



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **53 786** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 493/08, A 61K 31/35**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2000105719, 24.03.1999

(24) Дата начала действия патента: 17.02.2003

(30) Приоритет: 10.04.1998 US 60/081,309

(46) Дата публикации: 15.02.2003

(86) Заявка РСТ:
РСТ/IV99/00503, 19990324

(72) Изобретатель:

Робинсон Ральф Пелтон, US

(73) Патентовладелец:

ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ИНК., US

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИХ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ (ВАРИАНТЫ), СПОСОБ ИНГИБИРОВАНИЯ (ВАРИАНТЫ)

(57) Реферат:

Настоящее изобретение касается соединений формулы (I), где Z и Q определены в описании изобретения, фармацевтических композиций, которые содержат эти соединения, и их терапевтического использования.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 2, 15.02.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 5 3 7 8 6 C 2

U A 5 3 7 8 6 C 2



(19) **UA** (11) **53 786** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 493/08, A 61K 31/35**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

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

(21), (22) Application: 2000105719, 24.03.1999

(24) Effective date for property rights: 17.02.2003

(30) Priority: 10.04.1998 US 60/081,309

(46) Publication date: 15.02.2003

(86) PCT application:
PCT/IB99/00503, 19990324

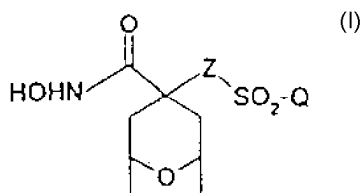
(72) Inventor:
Robinson Ralph Pelton, US

(73) Proprietor:
Pfizer Products Inc., US

(54) BICYCLIC HYDROXAMIC ACIDS DERIVATIVES, A PHARMACEUTICAL COMPOSITION (VARIANTS), A PROCESS OF INHIBITION (VARIANTS)

(57) Abstract:

A compound of formula (I), wherein Z and Q are as defined in the specification, to pharmaceutical compositions containing them and to their medicinal use.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 2, 15.02.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 5 3 7 8 6 C 2

U A 5 3 7 8 6 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **53 786** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 493/08, A 61K 31/35**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2000105719, 24.03.1999

(24) Дата набуття чинності: 17.02.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 10.04.1998 US 60/081,309

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.02.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
РСТ/ІВ99/00503, 19990324

(72) Винахідник(и):
Робінсон Ральф Пелтон , US

(73) Власник(и):
ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК., US

(54) ПОХІДНІ БІЦИКЛІЧНИХ ГІДРОКСАМОВИХ КИСЛОТ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ (ВАРІАНТИ), СПОСІБ ІНГІБУВАННЯ (ВАРІАНТИ)

(57) Реферат:
Даний винахід стосується сполук формули (I),
де Z і Q визначені в описі винаходу,

фармацевтичних композицій, що містять ці
сполуки, і їх терапевтичного використання.

U A 5 3 7 8 6 C 2

U A 5 3 7 8 6 C 2

Опис винаходу

Даний винахід відноситься до похідних біциклічних гідроксамових кислот, до фармацевтичних композицій і до способів лікування.

Сполуки даного винаходу представляють собою інгібітори цинк-металоендопептидази, а зокрема, ферментів, що належать до металопротеїнази матриксу (званим також MMP або матриксином) і репролізинові підродина (також відомий як адамізинове сімейство) метрицинів (Rawlings et al., *Methods in Enzymology*, 248, 183-228 (1995) і Stocker et al., *Protein Science*, 4, 823-840 (1995)). В цей час відомо, що підродина ферментів MMP включає сімнадцять членів (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-12, MMP-13, MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-18, MMP-19, MMP-20). Добре відомо, що MMP грають головну роль в регуляції метаболізму білків позаклітинного матриксу, а отже, вони грають важливу роль в нормальних фізіологічних процесах, таких як, репродукція, розвиток і диференціювання. Крім того, MMP експресуються при багатьох патологічних станах, при яких відбувається аномальна трансформація з'єднувальної тканини. Так, наприклад, було показано, що фермент MMP-13, що має сильну активність, що викликає деградацію колагену типу II (основного колагену, присутнього в хрящах), експресується у високих кількостях в хрящах у індивідуумів з остеоартритом (Mitchell et al., *J. Clin. Invest*, 97, 761 (1996)). Інші MMP (MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-12) також експресуються у високих кількостях в хрящах у індивідуумів з остеоартритом, і передбачається, що інгібування деяких або всіх вказаних MMP сповільнює або припиняє ризик втрату хрящів, звичайно, що відбувається при захворюваннях суглобів, таких як, остеоартрит або ревматоїдний артрит.

Репролізини ссавців відомі як ADAM (дизінтегрин і металопротеїназа) (Wolfberg et al., *J. Cell. Biol.*, 131, 275-278 (1995)) і містять, крім металопротеїназо-подібного домена, дизінтегриновий домен. До цього часу було ідентифіковано двадцять три різних ADAM.

AD AM-17, відомий також як фермент, що трансформує чинник некрозу пухлини-альфа (TACE), є найбільш добре відомим ферментом. ADAM-17 (TACE) відповідальний за розщеплення клітинно-асоційованого чинника некрозу пухлини-альфа (TNF-A, також відомого як кахектин). Відомо, що TNF-A бере участь в багатьох інфекційних процесах і аутоімунних захворюваннях (W.Friers, *FEBS Letters*, 285, 199 (1991)). Крім того, було показано, що TNF-A є головним медіатором запальної відповіді, що спостерігається при сепсисі або септичному шоці (Spooner, et al., *Clinical Immunology and Immunopathology*, 62 S11 (1992)). Існує дві форми TNF-A, мембранний білок типу II з відносною молекулярною масою 26000 (26кДа) і розчинна форма з молекулярною масою 17кДа, що утворюється з клітинно-асоційованого білка за допомогою протеолітичного розщеплення. Розчинна 17 кДа-форма TNF-A вивільняється кліткою і асоціюється з руйнівною дією TNF-A. Ця форма TNF-A також здатна діяти на дільницях, віддалених від місця її синтезу. Таким чином, інгібітори TACE попереджають утворення розчинного TNF-A і запобігають несприятливій дії цього розчинного чинника.

Вибрані сполуки даного винаходу є сильними інгібіторами агреканаз, ферменту, що грає важливу роль в деградації агрекану хряща. Очевидно, що агреканаз також представляє собою ADAM. Втрата агрекана позаклітинним матриксом хряща є важливим чинником в прогресуванні захворювань суглобів, таких як, остеоартрит і ревматоїдний артрит, і передбачається, що інгібування агреканаз сповільнює і припиняє втрату хряща при цих захворюваннях.

Було показано, що при патологічних станах експресуються і інші ADAM, включаючи ADAM TS-1 (Kuno et al., *J. Biol. Chem.*, 272, 556-562 (1997)) і ADAM 10, 12 і 15 (Wu et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 235, 437-442 (1997)). По мірі накопичення знань про експресію ферментів ADAM, про їх фізіологічні субстрати і про зв'язок цих ферментів з конкретними захворюваннями буде повністю ясна роль інгібування ферментів цього класу.

Захворюваннями, при яких інгібування MMP або ADAM буде мати терапевтичний ефект, є артрити (включаючи остеоартрит і ревматоїдний артрит), запальні захворювання кишечника, хвороба Крони, емфізема, гострий респіраторний дистрес-сіндром, астма, хронічна обструкція легенів, хвороба Альцгеймера, токсикоз при трансплантації органів, кахексія, алергічні реакції, алергічна контактна гіперчутливість, рак, покриття виразками тканин, рестеноз, періодонтит, булезний епідермоліз, остеопороз, руйнування імплантованого штучного суглоба, атеросклероз (включаючи руйнування атеросклеротичних бляшок), аневризму аорти (включаючи аневризму черевної аорти і аневризму аорти головного мозку), застійна серцева недостатність, інфаркт міокарда, шок, ішемія головного мозку, травми голови, пошкодження спинного мозку, неїродегенеративні розлади (гострі і хронічні), ауто-імунні порушення, хвороба Гентінгтона, хвороба Паркінсона, мігрень, депресія, периферична нейропатія, болі, церебральна амілоїдна ангіопатія, порушення пам'яті і пізнавальної здатності, бічний аміотрофічний склероз, неуважний склероз, ангіогенез ока, пошкодження рогівки ока, дегенерація плями сітчатки ока, аномальне загоєння ран, опіки, діабет, пухлинна інвазія, зростання пухлини, метастази пухлини, рубцювання рогівки, склерит, СНІД, сепсис, септичний шок і інші захворювання, що характеризується експресією металопротеїнази або ADAM.

Даний винахід також відноситься до способу використання сполук даного винаходу для лікування вищезгаданих захворювань у ссавців, зокрема, людини, і до фармацевтичних композицій, що використовуються для цієї мети.

Потрібно зазначити, що різні комбінації MMP і ADAM експресуються при різних патологічних станах. І такі інгібітори зі специфічною селективністю ADAM і/або MMP можуть виявитися переважними для лікування окремих захворювань. Так, наприклад, ревматоїдний артрит представляє собою запальне захворювання суглобів, що характеризується підвищеними рівнями TNF і втратою складаючих міжклітинного матрикса суглобів.

5 гетероарил (C_2-C_9) гетероарилу, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкілу, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкокси (C_6-C_{10}) арилу, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкокси (C_2-C_9) гетероарилу, (C_2-C_9) гетероарилокси (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_9) гетероарилокси (C_6-C_{10}) арилу, (Cг-3i) гетероарилокси (C_2-C_9) гетероарилу, (C_2-C_9) гетероарил (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_9) гетероарил (C_1-C_6) алкокси (C_6-C_{10}) арилу, (C_2-C_9) гетероарил (C_1-C_6) алкокси (C_2-C_9) гетероарилу, (C_6-C_{10}) арилокси (C_1-C_6) алкіл (C_6-C_{10}) арилу, (C_6-C_{10}) арилокси (C_1-C_6) алкіл (C_2-C_9) гетероарилу, (C_2-C_9) гетероарилокси (C_1-C_6) алкіл (C_6-C_{10}) арилу або (C_2-C_9) гетероарилокси (C_1-C_6) алкіл (C_2-C_9) гетероарилу, необов'язково заміщений на будь-якому кільцевому атомі вуглецю, здатному утворювати додатковий зв'язок, одним або більш заступниками на кільці, незалежно вибраними з фтору, хлору, бром, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси, перфтор (C_1-C_3) алкілу, перфтор (C_1-C_3) алкокси і (C_6-C_{10}) арилокси; або до його фармацевтичне прийнятних солей.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичне прийнятних кислотно-адитивних солей сполук формули I. Кислот, що використовуються для отримання фармацевтичне прийнятних кислотно-адитивних солей вищезазначених основних сполук даного винаходу, є кислоти, які утворюють нетоксичні кислотно-адитивні солі, тобто, солі, що містять фармакологічно прийнятні аніони, наприклад, такі солі, як гідрохлорид, гідробромід, гідроїодид, нітрат, сульфат, бісульфат, фосфат, кислотний фосфат, ацетат, лактат, цитрат, етський цитрат, тарtrat, бітарtrat, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат і памоат [тобто 1,1'-метиле-бис-(2-гідрокси-3-нафтоат)].

Даний винахід також відноситься до основно-адитивних солей формули I. Хімічні основи, які можуть бути використані в якості реагентів для отримання фармацевтичне прийнятних основних солей тих сполук формули I, які за своїй природою є кислотними, представляють собою основи, створюючі нетоксичні основні солі з вказаними сполуками. Такими нетоксичними основними солями є, але не обмежуються ними, солі, похідні вказаних фармакологічно прийнятних катіонів, таких як, катіони лужних металів (наприклад, калію і натрію) і катіони лужно-земельних металів (наприклад, кальцію і магнію), солі приєднання амоній або водорозчинного аміну, такі як, N-метилглюкамін (меглумін), триметиламоній або диетил амоній, і нижчі алканоламонієві солі, такі як, тріс-(гідроксиметил)метиламоній і інші основні солі фармацевтичне прийнятних органічних амінів.

Якщо це не обумовлене особливо, то термін "алкіл", що використовується в даному описі, позначає насичені одновалентні вуглецеві радикали, що мають прямі, розгалужені або циклічні фрагменти або їх комбінації.

Термін "алкокси", що використовується в даному описі, означає O-алкільні групи, де термін "алкіл" визначений вище.

Якщо це не обумовлене особливо, то термін "арил", що використовується в даному описі, означає органічний радикал, що походить від ароматичного вуглецю внаслідок видалення одного атома водню, такого як, феніл або нафтил.

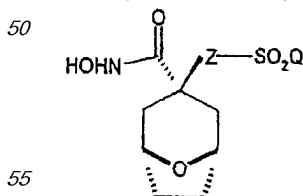
Якщо це не обумовлене особливо, то термін "гетероарил", що використовується в даному описі, означає органічний радикал, що походить від ароматичної гетероциклічної сполуки внаслідок видалення одного атома водню, такого як, пиридил, фурил, пирол, тієніл, ізотіазоліл, імідазоліл, бензімідазоліл, тетразоліл, пиазініл, пиримідил, хіноліл, ізохіноліл, бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, пиазоліл, індоліл, ізоіндоліл, пуриніл, карбазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, оксазоліл, бензтіазоліл або бензоксазоліл. Переважними гетероарилулами є пиридил, фурил, тієніл, ізотіазоліл, пиазініл, пиримідил, пиазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл або оксазоліл. Найбільш переважними є пиридил, фурил або тієніл.

Якщо це не обумовлене особливо, то термін "ацил", що використовується в даному описі, означає радикала загальної формули R-(C=O)-, де R представляє алкіл, алкокси, арил, арилулкіл або арилулкокси, а терміни "алкіл" або "арил" такі, як визначено вище.

Термін "ацилокси", що використовується в даному описі, означає O-ацильні групи, де термін "ацил" визначений вище.

Сполуку формули I можуть мати хиральні центри, а тому, вони можуть існувати в різних діастереомірних або енантіомірних формах. Даний винахід відноситься до вех оптичних ізомерів, таутомерів і стереоізомерв сполук формули I і їх сумішей.

Переважно, сполуки формули I присутні у вигляді екзоізомера формули:



Іншими переважними сполуками формули I є сполуки, де Q представляє (C_6-C_{10}) арил, (C_2-C_9) гетеро-арилокси (C_6-C_{10}) арил або (C_6-C_{10}) арилокси (C_6-C_{10}) арил, де кожний арильний або гетероарильний фрагмент вказаних (C_6-C_{10}) арильної, (C_2-C_9) гетероарилокси (C_6-C_{10}) арильної або (C_6-C_{10}) арилокси (C_6-C_{10}) арильної груп можливо, необов'язково заміщений одним або декількома заступниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, бром, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси або перфтор (C_1-C_3) алкілу.

