

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 63967 B1



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

7(51) C 07 D 295/08

A 61 K 31/495

A 61 K 31/445

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 102448
(22) Заявено на 13.05.98
(24) Начало на действие
на патента от: 18.10.96

Приоритетни данни

(31) 7372 (32) 17.11.95 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 8 на 31.08.99
(45) Отпечатано на 29.08.2003
(46) Публикувано в бюлетин № 8
на 29.08.2003
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетел(и):
WARNER-LAMBERT COMPANY,
MORRIS PLAINS, NJ (US)

(72) Изобретател(и):
Daniel Fred Ortwine, Saline, MI
Claude Forsey Purchase Jr., Ann Arbor, MI
Andrew David White, Lakeland, MI (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Фани Владимирова Божинова, 1000
София, ул. "Алабин" 38

(86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/US96/16761, 18.10.96

(87) № и дата на РСТ публикация:
WO97/19068, 29.05.97

(54) СУЛФОНАМИДНИ ИНХИБИТОРИ НА МАТРИЧНИ МЕТАЛОПРОТЕИНАЗИ

(57) Изобретението се отнася до сулфонамиди, които са инхибитори на матрични металопротеинази, по-специално стромелизин-1 и желатиназа А (72 kD желатиназа). Изобретението се отнася също и до методи, използващи съединенията, за лечение на мултиплена склероза, руптура на атеросклерозна плака, аневризма на аортата, сърдечна недостатъчност, рестеноза, заболяване на периодонта, язви по роговицата, изгаряния, декубитусни и хронични язви или рани, ракови метастази, туморна ангиогенеза, артрит и други автоимунни или възпалителни смущения, зависещи от инвазията левкоцити в тъканта.

27 претенции

BG 63967 B1

(54) СУЛФОНАМИДНИ ИНХИБИТОРИ НА МАТРИЧНИ МЕТАЛОПРОТЕИНАЗИ

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до сулфонамиди, които инхибират матрични металопротеинази, до фармацевтични състави, съдържащи тези съединения, и до фармацевтичен метод на лечение като се използват тези съединения.

Новите съединения съгласно настоящото изобретение са инхибитори на матрични металопротеинази, напр. стромелизин-1 и желатиназа А (72 kDa желатиназа). Поспециално съединенията съгласно настоящото изобретение са полезни за лечение на руптура на атеросклерозна плака, аневризма на аортата, сърдечна недостатъчност, рестеноза, заболяване на периодонта, язви по роговицата, изгаряния, декубитусни язви, хронични язви или рани, ракови метастази, туморна ангиогенеза, артрит, мултиплена склероза и други автоимунни или възпалителни смущения, зависими от инвазия на тъкани от левкоцити или други активирани мигриращи клетки.

Предшестващо състояние на техниката

Стромелизин-1 и желатиназа А са членове на семейство матрични металопротеинази (MMP) (Woessner J. F., FASEB J. 1991, 5: 2145-2154). Други членове са фибробластна колагеназа, неутрофилна колагеназа, желатиназа В (92 kDa желатиназа), стромелизин-2, стромелизин-3, матрилизин, колагеназа-3 (Freije J. M., Diez-Itza I., Balbin M., Sanchez L. M., Blasco R., Tolivia J., and Lopez-Otin C., J. Biol. Chem., 1994, 269: 16766-16773) и новооткритите мембранно-асоциирани матрични металопротеинази (Sato H., Takino T., Okada Y., Cao J., Shinagawa A., Yamamoto E., and Seiki M., Nature, 1994, 370: 61-65).

Каталитичният цинк в матричните металопротеинази е фокусираща точка при създаването на инхибитори. Модифицирането на субстратите посредством въвеждане на хелатообразуващи групи е довело до създаване на мощни инхибитори като пептидхидроксаматите и тиолсъдържащите пептиди. Пептидни хидроксамати и природни ендогенни инхибитори на MMP (TIMP) са успешно използвани за лечение на модели на рак и възпаления у животни.

Способността на матричните металопротеинази да разграждат различни съставки на свързващата тъкан ги прави потенциални мишени за контролиране на патологични процеси. Например, руптура на атеросклерозни плаки е най-обичайното събитие, пораждащо коронарна тромбоза. Дестабилизирането и разграждането на извънклетъчната матрица, заобикаляща тези плаки посредством MMP, е посочено като причина за фисурите на плаките. Ръбците и областите на акумулиране на пенни клетки в човешки

атеросклерозни плаки показва локално увеличена експресия на желатиназа В, стромелизин-1 и интерстициална колагеназа. In situ зимография на тази тъкан показва увеличена желатинолитична и казеинолитична активност (Galla Z. S., Sukhova G. K., Lark M. W. and Libby P., "Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques", *J. Clin. Invest.*, 1994, 94: 2494-2503). Освен това е намерено, че високи концентрации на стромелизин RNA-сигнали се локализируют в индивидуални клетки в атеросклерозните плаки, извадени от пациент със сърдечна трансплантация по време на операцията. (Henney A. M., Wakeley P. R., Davies M. J., Foster K., Hembry R., Murphy G., and Humphries S., "Localisation of stromelysin gene expression in atherosclerotic plaques by in situ hybridization", *Proc. Nat'l. Acad. Sci.* 1991, 88: 8154-8158).

Инхибиторите на матрични металопротеинази могат да бъдат полезни за лечение на дегенеративни заболявания на аортата, свързани с изтъняване на медиалната стена на аортата. Повишени нива на протеолитичните активности на MMP са идентифицирани у пациенти с аневризма на аортата и стеноза на аортата (Vine N. and Powel J. T., "Metalloproteinases in degenerative aortic diseases", *Clin. Sci.*, 1991, 81: 233-239).

Сърдечна недостатъчност настъпва при различни етиологии, но обща характеристика е разширяване на сърцето, което е идентифицирано като независим рисков фактор за смъртността (Lee T. H., Hamilton M. A., Stevenson L. M., Moriguchi J. D., Fonarow G. C., Child J. S., Laks H., and Walden J. A. " Impact of left ventricular size on the survival in

advanced heart failure", *Am. J. Cardiol.*, 1993, 72: 672-676).

Това преобразуване на сърцето в недостатъчност вероятно включва разпадане на извънклетъчната матрица. Матричните металопроотеинази са увеличени у пациенти и с идиопатична и исхемична сърдечна недостатъчност (Reddy H. K., Tyagi S. C., Tjaha I. E., Voelker D. J., Campbell S. E. and Weber K. T., "Activated myocardial collagenase in idiopathic dilated cardiomyopathy", *Clin. Res.*, 1993, 41: 660A, Tyagi S. C., Reddy H. K., Voelker D., Tjara I. E. and Weber K. T., "Myocardial collagenase in failing human heart", *Clin. Res.*, 1993, 41: 681A).

Модели на сърдечна недостатъчност у животни са показали, че възбуждането на желатиназата е важно за разширяването на сърцето (Armstrong P. W., Moe G. W., Howard R. J., Grima E. A., and Cruz T. F., "Structural remodeling in heart failure: gelatinase induction", *Can. J. Cardiol.* 1994, 10: 214-220) и разширяването на сърцето предхожда дълбок дефицит в сърдечната функция (Sabbah H. N., Kono T., Stein P. D., Mancini G. B. and Goldstein S., "Left ventricular shape changes during the course of evolving heart failure", *Am. J. Physiol.* 1992, 263: H266-H270).

Пролиферация на неointимата, водеща до рестеноза, се развива често след коронарна пластична операция. Мигрирането на клетки от гладкия мускул на съда (VSMCs) от tunica media към неointимата е ключов момент в развитието и прогресирането на много съдови заболявания и високо предвидими последствия от механично увреждане на кръвоносния съд. (Bendeck M. P., Zempo N., Clowes A. W., Galardy R. E. and Reidy M. "Smooth muscle cell migration and matrix metalloproteinase expression after arterial injury in the

rat", *Circulation Research*, 1994, 75: 539-545). Northern-блот и зимографски анализи показват, че желатиназа А е главната MMP експресирана и екскретирана от тези клетки. Освен това, антисеруми, способни да неутрализират селективно активността на желатиназа А също инхибират VSMC миграцията през основната мембранна бариера. След увреждане на съда, активността на желатиназа А нараства повече от 20кратно, докато VSMC претърпяват преминаване от състояние на неактивност, в пролифериращ, подвижен фенотип (Pauly R. R., Passaniti A., Bilato C., Monticone R., Cheng L., Papadopoulos N., Gluzband Y.A., Smith L., Weinstein C., Lakatta E. and Crow M. T. "Migration of cultured vascular smooth muscle cells through a basement membrane barrier requires type IV collagenase activity and is inhibited by cellular differentiation", *Circulation Research*, 1994, 75: 41-54).

Активностите на колагеназата и стромелизина са показани във фибробласти, изолирани от възпалени венци. (Uitto V. J. Applegren R. and Robinson P. J., "Collagenase and neutral metalloproteinase activity in extracts from inflamed human gingiva", *J. Periodontal Res.*, 1981, 16: 417-424) и ензимните нива корелират с тежестта на венечното заболяване. (Overall C. M., Wiebkin O. W. and Thonard J. C., "Demonstration of tissue collagenase activity in vivo and its relationship to inflammation severity in human gingiva", *J. Periodontal Res.*, 1987, 22: 81-88).

Протеолитично разграждане на екстрацелуларна матрица е наблюдавано при разязвяване на роговицата след изгаряне с алкалии (Brown S. I., Weller C. A. and Wasserman H. E., "Collagenolytic activity of alkali burned corneas", *Arch.*

Ophthalmol., 1969, 81: 370-373). Тиолсъдържащи пептиди инхибират колагеназата, изолирана от роговица на заек, изгорена с алкалии (Burns F. R., Stack M. S., Gray R. D. and Paterson C. A., *Invest. Ophthalmol.*, 1989, 30: 1569-1575).

Стромелизинът се продуцира от базални кератиноцити при различни хронични язви (Saarialho-Kere U. K., Ulpu K., Pentland A. P., Birkedal-Hansen H., Parks W. S., Welgus H. G., "Distinct populations of basal keratocytes express stromelysin-1 and stromelysin-2 in chronic wounds", *J. Clin. Invest.*, 1994, 94: 79-88).

Стромелизин-1 mRNA и протеин са открити в базални кератиноцити съседни, но дистално от ръба на раната, в който вероятно се намират сайтовете на пролифериращия епидермис. Така стромелизин-1 може да предотврати зарастване на епидермиса.

Davies et al. (*Cancer Res.*, 1993, 53: 2087-2091) съобщават, че пептиден хидроксамат, BB-94, намалява предразположението към тумор и удължава преживяването на мишки, носещи човешки овариални карциномни ксенотрансплантати. Пептид от консервирана MMP пропептидна последователност е слаб инхибитор на желатиназа А и инхибира инвазията на човешки туморни клетки през слой от основна мембрана (Melchiori A., Albili A., Ray J. M. and Stetler-Stevenson W. G., *Cancer Res.*, 1992, 52: 2353-2356), и природния тъканен инхибитор на металопротеиназа-2 (TIMP-2) също показва блокиране на инвазията на туморни клетки при модели *in vitro* (DeClerck Y. A., Perez N., Shimada H., Boone T.C., Langley K. E and Taylor S. M., *Cancer Res.*, 1992, 52:701-708). Изследвания на човешки

рак са показали, че желатиназа А се активира върху повърхността на ивазивните туморни клетки (Strongin A. Y., Marmer B. L., Grant G.A. and Goldberg G. I., *J. Biol. Chem.*, 1993, 268: 14033-14-039) и се задържа там през време на взаимодействието с рецептороподобна молекула (Monsky W. L., Kelly T., Lin C.-Y., Yeh Y., Stetler-Stevenson W. G., Mueller S. C and Chen W.-T., *Cancer Res.*, 1993, 53: 3159-3164).

Инхибиторите на MMP са показали активност при модели на туморна ангиогенеза (Taraboletti G., Garafolo A., Belotti D., Drudis T., Borsotti P., Scanziani E., Brown P. D. and Giavazzi R., *Journal of the National Cancer Institute*, 1995, 87:293, and Benelli R., Adatia R., Ensoli B., Stetler-Stevenson W. G., Santi L., and Albini A., *Oncology Research*, 1994, 6: 251-257).

Различни изследователи са показали съществено увеличение на стромелизина и колагеназата в синовиалните течности от ревматоидни и остеоартритни пациенти в сравнение с контролите (Walakovits L. A., Moore V. L., Bhardwaj N., Gallick G. S. and Lark M. W., "Detection of stromelysin and collagenase in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and post-traumatic knee injury", *Arthritis Rheum.*, 1992, 35: 35-42), Zafarullah M., Pelletier J. P., Cloutier J. M. and Marcel-Pelletier J., "Elevated metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase mRNA in human osteoarthritic synovia", *J. Rheumatol.*, 1993, 20: 693-697).

TIMP-1 и TIMP-2 предотвратяват образуването на колагенови фрагменти, но не и на протеогликанови фрагменти от разграждането както на говежди назални, така и на свински ставно-хрущялни модели на артрит, докато синтетичен

пептиден хидроксамат може да предотвратява образуването на двата фрагмента (Andrews H. J., Plumptre T. A., Harper G. P., and Cawston T. E., *Agents Actions*, 1992, 37: 147-154, Curry A. J., Cyrry V. A., Powel E. K., and Cawston T. E., *Biocem. Biophys. Res. Commun.* 1994, 201: 94-101).

Gijbels et al., (*J. Clin. Invest.*, 1994, 94: 2177-2182) напоследък описват пептиден хидроксамат, GM6001, който потиска развитието или обръща клиничното изражение на експериментален алергичен енцефаломиелит (EAE) по зависимост от дозата начин, като с това подсказва използване на MMP инхибитори при лечение на автоимунни възпалителни смущения като мултиплена склероза.

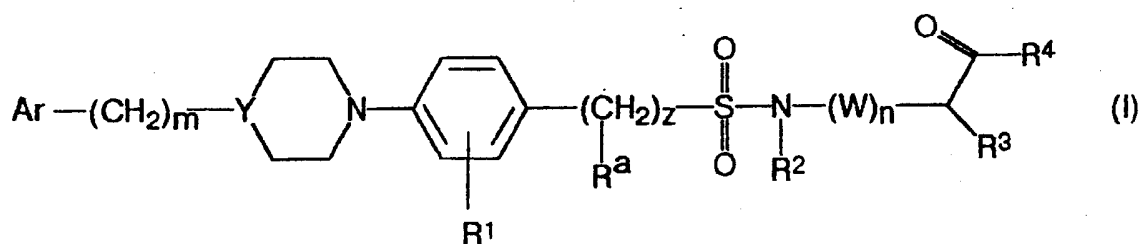
Проведено напоследък изследване от Madri изяснява ролята на желатиназа А при екстравазат на Т-клетки от кръвния поток през време на възпалението (Ramanic A.M. and Madri J. A., "The Induction of 72-kDa Gelatinase in T-cells upon Adhesion to Endothelial Cells is VCAM-1 Dependent", *J. Cell Biology*, 1994, 125: 1165-1178). Тази трансмиграция през ендотелийния клетъчен слой се координира с индуцирането на желатиназа А и е с медиатор свързване към съдовата клетъчна адхезионна молекула-1 (VCAM-1). След като бариерата е компрометирана, в ЦНС се образува едем и възпаление. За левкоцитната миграция през кръвно-мозъчната бариера е известно, че е свързана с възпалителния отговор в ЕАЕ. Инхибирането на металопротеиназата желатиназа А ще блокира разграждането на екстрацелуларната матрица от активираните Т-клетки, което е необходимо за проникването в ЦНС.

Тези изследвания създават основание за предположението, че инхибитор на стромелизин-1 и/или желатиназа А ще лекува заболявания, включващи разкъсване на екстрацелуларната матрица, което води до възпаление, дължащо се на лимфоцитна инфилтрация, несвойствена миграция на метастазни или активирани клетки или загуба на структурна цялост, необходима за функционирането на органа.

Техническа същност на изобретението

Съгласно изобретението са синтезирани серии от сулфонамиди, които са инхибитори на матричните маталопротеинази, по-специално стромелизин-1 и желатиназа А и по такъв начин са полезни като средства за лечение на мултиплетна склероза, руптура на атеросклерозна плака, рестеноза, аневризъм на аортата, сърдечна недостатъчност, заболявания на периодонта, разязвяване на роговицата, изгаряния, декубитусни язви, хронични язви или рани, ракови метастази, туморна ангиогенеза, артрит или други автоимунни или възпалителни заболявания, зависещи от тъканна инвазия от левкоцити.

