_6-C_{10}) арил или (C_6-C_{10}) арилокси (C_6-C_{10}) арил може да бъде заместен по желание с един или повече заместители, избрани поотделно от флуоро, хромо, бромо, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси или перфлуоро (C_1-C_3) алкил.

10. Съединение съгласно претенция 2, в което Q е (C_6-C_{10}) арил, (C_2-C_9) хетероарилокси (C_6-C_{10}) арил или (C_6-C_{10}) арилокси (C_6-C_{10}) арил, като всеки арилов или хетероарилов остатък в групите (C_6-C_{10}) арил, (C_2-C_9) хетероарилокси (C_6-C_{10}) арил или (C_6-C_{10}) арилокси (C_6-C_{10}) арил може да бъде заместен по желание с един или повече заместители, избрани поотделно от флуоро, хромо, бромо, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси или перфлуоро (C_1-C_3) алкил.

11. Съединение съгласно претенция 3, в което Q е (C_6-C_{10}) арил, (C_2-C_9) хетероарилокси (C_6-C_{10}) арил или (C_6-C_{10}) арилокси (C_6-C_{10}) арил, като всеки арилов или хетероарилов остатък в групите (C_6-C_{10}) арил, (C_2-C_9) хетероарилокси (C_6-C_{10}) арил или (C_6-C_{10}) арилокси (C_6-C_{10}) арил може да бъде заместен по желание с един или повече заместители, избрани поотделно от флуоро, хромо, бромо, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси или перфлуоро (C_1-C_3) алкил.

12. Съединение съгласно претенция 5, в което Q е (C_6-C_{10}) арил, (C_2-C_9) хетероарилокси (C_6-C_{10}) арил или (C_6-C_{10}) арилокси (C_6-C_{10}) арил, като всеки арилов или хетероарилов остатък в групите (C_6-C_{10}) арил, (C_2-C_9) хетероарилокси (C_6-C_{10}) арил или (C_6-C_{10}) арилокси (C_6-C_{10}) арил може да бъде заместен по желание с един или повече заместители, избрани поотделно от флуоро, хромо, бромо, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси или перфлуоро (C_1-C_3) алкил.

13. Съединение съгласно претенция 7, в което Q е (C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)хетероарилокси(C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-C₁₀)арил, като всеки арилов или хетероарилов остатък в групите (C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)хетероарилокси(C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-C₁₀)арил може да бъде заместен по желание с един или повече заместители, избрани поотделно от флуоро, хромо, бромо, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси или перфлуоро(C₁-C₃)алкил.
14. Съединение съгласно претенция 8, в което Q е (C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)хетероарилокси(C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-C₁₀)арил, като всеки арилов или хетероарилов остатък в групите (C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)хетероарилокси(C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-C₁₀)арил може да бъде заместен по желание с един или повече заместители, избрани поотделно от флуоро, хромо, бромо, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси или перфлуоро(C₁-C₃)алкил.
15. Съединение съгласно претенция 1, в което Q е фенил, пиридилоксифенил или феноксифенил, евентуално заместен с един или повече заместители, избрани поотделно от флуоро, хромо, бромо, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси или перфлуоро(C₁-C₃)алкил.
16. Съединение съгласно претенция 2, в което Q е фенил, пиридилоксифенил или феноксифенил, евентуално заместен с един или повече заместители, избрани поотделно от флуоро, хромо, бромо, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси или перфлуоро(C₁-C₃)алкил.
17. Съединение съгласно претенция 3, в което Q е фенил, пиридилоксифенил или феноксифенил, евентуално заместен с един или повече заместители, избрани поотделно от флуоро,

хромо, бромо, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси или перфлуоро(C₁-C₃)алкил.

18. Съединение съгласно претенция 5, в което Q е фенил, пиридилоксифенил или феноксифенил, евентуално заместен с един или повече заместители, избрани поотделно от флуоро, хромо, бромо, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси или перфлуоро(C₁-C₃)алкил.

19. Съединение съгласно претенция 7, в което Q е фенил, пиридилоксифенил или феноксифенил, евентуално заместен с един или повече заместители, избрани поотделно от флуоро, хромо, бромо, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси или перфлуоро(C₁-C₃)алкил.

20. Съединение съгласно претенция 8, в което Q е фенил, пиридилоксифенил или феноксифенил, евентуално заместен с един или повече заместители, избрани поотделно от флуоро, хромо, бромо, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси или перфлуоро(C₁-C₃)алкил.