Більш переважними сполуками формули I є сполуки, де Q представляє феніл, пириділоксифеніл (більш переважно, 4-пиридил) або феноксифеніл, необов'язково заміщені одним або декількома заступниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, бром, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси або перфтор(C_1-C_3)алкілу, більш переважними заступниками є заступники, вибрані з фтору, хлору, (C_1-C_6)алкокси або (C_1-C_6)алкілу, а найбільш переважним заступником є заступник, що знаходиться в 4-положенні.

Особливо переважними сполуками формули I є сполуки:

гідроксиамід 3-екзо-[4-(4-торфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід 3-екзо-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл-метил]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід 3-(4-феноксibenзолсульфонілметил)-8-оксабіцикло [3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід 3-екзо-[4'-фторбіфеніл-бензолсульфоніл-метил]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти і

гідроксиамід 3-екзо-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніл-метил]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти.

Іншими сполуками даного винаходу формули I є сполуки:

гідроксиамід 3-екзо-(4-феноксibenзолсульфоніламіно)-8-оксабіцикло [3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід 3-екзо-[4-(піридин-4-ілокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід 3-екзо-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніл-аміно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

3[[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніл]-(3-ендо-гідроксикарбамоїл-8-оксабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)аміно]пропіонова кислота;

етилловий ефір

3-[[4-(4-хлорфенокси)][бензолсульфоніл]-(3-ендо-гідроксикарбамоїл-8-оксабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)аміно]пропіонової кислоти;

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(3-ендо-гідроксикарбамоїл-8-оксабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)аміно]-пропіонова кислота;

етилловий ефір

3-[[4-(4-фторфенокси)][бензолсульфоніл]-(3-ендо-гідроксикарбамоїл-8-оксабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)аміно]пропіонової кислоти;

гідроксиамід

3-екзо-[[4-(4-фторфенокси)][бензолсульфоніл]-метиламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід 3-ендо-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл-аміно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід 3-екзо-[[4-(4-фторфенокси)][бензолсульфоніл]-піридин-3-ілметиламіно]-8-оксабіцикло [3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід 3-екзо-[4-(4-фторбензілокси)бензолсульфоніл-аміно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід 3-екзо-(4-бензілоксибензолсульфоніламіно)-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід 3-екзо-(4-бензілоксибензолсульфонілметил)-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід

3-екзо-{метил-[4-(піридин-4-ілокси)бензол-сульфоніл]аміно}-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід 3-екзо-(4-метоксибензолсульфоніламіно)-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід 3-екзо-(4-метоксибензолсульфонілметил)-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід 3-екзо-(5-піридин-2-ілтїофен-2-сульфоніл-аміно)-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід 3-екзо-(4-феноксibenзолсульфоніламіно)-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід 3-екзо-[4-(піридин-4-ілокси)бензолсульфоніл-метил]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід 3-екзо-[4-(піридин-4-ілокси)бензолсульфоніл-аміно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід 3-екзо-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніл-метил]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід 3-екзо-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніл-аміно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(3-ендо-гідроксикарбамоїл-8-оксабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)аміно]пропіонова кислота;

3-[[3-ендо-гідроксикарбамоїл-8-оксабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]-(4-феноксibenзолсульфоніл)аміно]пропіонова кислота;

гідроксиамід 3-екзо-[[4-(4-фторфенокси)][бензолсульфоніл]-піридин-(3-ілметиламіно)-8-оксабіцикло [3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід

3-екзо-[[4-феноксibenзолсульфоніл]піридин-3-ілметиламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід

3-екзо-{метил-[4-(піридин-4-ілокси)бензол-сульфоніл]аміно}-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід 3-екзо-(5-ізоксазол-3-ілтїофен-2-сульфоніл-аміно)-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід 3-екзо-(5-фенілтіофен-2-сульфоніламіно)-8-оксабіцикло-[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції для лікування стану, вибраного з групи, що включає артрити (включаючи остеоартрит і ревматоїдний артрит), запальні захворювання кишечника, хворобу Крона, емфізему, хронічну обструкцію легенів, хворобу Альцгеймера, токсикоз при трансплантації органів, хахексію, алергічні реакції, алергічну контактна гіперчутливість, рак (такий як, ракові тверді пухлини,

включаючи рак товстої кишки, рак молочної залози, рак легенів і рак передміхурової залози, і злякисні захворювання гемопоетичної системи, включаючи, лейкози і лімфоми), покриття виразками тканин, рестеноз, періодонтит, булезний епідермоліз, остеопороз, руйнування імплантованого штучного суглоба, атеросклероз (включаючи руйнування атеросклеротичних бляшок), аневризму аорти (включаючи аневризму черевної аорти і аневризму аорти головного мозку), застійну серцеву недостатність, інфаркт міокарда, шок, ішемію головного мозку, травму голови, пошкодження спинного мозку, нейродегенеративні розлади (гострі і хронічні), аутоімунні порушення, хвороба Гентінгтона, хвороба Паркінсона, мігрень, депресію, периферичну нейропатію, болі, церебральна амилоїдну ангіопатію, порушення пам'яті або пізнавальної здатності, бічний аміотрофічний склероз, неухвальный склероз, ангіогенез ока, пошкодження рогівки ока, дегенерацію плями сітчатки ока, аномальне загоєння ран, опіки, діабет, пухлинну інвазію, зростання пухлини, метастази пухлини, рубцювання рогівки, склерит, СНІД, сепсис, септичний шок і інші захворювання, що характеризуються металопротеїназною активністю і інші захворювання, що характеризуються репролізиною активністю в організмі ссавців, включаючи людину, що містить сполуки формули I або її фармацевтичне прийнятну сіль в кількості, ефективній для такого лікування і фармацевтичне прийнятний носій.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції для інгібування (а) металопротеїназ матриксу або інших металопротеїназ, що беруть участь в деградації матрикса, або (б) репролізину ссавця (такого як, агреканаза або ADAM TS-1, 10, 12, 15 і 17, а більш переважно, ADAM-17) в організмі ссавця, включаючи людину, що містить ефективну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід також відноситься до способу лікування стану, вибраного з групи, що включає артрити (включаючи остеоартрит і ревматоїдний артрит), запальні захворювання кишечника, хворобу Крону, емфізему, хронічну обструкцію легенів, хворобу Альцгеймера, токсикоз при трансплантації органів, кахексію, алергічні реакції, алергічну контактну гіперчутливість, рак, покриття виразками тканин, рестеноз, періодонтит, булезний епідермоліз, остеопороз, руйнування імплантованого штучного суглоба, атеросклероз (включаючи руйнування атеросклеротичних бляшок), аневризму аорти (включаючи аневризму черевної аорти і аневризму аорти головного мозку), застійну серцеву недостатність, інфаркт міокарда, шок, ішемію головного мозку, травму голови, пошкодження спинного мозку, нейродегенеративні розлади (гострі і хронічні), аутоімунні порушення, хворобу Гентінгтона, хворобу Паркінсона, мігрень, депресію, периферичну нейропатію, болі, церебральну амилоїдну ангіопатію, порушення пам'яті або пізнавальної здатності, бічний аміотрофічний склероз, неухвальный склероз, ангіогенез ока, пошкодження рогівки ока, дегенерацію плями сітчатки ока, аномальне загоєння ран, опіки, діабет, пухлинну інвазію, зростання пухлини, метастази пухлини, рубцювання рогівки, склерит, СНІД, сепсис, септичний шок і інші захворювання, що характеризуються металопротеїназною активністю, і інші захворювання, що характеризуються репролізиною активністю в організмі ссавців, включаючи людину, що включає введення вказаному ссавцеві сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в кількості ефективній для лікування вказаних станів.

Даний винахід також відноситься до способу інгібування (а) металопротеїназ матриксу або інших металопротеїназ, що беруть участь в деградації матрикси, або (б) репролізину ссавця (такої як, агреканаза або ADAM TS-1, 10, 12, 15 і 17, а більш переважно, ADAM-17) в організмі ссавця, включаючи людину, що включає введення вказаному ссавцеві ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять проліки сполуки формули I. Даний винахід також охоплює способи лікування або попередження розладів, які можна лікувати або запобігти шляхом інгібування металопротеїназ матриксу або інгібування репролізину ссавця, що включають введення проліків сполук формули I. Сполуку формули I, що мають вільні аміно-, амід-, гідрокси- або карбоксильні групи, можуть бути перетворені в проліки. Такими проліками є сполуки, в яких амінокислотний залишок або поліпептидний ланцюг з двох або більш (наприклад, з двох, трьох або чотирьох) амінокислотних залишків ковалентно пов'язані за допомогою пептидних зв'язків з вільними аміно-, гідрокси- або карбоксигрупами сполуки формули I. Таким амінокислотними залишками є 20 природних амінокислот, які, звичайно позначаються трьохлітерним кодом, а також 4-гідроксипролін, гідроксилізин, демозин, ізодемозин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гамма-ами-номасляна кислота, цитрулін, гомоцистеїн, гомосерин, орнітин і метіонінсульфон. Проліками також є сполуки, де карбонати, карбамати, аміди і складний алкільовий ефір ковалентно пов'язані з вищезгаданими заступниками формули I через карбонільний вуглець бічного ланцюгу даних проліків.

Для кожного фахівця очевидно, що сполуки даного винаходу можуть бути використані для лікування ряду різних захворювань. Для кожного фахівця очевидно, що при використанні сполук даного винаходу для лікування конкретного захворювання, ці сполуки можуть бути об'єднані з різними терапевтичними засобами, що вже є, що використовуються для лікування цього захворювання.

Для лікування ревматоїдного артриту, сполуки даного винаходу можуть бути об'єднані з такими агентами, як інгібітори TNF-A, такими як, моноклональні антитіла проти TNF і імуноглобулінові молекули проти рецепторів TNF (такі як, Enbrel®), метотрексат в малих дозах, лефунімід, гідроксихлорохин, d-пеніциламін, ауранофін або сполуки золота, що вводиться парентерально або перорально.

Сполуки даного винаходу можуть бути також використані в комбінації з існуючими терапевтичними агентами для лікування остеоартриту. Підходящими агентами, які можуть бути використані в комбінації, є стандартні нестероїдні протизапальні засоби (звані далі НСПВС), такі як, піроксикам, дихлофенак, протоніві кислоти, такі як, напроксен, флупіпрофен, фенпрофен, кетопрофен і ібупрофен; фенамати, такі як, мекфенамінова кислота, індометацин, суліндак, апазон; піразолони, такі як, фенілбутазон; саліцилат, такі як, аспірин; інгібітори COX-2, такі як, целекоксиб і рофекоксиб; анальгетики і засоби для інтраартикулярної терапії, такі як,

кортикостероїди; і гіалуронової кислоти, такі як, гіалган і синвіск.

Сполуки даного винаходу можуть бути також використані в комбінації з протираковими агентами, такими як, ендостатин і ангіостатин, або з цитотоксичними агентами, такими як, адриаміцин, дауноміцин, цисплатинум, етопозид, таксол, таксотер і алкалоїди, такі як, вінкристин, і з антиметаболітами, такими як, метотрексат.

Сполуки даного винаходу можуть бути також використані в комбінації з серцево-судинними засобами, такими як, блокатори кальцієвих каналів, агенти, що знижують рівень ліпідів в кровотоці, такі як, статини, фібрати, бета-блокатори, інгібітори Асе, антагоністи рецепторів ангіотензину-2 і інгібітори агрегації тромбоцитів.

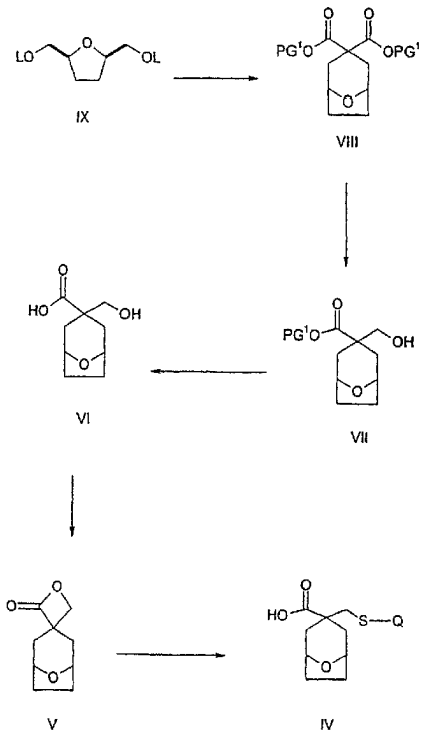
Сполуки даного винаходу можуть бути також використані в комбінації з агентами, що впливають на ЦНС, такими як, антидепресанти (такі як, сертралін), лікарські засоби проти хвороби Паркінсона (такі як, депреніл, L- допа, реквіп, миратекс, інгібітори MAOB, такі як, селегін і разагилін, інгібітори сoтP, такі як, тасмар, інгібітори A2, інгібітори повторного поглинання допаміну, антагоністи NMDA, агоністи нікотину, агоністи допаміну, і інгібітори окис азотасинтази нервової системи) і лікарські засоби проти хвороби Альцгеймера, такі як, арицепт, такрин, інгібітори COX-2, пропентофілін або метрифонат.

Сполуки даного винаходу можуть бути також використані в комбінації з агентами проти остеопорозу, такими як, дролоксифен або фозомакс, і з імунодепресантами, такими як, FK-506 і рапаміцин.

Докладний опис винаходу

На нижченаведених реакційних схемах проілюстровано отримання сполук даного винаходу. Якщо це не обумовлене особливо, то n, R¹, R², Q і Z на цих реакційних схемах і в їх описі мають значення, визначені вище.