Съгласно настоящото изобретение са синтезирани сулфонамиди с формула (1)



в която:

Ar е избран от фенил, фенил, заместен с C₁-C₈ алкил, -NO₂, халоген, -OR⁵, -CN, -CO₂R⁵, -CHO, -COR⁵, -CONHR⁵, -NHR⁵ или -NHCOR⁵, 5-членен или 6-членен моноцикличин хетероарил или 9-членен бицикличен хетероарил, съдържащ въглеродни атоми и от 1 до 4 хетероатома, избрани от един O, един S и четири N, или 2-нафтил,

R¹ е водород, метил, -NO₂, -Cl, -NH₂, -NHCO₂CH₃, -OH или -CO₂H,

R², R³ и R^a са еднакви или различни и са независимо избрани от водород, C₁-C₈ алкил, -(CH₂)_v-фенил или фенил, заместен с 1 до 4 заместителя, -(CH₂)_v-5-членен или 6-членен моноцикличин хетероарил или 9-членен бицикличен хетероарил, съдържащ въглеродни атоми и от 1 до 4 хетероатома, избрани от един O, един S и четири N, -(CH₂)_v-C₃-C₈ циклоалкил, -(CH₂)_p-X-(CH₂)_q-фенил или фенил, заместен с 1 до 4 заместителя, -(CH₂)_p-X-(CH₂)_q-5-членен или 6-членен моноцикличин хетероарил или 9-членен бицикличен хетероарил, съдържащ въглеродни атоми и от 1 до 4

хетероатома, избрани от един O, един S и четири N, -
(CH₂)_tNR⁶R^{6a}, -(CH₂)_vR⁷, -(CH₂)_vCO₂R⁵, -(CH₂)_vCONR⁶R^{6a} или -
(CH₂)_vSR⁵,

m е нула или 1,

Y е CH или N, при условия, че когато m=1, Y не трябва да е
=N,

z е нула или 1,

W е -CHR⁸,

n е нула или 1,

R⁴ е -OH, -NR⁶R^{6a}, или -NHCOR⁹,

R⁵ е водород или C₁-C₈ алкил,

v е 1 до 5,

X е O или S,

p и q независимо един от друг са 1 до 5, при условия, че p+q
не е повече от 5,

t е 1 до 9,

R⁶ и R^{6a} са независимо един от друг еднакви или различни и
са водород или C₁-C₈ алкил,

R⁷ е 1,3-дихидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил, или 1,3-
дихидро-1,3-диоксо-бензо[f]изоиндол-2-ил,

R⁸ е водород или C₁-C₈ алкил, и

R⁹ е водород, C₁-C₈ алкил или бензил, или техни
фармацевтично приемливи соли.

В предпочитано изпълнение настоящото изобретение се
отнася до съединения с формула (1), в която:

Ar е фенил,

m е 0 или 1,

Y е CH или N,

R¹ е водород,

z е нула,

R² е водород или C₁-C₈ алкил,

R³ водород, C₁-C₈ алкил, -(CH₂)_n-фенил или фенил, замесен с 1 до 4 заместителя, или -(CH₂)_n-5-членен или 6-членен моноцикличен хетероарил или 9-членен бицикличен хетероарил, съдържащ въглеродни атоми и от 1 до 4 хетероатома, избрани от един O, един S и четири N,

R⁴ е -OH или -NHOH,

n е 0 или 1 и

W е -CH₂-, или техни фармацевтично приемливи соли.

В други предпочитани изпълнения на настоящото изобретение,отнасящо се до съединения с формула (1), z е нула, или Ar е фенил, или Y е C, или m е нула, или R² е водород, или R¹ е водород, или n е нула, или R⁴ е -OH, и фармацевтично приемливи соли на тези съединения при условие, че когато m=1, Y не трябва да е =N.

В особено предпочитаното изпълнение съединенията с формула (1) са:

[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензенсулфонил-амино]оцетна киселина,

N-хидрокси-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензен-

сулфониламино]ацетамид,
3-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензен-
сулфониламино]пропионова киселина,
(R)-4-метил-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензен-
сулфониламино]пентанова киселина,
(S)-4-метил-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензен-
сулфониламино]пентанова киселина,

(S)-3-фенил-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензен-сулфониламино]пропионова киселина,

(R)-3-фенил-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензен-сулфониламино]пропионова киселина,

(S)-3-(1H-индол-3-ил)-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензенсулфониламино]пропионова киселина,

(±)-5-фенил-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензен-сулфониламино]пентанова киселина,

[4-(4-фенилпиперазин-1-ил)-бензенсулфонил-амино]оцетна киселина,

{Изобутил-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензен-сулфонил]амино}оцетна киселина,

(S)-4-фенил-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензен-сулфониламино]маслена киселина,

Натриев (R)-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензен-сулфониламино]-3-тритилсулфанилпропионат,

Динатриев (R)-3-(1H-индол-3-ил)-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензенсулфониламино]пропионат, монохидрат,

(S)-2-{4-[-(4-хидроксифенил)пиперазин-1-ил]-бензенсулфониламино}-3-фенилпропионова киселина,

(S)-2-{4-[4-(4-хлорофенил)пиперазин-1-ил]-бензенсулфониламино}-3-фенилпропионова киселина, хидрохлорид,

(R)-3-меркапто-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)-бензенсулфониламино]пропионова киселина, сол с трифлуороцетната киселина,

(S)-2-[4-(4-бензилпиперидин-1-ил)бензен-сулфониламино]-3-фенилпропионова киселина,

(S)-3-(4-бензилоксифенил)-2-[4-(4-фенил-пиперидин-1-ил)бензенсулфониламино]пропионова киселина,

(S)-3-(4-хидроксифенил)-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензенсулфониламино]пропионова киселина,

(S)-3-фенил-2-[4-(4-фенилпиперазин-1-ил)бензенсулфониламино]пропионова киселина,

(S)-2-{4-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]бензенсулфониламино}-3-фенилпропионова киселина,

(S)-2-{4-[4-(3-хидроксифенил)пиперазин-1-ил]бензенсулфониламино}-3-фенилпропионова киселина, хидробромид и

(S)-2-{4-[4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил]бензенсулфониламино}-3-фенилпропионова киселина.

Настоящото изобретение са отнася също до използване на съединенията съгласно изобретението за инхибиране на матрични маталопротеинази.

В предпочитано изпълнение матричната металоротеиназа е стромелизин-1 или желатиназа-А.

В друго изпълнение настоящото изобретение се отнася до използване на съединение с формула (1) съгласно изобретението за предотвратяване на руптура на атеросклерозни плаки.

В друго изпълнение настоящото изобретение се отнася до използване на съединение с формула (1) съгласно изобретението за инхибиране на аневризма на аортата.

В друго изпълнение, настоящото изобретение се отнася до

използване на съединение с формула (1) съгласно изобретението за предотвратяване на растеноза след балонна ангиопластика, имплантация на присадка или шунт, или атеректомия.

В друго изпълнение настоящото изобретение се отнася до използване на съединение с формула (1) съгласно изобретението при заболяване на периодонта.

В друго изпълнение настоящото изобретение се отнася до използване на съединение с формула (1) съгласно изобретението при изгаряния.

В друго изпълнение, настоящото изобретение се отнася до използване на съединение с формула (1), съгласно изобретението, при декубитусни язви.

В друго изпълнение настоящото изобретение се отнася до използване на съединение с формула (1) съгласно изобретението при хронични язви и рани.

В друго изпълнение настоящото изобретение се отнася до използване на съединение с формула (1) съгласно изобретението за лечение на рак.

В друго изпълнение настоящото изобретение се отнася до използване на съединение с формула (1) съгласно

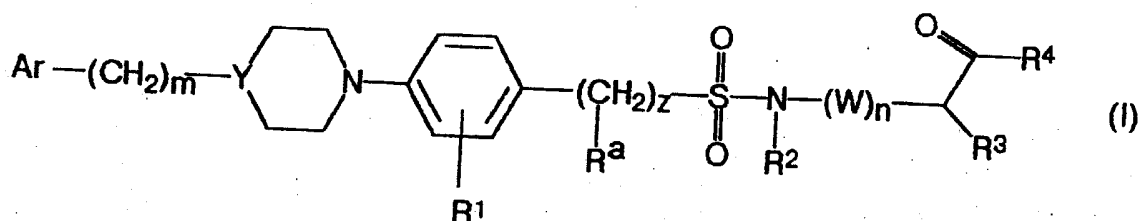
изобретението за лечение на мултиплетна склероза.

В друго изпълнение настоящото изобретение се отнася до използване на съединение с формула (1) съгласно изобретението за лечение на артрит.

В друго изпълнение настоящото изобретение се отнася до използване на съединение с формула (1) съгласно изобретението за лечение на автоимунно или възпалително състояние, зависещо от тъканна инвазия на левкоцити.

В друго изпълнение настоящото изобретение осигурява фармацевтичен състав, който съдържа съединение с формула (1) и фармацевтично приемлив носител.

Настоящото изобретение осигурява съединение с формула:



в която:

Ar е избран от фенил, фенил заместен с $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил, $-\text{NO}_2$, халоген, $-\text{OR}^5$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{SO}_3\text{R}^5$, $-\text{CHO}$, $-\text{COR}^5$, $-\text{CONHR}^5$, $-\text{NHR}^5$ или $-\text{NHCOR}^5$, 5-членен или 6-членен моноцикличен хетероарил или 9-членен бицикличен хетероарил, съдържащ въглеродни атоми и от 1 до 4 хетероатома, избрани от един O, един S и четири N, или 2-нафтил,

R^1 е водород, метил, $-\text{NO}_2$, $-\text{Cl}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCO}_2\text{CH}_3$, $-\text{OH}$ или

$-\text{CO}_2\text{H}$,

R^2 , R^3 и R^a са еднакви или различни и са независимо избрани от водород, $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил, $-(\text{CH}_2)_v$ -фенил или фенил, заместен с 1 до 4 заместителя, $-(\text{CH}_2)_v$ -5-членен или 6-членен моноцикличен хетероарил или 9-членен бицикличен хетероарил, съдържащ въглеродни атоми и от 1 до 4 хетероатома, избрани от един O, един S и четири N, $-(\text{CH}_2)_v$ - $\text{C}_1\text{-C}_8$ циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p$ -X- $(\text{CH}_2)_q$ -фенил или фенил, заместен с 1 до 4 заместителя, $-(\text{CH}_2)_p$ -X- $(\text{CH}_2)_q$ -5-членен или 6-членен моноцикличен хетероарил или 9-членен бицикличен хетероарил, съдържащ въглеродни атоми и от 1 до 4 хетероатома, избрани от един O, един S и четири N, $-(\text{CH}_2)_t\text{NR}^6\text{R}^{6a}$, $-(\text{CH}_2)_v\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_v\text{CO}_2\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_v\text{CONR}^6\text{R}^{6a}$ или $-(\text{CH}_2)_v\text{SR}^5$,

m е нула или 1,

Y е CH или N, при условие, че когато $m=1$, Y не трябва да е =N,

z е нула или 1,

W е $-\text{CHR}^8$,

n е нула или 1,

R^4 е $-\text{OH}$, $-\text{NR}^6\text{R}^{6a}$, или $-\text{NHCOR}^9$,

R^5 е водород или $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил,

v е 1 до 5,

X е O или S,

p и q независимо един от друг са 1 до 5, при условие, че $p+q$ не е повече от 5,

t е 1 до 9,

R^6 и R^{6a} са независимо един от друг еднакви или различни и

са водород или C_1-C_8 алкил,

R^7 е 1,3-дихидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил, или 1,3-дихидро-1,3-диоксо-бензо[f]изоиндол-2-ил,

R^8 е водород или C_1-C_8 алкил, и

R^9 е водород, C_1-C_8 алкил или бензил, или техни фармацевтично приемливи соли.

В предпочитано изпълнение, настоящото изобретение се отнася до съединения с формула (1), в която:

Ar е фенил,

m е 0 или 1,

Y е CH или N,

R^1 е водород,

z е нула,

R^2 е водород или C_1-C_8 алкил,

R^3 е водород, C_1-C_8 алкил, $-(CH_2)_n$ - фенил или фенил, заместен с 1 до 4 заместителя, или $-(CH_2)_n$ -5-членен или 6-членен моноцикличен хетероарил или 9-членен бицикличен хетероарил, съдържащ въглеродни атоми и от 1 до 4 хетероатома, избрани от един O, един S и четири N,

R^4 е -OH или -NHOH,

n е 0 или 1 и

W е $-CH_2-$, или

техни фармацевтично приемливи соли, при условие, че когато $m=1$, Y трябва да не е N.

Заместителят "алкил" се отнася до въглеводороден радикал с права или разклонена верига, който има 1 до 8 въглеродни

атома. Примери за представители на алкилови групи включват, но не се ограничават само до тях, метил, етил, н.-пропил, изопропил, н.-бутил, вт.-бутил, трет-бутил, изобутил, н.-пентил, н.-хексил, н.-хептил и н.-октил.

Заместителите “алкокси” и “тиоалкокси” се отнасят до О-алкил или S-алкил, който има 1 до 6 въглеродни атома. Примери за алкокси групи включват, без да се ограничават само до тях, метокси, етоксид, пропоксид, изопропоксид и бутокси.

Заместителят “циклоалкил” се отнася до наситен въглеводороден пръстен, който има 3 до 8 въглеродни атома. Примери за циклоалкилови групи включват, без да се ограничават само до тях, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил, циклохептил и циклооктил.

Заместителят “арил” се отнася до ароматен радикал. Например, ариловата група може да бъде фенилова група или фенилова група, заместена с 1 до 4 заместители (фенил е съкращавано “Ph”). Заместителите могат да бъдат еднакви или различни и могат да бъдат избрани от C₁-C₈ алкил, алкокси, тиаалкокси, хидрокси, халоген, трифлуорометил, амино, C₁-C₈ алкиламино, ди C₁-C₈ алкиламино, -NO₂, -CN, -CO₂H, -CO₂- C₁-C₈ алкил, -SO₃H, -CHO, -CO- C₁-C₈ алкил, -CONH₂, -CONH- C₁-C₈ алкил, -CONHR⁵, -CON- (C₁-C₈ алкил)₂, -(CH₂)_n-NH₂, където n е 1 до 5, -(CH₂)_n-NH- C₁-C₈ алкил, -NHR⁵, или -NHCOR⁵.

Заместителят “хетероарил” се отнася до 5-членен или 6-членен моноциклически хетероарил или 9-членен бициклически

хетероарил, съдържащ въглеродни атоми и от 1 до 4 хетероатома,

избрани от един O, един S и четири N. Примери за хетероарилни групи са 2- или 3-тиенил, 2- или 3-фуранил, 2- или 3-пиролил, 2-, 3- или 4-пиридинил, 2-пиразинил, 1H-индол-6-ил, 1H-индол-5-ил, 1H-бензимидазол-5-ил или 1H-бензимидазол-6-ил.

Заместителят "халоген" се отнася до флуоро, хлоро, бромо или йодо.

Някои съединения с формула (1) са способни освен това да образуват фармацевтично приемливи присъединителни соли с киселини и/или основи. Всички тези форми са в обхвата на настоящото изобретение.

Фармацевтично приемливите присъединителни соли с киселини на съединенията с формула (1) включват соли, получени с нетоксични неорганични киселини като солна,

азотна, фосфорна, сярна, бромоводородна, йодоводородна, флуороводородна, фосфориста и подобни, както и соли, получени с нетоксични органични киселини като алифатни моно- и дикарбоксилни киселини, фенилзаместени алканови киселини, хидроксиалканови киселини, алкандионови киселини, ароматни киселини, алифатни и ароматни сулфонови киселини, и пр. Такива соли са следователно, сулфати, пиросулфати, бисулфати, сулфити, бисулфити, нитрати, фосфати, монохидрогенфосфати, дихидрогенфосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, ацетат, трифлуороацетат, пропионат, каприлат, изобутират, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себакат, фумарат, малеат, манделат, бензоат, хлоробензоат, метилбензоат, динитробензоат, фталат, бензенсулфонат, толуенсулфонат, фенилацетат, цитрат, лактат, малеат, тартарат, метансулфонат и подобни. В обхвата са също соли на аминокиселини като аргинат и подобни и глюконат, галактуронат (виж например Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salts", J. of Pharma Sci., 1977, 66: 1).

