



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: **2003127731/04**, **13.03.2002**

(30) Приоритет: **15.03.2001 SE 0100903-4**

(43) Дата публикации заявки: **20.03.2005 Бюл. № 8**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **15.10.2003**

(86) Заявка РСТ:
SE 02/00474 (13.03.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 02/07474 (26.09.2002)

Адрес для переписки:
**193036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",
 Поликарпов А.В.**

(71) Заявитель(и):
АстраЗенека АБ (SE)

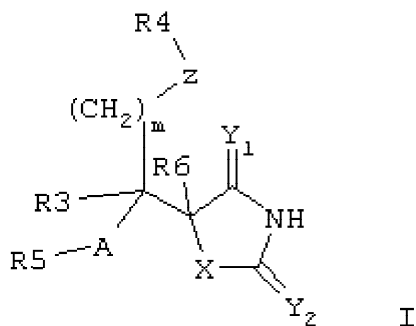
(72) Автор(ы):
**ЛЕПИСТЕ Матти (SE),
 МУНК АФ РОЗЕНСКЕЛЬД Магнус (SE)**

(74) Патентный поверенный:
Поликарпов Александр Викторович

(54) **ИНГИБИТОРЫ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ**

Формула изобретения

1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или in vivo гидролизуемый эфир



где X выбран из NR1, O, S;

Y1 и Y2 независимо выбраны из O, S;

Z выбран из NR2, O, S;

m равно 0 или 1;

A выбран из прямой связи, (C1-6)алкила, (C1-6)алкенила, (C1-6)галогеноалкила или (C1-6)гетероалкила, содержащего гетерогруппу, выбранную из N, O, S, SO, SO2, или содержащего две гетерогруппы, выбранные из N, O, S, SO, SO2 и разделенные по меньшей мере двумя атомами углерода;

R1 выбран из H, алкила, галогеноалкила;

R2 выбран из H, алкила, галогеноалкила;

R3 и R6 независимо выбраны из H, галогена (предпочтительно F), алкила,

галогеноалкила, алкоксиалкила, гетероалкила, циклоалкила, арила, алкиларила, гетероалкил-арила, гетероарила, алкилгетероарила, гетероалкил-гетероарила, арилалкила, арил-гетероалкила, гетероарил-алкила, гетероарил-гетероалкила, бисарила, арил-гетероарила, гетероарил-арила, бисгетероарила, циклоалкила или гетероциклоалкила, содержащих от 3 до 7 кольцевых атомов, где алкильный, гетероалкильный, арильный, гетероарильный, циклоалкильный или гетероциклоалкильный радикалы могут быть возможно замещены одной или более чем одной группой, независимо выбранной из гидроксидной, алкила, гетероалкила, циклоалкила, арила, гетероарила, галогено, галогеноалкила, гидроксидной, алкокси, алкоксиалкила, галогеноалкокси, галогеноалкоксиалкила, карбокси, карбоксиалкила, алкилкарбокси, амина, N-алкиламина, N,N-диалкиламина, алкиламина, алкил(N-алкил)амино, алкил(N,N-диалкил)амино, амидо, N-алкиламида, N,N-диалкиламида, алкиламида, алкил(N-алкил)амидо, алкил(N,N-диалкил)амидо, тиола, сульфона, сульфонамина, алкилсульфонамина, арилсульфонамина, сульфонамида, галогеноалкилсульфона, алкилтио, арилтио, алкилсульфона, арилсульфона, аминосульфона, N-алкиламиносульфона, N,N-диалкиламиносульфона, алкиламиносульфона, ариламиносульфона, циано, алкилциано, гуанидино, N-циано-гуанидино, тиюгуанидино, амидино, N-аминосульфон-амидино, нитро, алкилнитро, 2-нитро-этен-1,1-диамин;

R4 выбран из H, алкила, гидроксидной, галогеноалкила, алкоксиалкила, галогеноалкокси, амина, алкиламина, амидоалкила, тиоалкила;

R5 представляет собой моноциклическую группу, содержащую от 3 до 7 кольцевых атомов, независимо выбранную из циклоалкила, арила, гетероциклоалкила или гетероарила, возможно замещенную одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, гидроксидной, галогеноалкокси, амина, N-алкиламина, N,N-диалкиламина, циано, нитро, алкила, алкокси, алкилсульфона, галогеноалкилсульфона, карбонила, карбокси, где любой алкильный радикал в пределах любого заместителя сам может быть возможно замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной из галогена, гидроксидной, амина, N-алкиламина, N,N-диалкиламина, алкилсульфонамина, алкилкарбоксиамино, циано, нитро, тиола, алкилтиола, алкилсульфоно, алкиламиносульфано, алкилкарбоксилата, амидо, N-алкиламида, N,N-диалкиламида, алкокси, галогеноалкокси, карбонила, карбокси;