СХЕМА 1



U A

5 3 7 8 6

С 2

5 3 7 8 6

С 2

5 3 7 8 6

С 2

5 3 7 8 6

С 2

5 3 7 8 6

С 2

5 3 7 8 6

С 2

5 3 7 8 6

С 2

U A

5 3 7 8 6

С 2

5 3 7 8 6

С 2

5 3 7 8 6

С 2

5 3 7 8 6

С 2

5 3 7 8 6

С 2

5 3 7 8 6

С 2

5 3 7 8 6

С 2

5 3 7 8 6

С 2

5 3 7 8 6

С 2

5 3 7 8 6

С 2

5 3 7 8 6

С 2

5 3 7 8 6

С 2

5 3 7 8 6

С 2

СХЕМА 1 (продолжения)

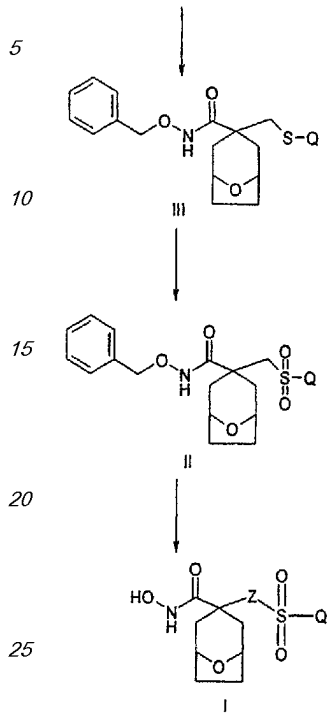
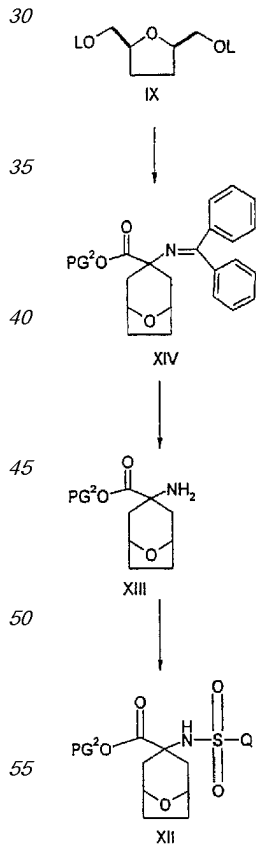


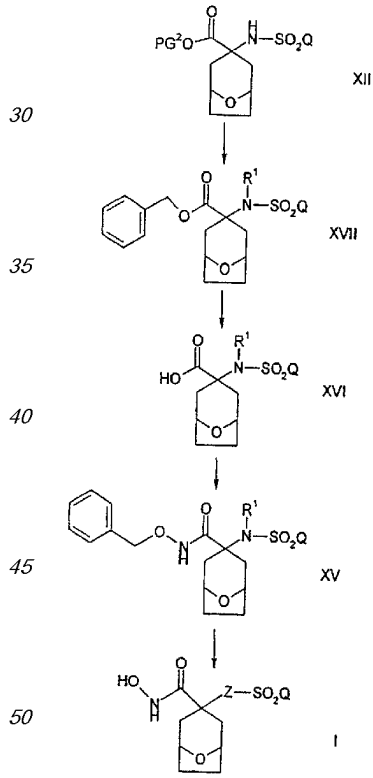
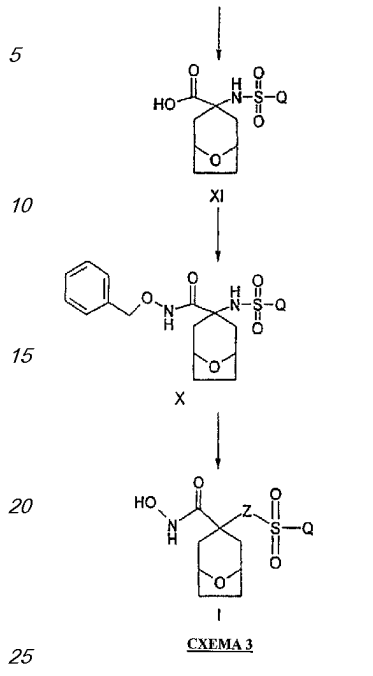
СХЕМА 2



U A 5 3 7 8 6 C 2

U A 5 3 7 8 6 C 2

СХЕМА 2 (продовження)

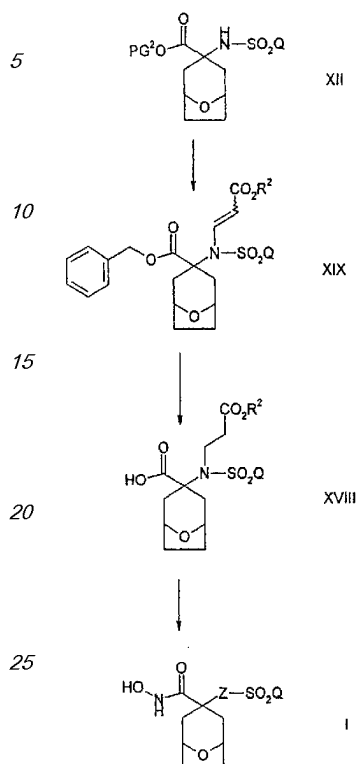


U A 5 3 7 8 6 C 2

U A 5 3 7 8 6 C 2

55
60
65

СХЕМА 4



На Схемі 1 проілюстровано отримання сполук формули 1, де Z представляє CH_3 . Згідно з Схемою I, сполуки формули I отримують із сполуки формули II шляхом гідрогенолізу в атмосфері водню в присутності каталізатора в розчиннику, інертному по відношенню до реакції. Підходящими каталізатошми є 5% паладій на сульфаті барію або 5% паладій на вуглеці, а переважно, 5% паладій на сульфаті барію. Придатними розчинниками є спирт, такий як, етанол, метанол або ізопропанол, а переважно, метанол. Вищезгадана реакція може бути здійснена під тиском від приблизно 1 до приблизно 5 атмосфер, а переважно, приблизно 3 атмосфери. Відповідні температури для вищезгаданої реакції складають від приблизно 20 °C (кімнатна температура) до приблизно 60°C, а переважно, в межах від приблизно 20°C до приблизно 25°C (тобто, кімнатна температура). Час завершення реакції складає приблизно від 0,5 години до 5 годин, а переважний, приблизно 3 години.

Сполуку формули II можуть бути отримані із сполук формули III за допомогою реакції з окислювачем в розчиннику, інертному по відношенню до реакції. Підходящими окислювачами є мета-хлорпербензойна кислота, перекис водню або перборат натрію, а переважно, мета-хлорпербензойна кислота. Підходящими розчинниками є галогеновані розчинники, такі як, метиленхлорид або хлороформ, а переважно, метиленхлорид. Відповідні температури для вищезгаданої реакції складають від приблизно 0°C до приблизно 60°C, а переважно, в межах від приблизно 20°C до приблизно 25°C (тобто кімнатна температура). Час завершення реакції складає приблизно від 0,5 години до 24 годин, а переважний, приблизно 16 годин.

Сполуку формули III отримують із сполуки формули IV за допомогою реакції з гідрохлоридом O-бензилгідроксиаміну, активучим агентом, і основою в розчиннику, інертному по відношенню до реакції. Підходящими активучими агентами є гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфонію або гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбо-диіміду, а переважно, гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфонію. Підходящими основами є третинні аміни, такі як, триетиламін, діізопропілетиламіні або 4-N,N-диметиламінопіридин, а переважно, діізо-пропілетиламін. Температура вищезгаданої реакції складає в межах від приблизно 0°C до приблизно 60°C, а переважно, приблизно 50°C. Підходящими розчинниками є N,N-диметил-формамід, галогеновані розчинники, такі як, метиленхлорид або хлороформ, або простий ефір, такий як, ТГФ або диетиловий ефір; переважним розчинником є N,N-диметилформамід. Час завершення реакції складає від приблизно 4 годин до приблизно 48 годин, а переважний, приблизно 16 годин.

Сполуку формули IV можуть бути отримані із сполук формули V за допомогою реакції із сполуками формули QSH, де Q визначений вище, в присутності сильної основи в апротонному полярному розчиннику. Підходящими основами є гідрид натрію, діізопропіламіди літію, т-бутоксид калію, амід натрію або гідрид калію, а переважно, гідрид натрію. Підходящими розчинниками є простий ефір (такі як, ТГФ, диетиловий ефір або 1,2-диметоксиетан) або N,N-диметилформамід, а переважним розчинником є ТГФ. Вищезгадана реакція протікає при температурі від приблизно -78°C до приблизно 0°C, а переважно, при температурі приблизно 22°C (тобто при кімнатній температурі) протягом періоду часу від 30 хвилин до приблизно 24 годин, а переважно, приблизно 2 години.

Сполуку формули V отримують із сполук формули VI за допомогою реакції дегідратації в присутності

5 третинної амінової основи, а переважно, триетиламіну, необов'язково в присутності 4-диметиламінопіридину, і дегідратуруючого агента в інертному розчиннику. Підходящими дегідратуючими агентами є трифторметансульфоновий ангідрид, метансульфоновий ангідрид, метансульфонілхлорид, п-толуолсульфонілхлорид або бензолсульфонілхлорид, а переважно, бензолсульфонілхлорид. Підходящими розчинниками є диетиловий ефір або дихлорметан. Реакцію здійснюють при температурі від приблизно -80°C до приблизно 0°C, а переважно, приблизно при 0°C. Час проведення реакції складає приблизно від 10 хвилин до 4 годин, а переважно, приблизно 1 година.

10 Сполуку формули VI отримують із сполуки формули VII, де PG¹ представляє метил або етил, за допомогою реакції омилення з основою, такою як, гідроксид літію в суміші розчинників. Підходящими сумішами розчинників є вода і метанол або вода, метанол і ТГФ. Реакцію здійснюють при температурі від приблизно 60°C до приблизно 120°C, а переважно, при температурі, близькій до температури кипіння із зворотним холодильником, суміші розчинників, що використовується. Час проведення реакції складає приблизно від 30 хвилин до 24 годин, а переважний, приблизно 16 годин.

15 Екзо-гідроксиметиловий ізомер сполуки формули VII отримують із сполуки формули VIII. Звичайно, розчин сполуки формули VIII розчиняють в інертному ароматичному розчиннику, а переважно, в бензолі або толуолі, і охолоджують при температурі від приблизно -40°C до -20°C, а переважно, приблизно -40°C. До холодного розчину додають підходящий просторово утруднений відновник, а переважно, гідрид діізобутилалюмінію, в інертному ароматичному розчиннику, підтримуючи при цьому температуру нижче за -25°C. Після завершення
20 додавання, реакцію підтримують при температурі нижче за 0°C, приблизно, протягом 3 годин. При температурі приблизно -15°C додають протонний розчинник, переважно, етанол. При перемішуванні при температурі приблизно -15°C протягом приблизно 1 години, додають боргідрид натрію, і реакційну суміш залишають, при перемішуванні, на 2-24 години, а переважно, приблизно на 16 годин, для нагрівання приблизно до кімнатної температури.

25 Ендо-гідроксиметиловий ізомер сполуки формули VII може бути отриманий з екзо-гідроксиметилової сполуки формули VI за допомогою проведення ряду стадій, які можуть змінити стереохімію у атома вуглецю, несучого гідроксиметилову і карбоксигрупи. Конкретно, екзогідроксиметиловий ізомер формули VI спочатку перетворюють у відповідний бензиловий складний ефір. Внаслідок подальшого проведення реакції окислення Джонса, тобто, реакції окислення спирту з утворенням карбонової кислоти і її алкілового складного ефіру (метилового або етилового), отримують проміжний змішаний бензилалкіловий складний ефір (тобто, екзо-ефір є метиловим або етиловим, а ендо-ефір є бензиловим). Потім, складний бензиловий ефір видаляють шляхом гідрогенлізу і отриману карбонову кислоту відновлюють до спирту за допомогою реакції з дибораном, внаслідок чого отримують ендо-гідроксиметиловий ізомер сполуки формули VII.

35 Сполука формули VIII, де PG¹ представляє етил або метил, отримують із сполук формули IX, де L представляє метансульфоніл, бензолсульфоніл або тозил, за допомогою реакції з диметил- або диетилмалонатом в присутності сильної основи, такого як, гідрид натрію, в полярному розчиннику, такому як, N,N-диметилформамід, протягом періоду часу приблизно від 4 годин до приблизно 24 годин, а переважно, приблизно 16 годин. Температура вищезгаданої реакції складає від приблизно 70°C до приблизно 150°C, а переважна, приблизно 140°C.

40 Сполуку формули IX є відомими сполуками, або вони можуть бути отримані методами, добре відомими кожному фахівцеві.

45 Сполуку формули QSH можуть бути отримані за допомогою реакції алкіл- або арилгалогеніду з сульфгідридом натрію, як описано в роботі Jerry March, Advanced Organic Chemistry, 360 і 589 (3-е вид., 1985). Альтернативно, сполуки формули QSH можуть бути також отримані за допомогою реакції арилдіазонієвої солі з сульфгідридом натрію, як описано в роботі March там же, 601. Альтернативно, сполуки формули QSH можуть бути також отримані за допомогою реакції реагенту Грін'єра з сіркою, як описано в роботі March там же, 550. Альтернативно, сполуки формули QSH можуть бути також отримані за допомогою реакції відовлення сульфонілхлориду, сульфонової кислоти або дисульфіда, як описано в роботі March там же, 1107 і 1110.

50 На схемі 2 показане отримання сполук формули I, де Z представляє >NR¹, а R¹ представляє водень. Згідно з схемою 2, сполуки формули I можуть бути отримані із сполук формули X за допомогою гідрогенлізу в атмосфері водню в присутності каталізатора в розчиннику, інертному по відношенню до реакції. Підходящими каталізаторами є 5% паладій на сульфаті барію або 5% паладій на вуглеці, а переважно, 5% паладій на сульфаті барію. Підходящими розчинниками є спирт, такий як, етанол, метанол або ізопропанол, а переважно, метанол. Вищезгадана реакція може бути здійснена під тиском від приблизно 1 до приблизно 5 атмосфер, а переважно, приблизно 3 атмосфери. Відповідні температури вищезгаданої реакції складають від приблизно 20°C (кімнатна температура) до приблизно 60°C, а переважно, в межах від приблизно 20°C до приблизно 25°C (тобто, кімнатна температура). Час проходження реакції складає приблизно від 0,5 години до 5 годин., а переважно, приблизно 3 години.

60 Сполуку формули X отримують із сполуки формули XI за допомогою реакції з гідрохлоридом O-бензилгідроксиламіна в присутності каталізатора і основи в розчиннику, інертному по відношенню до реакції. Підходящими каталізаторами є гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)тріс(диметиламіно)фосфонію або гідрохлорид 1-(3-(диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміда, а переважно, гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)тріс(диметиламіно)фосфонію. Підходящими основами є третинні аміни, такі як, триетиламін, діізопропілетоіамін або 4-N,N-диметиламінопіридин, а переважно, діізопропілетиламін. Температура вищезгаданої реакції складає в межах від приблизно 0°C до приблизно 60°C, а переважна,

приблизно 50°C. Підходящими розчинниками є N,N-диметилформамід або галогеновані розчинники, такі як, метиленхлорид або хлороформ; при цьому, переважним розчинником є N,N-диметилформамід. Час проходження реакції складає приблизно від 4 годин до 48 годин, а переважно, приблизно 16 годин.

5 Сполуку формули XI отримують із сполук формули XII, де PG² представляє метил або етил, за допомогою реакції омилення з основою, такою як, гідроксид натрію, в суміші розчинників, такий як, вода і етанол. Реакцію здійснюють при температурі від приблизно 60°C до приблизно 100°C, а переважно, приблизно при температурі перегонки суміші розчинників, що використовується. Час проходження реакції складає приблизно від 1 дня до 10 днів, а переважно, приблизно 6 днів.

10 Сполуку формули XII, де PG² представляє метил або етил, отримують із сполук формули XIII, де PG² представляє метил або етил, за допомогою реакції із сполукою формули QSO₂Cl в присутності основи, такої як, триетиламін, і полярного розчинника. Підходящими розчинниками є N,N-диметилформамід, тетрагідрофуран, 1,2-диметоксиетан, диоксан, вода або ацетонітрил, а переважно, N,N-диметилформамід. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом приблизно від 1 години до 24 годин, а переважно, протягом приблизно 16 годин.