Присъединителните соли с киселини на споменатите основни съединения се приготвят чрез смесване на свободната основа с достатъчно количество от желаната киселина, за да се получи сол по обичайния начин. Свободната основна форма може да бъде възстановена чрез смесване на солта с основа и изолиране на свободната основа по обичаен начин. Свободните основни форми се различават от съответните им солеви форми по някои физически свойства като разтворимост в полярни разтворители, но иначе солите са еквивалентни на техните

съответни свободни основи за целите на настоящото изобретение.

Фармацевтично приемливи присъединителни с основа соли се приготвят с метали или амини като алкални и алкалоземни метали или органични амини. Примери за метали, използвани като катиони, са натрий, калий, магнезий, калций и подобни. Примери за подходящи амини са N,N'-добензил-етилендиамин, хлоропрокаин, холин, диетаноламин, дициклохексиламин, етилендиамин, N-метилглюкамин и прокаин (виж например Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts", J. of Pharma Sci., 1977, 66: 1).

Присъединителните соли с основи от споменатите кисели съединения се приготвят чрез смесване на свободната киселинна форма с достатъчно количество от желаната основа, за да се получи солта по обичаен начин. Свободната киселинна форма може да бъде възстановена чрез смесване на солевата форма с киселина и изолиране на свободната киселина по обичаен начин. Свободните киселинни форми се различават от техните съответни соли отчасти по някои физически свойства като разтворимост в полярни разтворители, но иначе солите са еквивалентни на техните съответни свободни киселини за целите на настоящото изобретение.

Някои от съединенията съгласно настоящото изобретение могат да съществуват в несолватирана форма, както и като солватирана форма, включително хидратни форми. Най-общо, солватиранияте форми, включително хидратните форми, са еквивалентни на несолватиранияте форми и се разглеждат като включени в обхвата на настоящото

изобретение.

Някои от съединенията от настоящото изобретение притежават един или повече хирални центрове и всеки център може да съществува в R или S конфигурация. Настоящото изобретение включва всички диастереомерни, енатиомерни и епимерни форми както и подходящи смеси от тях. В допълнение, съединенията от настоящото изобретение могат да съществуват като геометрични изомери. Настоящото изобретение включва всички цис, транс, син, анти, (E) и (Z) изомери както и подходящите смеси от тях.

Съгласно настоящото изобретение е осигурено използване на съединението с формула (1), съгласно изобретението, за получаване на медикамент за инхибиране на матрична металопротеиназа. В предпочитано изпълнение матричната металопротеиназа е стромелизин - 1 - или желатиназа - А.

Терминът "пациент" означава хора или животни.

Пациент, нуждаещ се от инхибиране на матрична металопротеиназа, е пациент, който може да страда от руптура на атеросклерозна плака или рестеноза, или пациент, който страда от аневризма на аортата, заболяване на периодонта, изгаряне, декубитусни язви, хронични язви или рани, рак, артрит, мултиплетна склероза или други автоимунни или възпалителни смущения, зависещи от тъканна инвазия от левкоцити.

С настоящото изобретение е осигурено използване на съединение с формула (1) съгласно изобретението за

получаване на медикамент за предотвратяване руптура на атеросклерозна плака.

С настоящото изобретение е осигурено използване на съединение с формула (1) съгласно изобретението за получаване на медикамент за инхибиране на аневризма на аортата.

С настоящото изобретение е осигурено използване на съединение с формула (1) съгласно изобретението за получаване на медикамент за предотвратяване на рестеноза след балонна ангиопластика, присаждане или шунтова имплантация, или атеректомия.

С настоящото изобретение е осигурено използване на съединение с формула (1) съгласно изобретението, за получаване на медикамент за лечение на заболяване на периодонта.

С настоящото изобретение е осигурено използване на съединение с формула (1) съгласно изобретението за получаване на медикамент за лечение на изгаряния.

С настоящото изобретение е осигурено използване на съединение с формула (1) съгласно изобретението за получаване на медикамент за лечение на декубитусни язви.

С настоящото изобретение е осигурено използване на съединение с формула (1) съгласно изобретението, за

получаване на медикамент за лечение на хронични язви или рани.

С настоящото изобретение е осигурено използване на съединение с формула (1) съгласно изобретението за получаване на медикамент за лечение на ракови метастази.

С настоящото изобретение е осигурено използване на съединение с формула (1) съгласно изобретението за получаване на медикамент за лечение на артрит.

С настоящото изобретение е осигурено използване на съединение с формула (1) съгласно изобретението за получаване на медикамент за лечение на мултиплетна склероза.

С настоящото изобретение е осигурено използване на съединение с формула (1) съгласно изобретението за получаване на медикамент за лечение на автоимунни или възпалителни смущения, зависещи от тъканна инвазия от левкоцити.

Съединенията съгласно настоящото изобретение могат да се приготвят и прилагат в голямо разнообразие от орални и парентерални дозирани форми. Съединенията съгласно настоящото изобретение могат да се прилагат чрез инжекции т.е. венозно, мускулно, кожно, подкожно, интрадуоденално или интраперитонеално. Съединенията от настоящото изобретение могат да се прилагат чрез инхалация, например интраназално. В допълнение, съединенията от настоящото изобретение могат да се прилагат трансдермално. За специалистите от областта е очевидно, че

следващите дозирани форми могат да съдържат като активна съставка или съединение с формула (I), или съответната фармацевтично приемлива сол на съединение с формула (I).

За приготвяне на фармацевтични състави от съединенията съгласно настоящото изобретение, фармацевтично приемливият носител може да бъде или твърд или течен. Твърдите лекарствени форми включват прахове, таблетки, пилули, капсули, нишестени капсули, супозитории и диспергиращи се гранули. Твърдият носител може да бъде едно или повече вещества, които могат да действат като разредители, средства за подобряване на вкуса, солубилизатори, смазващи средства, суспендиращи средства, свързващи средства, консерванти, разпадащи таблетката средства или помощни вещества при приготвяне на капсули.

В праховете носителят е фино раздробено твърдо вещество, което е в смес с фино раздрабената активна съставка.

В таблетите активния компонент е смесена с носителя, който има необходимите свързващи свойства, в подходящи съотношения и пресован в желаната форма и размери.

Праховете и таблетите за предпочитане съдържат от пет или десет до около седемдесет процента от активното съединение. Подходящи носители са магнезиев карбонат, магнезиев стеарат, талк, захар, лактоза, пектин, декстрин, нишесте, желатина, трагаканта, метилцелулоза, натриева карбоксиметилцелулоза, нискотопящ се восък, какаово масло, и подобни. Понятието "приготвяне" е предвидено да включва приготвяне на готова форма от активното съединение с

помощни средства за приготвяне на капсули като носител, което осигурява капсула, в която активният компонент, със или без други носители, е заобиколен от носител, който по този начин е свързан с нея. По подобен начин са включени и нишестените капсули и захарните дражета. Таблетите, праховете, капсулите, пилулите, нишестените капсули и захарните дражета могат да се използват като твърди дозирани форми, подходящи за орално приложение.

За приготвянето на супозитории, ниско топящ се восък, като смес от глицериди на мастни киселини или какаово масло, се стапят най-напред и активният компонент се диспергира хомогенно в него, например при разбъркване. Стопената хомогенна смес след това се излива в калъпи с подходящ размер, оставя се да се охлади и след това да се втвърди.

Препаратите течни форми включват разтвори, суспензии и емулсии, например водни или водно-пропиленгликолови разтвори. За парентерално инжектиране течните препарати могат да се приготвят под формата на разтвори във водни полиетиленгликолови разтвори.

Водните разтвори, подходящи за орално използване, могат да се приготвят чрез разтваряне на активния компонент във вода и прибавяне на подходящи оцветители, подобряващи вкуса средства, стабилизиращи и уплътняващи средства, ако е желателно.

Водните суспензии, подходящи за орално използване, могат да се приготвят чрез диспергиране на фино раздробената активна съставка във вода с вискозен материал, като естествени или синтетични гumi, смоли, метилцелулоза,

натриева карблуксиметилцелулоза и други добре известни суспендиращи средства.

Включени са също и препарати във вид на твърди форми, които са предвидени да се превръщат малко преди употребата им в течни форми за орално приложение. Такива течни форми включват разтвори, суспензии и емулсии. Тези препарати могат да съдържат в допълнение към активния компонент оцветители, подобряващи вкуса средства, стабилизиращи средства, буфери, синтетични и природни подсладители, диспергиращи средства, уплътняващи средства, солубилизиращи средства и подобни.

Фармацевтичният препарат за предпочитане е като единична дозирана форма. В такава форма препаратът е подразделен на единици дози, съдържащи подходящи количества от активния компонент. Единичната дозирана форма може да бъде опакован препарат, като опаковката съдържа дискретни количества от препарата, като опаковани таблетки, капсули и прахове във флакони или ампули. Също единичната дозирана форма може да бъде капсула, таблета, нишестена капсула или захарно драже самостоятелно или може да бъде подходящ брой от всяка от тях в опакована форма.

Количеството на активния компонент в препарата единична дозирана форма може да се променя и да се нагажда от 1 mg до 1000 mg, за предпочитане 10 mg до 100 mg, съгласно специфичното приложение и мощността на активния компонент. Съставът може, ако е желателно, да съдържа също и други съвместими терапевтични средства.

При терапевтично приложение като средства за

лечение на мултиплена склероза, руптура на атеросклерозна плака, аневризма на аортата, сърдечна недостатъчност, рестеноза, заболяване на периодонта, язви на роговицата, изгаряния, декубитусни язви, хронични язви или рани, рак, артрит, или други автоимунни или възпалителни смущения, зависещи от тъканна инвазия от левкоцити, съединенията, използвани съгласно фармацевтичния метод от настоящото изобретение, се прилагат в начална доза от около 1 mg до около 100 mg на килограм тегло на ден. Предпочита се обхват на дневната доза от около 25 mg до около 75 mg за килограм. Дозировките обаче могат да варират в зависимост от изискванията на пациента, тежестта на състоянието, което трябва да се лекува, и използваното съединение.

Определянето на подходящата доза за специфична ситуация е в компетентността на специалиста. Най-общо, лечението се започва с по-малки дози, които са по-малки от оптималната доза за съединението. След това дозата се увеличава с малки нараствания, докато се постигне оптималният ефект при обстоятелствата. За удобство цялата дневна доза може да бъде разделена и прилагана на части през деня, ако това е желателно.

Примери за изпълнение на изобретението

Следващите примери илюстрират специфични изпълнения на изобретението и не са предвидени да ограничават описанието, включително и претенциите по никакъв начин.

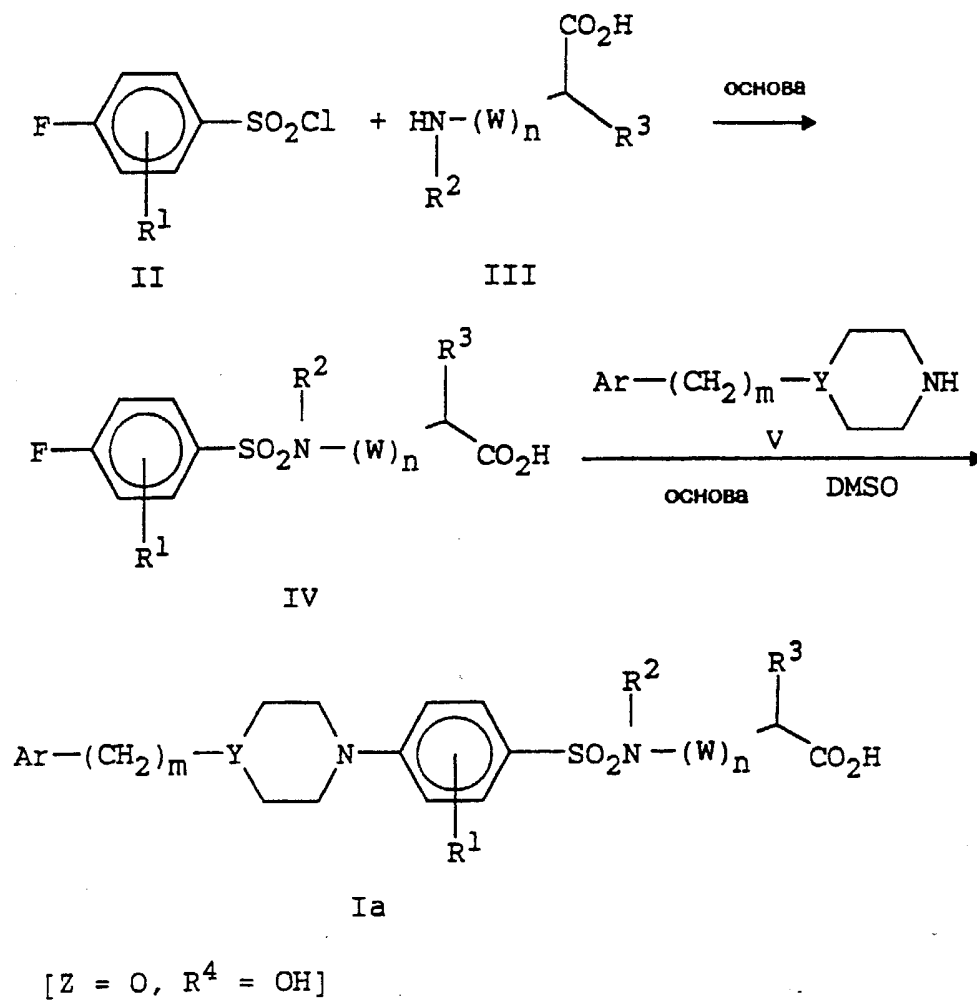
ПРИМЕРИ

Съединение с формула (I) може да се получи по общия път, както е показано на схема I по-долу.

В съответствие със схема I, съединение с формула (II) взаимодейства със съединение с формула (III) (търговски достъпно от Sigma Chemical Company, St. Louis, Missouri, или може да бъде синтезирано съгласно схеми V и VI) в присъствие на подходяща основа като триетиламин, натриев карбонат или калиев карбонат, в подходящ разтворител като вода, метанол, тетраhydroфуран или някои комбинации от тях, при температури между 0°C и 50°C, като се получава съединение с формула (IV). След това съединението с формула (IV) реагира със съединение с формула (V) в присъствие на излишък от подходяща основа като натриев карбонат или калиев карбонат, в подходящ разтворител като диметилсулфоксид (DMSO) или диметилформамид (DMF), при температури между 25°C и 180°C, като се получава съединение с формула (Ia), където заместителите са дефинирани както по-горе, с изключение на това, че $z = 0$ и $R^4 = \text{OH}$.

Конкретните съединения от настоящото изобретение могат да се получат по различни пътища, всички добре известни на специалистите.

CXEMA I



Съединенията с формула (I), в която $z=n=0$, R^1 и R^2 са водород, $Y = CH$, $R^4 = OH$ и Ar са както е дефинирано във формула (I), могат да се получат съгласно последователността, описана в схема II по-долу.