21. Съединение съгласно претенция 1, избрано от групата, състояща се от:

3-екзо-[4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонамино]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид;

3-екзо-[4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонилметил]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид;

3-(4-феноксибензенсулфонилметил)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид;

3-екзо-(4'-флуоробифенил-4-бензенсулфонилметил)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид и

3-екзо-[4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонилметил]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилна киселина хидроксиамид.

22. Фармацевтичен състав за лечение на състояние, избрано от групата, включваща артрит (включително остеоартрит и ревматоиден артрит), възпалително чревно заболяване, болест на Крон, емфизем, хронично обструктивно пулмонално заболяване, болест на Алцхаймер, токсичност при органава трансплантация, кахексия, алергични реакции, алергична контактна свръхчувствителност, рак, тъканна язва, рестеноза, периодонтално заболяване, вродена булозна епидермолиза, остеопороза, загуба на изкуствени ставни имплантанти, атеросклероза (включително атеросклеротична тромбоцитна руптура), аортна аневризма (включително абдоминална аортна аневризма и мозъчна аортна аневризма), конгестивна сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, удар, церебрална исхемия, травма на главата, увреждане на гръбначния мозък, невродегенеративни смущения (остри и хронични), автоимунни заболявания, болест на Хънтингтън, болест на Паркинсон, мигрена, депресия, периферна невропатия, болка, церебрална амилоидна ангиопатия, активация на познавателната способност, амиотрофична латерална склероза, мултиплена склероза, очен ангиогенез, корнеално увреждане, дегенерация на жълто петно, ненормално заздравяване на рана, изгаряния, диабет, начало на тумор, туморно развитие, туморна метастаза, корнеално цикатризиране, възпаление на склерата, СПИН, сепсис и септичен шок у бозайници, включително хора, характеризиращ се с това, че съдържа ефективно за такова лечение количество от съединение съгласно претенция 1 и фармацевтично приемлив носител.

23. Метод за лечение на състояние, избрано от групата, включваща артрит (включително остеоартрит и ревматоиден артрит), възпалително чревно заболяване, болест на Крон,

емфизем, хронично обструктивно пулмонално заболяване, болест на Алцхаймер, токсичност при органава трансплантация, кахексия, алергични реакции, алергична контактна свръхчувствителност, рак, тъканна язва, рестеноза, периодонтално заболяване, вродена булозна епидермолиза, остеопороза, загуба на изкуствени ставни имплантанти, атеросклероза (включително атеросклеротична тромбоцитна руптура), аортна аневризма (включително абдоминална аортна аневризма и мозъчна аортна аневризма), конгестивна сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, удар, церебрална исхемия, травма на главата, увреждане на гръбначния мозък, невродегенеративни смущения (остри и хронични), автоимунни заболявания, болест на Хънтингтън, болест на Паркинсон, мигрена, депресия, периферна невропатия, болка, церебрална амилоидна ангиопатия, активация на познавателната способност, амиотрофична латерална склероза, мултиплена склероза, очен ангиогенез, корнеално увреждане, дегенерация на жълто петно, ненормално заздравяване на рана, изгаряния, диабет, начало на тумор, туморно развитие, туморна метастаза, корнеално цикатризиране, възпаление на склерата, СПИН, сепсис и септичен шок у бозайници, включително хора, характеризиращ се с това, че към бозайника се прилага ефективно количество от съединение съгласно претенция 1 за лечение на такова състояние.

24. Фармацевтичен състав за лечение на състояние, което може да се лекува чрез инхибиране на матриксни металопропротеинази у бозайници, включително хора, характеризиращ се с това, че съдържа ефективно за такова лечение количество от съединение съгласно претенция 1 и фармацевтично приемлив носител.

25. Фармацевтичен състав за лечение на състояние, което може да се лекува чрез инхибиране на репролизин на бозайник у бозайници, включително хора, характеризиращ се с това, че съдържа ефективно за такова лечение количество от съединение съгласно претенция 1 и фармацевтично приемлив носител.

26. Метод за инхибиране на матриксни металопротеинази у бозайници, включително хора, характеризиращ се с това, че към бозайника се прилага ефективно количество от съединение съгласно претенция 1.

27. Метод за инхибиране на репролизин на бозайник у бозайници, включително хора, характеризиращ се с това, че към бозайника се прилага ефективно количество от съединение съгласно претенция 1.