15 Сполуку формули XIII, де PG² представляє метил або етил, отримують із сполуки формули XIV, де PG² представляє метил або етил, за допомогою реакції гідролізу в присутності водної мінеральної кислоти і розчинника, такого як, диетиловий ефір. Підходящими мінеральними кислотами є соляна і сірчана кислота, а переважно, соляна кислота. Реакцію здійснюють при температурі від приблизно 0°C до 50°C; а переважно при температурі від приблизно 20°C до приблизно 25°C (тобто, при кімнатній температурі). Час проходження реакції складає приблизно від 2 годин до 48 годин, а приблизний, приблизно 16 годин.

20 Сполуку формули XIV, де PG² представляє метил, етил або бензил, отримують із сполук формули IX, де L представляє метансульфоніл, бензолсульфоніл або тозил, за допомогою реакції з метиловим, етиловим або бензиловим складним ефіром N-дифенілметиленгліцину, в присутності сильної основи, такої як, гідрид натрію, в полярному розчиннику, такому як, N,N-диметилформамід, протягом від приблизно 4 годин до приблизно 24 годин, а переважно, протягом приблизно 16 годин. Температура вищезгаданої реакції складає від приблизно 70°C до приблизно 140°C, а переважно, приблизно 100°C. Сполуку формули XIV, де PG² представляє метил, етил або бензил, отримують у вигляді сумішей діастереомерів, які можуть бути розділені хроматографічними методами.

30 Сполука формули QSO₂Cl і формули IX є відомими або комерційно доступними сполуками, або вони можуть бути отримані методами, добре відомими фахівцям.

На схемі 3 показане отримання сполук формули I, де Z представляє NR¹, а R¹ представляє (C₁-C₆) алкіл, (C₆-C₁₀) арил (C₁-C₆) алкіл, (C₂-C₉) гетероарил (C₁-C₆) алкіл або групу формули -(CH₂)_nCO₂R², де n дорівнює 1, 3, 4, 5 або 6, а R² представляє (C₁-C₆) алкіл.)

35 Згідно із схемою 3, сполуки формули I, де Z представляє NR¹, а R¹ представляє (C₁-C₆) алкіл, (C₆-C₁₀) арил (C₁-C₆) алкіл, (C₂-C₉) гетероарил (C₁-C₆) алкіл або групу формули -(CH₂)_nCO₂R², де n дорівнює 1, 3, 4, 5 або 6, а R² представляє (C₁-C₆) алкіл, отримують із сполук формули XV шляхом гідрогенолізу в атмосфері водню в присутності каталізатора в розчиннику, інертному по відношенню до реакції. Підходящими каталізаторами є 5% паладій на сульфаті барію або 5% паладій на вуглеці, а переважно, 5% паладій на сульфаті барію. Підходящими розчинниками є спирт, такий як, етанол, метанол або ізопропанол, а переважно, метанол. Вищезгадана реакція може бути здійснена під тиском від приблизно 1 до приблизно 5 атмосфер, а переважна, приблизно 3 атмосфери. Відповідні температури для вищезгаданої реакції складають від приблизно 20 °C (кімнатна температура) до приблизно 60°C, а переважно, від приблизно 20°C до приблизно 25°C (тобто, кімнатна температура). Час проведення реакції складає приблизно від 0,5 години до 5 годин, а переважно, приблизно 3 години.

40 Сполуку формули XV отримують із сполуки формули XVI за допомогою реакції з гідрохлоридом O-бензилгідроксиламіну в присутності каталізатора і основи в розчиннику, інертному по відношенню до реакції. Підходящими каталізаторами є гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфонію або гідрохлорид 1-(3-(диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід), а переважно, гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфонію. Підходящими основами є третинні аміни, такі як, триетиламін, діізопропілетиламін або 4-N,N-диметиламінопіридин, а переважно, діізо-пропілетиламін. Температура вищезгаданої реакції складає в межах від приблизно 0°C до приблизно 60°C, а переважна, приблизно 50°C. Підходящими розчинниками є M,N-диметилформамід або галогеновані розчинники, такі як, метиленхлорид або хлороформ; а переважним розчинником є N,N-диметилформамід. Час проходження реакції складає від приблизно 4 годин до приблизно 48 годин, а переважний, приблизно 16 годин.

55 Сполуку формули XVI отримують із сполуки формули XVII шляхом видалення бензильної захисної групи. Зокрема, бензильну захисну групу видаляють шляхом гідрогенолізу в присутності паладію або паладію на вуглеці в розчиннику, такому як, метанол або етанол, протягом приблизно від 30 хвилин до 48 годин, а переважно, протягом приблизно 16 годин, при температурі від приблизно 20°C до приблизно 25°C (тобто, при кімнатній температурі).

60 Сполуку формули XVII отримують із сполуки формули XII, де PG² представляє бензил, за допомогою реакції з реакційноздібним похідним спирту формули R¹OH, таким як, метансульфонатне, тозилатное, хлор-, бром- або йод-похідне, а переважно, йод-похідне, в присутності основи, такої як, карбонат калію або гідрид натрію, а

переважно, гідрид натрію, і полярного розчинника, такого, як N,N-диметилформамід. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом від приблизно 60 хвилин до приблизно 48 годин, а переважно, протягом приблизно 16 годин.

5 Сполуку формули XII, де PG^2 представляє бензил, отримують методами, представленими на Схемі 2.

На схемі 4 показано отримання сполук формули I, де Z представляє $>NR^1$, R^1 представляє групу формули $-(CH_2)_2CO_2R_2$ (тобто $n=2$), а R^2 представляє (C_1-C_6) алкіл.

10 Згідно із схемою 4, сполуки вказаної формули I отримують із сполук формули XVIII, де R^2 представляє (C_1-C_6) алкіл, за допомогою реакції з оксалілхлоридом або тіонілхлоридом, а переважно, з оксалілхлоридом, і в присутності каталізатора, переважно, приблизно 2% N,N-диметилформаміду, в інертному розчиннику, такому як, метиленхлорид, з утворенням *in situ* хлорангідриду, який потім піддають реакції з O-триметилсилілгідроксиламіном в присутності основи, такої як, піридин, 4-M,N-диметиламінопіридин або триетиламін, а переважно, піридин. Цю реакцію проводять при температурі приблизно 22 °C (тобто, кімнатній температурі) протягом приблизно від 1 до приблизно 12 годин, а переважно, приблизно 1 година.

15 Сполуку формули XVIII, де R^2 представляє (C_1-C_6) алкіл, можуть бути отримані із сполук формули XIX, де R^2 представляє (C_1-C_6) алкіл, за допомогою реакції відновлення в полярному розчиннику. Підходящими відновниками є водень над паладієм і водень над паладієм на вуглеці, а переважно водень над паладієм на вуглеці. Підходящими розчинниками є метанол, етанол і ізопропанол, а переважно, етанол. Вищезгадану реакцію здійснюють при температурі приблизно 22 °C (тобто, при кімнатній температурі) протягом 1-7 днів, а, переважно, приблизно 2 дні.

20 Сполуку формули XIX, де R^2 представляє (C_1-C_6) алкіл, можуть бути отримані із сполук формули XII, де PG^2 представляє бензил, за допомогою реакції Міхаєля, тобто, реакції приєднання пропіолатного складного ефіру і основи в полярному розчиннику. Підходящими пропіолатами є сполуки формули $H-C=C-CO_2R^2$, де R^2 представляє (C_1-C_6) алкіл. Підходящими основами є фторид тетрабутиламонію, карбонат калію і карбонат цезію, а переважно, фторид тетрабутиламонію. Підходящими розчинниками є тетрагідрофуран, ацетонітрил, трет-бутанол і N,N-диметилформамід, а переважно, тетрагідрофуран. Вищевказану реакцію проводять при температурі приблизно від -10 °C до приблизно 60 °C, а переважно, приблизно від 0 °C до 22 °C (тобто, при кімнатній температурі). Сполуку формули XIX отримують у вигляді сумішей геометричних ізомерів, утворених по олефіновому подвійному зв'язку; при цьому розділення ізомерів проводити необов'язково.

30 Сполуку формули XII, де PG^2 представляє бензил, можуть бути отримані методами, представленими на Схемі 2.

35 Сполуки вказаної формули I, де Z представляє $>NR^1$, R^1 представляє групу формули $-(CH_2)_nCO_2R^2$, n дорівнює 1-6, а R^2 представляє водень, отримують із сполук формули I, де Z представляє $>NR^1$, R^1 представляє групу формули $-(CH_2)_nCO_2R^2$, n дорівнює 1-6, а R^2 представляє (C_1-C_6) алкіл, за допомогою реакції омилення з використанням основи, такої як, гідроксид натрію в протонному розчиннику, такому як, етанол, метанол або вода, або в суміші розчинників, такої як, вода і етанол, вода і толуол або вода і ТГФ. Переважною системою розчинників є вода і етанол. Цю реакцію проводять протягом періоду часу від 30 хвилин до 24 годин, а переважно, приблизно 2 години.

40 Сполуки формули I, які за своїй природою є основними, здатні утворювати широкий ряд різних солей з різними неорганічними і органічними кислотами. Хоч такі солі повинні бути фармацевтично прийнятними для введення тваринам, однак, на практиці, часто виявляється бажаним спочатку виділити сполуки формули I з реакційної суміші у вигляді фармацевтично неприйнятної солі, а потім просто перетворити цю сіль в сполуки вільної основи шляхом обробки лужним реагентом, а потім перетворити цю вільну основу в фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль. Такі кислотно-адитивні солі основних сполук даного винаходу можуть бути легко отримані шляхом обробки основної сполуки, по суті, еквівалентною кількістю вибраної мінеральної або органічної кислоти в середовищі водного розчинника або у відповідному органічному розчиннику, такому як, метанол або етанол. Після ретельного випаровування розчинника отримують потрібну тверду сіль.

45 Кислотами, що використовуються для отримання фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей основних сполук даного винаходу, є кислоти, що створюють нетоксичні кислотно-адитивні солі, тобто, солі, що містять фармакологічно прийнятні аніони, такі солі як, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, нітрат, сульфат або бісульфат, фосфат або кислий фосфат, ацетат, лактат, цитрат або кислий цитрат, тартрат або бітартрат, сукцинат, малеат, фумарат, глюканат, сахарат, бензоат, метансульфонат і памоат [тобто, 1,1'-метилен-біс-(1-гідрокси-С-нафтоат)].

50 Сполуки формули I, які за своїй природою є кислими, здатні утворювати основні солі з різними фармакологічно прийнятними катіонами. Прикладами таких солей є солі лужних і лужноземельних металів, а зокрема, солі натрію і калію. Всі ці солі можуть бути отримані стандартними методами. Хімічними основами, що використовуються в якості реагентів для отримання фармацевтично прийнятних основних солей даного винаходу, є основи, які утворюють нетоксичні основні солі з описаними тут кислотними сполуками формули I. Такими нетоксичними основними солями є солі, отримані з вказаних фармакологічно прийнятних катіонів, таких як, натрій, калій, кальцій і магній і т.п. Ці солі можуть бути легко отримані шляхом обробки відповідних кислотних сполук водним розчином, що містить потрібну фармакологічно прийнятні катіони, з подальшим випаровуванням отриманого розчину досуха, переважно, при зниженому тиску. Альтернативно, вони можуть бути також отримані шляхом змішування розчинів кислотних сполук в нижчих алканах і потрібного алкоксида лужного металу з подальшим випаровуванням отриманого розчину досуха способом, описаним вище. У

будь-якому випадку, для гарантії повного проходження реакції і отримання максимальних виходів продукту, переважно, використати стехіометричні кількості реагентів.

Здатність сполук формули I або їх фармацевтичне прийнятних солей (далі також званих сполуками даного винаходу) інгібувати металопротеїнази або репролізін ссавців, а отже, і їх ефективність в лікуванні захворювань, що характеризуються продукуванням металопротеїнази або продукуванням чинника некрозу пухлини, продемонстровано в наведених нижче тестах методами *in vitro*-аналізів.

Біологічний аналіз

Інгібування колагенази людини (MMP-1)

Рекомбінантну колагеназу людини активують трипсином. Кількість трипсину оптимізують для кожної партії колагенази-1, але в звичайній реакції використовують наступне відношення: 5мкг трипсину на 100мкг колагенази. Трипсин і колагеназу інкубують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, а потім додають п'ятикратний надлишок (50мг/10мг трипсину) соєвого інгібітора трипсину.

Початкові (для розведення) розчини (10мМ) інгібіторів приготують в диметилсульфоксиді, а потім розводять за наступною схемою:

10мМ → 120мкМ → 12мкМ → 1,2мкМ → 0,12мкМ

Потім двадцять п'ять мікролітрів кожної концентрації в трьох дублікатах додають у відповідну лунку 96-лункового мікрофлуориметричного планшета. Після додавання ферменту і субстрату, кінцева концентрація буде представляти собою розведення 1:4. Позитивний контроль (фермент у відсутності інгібітора) вміщують в лунку D7-D12, а негативний контроль (у відсутності ферменту і у відсутності інгібітора) вміщують в лунку D1-D6.

Колагеназу-1 розводять до концентрації 240нг/мл, а потім 25мл цього розведення додають у відповідну лунку мікрофлуориметричного планшета. Кінцева концентрація колагенази в даному аналізі становить 60нг/мл.

Субстрат (DNP-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH₂) отримують у вигляді 5мМ початкового розчину в диметилсульфоксиді, а потім розводять до концентрації 20мкМ в аналітичному буфері. Цей аналіз ініціюють шляхом додавання 50мл субстрату на лунку мікрофлуориметричного планшета з отриманням кінцевої концентрації 10мМ.

Зчитування флуоресценції (збудження при 360нМ, випромінювання при 460нМ) проводять у час 0, а потім через інтервали в 20 хвилин. Цей аналіз проводять при кімнатній температурі, при цьому, час звичайного аналізу становить 3 години.

Потім будують графік залежності флуоресценції від часу для зразків-"пустушок" і для зразків, що містять колагеназу (дані, отримані від потрібних дублікатів, усереднюють). Для визначення величини IC₅₀ вибирають момент часу, при якому отримували хороший сигнал (принаймні, в п'ять разів перевищуючий сигнал від "пустушки"), і який знаходиться на лінійній ділянці кривої (звичайно приблизно 120 хвилин). Дані, отримані в момент часу 0, використовують як фонові значення для кожної сполуки при кожній концентрації, і ці значення віднімають з даних, отриманих через 120 хвилин. Ці дані наносять на графік як концентрацію інгібітора в залежності % контролю (флуоресценція, отримана від інгібітора, ділена на флуоресценцію, отриману від однієї колагенази x 100). IC₅₀ визначають як концентрацію інгібітора, що дає сигнал, який становить 50% від контролю.