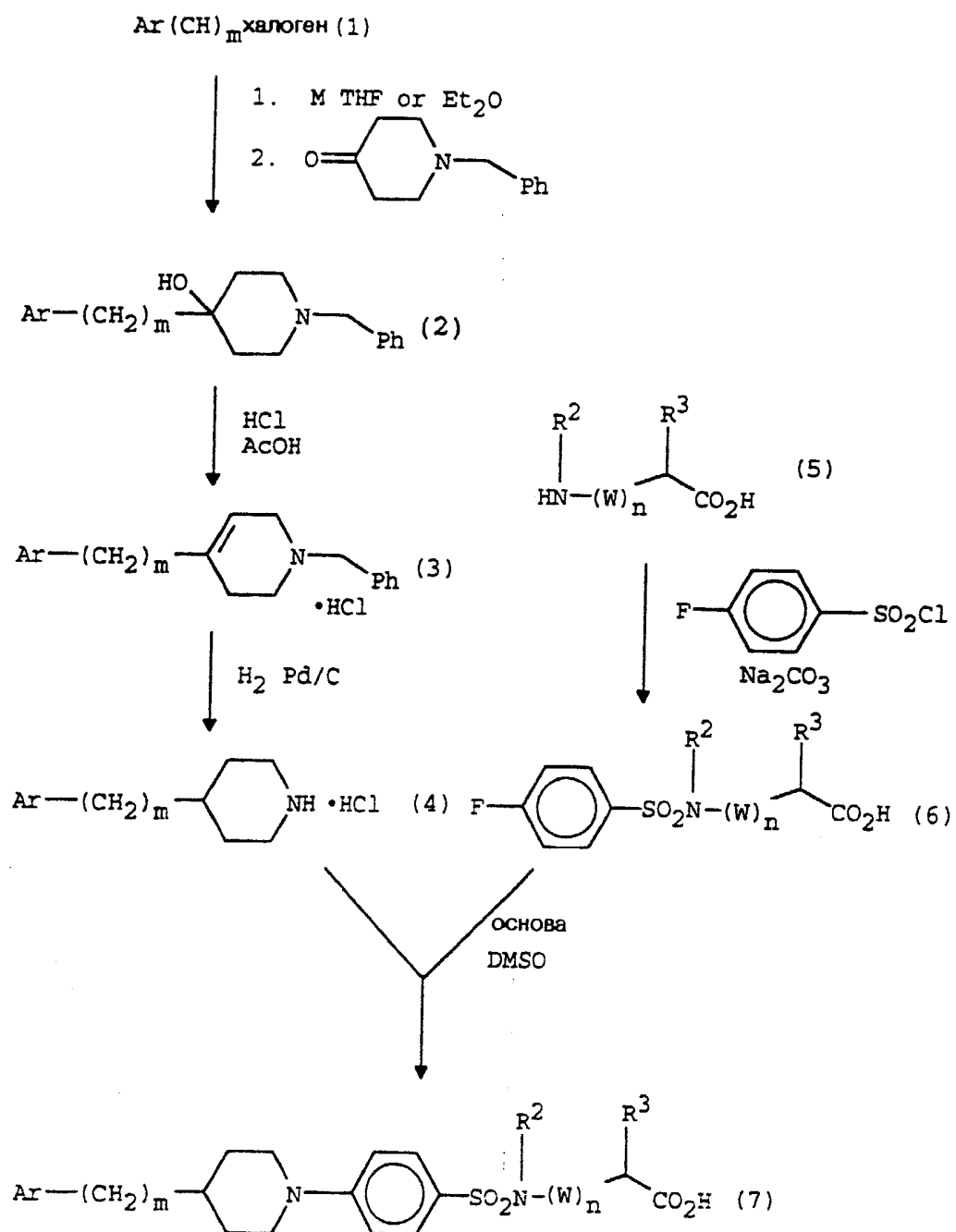
Съгласно схема II, халогенидът (1), в който халоген е дефиниран като йодо, бром или хлор, взаимодейства с подходящо металиращо средство (M) като алкил-литий, например норм-бутил литий, втор-бутиллитий или трет-бутил-литий или магнезии-метал, в подходящ разтворител като тетраhydroфуран (THF) или диетилов етер (Et_2O) при температури между $-80^{\circ}C$ и $60^{\circ}C$, и след това с 1-(фенил-метил)-4-пиперидинон при температури между $-80^{\circ}C$ и $25^{\circ}C$, като се получава 4-пиперидинол (2). 4-пиперидинолът (2) се дехидратираща чрез разбъркване в подходящ разтворител като оцетна киселина ($AcOH$) със силен кисел катализатор като концентрирана солна киселина при температури между $0^{\circ}C$ и температурата на кипене под обратен хладник, като се получава 1,2,5,6-тетраhydroпиридин (3) като сол с киселина. 1,2,5,6-тетраhydroпиридинът (3) се редуцира посредством каталитична редукция, като се използва подходящ катализатор като 10%-ен паладий върху въглен (Pd/C) и водород газ (H_2) при налягане между 10 psi и 100 psi ($10 \times 6,895 - 100 \times 6,895 \text{ kN/m}^2$) в подходящ разтворител като абсолютен етанол, оцетна киселина или тетраhydroфуран, като се получава пиперидин хидрохлоридът (4).

Сулфонамидът (6), в който R^3 е дефиниран във формула (I), може да се получи чрез взаимодействие на аминокиселина (5), която е търговски достъпна от редица предложители, напр. Sigma Chemical Company, St. Louis,

Missouri или се синтезира по стандартни методи, добре познати на специалистите, (изложени в схеми V и VI по-долу), с 4-флуоробензенсулфонил хлорид в присъствие на подходяща основа като триетиламин, натриев карбонат (NaCO_3) или калиев карбонат в подходящ разтворител като вода, метанол, тетраhydroфуран, при температури между 0°C и 50°C .

Пиперидин хидрохлоридът (4) взаимодейства със сулфонамида (6) в присъствие на излишък от подходяща основа като натриев карбонат или калиев карбонат в подходящ разтворител като диметилсулфоксид или диметилформамид при температури между 25°C и 180°C , като се получава (сулфониламино)карбоксилна киселина (7).

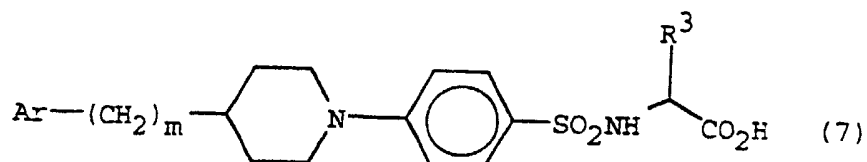
CXEMA II



Съединения с формула (I), в която $z=n=0$, R^1 и R^2 са водород, $Y = CH$, $R^4 = NHOR^9$ или NR^6R^{6a} и Ar , m и R^3 са дефинирани във формула (I), могат да се получат съгласно последователността, описана в схема III.

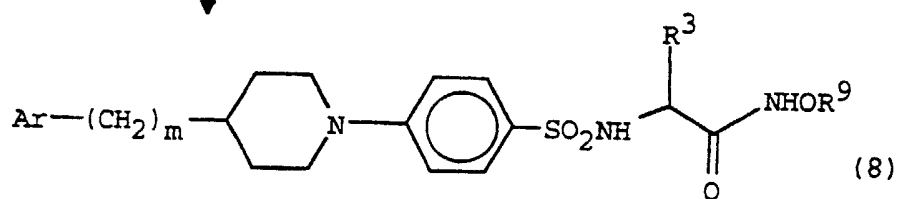
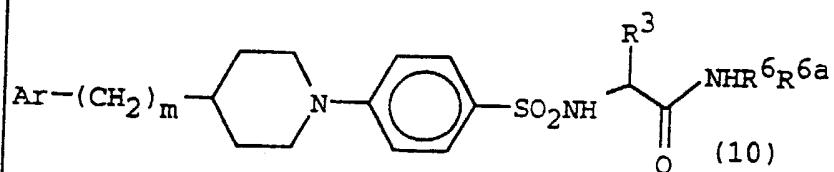
Съгласно схема III (сулфониламино)карбоксилна киселина (7) може да взаимодейства с подходящ О-заместен хидроксиламин хидрохлорид с формула H_2NOR^9-HCl в присъствие на подходяща основа като триетиламин (Et_3N) или N,N -диизопропил- N -етиламин и подходящо свързващо средство като 1,1'-карбонил-диимидазол (CDI) или N,N' -дициклохексилкарбодиимид (DCC) и 1-хидроксибензотриазол (HOBT) в подходящ разтворител като тетраhydroфуран (THF), дихлорометан или N,N -диметилформамид (DMF) при температури между $0^\circ C$ и $100^\circ C$, като се получава О-заместената хидроксामова киселина (8). Когато R^9 е дефиниран като бензил ($R^9=CH_2Ph$), О-заместената хидроксамова киселина (8) може да бъде редуцирана, като се получава хидроксамовата киселина (9) посредством каталитично редуциране при използване на газ водород при налагане между 10 psi и 100 psi и подходящ катализатор като 5%-ен или 10%-ен паладий върху бариев сулфат в подходящ разтворител като THF или етанол. Алтернативно, (сулфониламино)карбоксилна киселина (7) може да взаимодейства с различни амини с формула $R^6R^{6a}NH$ в присъствие на подходящо свързващо средство като 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI) или N,N' -дициклохексилкарбодиимид (DCC) и 1-хидроксибензотриазол (HOBT) в подходящ разтворител като тетраhydroфуран, дихлорометан, или N,N -диметилформамид при температури между $0^\circ C$ и $100^\circ C$, като се получават (сулфониламино)карбоксамиди (10).

CXEMA III

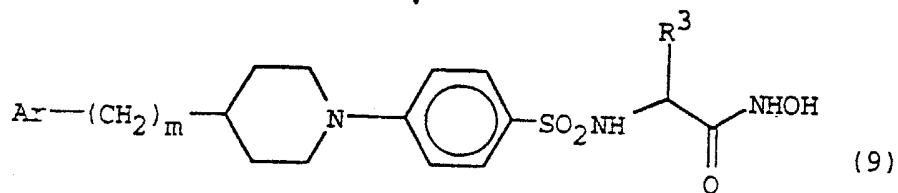


HN_2OR^9
DCC, HOBT

$\text{HNR}^{6\text{R}6\text{a}}$
DCC, HOBT



H_2N , 5% Pd/BaSO₄
метанол



Съединенията с формула (I,) в която $z=m=n=0$, R^1 и R^2 са водород, $Y=N$, и Ar , R^3 и R^4 са както са дефинирани във формула (I), могат да се синтезират съгласно описаната в схема IV по-долу последователност.

Съгласно схема IV, аминът (11) взаимодейства с бис-(2-хлоретил)амин хидрохлорид с формулата $HN(CH_2CH_2Cl)_2-HCl$, в подходящ разтворител като хлоробензен, при температури между $25^\circ C$ и $180^\circ C$, като се получава пиперазин хидрохлоридът (12). Пиперазин хидрохлоридът (12) взаимодейства със сулфонамида (6) по начин, подобен на този, описан по-рано за съединение (7), като се получава съответната пиперазинкарбоксилна киселина (13). Пиперазинкарбоксилната киселина (13) може да взаимодейства с подходящ О-заместен хидроксиламин хидрохлорид с формула H_2NOR^9-HCl в присъствие на подходяща основа като триетиламин (Et_3N) или N,N-диизопропил-N-етиламин и подходящо свързващо средство като 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI) или N,N'-дициклохексилкарбодиимид (DCC) и 1-хидроксibenзотриазол (HOBT) в подходящ разтворител като тетраhydroфуран (THF), дихлорометан или N,N-диметилформамид (DMF) при температури между $0^\circ C$ и $100^\circ C$, като се получава О-заместената хидроксамова киселина (14). Алтернативно, пиперазинкарбоксилната киселина (13) може да се превърне в свободната хидроксамова киселина (15), като най-напред реагира с подходящо активиращо средство като изобутил хлороформиат с формула $(CH_3)_2CHCH_2COCl$ в присъствие на подходяща основа като триетиламин или N,N-диизопропил-N-етиламин в подходящ разтворител като дихлорометан или

тетрахидрофуран при температури между -78°C и $+25^{\circ}\text{C}$ и след това с подходящ O-заместен хидроксиламин като O-(триметилсилил)хидроксиламин с формула $\text{H}_2\text{NOSi}(\text{CH}_3)_3(\text{TMSONH}_2)$ или O-(трет-бутилдиметилсилил)-хидроксиламин с формула $\text{H}_2\text{NOSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ и след това реакцията се спира с водна киселина. Алтернативно, пиперазинкарбоксилната киселина (13) може да взаимодейства с различни амини с формулата $\text{HNR}^b\text{R}^{ba}$ в присъствие на подходящо свързващо средство като 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI) или N,N'-дициклохексилкарбодиимид (DCC) и 1-хидроксибензотриазол (HOBT) в подходящ разтворител като тетраhydroфуран, дихлорометан или N,N-диметилформамид при температури между 0°C и 100°C , като се получават пиперазинкарбоксамидаите (16).

Съединенията с формула (I), в която $z=0$, $n=1$, R^1 е водород и Ar , Y , R^2 , R^3 , R^4 и R^8 са както са дефинирани във формула (I), могат да се получат, както е изложено на схема V по-долу.

Съгласно схема V, алдехид (17) взаимодейства с триметилфосфоноацетат с формула $(CH_3O)_2P(O)CH_2CO_2CH_3$ в присъствие на подходяща основа като натриев хидрид или литиев диизопропиламид (LDA) в подходящ разтворител като тетраhydroфуран при температури между $-78^\circ C$ и $60^\circ C$, като се получава ненаситения естер (18). Ненаситеният естер (18) взаимодейства с литиев (R)-(+)-N-бензил-N- α -метилбензиламин, получен *in situ* чрез бавно прибавяне на норм-бутил-литий към (R)-(+)-N-бензил-N- α -метилбензиламин, в подходящ разтворител като тетраhydroфуран при $-78^\circ C$ и след това прибавяне на R^3 -халоген, където халоген е дефиниран като хлоро, бром или йодо и R^3 е дефиниран във формула (I), и като се остави температурата бавно да се повиши от $-78^\circ C$ до $+25^\circ C$ в продължение на една нощ, при което се получава аминокестер (19). (* означава хирален въглерод). Диастереомерите на аминокестера (19) могат да бъдат разделени посредством колонна хроматография. Комплиментарните диастереомери на аминокестера (19) могат да бъдат разделени, като се съблюдава методиката, описана по-рано и като се замести (S)-(-)-N-бензил-N- α -метил-бензиламина с (R)-(+)-N-бензил-N- α -метилбензиламин. Отделните стереоизомери на аминокестера (19) могат да бъдат редуцирани поотделно чрез взаимодействие с водород-газ в присъствие на подходящ катализатор като 5%-ен до 30%-ен паладий върху въглен в подходящ разтворител като

тетрахидрофуран, оцетна киселина, метанол или смеси от тях при налягания между атмосферното и 100 psi и температури между 25°C и 100°C като се получава аминокестер (20).

Аминокестерът (20) след това взаимодейства в подходяща воднокисела смес като 6M солна киселина, при температури между 25°C и температурата на кипене под обратен хладник, като ⁴⁶се получава хидрохлоридът на аминокиселината (21).

Алтернативно, аминокестерът (20) може да взаимодейства с алкилхалогенид с формула R^2 -халоген, в която R^2 е дефиниран във формула (I) и халоген е хлоро, бром или йодо, в присъствие на подходяща основа като триетиламин или N,N-диизопропил-N-етиламин, в разтворител като диетилов етер или тетрахидрофуран при температури между 0°C и 50°C и след това превръщане на свободния аминокестер в хидрохлорида на аминокестера (22). Хидрохлоридът на аминокестера (22) след това взаимодейства с подходяща водна смес на киселина като 6M солна киселина, като се продължава процедурата, описана по-горе, и се получава аминокиселина хидрохлорид (23). Когато в процедурата, описана в схема II, вместо аминокиселината (5) се използват аминокиселините хидрохлориди (21) или (23), след взаимодействието с 4-флуоробензен-сулфонил хлорид могат да се получат сулфонамидите (24) и (25) съответно. Когато в процедурите, описани в схеми II и IV вместо сулфонамид (6) се използват сулфонамидите (24) и (25), при взаимодействие с пиперидин хидрохлорид (4) или с пиперазин хидрохлорид (12) съответно, (общо представени с (V)), могат да се получат (сулфониламино)карбоксилните киселини (26) и (27) съответно. Когато в процедурите, описани в схеми III и IV,

вместо (сулфониламино)карбоксилните киселини (7) и (13) се използват (сулфониламино)карбоксилните киселини (26) и (27) и се следва подходящата методология за пиперидини (схема III) или пиперазини (схема IV), могат да се получат съединенията (28) и (29) съответно.