при условии, что:

когда X представляет собой NR1, R1 представляет собой H, Y1 представляет собой O, Y2 представляет собой O, Z представляет собой O, m равно O, A представляет собой прямую связь, R3 представляет собой H, R4 представляет собой H, и R6 представляет собой H, тогда R5 не представляет собой фенил, нитрофенил, гидроксифенил, алкоксифенил или пиридин;

когда X представляет собой NR1, R1 представляет собой H или метил, Y1 представляет собой O, Y2 представляет собой O, Z представляет собой O, m равно O, A представляет собой прямую связь, R3 представляет собой H, R4 представляет собой H, и R6 представляет собой фенил, тогда R5 не представляет собой фенил,

когда X представляет собой NR1, R1 представляет собой H, Y1 представляет собой O, Y2 представляет собой O, Z представляет собой O, m равно O, A представляет собой прямую связь, R3 представляет собой фенил, R4 представляет собой H, и R6 представляет собой H, тогда R5 не представляет собой фенил;

когда X представляет собой S, по меньшей мере один из Y1 и Y2 представляет собой O, m равно O, A представляет собой прямую связь, R3 представляет собой H или метил, R6 представляет собой H или метил, тогда R5 не представляет собой фенил, пиррол, тиафен или фуран;

когда X представляет собой O, Y1 представляет собой O, Y2 представляет собой O, Z представляет собой O, m равно O, A представляет собой прямую связь, R3 представляет собой метилхлорид, R4 представляет собой H, и R6 представляет собой H, тогда R5 не представляет собой фенил.

2. Соединение формулы I по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или in vivo

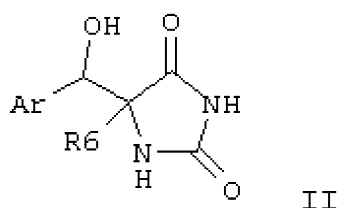
гидролизуемый эфир, где X представляет собой NR₁, R₁ представляет собой H или (C₁-3)алкил, по меньшей мере один из Y₁ и Y₂ представляет собой O, Z представляет собой O; m равно 0, и A представляет собой прямую связь.

3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль или *in vivo* гидролизуемый эфир, где R₃ представляет собой H, алкил или галогеноалкил, R₄ представляет собой H, алкил или галогеноалкил.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или *in vivo* гидролизуемый эфир, где R₅ представляет собой возможно замещенное 5- или 6-членное кольцо, независимо выбранное из циклоалкила, арила, гетероциклоалкила или гетероарила.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль или *in vivo* гидролизуемый эфир, где R₆ представляет собой H, алкил, гидроксialкил, аминокислотный алкил, циклоалкил-алкил, алкил-циклоалкил, арилалкил, алкиларил, гетероалкил, гетероциклоалкил-алкил, алкил-гетероциклоалкил, гетероарил-алкил или гетероалкил-арил.

6. Соединение формулы II или его фармацевтически приемлемая соль или *in vivo* гидролизуемый эфир,



где Ar представляет собой 5- или 6-членную арильную или гетероарильную группу, возможно замещенную одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, амино, нитро, (C₁-6)алкила, (C₁-6)алкокси или (C₁-6)галогеноалкокси;

R₆ выбран из H, арила или (C₁-6)алкила, и R₆ возможно замещен группой, выбранной из гидроксильной, тиоалкила, фенила, галогенофенила, пиридила или карбамата.

7. Соединение формулы II по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль или *in vivo* гидролизуемый эфир, где Ar представляет собой фенил или замещенный фенил, либо Ar представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее два гетероатома, независимо выбранных из O и N.

8. Соединение формулы II по п.6 или 7 или его фармацевтически приемлемая соль или *in vivo* гидролизуемый эфир, где R₆ представляет собой фенил, фенил, замещенный галогеном, метиленипирин или (C₁-3)алкил, возможно замещенный гидроксильной, тиометил или бензилкарбаматом.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль или *in vivo* гидролизуемый эфир и фармацевтически приемлемый носитель.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы II по п.6 или его фармацевтически приемлемую соль или *in vivo* гидролизуемый эфир и фармацевтически приемлемый носитель.

11. Способ лечения опосредованного металлопротеиназой заболевания или состояния, при котором теплокровному животному вводят терапевтически эффективное количество соединения формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли или *in vivo* гидролизуемого эфира.

12. Применение соединения формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли или *in vivo* гидролизуемого предшественника в изготовлении лекарства для применения при лечении заболевания или состояния, опосредованного одним или более чем одним ферментом металлопротеиназой.