Якщо показано, що IC₅₀ складає менше за 0,03мМ, то ці інгібітори оцінюють при концентраціях 0,3мМ, 0,03мМ і 0,003мМ.

Інгібування желатинази (MMP-2)

Рекомбінантну 72 кД-желатиназу людини (MMP-2, желатиназа А) активують протягом 16-18 годин 1мМ ацетатом п-аміно-енілртути (із свіжоприготованого 100мМ похідного (для розведення) розчину в 0,2н NaOH) при 4°C і при обережному помішуванні.

10мМ похідних диметилсульфоксидних розчинів інгібіторів серійно розводять в аналітичному буфері (50мМ Tris, рН 7,5, 200мМ Nad, 5мМ CaCl₂, 20мкМ ZnCl₂ і 0,02% BRIJ-35 (об/об)) за наступною схемою:

10мМ → 120мкМ → 12мкМ → 1,2мкМ → 0,12мкМ

Подальше розведення, якщо це необхідно, проводять за тією ж самою схемою. У кожному аналізі використовують мінімум чотири концентрації інгібітора для кожної сполуки. Потім 25мкл кожних концентрації додають в трьох дублікатах в чорний 96-лунковий мікрофлуориметричний планшет з лунками, що мають U-подібне дно. Оскільки об'єм кінцевого аналізу становить 100мкл, то кінцеві концентрації інгібітора отримують після додаткового розведення 1:4, (тобто, 30мкМ → 3мкМ → 0,3мкМ → 0,03мкМ, і т.п.). Контроль-"пустушку" (у відсутності ферменту і у відсутності інгібітора) і позитивний контроль (в присутності ферменту і у відсутності інгібітора) також приготують в трьох дублікатах.

Активованій фермент розводять до концентрації 100нг/мл в аналітичному буфері, і 25мкл цього розведення на лунку додають до відповідної лунки мікропланшета. Кінцева концентрація ферменту в даному аналізі становила 25нг/мл (0,34нМ).

5мМ початкового диметилсульфоксидного розчину субстрат (Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂) розводять в аналітичному буфері до концентрації 20мкМ. Цей аналіз ініціюють шляхом додавання 50мкл розведеного субстрату з отриманням кінцевої аналітичної концентрації субстрату 10мкМ. При цьому, відразу, у час 0, проводять зчитування флуоресценції (збудження при 320нМ, випромінювання при 390нМ), а потім зчитування проводять через кожні п'ятнадцять хвилин при кімнатній температурі на багатолунковому цитофлуориметричному планшет-рідері PerSeptive Biosystems з приростом в 90 одиниць.

Потім будують графік тимчасової залежності середніх величин флуоресценції для зразків з ферментом і "пустушок". Для визначення величин IC₅₀ беруть ранній момент часу на лінійній ділянці цієї кривої. Дані для кожної сполуки при кожному розведенні, отримані в момент часу 0, віднімають із з даних, отриманих в більш пізній момент часу, а потім отримані дані виражають як процент від контрольного зразка з ферментом

(флуоресценція, отримана від інгібітора, ділена на флуоресценцію, отриману від позитивного контролю з ферментом $\times 100$). Потім будують графік залежності концентрації інгібітора від процента контролю з ферментом. IC_{50} визначають як концентрацію інгібітора, що дає сигнал, який становить 50% від позитивного контролю з ферментом.

Інгібування активності стромелізіну (MMP-3)

Рекомбінантний стромелізін людини (MMP-3, стромелізін-1) активують протягом 20-22 годин 2мМ ацетатом п-амінофенілртути (із свіжоприготованого 100мМ похідного (для розведення) розчину в 0,2н NaOH) при 37°C.

10мМ похідних диметилсульфоксидних розчинів інгібіторів серійно розводять в аналітичному буфері (50мМ Tris, pH 7,5, 150мМ NaCl, 10мМ CaCl₂, і 0,05 % Brij-35 (об/об)) за наступною схемою:

10мМ → 120мкМ → 12мкМ → 1,2мкМ → 0,12мкМ

Подальше розведення, якщо це необхідно, проводять за тією ж самою схемою. У кожному аналізі використовують мінімум чотири концентрації інгібітора для кожної сполуки. Потім 25мкл кожних концентрацій додають в трьох дублікатах в чорний 96-лунковий мікрофлуориметричний планшет з лунками, що має U-подібне дно. Оскільки об'єм кінцевого аналізу становить 100мкл, то кінцеві концентрації інгібітора отримували після додаткового розведення 1:4, (тобто, 30мкМ → 3мкМ → 0,3мкМ → 0,03мкМ, і т.п.). Контроль "пустушку" (у відсутності ферменту і у відсутності інгібітора) і позитивний контроль (в присутності ферменту і у відсутності інгібітора) також приготавляють в трьох дублікатах.

Активованій фермент розводять до концентрації 200нг/мл в аналітичному буфері, і 25мкл цього розведення на лунку додають у відповідну лунку мікропланшета. Кінцева концентрація ферменту в даному аналізі становила 50нг/мл (0,875нМ).

10мМ початкового диметилсульфоксидного розчину субстрат (Mca-Arg-Pro-Lys-Pro-Val-Glu-Nva-Trp-Arg-Lys(Dnp)-NH₂) розводять в аналітичному буфері до концентрації 6мкМ. Цей аналіз ініціюють шляхом додавання 50мкл розведеного субстрату з отриманням кінцевої аналітичної концентрації субстрату 3мкМ. При цьому, відразу, у час 0, проводять зчитування флуоресценції (збудження при 320нМ, випромінювання при 390нМ), а потім зчитування проводять через кожні п'ятнадцять хвилин при кімнатній температурі на багатолунковому цитофлуориметричному планшет-рідері PerSeptive Biosystems з приростом в 90 одиниць.

Потім будують графік тимчасової залежності середніх величин флуоресценції для зразків з ферментом і "пустушок". Для визначення величини IC_{50} беруть ранній момент часу на лінійній ділянці цієї кривої. Дані для кожної сполуки при кожному розведенні, отримані в момент часу 0, віднімають з даних, отриманих в більш пізній момент часу, а потім отримані дані виражають як процент від контрольного зразка з ферментом (флуоресценція, отримана від інгібітора, ділена на флуоресценцію, отриману від позитивного контролю з ферментом $\times 100$). Будують графік залежності концентрації інгібітора від процента контролю з ферментом. IC_{50} визначають як концентрацію інгібітора, що дає сигнал, який становив 50% від позитивного контролю з ферментом.

Альтернативно, інгібування активності стромелізіну може бути проаналізовано з використанням Mca-Arg-Pro-Lys-Pro-Val-Glu-Nva-Trp-Arg-Lys(Dnp)-NH₂ (3мкМ) в умовах, аналогічних умовам інгібування колагенази людини (MMP-1).

Стромелізін людини активують протягом 20-24 годин при 37°C 2мМ APMA (ацетатом п-амінофенілртути) і розводять до отримання в даному аналізі кінцевої концентрації 50нг/мл. Інгібітори розводять також, як це описано для інгібування колагенази людини (MMP-1), з отриманням в даному аналізі кінцевих концентрацій 30мкМ, 3мкМ, 0,3мкМ і 0,03мкМ. Кожну концентрацію беруть в трьох дублікатах.

Зчитування флуоресценції (збудження при 320нМ, випромінювання при 390нМ) проводять у час 0, а потім через 15-хвилинні інтервали протягом 3 годин.

IC_{50} визначають також, як для інгібування колагенази людини (MMP-1). Якщо показано, що IC_{50} складає менш 0,03мкМ/ то ці інгібітори оцінюють при концентраціях 0,03мкМ, 0,003мкМ, 0,0003мкМ і 0,00003мкМ.

Величини IC_{50} визначають тим же способом, що і для колагенази.

Інгібування MMP-13

Рекомбінантну MMP-13 людини активують 2мМ APMA (ацетатом п-амінофенілртути) протягом 2,0 годин при 37°C і розводять до концентрації 240нг/мл в аналітичному буфері (50мМ Tris, pH 7,5, 200мМ хлориду натрію, 5мМ хлориду кальцію, 20мМ хлориду цинку і 0,02% Brij-35). Після цього, двадцять п'ять мікролітрів розведеного ферменту додають в лунку 96-лункового мікрофлуориметричного планшета. Потім, в даному аналізі, цей фермент розводять у відношенні 1:4 шляхом додавання інгібітора і субстрат з отриманням кінцевої концентрації 60нг/мл.

Похідні (для розведення) розчини (10мМ) отримують в диметилсульфоксиді, а потім розводять в аналітичному буфері за тією ж схемою розведення інгібітора, яка була використана для інгібування колагенази-1 людини (MMP-1). Двадцять п'ять мікролітрів кожної концентрації додають в трьох дублікатах в мікрофлуориметричний планшет. Кінцеві концентрації в даному аналізі становлять 30мМ, 3мМ, 0,3мМ і 0,03мМ.

Субстрат (Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH₂) приготавляють за тією ж схемою, яка була використана для інгібування колагенази-1 людини (MMP-1), і 50мкл розведеного субстрату додають в кожен лунку з отриманням кінцевої аналітичної концентрації субстрат 10мкМ. Зчитування флуоресценції (збудження при 360нМ, випромінювання при 450нМ), проводять у час 0, а потім через кожні п'ять хвилин протягом 1 години.

Позитивний контроль і негативний контроль беруть в трьох дублікатах, як указано в аналізі на активність MMP-1.

IC_{50} визначають також, як в аналізі на інгібування колагенази людини (MMP-1). Якщо показано, що IC_{50}

складає менше за 0,03мМ, то ці інгібітори оцінюють при концентраціях 0,3мМ, 0,03мМ, 0,003мМ і 0,0003мМ.

Інгібування продукування TNF

Здатність сполук або їх фармацевтичне прийнятних солей інгібувати продукування TNF, а отже, і їх ефективність в лікуванні захворювань, що характеризуються продукуванням TNF, продемонстрована в описаних нижче *in vitro* аналізах.

Мононуклеарні клітини людини виділяли з обробленої антикоагулянтом крові людини одностадійним способом виділення з використанням фікол-гипаку (2). Ці Мононуклеарні клітини три рази промивали в збалансованому сольовому розчині Хенксу (HBSS), що містить двовалентні катіони, і ресуспендували до щільності 2×10^6 /мл HBSS, що містить 1% BSA. Різні дані підрахунку, визначені з використанням аналізатора Abbott Cell Dyn 3500, вказували на те, що число цих моноцитів варіюється від 17 до 24% від загального числа клітин в цих препаратах.

180мкл-аліквоти від цієї клітинної суспензії вміщували в плоскодонні 96-лункові планшети (Costar). Після додавання сполук і ЛПС (з кінцевою концентрацією 100 нг/мл) отримували кінцевий об'єм 200мкл. Всі операції здійснювали в потрійних дублікатах. Після 4-часового інкубування при 37 °С в CO₂-інкубаторі з підвищеною вологістю, планшети виймали і центрифугували (10 хвилин, приблизно при 250 x g), після чого супернатанти вилучали і аналізували на TNF-A з використанням набору для ELISA (R&D ELISA kit).

Інгібування продукування розчинного TNF-A

Здатність сполук або їх фармацевтично прийнятних солей інгібувати вивільнення TNF-A з клітин, а отже, і ефективність цих сполук в лікуванні захворювань, що характеризуються порушенням регуляції розчинного TNF-A, продемонстрована в описаних нижче *in vitro* -аналізах.

Метод оцінки активності ферменту, конвертуючого рекомбінантний TNF-A

Експресія рекомбінантного TACE

ДНК-фрагмент, що кодує сигнальну послідовність, пре-про-домен, про-домен і каталітичний домен TACE (амінокислоти 1-473) може бути ампліфіковано за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з використанням як матриці кДНК-бібліотеки легенів людини. Потім цей ампліфікований фрагмент клонують у вектор pFastBac. ДНК-послідовність вставки підтверджують для обох ланцюгів. Бакмиду, отриману з використанням вектора pFastBac в клітках DH10Bac E.coli, трансфекують в клітини комах SF9. Потім вірусні частки ампліфікують до стадій P1, P2, P3. Клітини комах SF9 і High Five інфікують вірусом P3, і ці клітини культивують протягом 48 годин при 27°C. Потім середовище збирають і використовують для аналізів і подальшого очищення.

Отримання субстрату з погашеною флуоресценцією

Отримують модельний пептидний субстрат для TNF-A, (LY-лейцин-аланін-глутамін-аланін-валин-аргі (СТМК)-аргінин (LY = люциферовий жовтий; СТМР = карбокситетра-метил-родамін) і оцінюють концентрацію по оптичній щільності при 560нм (E₅₆₀, 60000 M-1CM-1) відповідно до методу Geoghegan, KF, "Improved method for converting an unmodified peptide to an energy-transfer substrate for a proteinase" Bioconjugate Chem., 7, 385-391 (1995). Цей пептид включає сайт розщеплення на про-TNF, який розщеплюється *in vivo* ферментом TACE.

Експресія рекомбінантного TACE

ДНК-фрагмент, що кодує сигнальну послідовність, пре-про-домен, про-домен і каталітичну домен TACE (амінокислоти 1-473) ампліфікують за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з використанням як матриця кДНК-бібліотеки легенів людини. Цей ампліфікований фрагмент клонують у вектор pFastBac. ДНК-послідовність вставки підтверджують для обох ланцюгів. Бакмиду, отриману з використанням вектора pFastBac в клітках DH10Bac E.coli, трансферують в клітини комах SF9. Потім вірусні частки ампліфікують до стадій P1, P2, P3. Клітини комах Sf9 і High Five інфікують вірусом P3, і ці клітини культивують протягом 48 годин при 27°C. Потім середовище збирають і використовують для аналізів і подальшого очищення.

Ферментативна реакція

Суміш для реакції, здійснюваної в 96-лунковому планшеті (Dynamech), складалася з 70мкл буферного розчину (25мМ Нере3-HCl, pH 7,5, і 20мкл ZnCl₂), 10мкл 100мкл субстрат з погашеної флуоресценцією, 10мкл ДМСО-розчину (5%) тестованої сполуки і певної кількості ферменту рек.TACE, яке викликає 50% розщеплення за 60 хвилин в повному об'ємі 100мкл. Специфічність ферментативного розщеплення в амідному зв'язку між аланіном і валіном перевіряли з допомогою ВЕЖХ і мас-спектрометрії. Первинні рівні розщеплення простежували шляхом вимірювання швидкості збільшення флуоресценції при 530нм (збудження при 409нм) протягом 30 хвилин. Контрольний експеримент проводили: 1) для фонові флуоресценції субстрату, 2) для флуоресценції повністю розщепленого субстрату, 3) для гасіння або посилення флуоресценції від розчину, що містить тестовану сполуку.