СХЕМА V

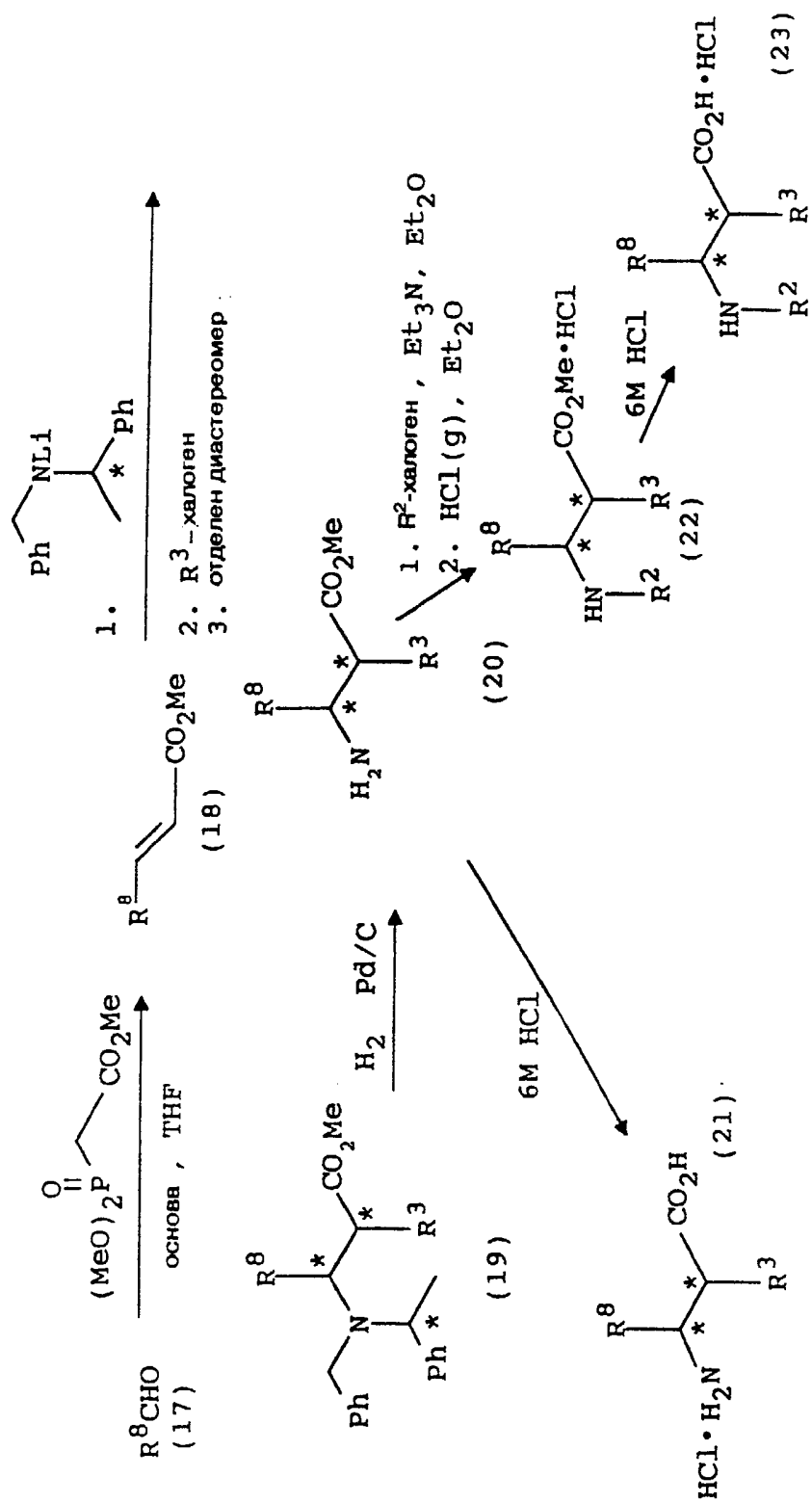
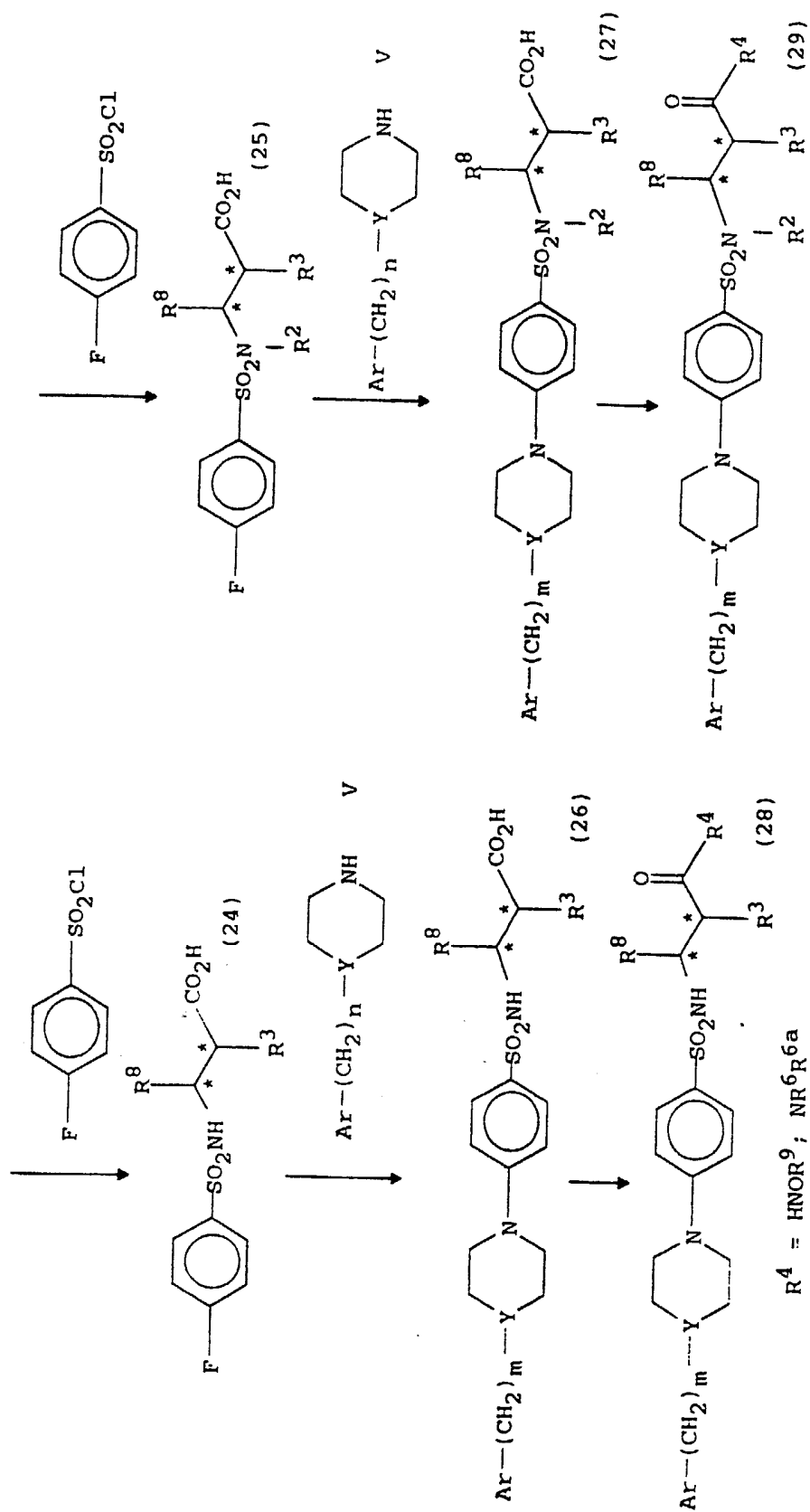


СХЕМА V (продължение)

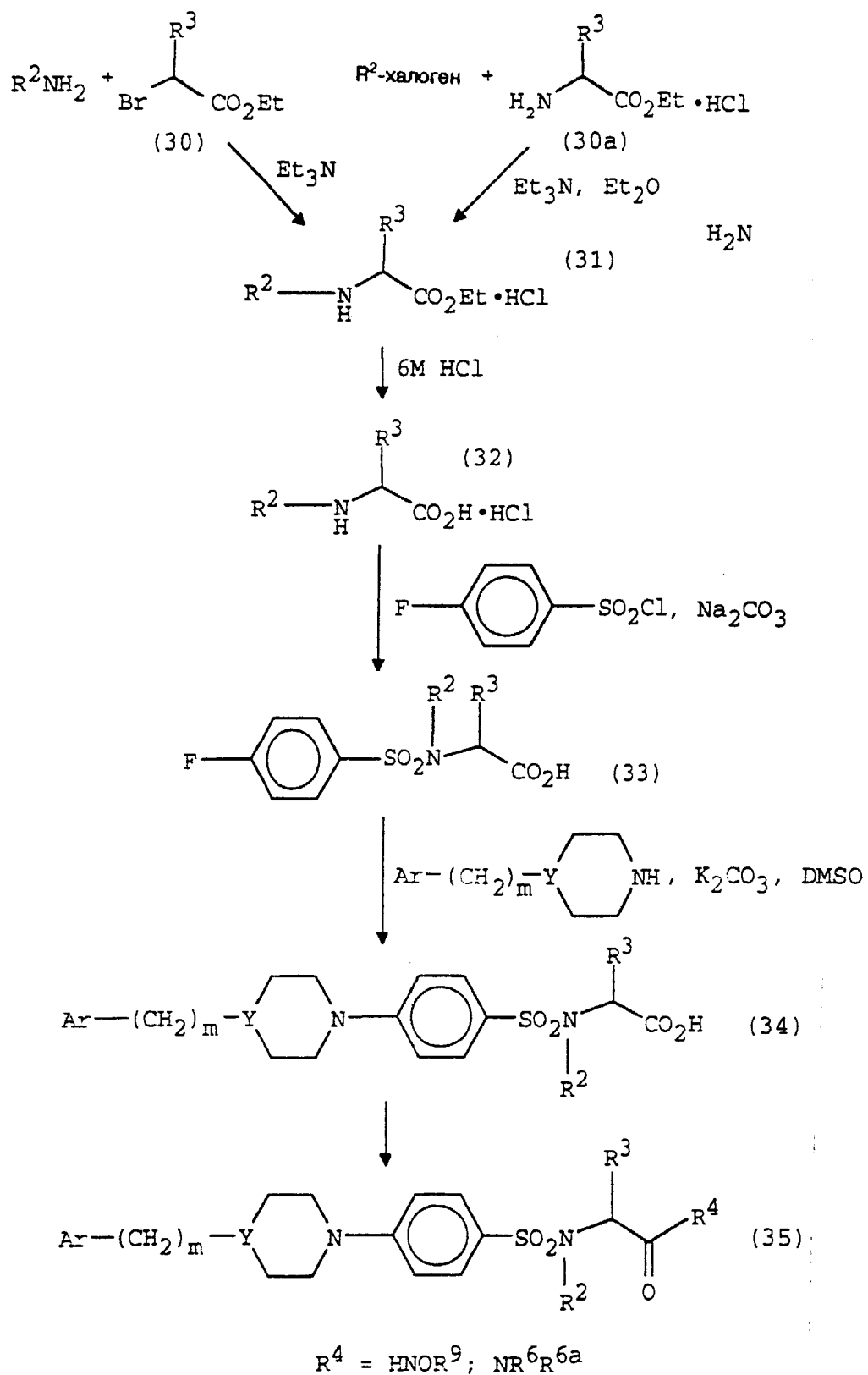


Съединенията с формула (I), в която $z = n = 0$, R^1 е водород и Ar, m, Y, R^2 , R^3 и R^4 са дефинирани при формула (I), могат да се синтезират съгласно последователността, описана в схема VI по-долу.

Съгласно схема VI амин с формула R^2NH_2 , в която R^2 е дефиниран при формула (I), взаимодейства с бромоестер (30), където R^3 е дефиниран при формула (I), в присъствие на подходяща основа като триетиламин (Et_3N) или N,N-диизопропил-N-етиламин в подходящ разтворител като диетилов етер или тетраhydroфуран при температура между $-10^\circ C$ и $50^\circ C$, като се получава свободен аминокестер, който се превръща до аминокестер хидрохлорид (31). Съответно, аминокестер хидрохлоридът (31) може да се получи чрез взаимодействие на алкален халогенид с формула R^2 -халоген, в която R^2 е дефиниран при формула (I) и халоген е хлоро, бром или йодо, с аминокестер хидрохлорид (31a), където R^3 е дефиниран при формула (I), и след това се следва процедурата, описана за (31). Аминокестер хидрохлоридът (31) взаимодейства в подходяща водна смес на киселина като 6M солна киселина и след това се следва процедурата, описана преди това за схема V, се получава аминокиселина хидрохлорид (32). Когато в процедурата, описана за схема II, аминокиселината (5) се замени с аминокиселината хидрохлорид (32), след взаимодействие с 4-флуоробензен-сулфонилхлорид се получава сулфонамид (33). Когато в процедурите, описани за схеми II и IV, вместо сулфонамид (6) се използва сулфонамид (33), след взаимодействие с пиперидин хидрохлорид (4) или с пиперазин хидрохлорид (12) съответно, може да се получи (сулфониламино)карбоксилна киселина (34). Когато в процедурите, описани за схеми III и IV,

вместо е (сулфониламино)карбоксилна киселина (7) или (13) се използва (сулфониламино)карбоксилна киселина (34) и се използва подходящата методология за пиперидини (схема III) или за пиперазини (схема IV), може да се получи съединението (35), където R^4 е $NHOR^9$ или NR^6R^{6a} .

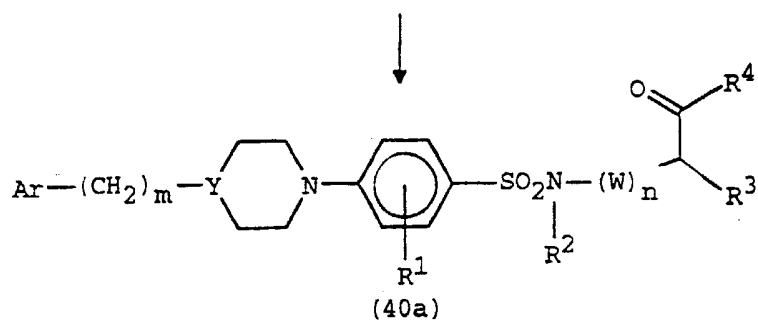
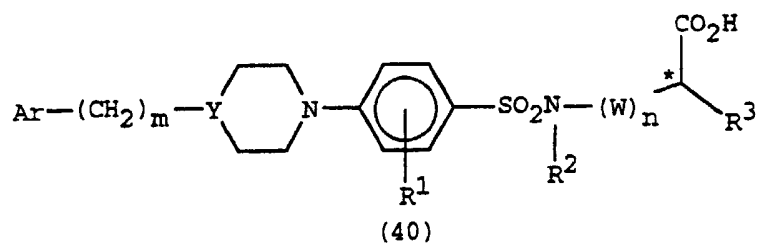
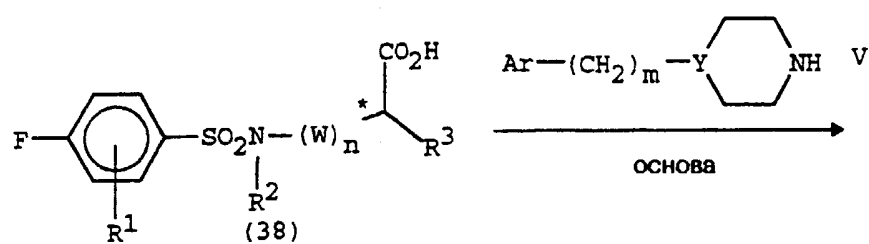
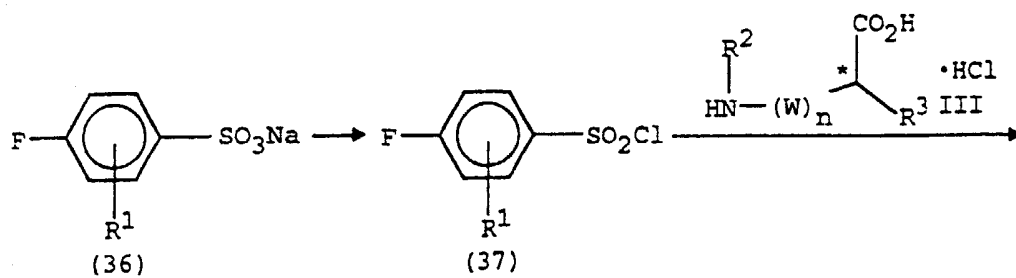
CXEMA VI



Съединенията с формула (I), в която $z = 0$, Ar, Y, m, n, R^1 , R^2 и R^3 са дефинирани при формула (I), и R^4 е OH, могат да се синтезират съгласно последователността, описана в схема VII по-долу.