Дані аналізували таким чином. Швидкості "контрольних" реакцій, що не містять тестованої сполуки, усереднювали і приймали як 100% значення. Швидкість реакції в присутності тестованої сполуки, порівнювали з швидкістю реакції у відсутності цього сполуки і представляли як "процент від контролю, що не містить тестовану сполуку". Результати представляли у вигляді графіка, що представляє "% від контролю" в залежності від log концентрації сполуки, і визначали напівмаксимальне значення або значення IC₅₀.

Всі сполуки даного винаходу мають значення IC₅₀ менш, ніж 1мкМ, а переважно, менш, ніж 50мМ. Найбільш переважні сполуки даного винаходу є, принаймні, в 100 раз менш активними проти рек.MMP-1, ніж у описаному вище аналізі на TACE.

Аналіз з використанням моноцитів людини

Мононуклеарні клітини людини виділяли з обробленої антикоагулянтом крові людини одностадійним способом виділення з використанням фікол-гипаку (2). Ці Мононуклеарні клітини три рази промивали в

збалансованому сольовому розчині Хенксу (HBSS), що містить двовалентні катіони, і ресуспендували до щільності 2×10^6 /мл HBSS, що містить 1% BSA. Пізні дані підрахунку, визначені з використанням аналізатору Abbott Cell Dyn 3500, вказували на те, що число цих моноцитів варіюється від 17 до 24% від загальної кількості клітин в цих препаратах.

180мкл-аліквоти від цієї клітинної суспензії вміщували в плоскодонні 96-лункові планшети (Costar). Після додавання сполук і ЛПС (з кінцевою концентрацією 100нг/мл) отримували кінцевий об'єм 200мкл. Всі операції здійснювали в потрійних дублікатах. Після 4-часового інкубування при 37 °С в CO₂-інкубаторі з підвищеною вологістю, планшети виймали і центрифугували (10 хвилин, приблизно при 250 x g), після чого супернатанти вилучали і аналізували на TNF-A з використанням набору для ELISA (R&D ELISA kit).

Аналіз на агреканазу

Первинні свинячі хондроцити, взяті з суглобового хряща, виділяли шляхом послідовного розщеплення трипсином і колагеназою, з подальшим розщепленням колагеназою протягом ночі, і висівали при концентрації 2×10^5 клітин на лунку в 48-лункові планшети, причому ці планшети були сенсibiliзовані 5мкКи/мл ³⁵S (1000Ки/ммоль) сірки в колагені типу I. Ці клітини залишали для включення мітки в їх протеоглікановий матрикс (приблизно, на 1 тиждень) при 37°C в атмосфері 5% CO₂.

За ніч до ініціації аналізу, моношари хондроцитів промивали два рази в DMEM/1% PSF/G/ а потім залишали для інкубування протягом ночі в свіжій DMEM/1% FBS.

На наступний ранок, хондроцити промивали один раз в DMEM/1% FBS/G. Кінцеву промивку залишали для осадження на планшетах в інкубаторі і проводили розведення.

Середовища і розведення можуть бути приготовані як описано в наведеній нижче Таблиці.

		Таблиця
Контрольне середовище		одна DMEM (контрольне середовище)
Середовище, що містить IL-1		DMEM + IL-1 (5нг/мл)
Розведення лікарського засобу	<p>Приготовляють всі вихідні розчини сполук в ДМСО при концентрації 10мМ.</p> <p>Приготовляють 100мкМ похідного розчину кожної сполуки в DMEM в 96-лунковому планшеті.</p> <p>Зберігають в холодильнику протягом ночі.</p> <p>На наступний день przygotowляють серійні розведення в DMEM з IL-1 до конц. 5мкМ, 500нМ і 50нМ.</p> <p>Кінцеву промивку з лунки вилучають під вакуумом і додають 50мкл сполуки з вищезгаданих розведень в 450мкл середовища з IL-1 у відповідні лунки 48-лункових планшетів.</p> <p>Кінцеві концентрації сполуки становлять 500нМ, 50нМ і 5нМ.</p> <p>Всі контрольні зразки і зразки, що містять лише IL-1, przygotowляють в потрійних дублікатах на кожному планшеті.</p>	

Планшети мітили і використовували лише внутрішні 24 лунки планшету. На одному з планшетів, декілька стовпців позначали IL-1 (що не містять лікарського засобу) і контроль (що не містить IL-1 і лікарського засобу). Ці контрольні стовпці періодично читували для моніторингу вивільнення 353-протеоглікану. Для ініціації аналізу, в лунку додавали контрольну середовище і середовище з IL-1 (450мкл), а потім сполуки (50мкл). Планшети інкубували при 37°C в атмосфері 5% CO₂.

При вивільненні 40-50% (коли ім./хв від середовища з IL-1 в 4-5 раз перевищувало ім./хв від контрольного середовища), як було оцінено шляхом сцинтиляційного рідкісного аналізу (СЖА) зразків середовища, аналіз завершували (9-12 годин). Середовище вилучали з всіх лунок і вміщували в сцинтиляційні пробірки. Потім додавали сцинтилят і проводили підрахунок радіоактивності (СЖА). Для сольобілізації клітинних шарів, в кожному лунку додавали 500мкл буфери для гідролізу папаїном (0,2 М тріс, рН 7,0, 5мМ EDTA, 5мМ DTT і 1 мг/мл папаїну).

Планшети з розчином для гідролізу інкубували протягом ночі при 60 °С. На наступний день, цей клітинний шар вилучали з планшетів і вміщували в сцинтиляційні пробірки. Після цього додавали сцинтилят і зразки оцінювали (СЖА).

Визначали процент вивільненої кількості по відношенню до повної кількості, присутньої в кожній лунці. Брало середнє значення з трьох дублікатів, і з цього значення віднімали фонове значення контролю для кожної лунки. Процент інгібуючої активності сполуки визначали з використанням зразків з IL-1 як 0%-не інгібування (100% загальних числа імпульсів).

Для введення савцям, включаючи людину, в цілях інгібування металопротеїназ матриксу або продукування чинника некрозу пухлини (TNF) може бути використаний ряд стандартних способів введення, включаючи, пероральний, парентеральний (наприклад, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий або підшкірний), трансбукальний, ректальний і місцевий спосіб застосування. В основному, активну сполуку вводять в дозі, що складає від приблизно 0,1 до 25мг/кг маси тіла індивідуума, що піддається лікуванню, в день, а переважно, від приблизно 0,3 до 5мг/кг. Переважно, активну сполуку вводять перорально або парентерально. Однак, може виявитися необхідною деяка зміна доз, що вводяться, в залежності від стану індивідуума, що піддається лікуванню. У будь-якому випадку, відповідну дозу для введення конкретному індивідууму визначає лікуючий лікар.

Сполуки даного винаходу можуть бути введені в різних лікарських формах широкого ряду, а, в основному, терапевтичне ефективні сполуки даного винаходу присутні в цих лікарських формах в концентрації, що складає в межах від приблизно 5,0% до приблизно 70% маси.

Для перорального введення можуть бути використані таблетки, що містять різні ексципієнти, такі як, мікрокристалічна целюлоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, дифосфат кальцію і гліцин, разом з різними

5 дезінтегруючими агентами, такими як, крохмаль (а переважно, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль або крохмаль тапіоки), альгінова кислота і деякі силікатні комплекси; і із зв'язуючими агентами для гранул, такими як, полівішііролідон, сахароза, желатин і аравійська камедь. Крім того, для отримання таблеток, в більшості випадків, можуть бути використані змазувальні агенти, такі як, стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк. Тверді композиції аналогічного типу можуть бути також використані в якості наповнювачів в желатинових капсулах; при цьому, переважними матеріалами також є лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколи. При використанні водних суспензій і/або елексірів для перорального введення, активний інгредієнт може бути об'єднаний з різними підсолоджувачами або віддушками, що забарвлюють агентами або барвниками, і, якщо це необхідно, з емульгуючими або суспендуючими агентами, а також разом з такими розводжувачами, як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин і інші подібні їх комбінації. У випадку з тваринами, ці композиції переважно вводять в їжу або питво для тварин в концентрації 5-5000.

10 Для парентерального введення (внутрішньом'язового, внутрішньобрюшного, підшкірного і внутрішньовенного введення) звичайно приготують стерильний розчин активного інгредієнту для ін'єкцій. Можуть бути використані розчини терапевтичної сполуки даного винаходу в кунжутному або арахісовому маслі, або у водному пропіленгліколі. Якщо це необхідно, то ці водні розчини повинні бути відповідним образом зкореговані і забуферені, переважно, при рН більше за 8, а рідкий розріджувач спочатку повинен бути зроблений ізотоничним. Ці водні розчини можуть бути використані для внутрішньовенних ін'єкцій. Масляні розчини можуть застосовуватися для внутрішньосуглобових, внутрішньом'язових і підшкірних ін'єкцій. Отримання всіх цих розчинів в стерильних умовах може бути легко здійснене стандартними способами, що звичайно застосовуються в фармацевтичній практиці. У випадку з тваринами, сполуки можуть бути введені внутрішньом'язово або підшкірно в дозах від приблизно 0,1 до 50мг/кг/день, а переважно, від 0,2 до 10мг/кг/день в разовій дозі або в дробових дозах аж до 3 разів в день.

20 Для місцевого офтальмічного введення, тобто, для безпосереднього введення в уражене око, сполуки можуть бути використані в формі препаратів, таких як, очні краплі, аерозоль, гелі або мазі, або вони можуть бути включені до колагену (такий як, полі-2-гідроксиетилметакрилат і його співполімери) або в гідрофільну полімерну оболонку. Ці матеріали можуть бути також використані як контактні лінзи або введені за допомогою локального резервуара, або вони можуть бути використані у вигляді субкон'юнктивального препарату.

25 Для інтраорбітального введення звичайно приготують стерильний розчин для ін'єкцій, що містить активний інгредієнт. Розчини терапевтичної сполуки даного винаходу можуть бути використані у вигляді водного розчину або суспензії (з розміром часток менше за 10 мікрон). Якщо це необхідно, то ці водні розчини повинні бути відповідним чином зкореговані і забуферені, переважно, при рН від 5 до 8, а рідкий розріджувач спочатку повинен бути зроблений ізотоничним. Для підвищення в'язкості або для пролонгованого вивільнення можуть бути додані невеликі кількості полімерів (таких як, полімери целюлози, декстран, поліетиленгліколь або альгінова кислота). Ці розчини можуть бути використані для інтраорбі-тальних ін'єкцій. Отримання всіх цих розчинів в стерильних умовах може бути легко здійснено стандартними способами, що звичайно застосовуються в фармацевтичній практиці. У випадку з тваринами, ці сполуки можуть бути введені інтраорбітально в дозах від приблизно 0,1 до 50мг/кг/день, а переважно, від 0,2 до 10мг/кг/день в разовій дозі або в дробових дозах аж до 3 разів в день.

30 Активні сполуки даного винаходу можуть бути також приготувані у вигляді препаратів для ректального введення, таких як, супозиторії або утримуючі клізми, що містять, наприклад, стандартну основу для супозиторіїв, таку як, буфер, що містить масло какао або інші гліцериди.

35 Для інтраназального введення або для введення шляхом інгаляції, активні сполуки винаходу звичайно вводять або у вигляді розчину або суспензії за допомогою розбризкувача шляхом його стиснення або накачки пацієнтом, або у вигляді аерозольного спрею, що випускається з аерозольного балона або інгалятора, з використанням відповідного пропеленту, наприклад, дихлордифторметану, трихлорфторметану, дихлортетрафторетану, двоокису вуглецю або іншого відповідного газу. У разі використання аерозолю під тиском, уніфікована доза може бути відміряна за допомогою клапана для доставки кількості лікарського засобу, що дозується. Аерозольний контейнер або інгалятор може містити розчин або суспензію активної сполуки. Для використання в інгаляторі або інсуфляторі можуть бути приготувані капсули і ампули (виготовлені, наприклад, з желатину), що містять порошкоподібну суміш сполуки даного винаходу і відповідну порошкоподібну основу, таку як, лактоза або крохмаль.

40 Наведені нижчі Препаративні приклади і Приклади ілюструють отримання сполук даного винаходу. Температури плавлення незкореговані. ЯМР-дані виражені в мільйонних частках (5) і виміряні по відношенню до синхронізованого сигналу дейтерію, отриманого від розчинника, що використовується для зразка (дейтериохлороформу, якщо це не обумовлене особливо). Комерційні реагенти використовувалися без подальшого очищення. THF означає тетрагідрофуран. DMF означає N,N-диметилформамід. Хроматографія означає колоночну хроматографію, здійснювану з використанням 32-63мм силікагелю і що проводиться при відповідному тиску азоту (флеш-хроматографія). Кімнатна температура або температура навколишнього середовища становить 20-25°C. Для зручності і для отримання максимальних виходів, всі безводні реакції були проведені в атмосфері азоту. Концентрації при зниженому тиску означає, що використали роторний випарник.

45 Препаративний приклад 1

4-(-Фторфенокси)тіофенол

50 Алюмогідрид літію (9,95г, 0,26мол.) порціями додавали до розчину, що перемішується 4-(-фторфенокси)бензолсульфоніл-хлориду (30г, 0,105мол.) в тетрагідрофурані (700мл). Отриману суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 1,5 години, охолоджували на крижаній бані і

гасили шляхом додавання 10% водного розчину сірчаної кислоти (100мл). Після перемішування протягом 30 хвилин, суміш фільтрували через целіт™ і тетрагідрофуран вилучали у вакуумі. Залишок розбавляли водою і екстрагували диетиловим ефіром. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили сульфатом магнію і концентрували у вакуумі з отриманням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (23г, 100%).

Препаративний приклад 2

4'-Фторбіфеніл-4-тіол

Алюмогідрид літію (0,95г, 25мол.) порціями додавали до розчину, що перемішується 4'-фторбіфеніл-4-сульфонілхлорида (2,7г, 10ммол.) в тетрагідрофурані (75мл). Отриману суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 4 годин, охолоджували на крижаній бані і гасили шляхом додавання 10% водного розчину сірчаної кислоти (100мл). Після перемішування протягом 30 хвилин, суміш фільтрували через целіт™ і тетрагідрофуран вилучали у вакуумі. Залишок розбавляли водою і екстрагували диетиловим ефіром. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили сульфатом магнію і концентрували у вакуумі з отриманням твердої речовини. Після розтирання твердої речовини з диетиловим ефіром, видалення нерозчинного матеріалу шляхом фільтрації і концентрування фільтрату отримували цільове сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (1,4г, 69%).

Препаративний приклад 3

4-(4-Хлорфенокси)тіофенол

Длюмогідрид літію (6,5г, 0,17мол.) порціями, при обережному нагріванні при кип'ятінні із зворотним холодильником, додавали до розчину, що перемішується 4-(4-хлорфенокси)бензол-сульфонілхлориду (20,5г, 68ммол.) в тетрагідрофурані (400мл). Отриману суміш перемішували протягом двох годин при кімнатній температурі, охолоджували на крижаній бані і гасили шляхом додавання 10% водного розчину сірчаної кислоти (100мл). Після перемішування протягом 30 хвилин, суміш розбавляли водою і екстрагували диетиловим ефіром. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили сульфатом магнію і концентрували у вакуумі з отриманням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (15,9г, 99%).

Приклад 1

Гідроксиамід 3-екзо-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти

А) Етиловий ефір 3-(бензгідриліденаміно)-8-оксабіцикло [3.2.1]октан-3-карбонової кислоти

До суспензії гідриду натрію (0,41г, 17,1ммол.) в N,N-диметилформаміді (50мл) при 0°C по краплях додавали розчин етилового ефіру N-дифенілметиленгліцину (2,07г, 7,8ммол.) в N,N-диметилформаміді (50мл). Після перемішування протягом 30 хвилин при кімнатній температурі по краплях додавали розчин дитозилату цис-2,5 біс(гідроксиметил)тетрагідрофурану (4,1г, 9,3ммол.) в N,N-диметилформаміді (50мл). Реакційну суміш поступово нагрівали до 100°C на масляній бані і перемішували при цій температурі протягом ночі. Розчинник упаровували у вакуумі, і залишок розчиняли у воді і двічі екстрагували диетиловим ефіром. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили сульфатом магнію і концентрували з отриманням коричневого масла, з якого з допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: 20% етилацетат в гексані) було виділено цільова сполука (1,42г, 51%, суміш (3:1) екзо-/ендо-діастереомерів).

В) Гідрохлорид етилового ефіру 3-аміно-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти

Двофазну суміш етилового ефіру 3-(бензгідриліденаміно)-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти (1,4г, 3,9ммол.) у водному 1n розчині соляної кислоти (100мл) і в диетиловому ефірі (100мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Водний шар концентрували з отриманням цільової сполуки (0,70г, 78%, сумішшю (3:1) екзо-/ендо-діастереомерів) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

С) Етиловий ефір 3-екзо-[4-(4-фторфенокси)бензол-сульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти

Розчин гідрохлориду етилового ефіру 3-аміно-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти (690мг, 2,9ммол.), 4-(4-фторфенокси)бензолсульфонілхлорида (923мг, 3,2ммол.) і триетиламіну (0,9мл, 6,5ммол.) в N,N-діметилформаміді (45мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник вилучали у вакуумі і залишок розчиняли в насиченому водному розчині бікарбонату натрію. Після двократної екстракції метиленхлоридом, об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили сульфатом магнію і концентрували з отриманням коричневого масла. Цільове сполуки (492мг, 38%) виділяли з допомогою хроматографії на двоокисі кремнію з використанням 1% метанолу в метиленхлориді в якості елюента.

Д) 3-екзо-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло [3.2.1]октан-3-карбонова кислота

До розчину етилового ефіру 3-екзо-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти (492мг, 1,09ммол.) в суміші етанолу (10мл) і води (10мл) додавали гідроксид натрію (1,5г, 38ммол.). Суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 6 днів, охолоджували і підкисляли водним 1n розчином соляної кислоти. Суміш екстрагували етилацетатом і органічний шар промивали сольовим розчином, сушили сульфатом магнію і концентрували з отриманням цільової сполуки (411мг, 89%) у вигляді коричневатий піни.

Е) Бензілоксиамід 3-екзо-[4-(4-фторфенокси)бензол-сульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти

До розчину 3-екзо-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти (411мг, 0,98ммол.) і триетиламіну (0,19мл, 1,36ммол.) в N,N-диметилформаміді (30мл) додавали гексафторборат (бензотриазол-1-ілокси)тріс(диметиламіно)фосфонію (474мг, 1,07ммол.). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години додавали додаткову кількість триетиламіну (0,22мл, 1,58ммол.) і гідрохлориду О-бензилгідроксиламіну (187мг, 1,17ммол.). Реакційну суміш перемішували протягом 1 дні при кімнатній

температурі, а потім протягом 1 дні при 50°C. Після концентрування у вакуумі, залишок розчиняли в етилацетаті і послідовно промивали водним 1н розчином соляної кислоти, насиченим водним розчином бікарбонату натрію і сольовим розчином. Цей розчин сушили сульфатом магнію і концентрували з отриманням масла, з якого з допомогою хроматографії (елюент: 50% етилацетат в гексані) було виділено цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (237мг, 46%).

5 F) Гідроксиамід 3-екзо-[4-(4-фторфеноксид)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти

Розчин бензілоксиаміду

10 3-екзо-[4-(4-фторфеноксид)бензол-сульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти (237мг, 0,45ммол.) в метанолі (25мл) обробляли 5% паладієм на сульфаті барію (150мг) і гідрували під тиском в 3 атмосфері протягом 4 годин в апараті Парра™. Каталізатор вилучали шляхом пропускання через найлоновий 0,45мкм-фільтр і фільтрат концентрували з утворенням білої піни. Після кристалізації з метиленхлориду отримували цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (62мг, 32%). Другий збір (62мг, 32%) був отриманий після кристалізації з суміші етилацетату/гексана.

15 Т.пл. 138-141°C. ¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 10,50 (шир.с., 1H), 8,56 (шир.с., 1H), 7,67 (д, J=8,7Гц, 2H), 7,66 (шир. с., 1H, що перекриваються), 7,26-7,22 (м, 2H), 7,16-7,12 (м, 2H), 7,01 (д, J=8,5Гц, 2H), 4,09 (шир. с., 2H), 2,32 (д, J=14,1 Гц, 2H), 1,68-1,63 (м, 4H), 1,51-1,48 (м, 2H). МС: 435 m/e (M-H). Подальше підтвердження структури і стереохімії проводили за допомогою рентгенівського кристалографічного аналізу монокристалу.

20 Приклад 2

Гідроксиамід 3-екзо-[4-(4-фторфеноксид)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти

25 А) Диетиловий ефір 8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3,3-дикарбонової кислоти Гідрид натрію (2,28г, 95ммол.) додавали порціями до розчину, що перемішується диетилмалонату (15мл, 99ммол.) в N,N-диметилформаміді (400мл). Отриману суміш перемішували 45 хвилин, протягом яких виділення водню припинялося. Потім по краплях додавали розчин дитозилату цис-2,5-біс(гідроксиметил)тетрагідрофурану (19,0г, 43ммол.) в N,N-диметилформаміді (400мл). Суміш нагрівали на масляній бані протягом ночі при 140 °C. Після охолодження до кімнатної температури, суміш гасили шляхом додавання насиченого водного розчину хлориду амонію і концентрували у вакуумі. Маслянистий залишок розчиняли у воді і екстрагували диетиловим ефіром. Органічний екстракт промивали водою і сольовим розчином, сушили сульфатом магнію і концентрували з отриманням олії. Після вакуумної перегонки отримували цільову сполуку (7,8г, 71%) у вигляді прозорої олії.

30 В) Диетиловий ефір 3-екзо-гідроксиметил-8-оксабіцикло-[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти

35 1,2М розчин гідриду діізобутиламонію в толуолі (62,5мл, 75ммол.) по краплях додавали до розчину диетилового ефіру 8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3,3-дикарбонової кислоти (7,8г, 30ммол.) в толуолі (80мл) при -40°C. Цю суміш залишали нагріватися до 0 °C при перемішуванні протягом 3 годин. Потім її охолоджували до -15°C, і повільно, перемішуючи при цій же температурі, додавали етанол (8мл). Після перемішування при -15°C протягом 1 години, додавали боргідрид натрію (1,1г, 30ммол.). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили шляхом додавання по краплях насиченого водного розчину сульфату натрію. Потім додавали етилацетат, і після перемішування протягом 20 хвилин, нерозчинні речовини вилучали шляхом фільтрації через целіт™. Фільтрат промивали сольовим розчином, сушили сульфатом магнію і концентрували з отриманням цільової сполуки (5,1г, 80%) у вигляді прозорої олії.

40 3) 3-екзо-гідроксиметил-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонова кислота

45 Гідрат гідроксиду літію (2,5г, 59,5ммол.) додавали до розчину етилового ефіру 3-екзо-гідроксиметил-8-оксабіцикло-[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти (5,1г, 23,8ммол.) в суміші метанолу (25мл), тетрагідрофурану (25мл) і води (2,5мл). Цю суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом ночі, охолоджували і гасили шляхом додавання іонообмінної смоли Амберліту IR-120™. Після перемішування протягом 20 хвилин, смолу вилучали шляхом фільтрації при промиванні тетрагідрофураном. Після випаровування розчинників і розтирання залишку з диетилового ефіром отримували цільову сполуку (2,35г, 53%) у вигляді білої твердої речовини.

50 D) 3',8-Диоксаспіро[біцикло[3.2.1]октан-3,1'-циклобутан]-2'-он

55 Бензолсульфонілхлорид (1,7мл, 13,5ммол.) по краплях додавали до розчину 3-екзо-гідроксиметил-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти (2,3г, 12,3ммол.), триетиламіну (3,4мл, 24,7ммол.) і 4-диметиламінопіридина (300мг, 2,5ммол.) в метиленхлориді (50мл) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C протягом 1 години, розбавляли метиленхлоридом і промивали водним 1н розчином соляної кислоти, насиченим водним розчином бікарбонату натрію і сольовим розчином. Після сушки сульфатом магнію, розчинник випаровували і отримували цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,8г, 90%).

60 E) 3-екзо-[4-(4-фторфеноксид)фенілсульфанілметил]-8-оксабіцикло-[3.2.1]октан-3-карбонова кислота

65 До суспензії гідриду натрію (270мг, 11,3ммол.) в тетрагідрофурані (20мл) при -10°C по краплях додавали розчин 4-(4-фторфеноксид)тіофенолу (2,2г, 10ммол.) в тетрагідрофурані (10мл). Суміш залишали для нагрівання до кімнатної температури при перемішуванні протягом 30 хвилин. Після повторного охолодження до -10°C по краплях додавали розчин 3',8-диоксаспіро[біцикло[3.2.1]октан-3,Г-циклобутан]-2'-она (1,8г, 10ммол.) в тетрагідрофурані (20мл). Охолоджуючу баню вилучали і перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого, суміш гасили водним 1н розчином соляної кислоти і двічі екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і сольовим розчином, сушили сульфатом магнію і концентрували з отриманням твердої речовини. Після перекристалізації з суміші диетилового ефіру/гексана отримували цільову сполуку (1,8г, 47%) у вигляді білої твердої речовини. Після

концентрування маточного розчину з подальшою хроматографією на силікагелі (елюент: 2% метанол в хлороформі) отримували додаткову кількість цільової сполуки (500мг, 13%).

5 F) Бензілоксиамід 3-екзо-[4-(4-фторфенокси)фенілсульфаніл-метил]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти

До розчину 3-екзо-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфанілметил]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти (1/0г, 2,6ммол.) і діізопропілетиламіну (0,5мл, 2,9ммол.) в N,N-диметилформаміді (20мл) додавали гексафторборат (бензотриазол-1-ілокси)тріс(диметиламіно)фосфонію (1,2г, 2,7ммол.). Після перемішування протягом 2,5 годин при кімнатній температурі додавали додаткову кількість діізопропілетиламіну (0,86мл, 10 4,9ммол.) і гідрохлориду O-бензилгідроксиламіну (525мг, 3,3ммол.). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 50°C. Після концентрування у вакуумі, залишок розчиняли в етилацетаті і послідовно промивали водним 1н розчином соляної кислоти, насиченим водним розчином бікарбонату натрію і сольовим розчином. Цей розчин сушили сульфатом магнію і концентрували з отриманням масла, з якого з допомогою хроматографії (елюент: 30% етилацетат в гексане) було виділено цільову сполуку у вигляді білої піни (405мг, 32%).

15 G) Бензілоксиамід 3-екзо-[4-(4-Фторфенокси)фенілсульфоніл-метил]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти

До розчину бензілоксиаміду 3-екзо-[4-(4-фторфенокси)фенілсульфанілметил]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти в метиленхлориді (15мл) додавали тверду 57-85% метахлорпербензойну кислоту (283мг). Отриману суміш 20 перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім гасили шляхом додавання насиченого водного розчину бісульфіту натрію. Після розбавлення метиленхлоридом, органічний шар відділяли і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою і сольовим розчином. Потім, органічний шар сушили сульфатом магнію і концентрували з отриманням цільової сполуки у вигляді білої піни (390мг, 90%).

25 H) Гідроксиамід 3-екзо-[4-(4-фторфенокси)][бензолсульфоніл-метил]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти

Розчин бензілоксиаміду 3-екзо-[4-(4-фторфенокси)бензол-сульфонілметил]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти (390мг, 0,74ммол.) в метанолі (20мл) обробляли 5% паладієм на сульфаті барію (195мг) і гідрували під тиском в 3 атмосфері протягом 3,5 годин в апараті Парра™. Каталізатор вилучали шляхом пропущення через найлоновий 30 0,45мкм-фільтр і фільтрат концентрували з утворенням білої піни. Після кристалізації з суміші етилацетату і гексану отримували цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (230мг, 71%).

Т.пл.134-139°C. ¹ЯМР (d₆-DMCO) 5: 8,55 (шир.с, 1H), 7,76 (д, J=7,5Гц, 2H), 7,30-7,26 (м, 2H), 7,20-7,16 (м, 2H), 7,09 (д, J=7,5Гц, 2H), 4,13 (шир.с, 2H), 3,40 (з, 2H), 2,24 (д, J=14,3Гц, 2H), 1,78-1,73 (м, 4H), 1,57-1,55 (м, 2H). МС т/е 434 (M-H). Подальше підтвердження структури і стереохімії проводили за допомогою 35 рентгенівського аналізу монокристалу.

Приклад 3

Гідроксиамід 3-(4-феноксибензолсульфонілметил)-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти

Цільову сполуку отримували як описано в Прикладі 2, з використанням 4-феноксифенілтіофенолу на стадії E.

40 ¹ЯМР (d₆-DMCO) 8: 8,54 (шир.с, 1H), 7,75 (д, J=8,9Гц, 2H), 7,44-7,40 (м, 2H), 7,23-7,21 (м, 1H), 7,11-7,07 (м, 4H), 4,11 (шир.с, 2H), 3,38 (шир.с, 2H), 2,22 (д, J=14,3Гц, 2H), 1,80-1,70 (м, 4H), 1,60-1,50 (м, 2H). МС т/е: 416 (M-H).

Приклад 4

Гідроксиамід 3-екзо-[4'-фторбіфеніл-4-сульфонілметил]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти

Цільову сполуку отримували як описано в Прикладі 2, з використанням 4'-фторбіфеніл-4-тіолу на стадії E.

45 ¹ЯМР (d₆-DMCO) 5: 10,60 (шир.с., 1H), 8,58 (шир.с, 1H), 7,88-7,85 (м, 4H), 7,81-7,78 (м, 2H), 7,36-7,31 (м, 2H), 4,13 (шир.с, 2H), 3,47 (з, 2H), 2,25 (д, J=14,5Гц, 2H), 1,80-1,76 (м, 4H), 1,60-1,55 (м, 2H). МС т/е 418 (M-H).