Търговски достъпни флуорсулфонови киселини (36) и техни натриеви соли взаимодействат с подходящо халогениращо средство като смес от фосфорен пентахлорид (PCl_5) в ъв фосфорен оксихлорид ($POCl_3$) при температура между $-20^\circ C$ и $50^\circ C$, като се получава сулфонилхлорид (37). Сулфонилхлоридът (37) взаимодейства с аминокиселина (5) от схема II, с аминокиселина хидрохлорид (21) от схема V, с аминокиселина хидрохлорид (23) от схема V или с аминокиселина хидрохлорид (32) от схема VI, като всички могат да се представят със структурната формула (III) от схема I, в присъствие на подходяща основа като триетиламин, натриев карбонат или калиев карбонат, в подходящ разтворител като вода, метанол, тетраhydroфуран или тяхна комбинация, при температура между $0^\circ C$ и $50^\circ C$, като се получава (сулфониламино)карбоксилна киселина (38). Когато в процедурите, описани в схеми II и IV, вместо сулфонамидът (6) се използва сулфонамид (38) и той взаимодейства с пиперидин хидрохлорид (4) или с пиперазин хидрохлорид (12) съответно, представени с обща структура (V), може да се получи (сулфониламино)карбоксилна киселина (40). Когато в процедурите, описани в схеми III и IV, вместо (сулфониламино)карбоксилна киселина (7) или (13) се използва (сулфониламино)карбоксилна киселина (40) и се следва подходящата методология за пиперидини (схема III) или за пиперазини (схема IV), може да се получи съединението (40a), където R^4 е $NHOR^9$ или NR^6R^{6a} .

CXEMA VII



Съединенията с формула (I), в която $z = 1$, R^1 е водород и Ar, Y, R^2 , R^3 , R^4 , W, m и n са дефинирани при формула (I), могат да се получат съгласно последователността описана в схема VIII.

Съгласно схема VIII, съединение с формула (V) взаимодейства с 4-флуоробензоена киселина етилов естер, в присъствие на излишък от подходяща основа като натриев карбонат (Na_2CO_3) или калиев карбонат, в подходящ разтворител като диметилсулфоксид (DMSO) или диметилформамид, при температура между $25^\circ C$ и $180^\circ C$, като се получава естер (41). Естерът (41) се редуцира с подходящо редуциращо средство като литиевоалуминиев хидрид ($LiAlH_4$) в подходящ разтворител като тетраhydroфуран, при температура между $0^\circ C$ и $60^\circ C$, като се получава алкохол (42). Алкохолът (42) взаимодейства с подходящо халогениращо средство като фосфорен трибромид (PBr_3) в дихлорометан, при температури между $-40^\circ C$ и $40^\circ C$, като се получава халогенид (43). Халогенидът (43) взаимодейства с натриев тиосулфат ($Na_2S_2O_3$) във вода в присъствие или в отсъствие на фазопренасящо средство като N-метил-N,N,N-три(норм-октил)амониев хлорид, при температура между $0^\circ C$ и $100^\circ C$, в присъствие на газ хлор (Cl_2), като се получава сулфонилхлорид (44). Алтернативно, халогенидът (43) може да взаимодейства с натриев тиосулфат ($Na_2S_2O_3$) във вода, в присъствие или отсъствие на фазопренасящо средство като N-метил-N,N,N-три(норм-октил)амониев хлорид, при температура между $25^\circ C$ и $100^\circ C$, като се получава сулфонат (45). Сулфонатът (45) след това взаимодейства с подходящо халогениращо средство като смес от фосфорен пентахлорид (PCl_5), във фосфорен

оксихлорид (POCl_3) при температура между -20°C и 150°C , като се получава сулфонилхлорид (44). Сулфонилхлоридът (44) взаимодейства с аминокиселина (5) от схема II, с аминокиселина хидрохлорид (21) от схема V, с аминокиселина хидрохлорид (23) от схема V или с аминокиселина хидрохлорид (32) от схема VI, като всички могат да се представят с обща формула III от схема I, в присъствие на подходяща основа като триетиламин, натриев карбонат или калиев карбонат, в подходящ разтворител като вода, метанол, тетраhydroфуран или техни смеси, при температура между 0°C и 50°C , като се получава (сулфониламино)карбоксилна киселина (46). Алтернативно, сулфонилхлорид (44) може да взаимодейства с трет-бутиламин в подходящ разтворител като диетилов етер или тетраhydroфуран, в присъствие на излишък от основа като трет-бутиламин или триетиламин, като се получава сулфонамид (48). Сулфонамидът (48) може да взаимодейства с два еквивалента силна основа като норм-бутиллитий, втор-бутиллитий или трет-бутиллитий в подходящ разтворител като тетраhydroфуран, при температура между -78°C до $+25^\circ\text{C}$, след което се добавя алкилхалогенид с формула R^2 -халогенид, в която R^2 е дефиниран във формула (I) и халогенът е хлоро, бромно или йодо, като се получава сулфонамид (49). Сулфонамидът (49) може да взаимодейства със силна киселина като трифлуорооцетна киселина (TFA) без примес или в присъствие на подходящ разтворител като дихлорометан, като се получава сулфонамид (50). Сулфонамидът (50) може да взаимодейства с подходяща основа като натриев хидрид (NaH) в тетраhydroфуран като разтворител или натриев епоксид в етанол като разтворител,

след което се прибавя бромоестер (30), където R^3 е дефиниран във формула (I) като се получава (сулфониламино)естер (51). Този (сулфониламино)естер (51) може да взаимодейства с литиев, натриев или калиев хидроксид в подходящ разтворител като етанол и след това подкисляване, като се получава (сулфониламино)карбоксилна киселина (52).

Когато съгласно процедурите, описани за схема III и IV, вместо (сулфониламино)карбоксилна киселина (7) или (13), се използват (сулфониламино)карбоксилни киселини (46) или (52) и съответната методология за пиперидини (схема III) или за пиперазини (схема IV), могат да се получат съединения (47) и (53), където R^4 означава $NHOR^4$ или NR^6R^{6a} .

CXEMA VIII

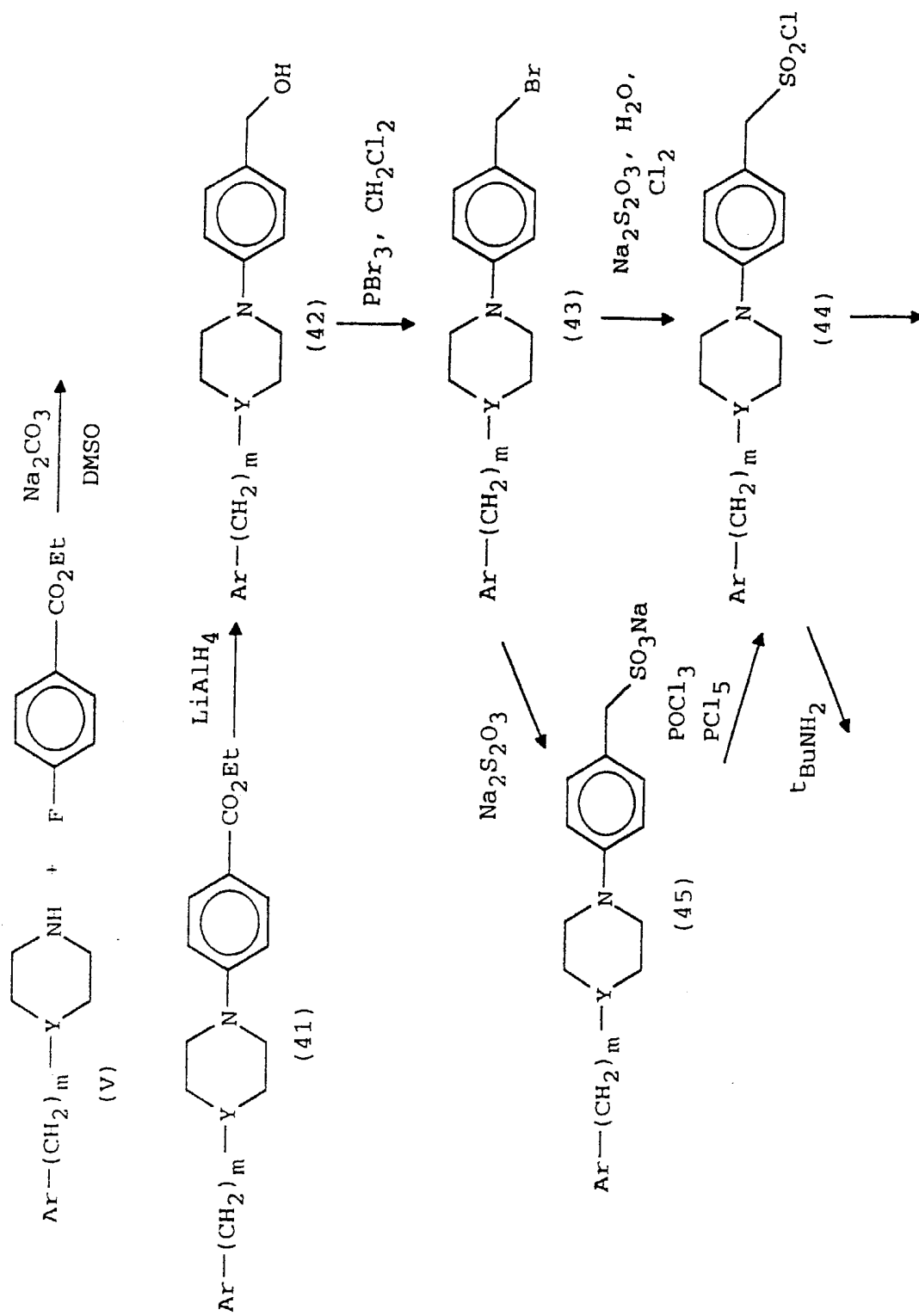
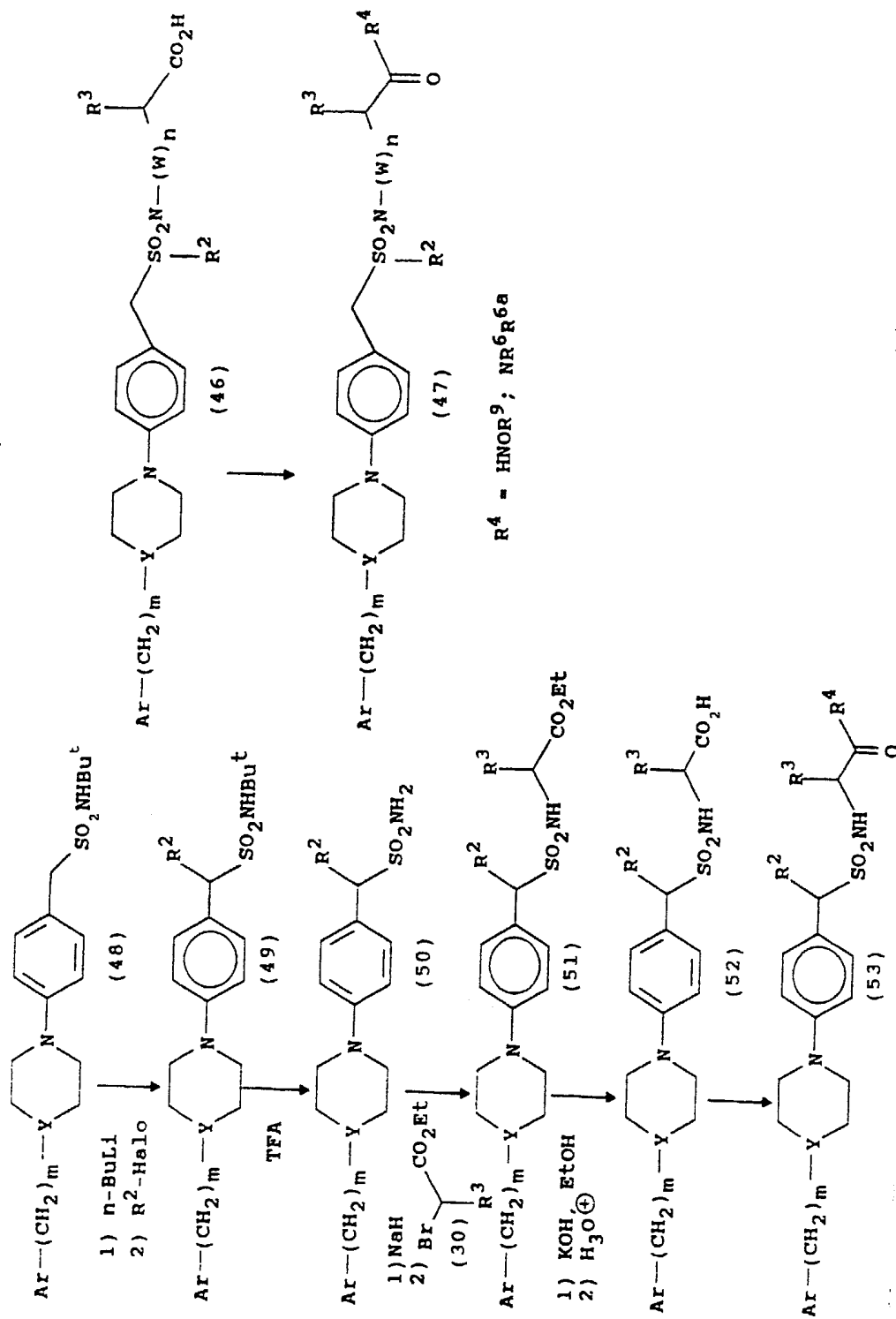
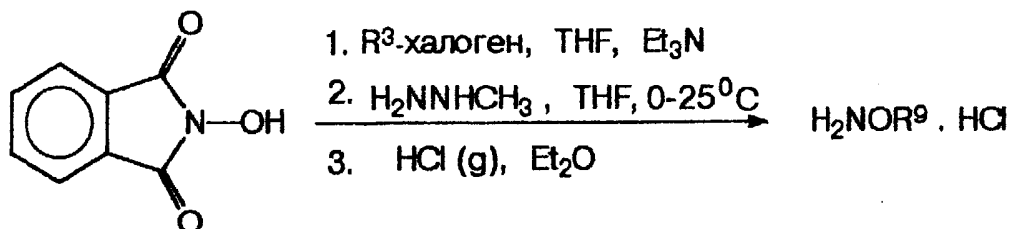


СХЕМА VIII (продължение)



O-заместени хидроксиламин хидрохлориди с формула $\text{H}_2\text{NOR}^9\text{-HCl}$ могат да се закупят от търговски източник или да се получат, както е показано на схема IX.

СХЕМА IX



ПРИМЕР 1

[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензенсулфонамино]-
оцетна киселина

а) (4-флуоробензенсулфонамино)оцетна киселина

Смес от 4-флуоробензенсулфонил хлорид (9,68 g, 0,0497 mol), глицин (4,48 g, 0,0598 mol) и натриев карбонат (16,99 g, 0,160 mol) във вода (60 ml) се разбърква при стайна температура в продължение на 42 часа. Сместа се подкислява внимателно до pH 8 до 9 с концентрирана солна киселина и се промива два пъти с дихлорометан. Водният слой след това се подкислява до pH 2 и получената бяла суспензия се екстрахира два пъти с етилацетат. Екстрактите се обединяват, промиват се с наситен разтвор на натриев хлорид и се сушат над матнезиев сулфат. Сухият разтвор се изпарява на ротационен изпарител, като се получава бяло твърдо вещество, което се суши под вакуум, добив 4,7 g (41%), т.т. 154,0-155,5°C.

б) [4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензенсулфонил-
амино]оцетна киселина

Разбърквана смес от (4-флуоробензенсулфонил-амино)оцетна киселина (0,0895 g, 0,000384 mol), 4-фенилпиперидин (0,618 g, 0,000383 mol) и калиев карбонат (0,109 g, 0,000789 mol) в сух диметилсулфоксид (0,10 ml) в плътно затворена стъклена се премества на гореща пясъчна баня (115°C). След 21 h реакционната смес се охлажда и се разпределя между етилацетат и вода. Сместа се подкислява с 1M солна киселина (3,2 ml, 0,0032 mol) и слоевете се разделят. Водният слой се промива допълнително с етилацетат. Органичните слоеве се обединяват, сушат се

(MgSO_4) и се изпаряват на ротационен изпарител, като се получава стъкловидно вещество. Това стъкловидно вещество се разтваря в метанол, добавя се силикагел (4,2 g, 230-400 меша) и сместа се изпарява на ротационен изпарител до сухо. Полученото прахообразно вещество се нанася на колона от силикагел (14 g, 230-400 меша) и се елуира със смес от хексан-етилацетат-оцетна киселина (15:15:1, 11 x 15 ml). Фракциите, съдържащи продукта, се обединяват и се изпаряват на ротационен изпарител. Остатъкът се кристализира из метанол-вода (1:1) след филтриране на горещо, като се получава съединението съгласно заглавието като бледожълто твърдо вещество, добив 0,070 g (49%), т.т. 154,5-155,5°C.