Приклад 5

Гідроксиамід 3-екзо-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфонілметил]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової 50 кислоти

A) 3-екзо-[4-(4-хлорфенокси)фенілсульфанілметил]-8-оксабіцикло [3.2.1]октан-3-карбонова кислота

До суспензії гідриду натрію (180мг, 7,5ммол.) в тетрагідрофурані (50мл) при кімнатній температурі додавали 4-(4-хлорфенокси)тіофенол (2,07г, 6,8ммол.). Суміш залишали для перемішування на 45 хвилин при кімнатній температурі. Потім додавали твердий 3',8-диоксаспіро[біцикло[3.2.1]октан-3,-[циклобутан]-2'-он (1,04г, 6,2ммол.), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш гасили водним 1н розчином соляної кислоти і два рази екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили сульфатом магнію і концентрували з отриманням твердої речовини. Внаслідок розтирання з диетиловим ефіром і після фільтрації отримували цільову сполуку у вигляді білої 55 твердої речовини (1,47г, 59%).

60 B) Гідроксиамід 3-Екзо-[4-(4-хлорфенокси)фенілсульфанілметил]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти

До суспензії 3-екзо-[4-(4-хлорфенокси)фенілсульфанілметил]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти (1,47г, 3,63ммол.) в метиленхлориді (20мл) при кімнатній температурі по краплях додавали оксалілхлорид (0,8мл, 9,2ммол.) і N,N-диметилформамід (1 краплю). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після випаровування летючих речовин у вакуумі, залишок розчиняли в метиленхлориді (20мл), 65 охолоджували до 0°C і по краплях додавали 0-триметилсилілгідроксиламін (1,35мл, 11,0ммол.). Отриману суміш

перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 годин, охолоджували на крижаній бані і гасили шляхом додавання водного 1н розчину соляної кислоти, перемішуючи при 0 °С протягом ще 30 хвилин. Після розбавлення етилацетатом, органічний шар відділяли, промивали водою і сольовим розчином, сушили сульфатом магнію і концентрували з отриманням цільової сполуки у вигляді білої піни (1,52г, 100%).

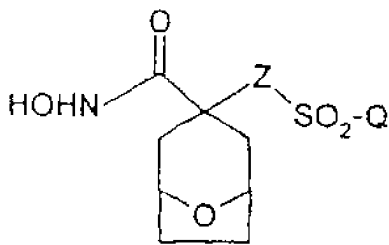
С) Гідроксиамід 3-Екзо-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніл-метил]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти

До розчину гідроксиаміду 3-екзо-[4-(4-хлорфенокси)фенілсульфанілметил]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти (1,52г, 3,63ммол.) в суміші води (30мл), метанолу (40мл) і тетрагідрофурану (12мл) додавали Оксон™ (4,2г, 8,63ммол.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, розбавляли водою і два рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили сульфатом магнію і концентрували з отриманням піни, з якою за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: 4% метанол в хлороформі) отримували цільову сполуку (846мг, 52%).

¹ЯМР (d₆-DMCO) δ: 10,58 (шир.с., 1H), 8,53 (шир.с., 1H), 7,76 (д, J=8,6Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,6Гц, 2H), 7,15-7,11 (м, 4H), 4,11 (шир.с, 2H), 3,40 (с, 2H), 2,22 (д, J=14,3Гц, 2H), 1,76-1,71 (м, 4H), 1,57-1,55 (м, 2H). MS m/e: 450 (M-H).

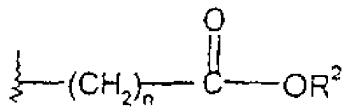
Формула винаходу

1. Похідні біциклічних гідроксамових кислот формули:



де: Z представляє >CH₂ або >NR¹;

R¹ представляє водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкіл або групу формули:



де

n дорівнює цілому числу від 1 до 6;

R² представляє водень або (C₁-C₆)алкіл;

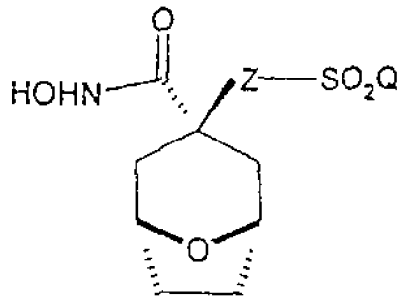
Q представляє (C₁-C₆)алкіл, (C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₆-C₁₀)арилокси(C₁-C₆)алкіл, (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арилокси(C₂-C₉)гетероарил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкіл, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арил(C₂-C₉)гетероарил, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкіл, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил(C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₉)гетероарил(C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)гетероарил(C₂-C₉)гетероарил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкокси(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арилокси(C₁-C₆)алкіл(C₂-C₉)гетероарил, (C₆-C₁₀)арилокси(C₁-C₆)алкіл(C₆-C₁₀)арил або (C₂-C₉)гетероарилокси(C₁-C₆)алкіл(C₂-C₉)гетероарил;

де кожний (C₆-C₁₀)арильний або (C₂-C₉)гетероарильний фрагмент вказаних (C₆-C₁₀)арилу, (C₂-C₉)гетероарилу, (C₆-C₁₀)арилокси(C₁-C₆)алкілу, (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-C₁₀)арилу, (C₆-C₁₀)арилокси(C₂-C₉)гетероарилу, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкілу, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арилу, (C₆-C₁₀)арил(C₂-C₉)гетероарилу, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкілу, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арилу, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил(C₂-C₉)гетероарилу, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₉)гетероарил(C₆-C₁₀)арилу, (C₂-C₉)гетероарил(C₂-C₉)гетероарилу, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкілу, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₆-C₁₀)арилу, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₂-C₉)гетероарилу, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₆-C₁₀)арилу, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₂-C₉)гетероарилу, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкокси(C₆-C₁₀)арилу, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкокси(C₂-C₉)гетероарилу, (C₆-C₁₀)арилокси(C₁-C₆)алкіл(C₆-C₁₀)арилу, (C₆-C₁₀)арилокси(C₁-C₆)алкіл(C₂-C₉)гетероарилу, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₁-C₆)алкіл(C₆-C₁₀)арилу або

(C₂-C₉)гетероарилокси(C₁-C₆)алкіл(C₂-C₉)гетероарилу необов'язково заміщений на будь-якому кільцевому атомі вуглецю, здатному утворювати додатковий зв'язок, одним або більше замісниками на кільці, незалежно

5
і (C₆-C₁₀)арилокси;
або їх фармацевтично прийнятна сіль.

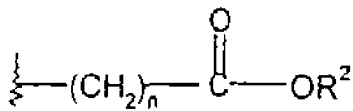
2. Сполука за п. 1, що має стереохімію, описану формулою I'.



3. Сполука за п. 1, де Z представляє CH₂.

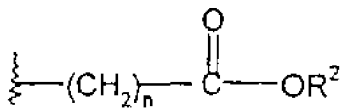
4. Сполука за п. 2, де Z представляє CH₂.

5. Сполука за п. 1, де Z представляє >NR¹, а R¹ представляє групу формули



і де n дорівнює 2.

6. Сполука за п. 2, де Z представляє >NR¹, а R¹ представляє групу формули



і де n дорівнює 2.

7. Сполука за п. 1, де Z представляє >NR¹, а R¹ представляє водень.

8. Сполука за п. 2, де Z представляє >NR¹, а R¹ представляє водень.

9. Сполука за п. 1, де Q представляє (C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₆-C₁₀)арил або (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-C₁₀)арил, де кожний арильний або гетероарильний фрагмент вказаних (C₆-C₁₀)арильної, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₆-C₁₀)арильної або (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-C₁₀)арильної груп можливо, необов'язково, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, бром, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси або перфтор(C₁-C₃)алкілу.

10. Сполука за п. 2, де Q представляє (C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₆-C₁₀)арил або (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-C₁₀)арил, де кожний арильний або гетероарильний фрагмент вказаних (C₆-C₁₀)арильної, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₆-C₁₀)арильної або (C₁-C₆)арилокси(C₆-C₁₀)арильної груп можливо, необов'язково, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, бром, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси або перфтор(C₁-C₃)алкілу.

11. Сполука за п. 3, де Q представляє (C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₆-C₁₀)арил або (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-C₁₀)арил, де кожний арильний або гетероарильний фрагмент вказаних (C₆-C₁₀)арильної, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₆-C₁₀)арильної або (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-C₁₀)арильної груп можливо, необов'язково, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, бром, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси або перфтор(C₁-C₃)алкілу.

12. Сполука за п. 5, де Q представляє (C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₆-C₁₀)арил або (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-C₁₀)арил, де кожний арильний або гетероарильний фрагмент вказаних (C₆-C₁₀)арильної, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₆-C₁₀)арильної або (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-C₁₀)арильної груп можливо, необов'язково, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, бром, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси або перфтор(C₁-C₃)алкілу.

13. Сполука за п. 7, де Q представляє (C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₆-C₁₀)арил або (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-C₁₀)арил, де кожний арильний або гетероарильний фрагмент вказаних (C₆-C₁₀)арильної, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₆-C₁₀)арильної або (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-C₁₀)арильної груп можливо, необов'язково, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, бром, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси або перфтор(C₁-C₃)алкілу.

14. Сполука за п. 8, де Q представляє (C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₆-C₁₀)арил або (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-C₁₀)арил, де кожний арильний або гетероарильний фрагмент вказаних (C₆-C₁₀)арильної, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₆-C₁₀)арильної або (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-C₁₀)арильної груп можливо, необов'язково, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, бром, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси або перфтор(C₁-C₃)алкілу.

15. Сполука за п. 1, де Q представляє феніл, піридилоксифеніл або феноксифеніл, необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, броду, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси або перфтор(C₁-C₃)алкілу.

16. Сполука за п. 2, де Q представляє феніл, піридилоксифеніл або феноксифеніл, необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, броду, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси або перфтор(C₁-C₃)алкілу.

17. Сполука за п. 3, де Q представляє феніл, піридилоксифеніл або феноксифеніл, необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, броду, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси або перфтор(C₁-C₃)алкілу.

18. Сполука за п. 5, де Q представляє феніл, піридилоксифеніл або феноксифеніл, необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, броду, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси або перфтор(C₁-C₃)алкілу.

19. Сполука за п. 7, де Q представляє феніл, піридилоксифеніл або феноксифеніл, необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, броду, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси або перфтор(C₁-C₃)алкілу.

20. Сполука за п. 8, де Q представляє феніл, піридилоксифеніл або феноксифеніл, необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, броду, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси або перфтор(C₁-C₃)алкілу.

21. Сполука за п. 1, де вказану сполуку вибирають з групи, що складається з:

гідроксіаміду 3-екзо-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксіаміду 3-екзо-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфонілметил]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксіаміду 3-(4-феноксибензолсульфонілметил)-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксіаміду 3-екзо-[4'-фторбіфеніл-4-сульфонілметил]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти і

гідроксіаміду 3-екзо-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфонілметил]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти.

22. Фармацевтична композиція для лікування стану, вибраного з групи, що включає артрити (включаючи остеоартрит і ревматоїдний артрит), запальні захворювання кишечника, хворобу Крона, емфізему, хронічну обструкцію легенів, хворобу Альцгеймера, токсикоз при трансплантації органів, кахексію, алергічні реакції, алергічну контактну гіперчутливість, рак, покриття виразками тканин, рестеноз, періодонтит, булезний епідермоліз, остеопороз, руйнування імплантованого штучного суглоба, атеросклероз (включаючи руйнування атеросклеротичних бляшок), аневризму аорти (включаючи аневризму черевної аорти і аневризму аорти головного мозку), застійну серцеву недостатність, інфаркт міокарда, шок, ішемію головного мозку, травму голови, пошкодження спинного мозку, нейродегенеративні розлади (гострі і хронічні), аутоімунні порушення, хворобу Гентінгтона, хворобу Паркінсона, мігрень, депресію, периферичну нейропатію, болі, церебральну амілоїдну ангіопатію, порушення пам'яті або пізнавальної здатності, бічний аміотрофічний склероз, розсіяний склероз, ангіогенез ока, пошкодження рогівки ока, дегенерацію плями сітчатки ока, аномальне загоєння ран, опіки, діабет, пухлинну інвазію, зростання пухлини, метастази пухлини, рубцювання рогівки, склерит, СНІД, сепсис і септичний шок ссавців, включаючи людину, що містить сполуки формули I в кількості, ефективній для такого лікування, і фармацевтично прийнятний носій.

23. Спосіб лікування стану, вибраного з групи, що включає артрити (включаючи остеоартрит і ревматоїдний артрит), запальні захворювання кишечника, хворобу Крона, емфізему, хронічну обструкцію легенів, хворобу Альцгеймера, токсикоз при трансплантації органів, кахексію, алергічні реакції, алергічну контактну гіперчутливість, рак, покриття виразками тканин, рестеноз, періодонтит, булезний епідермоліз, остеопороз, руйнування імплантованого штучного суглоба, атеросклероз (включаючи руйнування атеросклеротичних бляшок), аневризму аорти (включаючи аневризму черевної аорти і аневризму аорти головного мозку), застійну серцеву недостатність, інфаркт міокарда, шок, ішемію головного мозку, травму голови, пошкодження спинного мозку, нейродегенеративні розлади (гострі і хронічні), аутоімунні порушення, хворобу Гентінгтона, хворобу Паркінсона, мігрень, депресію, периферичну нейропатію, болі, церебральну амілоїдну ангіопатію, порушення пам'яті або пізнавальної здатності, бічний аміотрофічний склероз, розсіяний склероз, ангіогенез ока, пошкодження рогівки ока, дегенерацію плями сітчатки ока, аномальне загоєння ран, опіки, діабет, пухлинну інвазію, зростання пухлини, метастази пухлини, рубцювання рогівки, склерит, СНІД, сепсис і септичний шок ссавців, включаючи людину, що включає введення вказаному ссавцеві сполуки формули I в кількості, ефективній для лікування такого стану.

24. Фармацевтична композиція для лікування стану, який можна лікувати шляхом інгібування матриксних металопротеїназ у ссавців, включаючи людину, що містить сполуку формули I в кількості, ефективній для такого лікування, і фармацевтично прийнятний носій.

25. Фармацевтична композиція для лікування стану ссавців, включаючи людину, який можна лікувати шляхом інгібування репролізину ссавців, що містить сполуку формули I в кількості, ефективній для такого лікування, і фармацевтично прийнятний носій.

26. Спосіб інгібування матриксних металопротеїназ у ссавця, включаючи людину, що включає введення вказаному ссавцеві ефективної кількості сполуки за п. 1.

27. Спосіб інгібування репролізину у ссавця, включаючи людину, що включає введення вказаному ссавцеві ефективної кількості сполуки за п. 1.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 2, 15.02.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U A 5 3 7 8 6 C 2

U A 5 3 7 8 6 C 2