ПРИМЕР 2

N-хидрокси-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензен-сулфониламино]ацетамид

а) N-[(фенилметил)окси]-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензенсулфониламино]ацетамид

Суспензия от O-бензилхидроксиламин хидрохлорид (0,110 g, 0,000689 mol) в смес от триетиламин (0,096 ml, 0,00069 mol) в безводен тетраhydroфуран (7 ml) се нагрява на парна баня и се прибавя диметилформамид (≈ 5 ml), докато се разтвори цялото количество твърдо вещество. Сместа се охлажда до стайна температура. Твърдият продукт, който се утаява, се филтрира и се оставя настрана.

В отделна колба, съдържаща студен (5°C) разбъркван разтвор от [4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензен-сулфониламино]оцетна киселина (0,2307 g, 0,0006161 mol) и 1-хидрокси-бензо-1,2,3-триазол (0,0842 g, 0,000623 mol) в безводен тетраhydroфуран (10 ml), на една порция се

прибавя 1,3-дициклохексилкарбодиимид (0,1449 g, 0,000702 mol). Сместа се разбърква в продължение на 30 минути при 5°C, след което се оставя да се затопли до стайна температура. След 3 h съхранение при стайна температура, сместа се прибавя на една порция към филтрата, съдържащ O-бензилхидроксиламин. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 16 h, след това при температура под обратен хладник (74°C) в продължение на 1 h. Леснолетливите компоненти се изпаряват на ротационен изпарител и остатъкът се разпределя между етилацетат и

вода. Водният слой се екстрахира с етилацетат. Органичните слоеве се обединяват, промиват се с 0,1 M NaOH, вода, 0,1 M HCl, вода и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши (MgSO_4) и изпарява на ротационен изпарител. Остатъкът се разтваря в хлороформ и се хроматографира на силикагел (34 g, 230-400 меша) при елуиране с дихлорометан-ацетон (9:1, 10 x 30 ml). Фракциите, съдържащи продукта, се изпаряват на ротационен изпарител, като се получава бяло твърдо вещество. Това твърдо вещество се суши под вакуум, добив 0,1448 g (49%), т.т. 163-165°C.

b) N-хидрокси-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)-бензенсулфониламино]ацетамид

Смес при стайна температура от N-[(фенилметил)-окси]-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензенсулфониламино]-ацетамид (0,1115 g, 0,0002325 mol) в метанол-тетрахидрофуран (1:1, 25 ml) се хидрогенира при 50 psi (50 x 6,895 kN/m²) върху 5%-ен паладий върху бариев сулфат (0,018 g) за приблизително 10 h. Прибавя се допълнително количество катализатор (0,020 g) и сместа се хидрогенира

отново за приблизително 10 h. Сместа се филтрира през целит и филтратът се изпарява на ротационен изпарител, като се получава стъкловидно вещество. То се разтваря в хлороформ-метанол, прибавя се силикагел (1,6 g, 230-400 меша) и сместа се изпарява на ротационен изпарител до сухо. Прахообразният продукт се нанася на колона от силикагел (10 g, 230-400 меша) и се елуира с хексан-етилацетат-оцетна киселина (10:20:1, 16 x 10 ml и 10:20:2, 16 x 10 ml). Фракциите, съдържащи продукта, се изпаряват на ротационен изпарител и остатъкът се обработва с хлороформ. Получената хлороформена суспензия се филтрира и филтърната утайка се суши под вакуум, добив 0,0054 g (6,0%), т.т. 164-166°C.

ПРИМЕР 3

3-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензенсулфонил-амино]пропионова киселина

а) натриев 3-[4-флуоро)бензенсулфониламино]-пропионат

Смес от 4-флуоробензенсулфонил хлорид (1,920 g, 0,009866 mol), 3-аминопропионова киселина (0,980 g, 0,0110 mol) и натриев карбонат (2,33 g, 0,0220 mol) във вода (15 ml) се разбърква при стайна температура в продължение на 28 h, след което за кратко се нагрива на парна баня. Сместа се оставя да се охлади, след което се разбърква при стайна температура една нощ. Сместа се нагрива повторно на парна баня, филтрира се на горещо при свободно изтичане на течността и се оставя да се охлади. Филтратът се подкислява до приблизително pH 5 с концентрирана солна киселина. Бялата утайка се филтрира и се суши под вакуум, добив 1,907 g (78%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7,85 (m, 2H), 7,80 (br s, 1H), 7,45 (m, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,35 (t, 2H).

b) 3-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензенсулфонил-амино]пропионова киселина

Разбърквана смес от натриев 3-[4-флуоро)бензен-сулфониламино]пропионат (0,248 g, 0,00100 mol), 4-фенилпиперидин хидрохлорид (0,218 g, 0,00110 mol) и натриев карбонат (0,317 g, 0,00299 mol) в сух диметилсулфоксид (3 ml) се нагрява на пясъчна баня (130°C) под азот в продължение на 22 h. Сместа се охлажда и се разпределя между етилацетат и 1M солна киселина. Водният слой се екстрахира с допълнително прибавяне на етилацетат. Органичните слоеве се обединяват, промиват се с наситен разтвор на натриев хлорид, сушат се (MgSO_4) и се изпаряват на ротационен изпарител. Остатъкът се разтваря в дихлорометан и се хроматографира върху силикагел (14 g, 230-400 меша), като се елуира с дихлорометан-метанол (15:1, 10 x 15 ml). Фракциите, съдържащи продукта, се обединяват, изпаряват се на ротационен изпарител и се хроматографират повторно, като се получава съединението съгласно заглавието като жълточервено оцветено твърдо вещество, добив 0,082 g (21%), т.т. 145-147°C.

ПРИМЕР 4

(R)-4-метил-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензен-сулфониламино]пентанова киселина

a) (R)-2-(4-флуоробензенсулфониламино)-4-метилпентанова киселина

Смес от 4-флуоробензенсулфонил хлорид (1,65 g, 0,00848 mol), (R)-2-амино-4-метилпентанова киселина (1,233

g, 0,009398 mol) и натриев карбонат (1,91 g, 0,0180 mol) във вода (15 ml) се разбърква при стайна температура в продължение на 5 дни. Разтворът се филтрира, филтратът се подкислява с концентрирана солна киселина до pH 4. Сместа се екстрахира с етилацетат. Екстрактът се промива с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се (MgSO_4) и се изпарява на ротационен изпарител като се получава масло. Това масло се хроматографира върху силикагел (320 g, 230-400 меша), елуира се с дихлорометан-метанол (10:1, 10 x 300 ml). Фракциите, съдържащи продукта, се обединяват и се изпаряват на ротационен изпарител, като се получава бледожълто масло. Маслото се суши под вакуум, добив 1,44 g (59%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8,1 (br s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 3,55 (t, 1H), 3,33 (br s, H_2O), 1,56 (m, 1H), 1,36 (dd, 2H), 0,75 (dd, 6H).

b) (R)-4-метил-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)-бензенсулфониламино]пентанова киселина

По подобен начин на описания в пример 3 b), 4-фенилпиперидин хидрохлорид се кондензира с (R)-2-(4-флуоробензенсулфониламино)-4-метилпентанова киселина, като се получава съединението съгласно заглавието, т.т. 163-165°C.

ПРИМЕР 5

(S)-4-метил-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензенсулфониламино]пентанова киселина

a) (S)-2-(4-флуоробензенсулфониламино)-4-метилпентанова киселина

По подобен начин на описания в пример 4 a), вместо a) (R)-2-амино-4-метилпентанова киселина се

използва а) (S)-2-амино-4-метилпентанова киселина, добив 14,0 g (55%). 300 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 8,17 (br s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 3,64 (t, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,38 (m, 2H), 0,76 (dd, 6H).

б) (S)-4-метил-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензен-сулфониламино]пентанова киселина

По подобен начин на описания в пример 3 б), 4-фенилпиперидин хидрохлорид се кондензира с (S)-2-(4-флуоробензенсулфониламино)-4-метилпентанова киселина, като се получава съединението съгласно заглавието, %C, H, N намерено: 63,96, 6,96, 6,44.

ПРИМЕР 6

(S)-3-фенил-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензен-сулфониламино]пропионова киселина

а) натриев (S)-2-(4-флуоробензенсулфониламино)-3-фенилпропионат

По подобен начин на описания в пример 4 а) се кондензират 4-флуоробензенсулфонил хлорид и (S)-2-амино-3-фенилпропионова киселина, като се получава съединението съгласно заглавието като бяло твърдо вещество, т.т. 108-111°C.

б) (S)-3-фенил-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)-бензенсулфониламино]пропионова киселина

По подобен начин на описания в пример 3 б) се кондензират натриев (S)-2-(4-флуоробензенсулфониламино)-3-фенилпропионат и 4-фенилпиперидин хидрохлорид, като се получава съединението съгласно заглавието, т.т. 167-169°C.

ПРИМЕР 7

(R)-3-фенил-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)-бензенсулфониламино]пропионова киселина

а) динатриев (R)-2-(4-флуоробензенсулфонил-амино)-3-фенилпропионат

По подобен начин на описания в пример 4 а), (R)-2-амино-3-фенилпропионова киселина се кондензира с 4-флуоробензенсулфонил хлорид, като се получава съединението съгласно заглавието, т.т. 246-248°C.

б) (R)-3-фенил-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)-бензенсулфониламино]пропионова киселина

По подобен начин на описания в пример 3 б) се кондензират динатриев (R)-2-(4-флуоробензенсулфонил-амино)-3-фенилпропионат и 4-фенилпиперидин хидрохлорид като се получава съединението съгласно заглавието, т.т. 168-170°C.

ПРИМЕР 8

(S)-3-(1H-индол-3-ил)-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензенсулфониламино]пропионова киселина

а) (S)-2-(4-флуоробензенсулфониламино)-3-(1H-индол-3-ил)пропионова киселина

По подобен начин на описания в пример 4 а), 4-флуоробензенсулфонил хлорид се кондензира с (S)-2-амино-3-(1H-индол-3-ил)пропионова киселина, като се получава съединението съгласно заглавието, т.т. 57-60°C.

б) (S)-3-(1H-индол-3-ил)-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензенсулфониламино]пропионова киселина

По подобен начин на описания в пример 3 б) се кондензират (S)-2-(4-флуоробензенсулфонил-амино)-3-(1H-

индол-3-ил)пропионова киселина се кондензира с 4-фенилпиперидин хидрохлорид, като се получава съединението съгласно заглавието, т.т. 103-107°C.

ПРИМЕР 9

(±)-5-фенил-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)-бензенсулфониламино]пентанова киселина

а) (±)-2-амино-5-фенилпентанова киселина

Разбърквана суспензия от (±)-2-(ацетиламино)-5-фенилпентанова киселина (0,5003 g, 0,002126 mol) в 2,8 M солна киселина се нагрява под обратен хладник в продължение на 2 h и полученият кафяв разтвор се оставя да се охлади. Образуваната червеникавокафява утайка се охлажда. Твърдият продукт се филтрира и филтратът се изпарява на ротационен изпарител, като се получава жълта смола. Жълтата смола се разтваря в гореща вода, филтрира се при свободно изтичане на течността и се оставя да се охлади. Сместа се алкализирва с 1M натриев хидроксид до pH 5. Получената утайка се филтрира, промива се с вода и се суши под вакуум, като се получава жълто твърдо вещество, добив 0,205 g (50%), т.т. 213-215°C.

б) (±)-2-(4-флуоробензенсулфониламино)-5-фенилпентанова киселина

Смес от (±)-2-амино-5-фенилпентанова киселина (0,188 g, 0,000973 mol), 4-флуоробензенсулфонил хлорид (0,189 g, 0,000971 mol) и натриев карбонат (0,208 g, 0,00196 mol) във вода (4 ml) се разбърква при стайна температура в продължение на 4 дни. Сместа се нагрява кратко на парна баня, като се получава мътен разтвор. Разтворът се филтрира на горещо при свободно изтичане на течността и филтратът

се оставя да се охлади. Полученото твърдо вещество, което кристализира, се филтрира, промива се с вода и се суши под вакуум, добив 0,131 g (38%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7,81 (m, 2H), 7,37 (t, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,14 (m, 4H), 3,34 (br s, H_2), 3,04 (t, 1H), 2,46 (m, 2H), 1,6-1,4 (m, 4H).

с) ($\pm$)-5-фенил-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)-бензенсулфониламино]пентанова киселина

По подобен начин на описания в пример 3 b), ($\pm$)-2-(4-флуоробензенсулфониламино)-5-фенилпентанова киселина се кондензира с 4-фенилпиперидин хидрохлорид, като се получава съединението съгласно заглавието, т.т. 59-62°C.

ПРИМЕР 10

[4-(4-фенилпиперазин-1-ил)бензенсулфониламино]-оцетна киселина

По подобен начин на пример 3 b), (4-флуоробензенсулфониламино)оцетна киселина се кондензира с 4-фенилпиперазин, като се получава съединението съгласно заглавието, т.т. 120-124°C.

ПРИМЕР 11

{Изобутил-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензенсулфонил]амино}оцетна киселина

а) Етилов изобутиламиноацетат хидрохлорид

Смес от изобутиламин (0,90 ml, 0,0091 mol), етилов бромоацетат (1,0 ml, 0,0090 mol) и триетиламин (1,28 ml, 0,00918 mol) в диетилов етер (15 ml) се разбърква при стайна температура в продължение на 24 h. Получената суспензия се филтрира и се промива с диетилов етер. Филтратът и промивките се обединяват и се изпаряват на ротационен изпарител, като се получава масло. Маслото се

хроматографира върху силикагел (150 g, 230-400 меша), елуира се с дихлорометан-диетилов етер (19:1, 8 x 125 ml, 15:1, 7 x 125 ml, 10:1 15 x 125 ml). Фракциите, съдържащи продукта, се обединяват и се изпаряват на ротационен изпарител, като се получава масло. Маслото се разтваря в диетилов етер, добавя се концентрирана солна киселина (0,52 ml, 0,0063 mol HCl) и лесно летливите компоненти се изпаряват на ротационен изпарител, като се получава бяло твърдо вещество. Твърдото вещество се суши под вакуум, добив 1,0 g (59%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9,23 (br s, 2H), 4,22 (q, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,41 (br s, H_2O), 2,78 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,25 (t, 3H), 0,94 (d, 6H).

б) [(4-флуоробензенсулфонил)изобутиламино]оцетна киселина

Смес от етилов изобутиламиноацетат хидрохлорид (0,359 g, 0,00183 mol) в 6M солна киселина (10 ml) се нагрява под обратен хладник в продължение на 20 h и се оставя да се охлади. Сместа се алкализира с 50% тегл. натриев хидроксид и 1M натриев хидроксид до pH 5 и лесно летливите компоненти се изпаряват на ротационен изпарител. Остатъкът се обработва три пъти с горещ метанол и разтворите се обединяват и изпаряват на ротационен изпарител. Остатъкът се обработва три пъти с оцетна киселина и разтворите се обединяват и изпаряват на ротационен изпарител. Остатъкът се разтваря във вода и се суши чрез замразяване, като се получава бяло твърдо вещество. Твърдото вещество се смесва с 4-флуоробензенсулфонил хлорид (0,3334 g, 0,001713 mol) и натриев карбонат (0,547 g, 0,00516 mol) във вода и

сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 3 дни. Сместа се подкислява с концентрирана солна киселина и се екстрахира с етилацетат. Екстрактът се суши (MgSO_4) и се изпарява на ротационен изпарител, като се получава бяло твърдо вещество. Твърдото вещество се хроматографира върху силикагел (15 g, 230-400 меша), като се елуира с дихлорометан-метанол (10:1, 10 x 15 ml). Фракциите, съдържащи продукта, се обединяват и се изпаряват на ротационен изпарител, като се получава бяло твърдо вещество. Твърдото вещество се суши под вакуум, добив 0,32 g (64% общо).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7,85 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,32 (br s, H_2O), 2,94 (d, 2H), 1,77 (m, 1H), 0,79 (d, 6H).

с) {Изобутил-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензен-сулфонил]амино}оцетна киселина

По подобен начин на пример 3 b) [(4-флуоро-бензенсулфонил)изобутиламино]оцетна киселина се кондензира с 4-фенилпиперидин хидрохлорид, като се получава съединението съгласно заглавието, т.т. 140-143°C.

ПРИМЕР 12

(S)-2-[4-(4-бензилпиперидин-1-ил)бензенсулфонил-амино]-3-фенилпропионова киселина

По подобен начин на пример 3 b) се кондензират натриев (S)-2-(4-флуоробензенсулфониламино)-3-фенилпропионат и 4-бензилпиперидин, като се получава съединението съгласно заглавието, т.т. 164-165°C.

ПРИМЕР 13

(S)-3-(4-бензилоксифенил)-2-[4-(4-фенил-пиперидин-1-ил)бензенсулфониламино]пропионова киселина

а) (S)-3-(4-бензилоксифенил)-2-(4-флуоробензенсулфониламино)пропионова киселина

Смес от (S)-2-амино-3-(4-бензилоксифенил)-пропионова киселина (2,7 g, 0,010 mol), 4-флуоробензенсулфонил хлорид (2,0 g, 0,010 mol) и натриев карбонат (2,2 g, 0,020 mol) в смес от тетраhydroфуран (20 ml) и вода (20 ml) се разбърква при стайна температура в продължение на 3 дни. Реакционната смес се разпределя между етилацетат и 1M солна киселина. Органичният слой се промива с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се (MgSO_4) и се изпарява на ротационен изпарител под намалено налягане, като се получава масло. Маслото се хроматографира върху силикагел (445 g, 230-400 меша), елуира се с дихлорометан-метанол (20:1) и фракциите, съдържащи продукта, се изпаряват на ротационен изпарител, като се получава твърдо вещество. Твърдото вещество се прекристализира из толуен, като се получава съединението съгласно заглавието като слабо жълто твърдо вещество, добив 0,22 g (5%), т.т. 138-139°C.

б) (S)-3-(4-бензилоксифенил)-2-[4-(4-фенил-пиперидин-1-ил)бензенсулфониламино]пропионова киселина

По подобен начин на пример 3 б), (S)-3-(4-бензилоксифенил)-2-(4-флуоробензенсулфониламино)пропионова киселина се кондензира с 4-фенилпиперидин хидрохлорид, като се получава съединението съгласно заглавието, т.т. 75-78°C.

ПРИМЕР 14

(S)-3-(4-хидроксифенил)-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензенсулфониламино]пропионова киселина

Към разбърквана при стайна температура смес от (S)-3-(4-бензилоксифенил)-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)-бензенсулфониламино]пропионова киселина (0,033 g, 0,000058 mol) в тиаанизол (0,34 ml) се прибавя трифлуороцетна киселина (1 ml) и сместа се разбърква в продължение на 18 h. Реакционната смес се излива във вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се суши (MgSO_4) и се изпарява на ротационен изпарител под намалено налягане, за да се отстранят лесно летливите компоненти. Полученият жълт разтвор се хроматографира върху силикагел (5,5 g), като се елуира с дихлорометан (10 x 5 ml) и след това с дихлорометан-метанол (14:1). Фракциите, съдържащи продукта, се изпаряват на ротационен изпарител. Остатъкът се суспендира във вода и се разбърква, при което се получава съединението съгласно заглавието като белезникаво твърдо вещество, добив 0,0079 g (28%), т.т. 108-110°C.

ПРИМЕР 15

(S)-3-фенил-2-[4-(4-фенилпиперазин-1-ил)бензенсулфониламино]пропионова киселина

По подобен начин на пример 3 b), натриев (S)-2-(4-флуоробензенсулфониламино)пропионат и 4-фенилпиперазин се кондензират, като се получава съединението съгласно заглавието като бежово твърдо вещество, т.т. 192-193°C.

ПРИМЕР 16

(S)-2-{4-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-бензенсулфониламино}-3-фенилпропионова киселина

По подобен начин на пример 3 b), се кондензират натриев (S)-2-(4-флуоро-бензенсулфониламино)пропионат и 4-(3-метоксифенил)пиперазин, като се получава съединението съгласно заглавието като бледо червенокафяво твърдо вещество, т.т. 137-139°C.

ПРИМЕР 17

(S)-2-{4-[4-(3-хидроксифенил)пиперазин-1-ил]-бензенсулфониламино}-3-фенилпропионова киселина хидробромид

Към разбърквана суспензия от (S)-2-{4-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]бензенсулфониламино}-3-фенилпропионова киселина (0,103 g, 0,000208 mol) в дихлорометан (2 ml) при -78°C под азот на капки се прибавя 1,0M разтвор на борен трибромид в дихлорометан (1,0 ml, 0,0010 mol). Сместа се разбърква 15 min при -78°C и след това се оставя да се затопли до +3°C. След 6 h реакционната смес се разрежда с вода. Получената суспензия се разбърква една нощ. Твърдото вещество се филтрира, промива се с допълнително количество вода и се суши под вакуум, като се получава съединението съгласно заглавието като белезникаво твърдо вещество, добив 0,069 g (69%), т.т. 229-230°C.

ПРИМЕР 18

(S)-2-{4-[4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-бензенсулфониламино}-3-фенилпропионова киселина

По подобен начин на пример 3 b), се кондензират натриев (S)-2-(4-флуоробензенсулфониламино)пропионат и 4-(4-метоксифенил)пиперазин дихидрохлорид, като се получава съединението съгласно заглавието като кафяво твърдо

вещество, т.т. 203-205°C.

Примери за приложение на изобретението

Изследване на инхибиторната активност

Проведените експерименти демонстрират

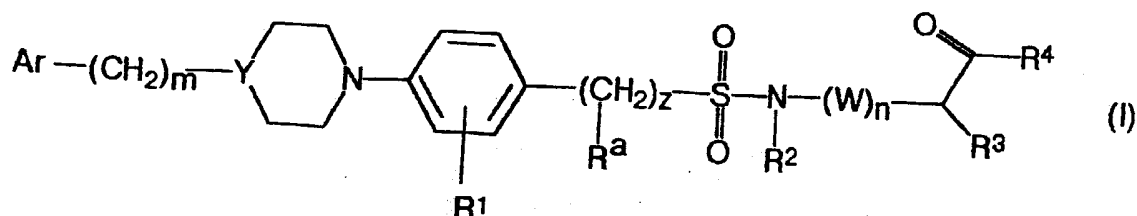
ефикасността на съединенията с формула (I) като потенциални инхибитори на стромелизин-1 и желатиназа А. Експериментите са проведени с каталитичните домени. Таблица 1 показва активността на съединенията от примери 1-12 срещу GCD (рекомбинант желатиназа А каталитичен домен), SCD (стромелизин-1 каталитичен домен). IC_{50} стойностите се определят, като се използва тиопептолиден субстрат, Ac-Pro-Leu-Gly-тиоестер-Leu-Leu-Gly-OEt (Ye Q.-Z., Johnson L.L., Hupe D.J. and Baragi V., "Purification and Characterization of the Human Stromelysin Catalytic Domain Expressed in *Escherichia coli*", *Biochemistry*, 1992, 31, 11231-11235).

ТАБЛИЦА 1

Съединение №	IC ₅₀ μM/SCD	IC ₅₀ μM/GCD
1	0,02	0,21
2	0,019	0,81
3	1,24	4,8
4	0,036	0,93
5	0,011	0,084
6	0,014	0,22
7	0,012	0,12
8	0,01	0,32
9	0,30	0,40
10	0,05	0,50
11	0,17	3,3
12	0,60	3,2
13	0,19	5,3
14	0,015	0,13
15	0,021	0,088
16	0,062	0,33
17	0,077	0,18
18	0,014	0,033

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Сулфонамиди с формула (1)



в която:

Ar е избран от фенил,

фенил, заместен с C_1 - C_8 алкил, $-NO_2$, халоген, $-OR^5$, $-CN$, $-CO_2R^5$, $-SO_3R^5$, $-CHO$, $-COR^5$, $-CONHR^5$, $-NHR^5$ или $-NHCOR^5$,

5-членен или 6-членен моноцикличен хетероарил или 9-членен бицикличен хетероарил, съдържащ въглеродни атоми и от 1 до 4 хетероатома, избрани от един O, един S и четири N, или

2-нафтил,

R^1 е водород, метил, $-NO_2$, $-Cl$, $-NH_2$, $-NHCO_2CH_3$, $-OH$ или $-CO_2H$,

R^2 , R^3 и R^a са еднакви или различни и са независимо избрани от водород, C_1 - C_8 алкил, $-(CH_2)_v$ -фенил или фенил, заместен с 1 до 4 заместителя, $-(CH_2)_v$ - 5-членен или 6-членен моноцикличен хетероарил или 9-членен бицикличен хетероарил, съдържащ въглеродни атоми и от 1 до 4 хетероатома, избрани от един O, един S и четири N, $-(CH_2)_v$ - C_1 - C_8 циклоалкил, $-(CH_2)_p$ -X-- $(CH_2)_q$ -фенил или фенил, заместен с 1 до 4 заместителя, $-(CH_2)_p$ -X- $-(CH_2)_q$ - 5-членен или 6-членен моноцикличен хетероарил или 9-членен бицикличен хетероарил, съдържащ въглеродни атоми и от 1 до 4

хетероатома, избрани от един O, един S и четири N, -
 $(\text{CH}_2)_t\text{NR}^6\text{R}^{6a}$, $-(\text{CH}_2)_v\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_v\text{CO}_2\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_v\text{CONR}^6\text{R}^{6a}$ или -
 $(\text{CH}_2)_v\text{SR}^5$,

m е нула или 1,

Y е CH или N, при условие, че когато $m=1$, Y е различно от N,

z е нула или 1,

W е $-\text{CHR}^8$,

n е нула или 1,

R^4 е $-\text{OH}$, $-\text{NR}^6\text{R}^{6a}$, или $-\text{NHCOR}^9$,

R^5 е водород или $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил,

v е 1 до 5,

X е O или S,

p и q независимо един от друг са 1 до 5, при условие, че $p+q$ не е повече от 5,

t е 1 до 9,

R^6 и R^{6a} независимо един от друг са еднакви или различни и означават водород или $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил,

R^7 е 1,3-дихидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил, или 1,3-дихидро-1,3-диоксо-бензо[f]изоиндол-2-ил,

R^8 е водород или $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил, и

R^9 е водород, $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил или бензил, или техни фармацевтично приемливи соли.

2. Съединение съгласно претенция 1, при което:

Ar е фенил,

m е 0 или 1,

Y е CH или N,

R^1 е водород,

z е нула,

R^2 е водород или C_1 - C_8 алкил,

R^3 е водород, C_1 - C_8 алкил, $-(CH_2)_n$ -фенил или фенил, заместен с 1 до 4 заместителя или $-(CH_2)_n$ -5-членен или 6-членен моноциклически хетероарил или 9-членен бициклически хетероарил, съдържащ въглеродни атоми и от 1 до 4 хетероатома, избрани от един O, един S и четири N,

R^4 е -OH или -NHOH,

n е 0 или 1 и

W е $-CH_2-$, или техни фармацевтично приемливи соли.

3. Съединение съгласно претенция 1, при което z е нула, или негова фармацевтично приемлива сол.

4. Съединение съгласно претенция 1, при което Ar е фенил, или негова фармацевтично приемлива сол.

5. Съединение съгласно претенция 1, при което Y е N, или негова фармацевтично приемлива сол, при условие, че $m=0$.

6. Съединение съгласно претенция 1, при което m е нула, или негова фармацевтично приемлива сол.

7. Съединение съгласно претенция 1, при което R^2 е водород, или негова фармацевтично приемлива сол.

8. Съединение съгласно претенция 1, при което R^1 е водород, или негова фармацевтично приемлива сол.

9. Съединение съгласно претенция 1, при което n е нула, или

негова фармацевтично приемлива сол.

10. Съединение, съгласно претенция 1, при което R⁴ е -ОН.

11. Съединение съгласно претенция 1 избрано от :

[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензенсулфонил-амино]оцетна киселина,

N-хидрокси-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензенсулфонил-амино]ацетамид,

3-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензенсулфонил-амино]пропионова киселина,

(R)-4-метил-2-[4-(4-фенилпиперидин-1-ил)бензенсулфонил-амино]пентанова киселина,

/S/-2-[4-/4-бензилпиперидин-1-ил/бензенсулфониламино]-3-фенилпропионова киселина

/S/-3-/4-бензилоксифенил/-2-[4-/4-фенилпиперидин-1-ил/бензенсулфониламино]пропионова киселина

/S/-3-/4-бензилоксифенил/-2-[4-/4-фенилпиперидин-1-ил/бензенсулфониламино]пропионова киселина

/S/-3-/4-хидроксифенил/-2-[4-/4-фенилпиперидин-1-ил/бензенсулфониламино]пропионова киселина

/S/-3-фенил-2-[4-/4-фенилпиперазин-1-ил/бензенсулфониламино]пропионова киселина

/S/-2-{4-[4-/3-метоксифенил/пиперазин-1-ил]бензенсулфониламино}-3-фенилпропионова киселина

/S/-2-{4-[4-/3-хидроксифенил/пиперазин-1-ил]бензенсулфониламино}-3-фенилпропионова киселина

хидробромид и

/S/-2-{4-[4-/4-метоксифенил/пиперазин-1-ил]бензенсулфониламино}-3-фенилпропионова киселина.

12. Съединение съгласно претенция 1, избрано от:

/R/-4-метил-2-[4-/4-фенилпиперидин-1-ил/бензенсулфониламино]пентанова киселина

/S/-4-метил-2-[4-/4-фенилпиперидин-1-ил/бензенсулфониламино]пентанова киселина

/S/-3-фенил-2-[4-/4-фенилпиперидин-1-ил/бензенсулфониламино]пропионова киселина

/R/-3-фенил-2-[4-/4-фенилпиперидин-1-ил/бензенсулфониламино]пропионова киселина

/S/-3-/1H-ендол-3-ил/-2-[4-/4-фенилпиперидин-1-ил/бензенсулфониламино]прописнова киселина

13. Използване на съединение съгласно претенция 1, за получаване на лекарствено средство за инхибиране на матрична металопротеиназа.

14. Използване съгласно претенция 13, при което матричната металопротеиназа е стромелизин-1.

15. Използване съгласно претенция 13, при което матричната металопротеиназа е желатиназа А.

16. Използване на съединение съгласно претенция 1 за получаване на лекарствено средство за предотвратяване руптура на атеросклерозна плака.

17. Използване на съединение съгласно претенция 1 за получаване на лекарствено средство за инхибиране

аневризма на аортата.

18. Използване на съединение съгласно претенция 1 за получаване на лекарствено средство за предотвратяване рестеноза след балонна ангиопластика, присаждане или шунтова инплантация, или атеректомия.

19. Използване на съединение съгласно претенция 1 за получаване на лекарствено средство за лечение на заболяване на периодонта.

20. Използване на съединение съгласно претенция 1 за получаване на лекарствено средство за лечение на изгаряния.

21. Използване на съединение съгласно претенция 1 за получаване на лекарствено средство за лечение на декубитусни рани.

22. Използване на съединение съгласно претенция 1 за получаване на лекарствено средство за лечение на хронични язви или рани.

23. Използване на съединение съгласно претенция 1 за получаване на лекарствено средство за лечение на рак.

24. Използване на съединение съгласно претенция 1 за получаване на лекарствено средство за лечение на артрити.

25. Използване на съединение съгласно претенция 1 за получаване на лекарствено средство за лечение на автоимунни или възпалителни смущения, зависими от инвазия на тъкани от левкоцити.

26. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа съединение съгласно претенция 1, и

фармацевтично приемлив носител.

27.Използване на съединение съгласно претенция 1 за получаване на лекарствено средство за лечение на мултиплетна склероза.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р.Йовович

Редактор: Р.Георгиева

Пор. № 41964

Тираж: 40 MB