

Область изобретения

Данное изобретение относится к гетеробиарильным производным, которые ингибируют ферменты матриксные металлопротеиназы и поэтому полезны при лечении заболеваний, являющихся следствием MMP-опосредованного разрушения ткани, таких как болезнь сердца, сердечная недостаточность, воспалительная болезнь кишечника, рассеянный склероз, остео- и ревматоидный артрит, артрит, отличный от остео- или ревматоидного артрита, слабость миокарда, возрастная дегенерация желтого пятна, хроническое обструктивное заболевание легких, астма, периодонтальные заболевания, псориаз, атеросклероз и остеопороз.

Предшествующий уровень техники

Матриксные металлопротеиназы (иногда называемые как MMP) представляют собой ферменты природного происхождения, обнаруженные у большинства млекопитающих. Сверхэкспрессия и активация MMP или дисбаланс между MMP и ингибиторами MMP рассматривались в качестве факторов в патогенезе заболеваний, характеризующихся разрушением внеклеточного матрикса или соединительных тканей.

Стромелизин-1 и желатиназа А являются членами семейства MMP. Другие члены включают в себя коллагеназу фибробластов (MMP-1), коллагеназу нейтрофилов (MMP-8), желатиназу В (желатиназу 92 кДа) (MMP-9), стромелизин-2 (MMP-10), стромелизин-3 (MMP-11), матрилизин (MMP-7), коллагеназу 3 (MMP-13), TNF-альфа-конвертирующий фермент (TACE) и другие недавно открытые мембрано-ассоциированные матриксные металлопротеиназы (Sato H., Takino T., Okada Y., Cao J., Shinagawa A., Yamamoto E., and Seiki M., Nature, 1994; 370:61-65). Эти ферменты вовлечены во множество заболеваний, которые являются следствием разрушения соединительной ткани, включая такие заболевания, как ревматоидный артрит, остеоартрит, остеопороз, периодонтит, рассеянный склероз, гингивит, изъязвление эпидермиса роговицы и язва желудка, атеросклероз, неоинтимальная пролиферация, которая приводит к рестенозу и ишемической сердечной недостаточности, и метастазы опухолей. В настоящее время общепризнано, что способ предупреждения и лечения этих и других заболеваний заключается в ингибировании ферментов матриксных металлопротеиназ и, таким образом, в уменьшении и/или устранении разрушения соединительных тканей, которое приводит к болезненным состояниям.

В матриксных металлопротеиназах имеется каталитический цинковый домен, который является фокусной точкой при конструировании ингибиторов. Модификация субстратов посредством введения цинк-хелатирующих групп привела к созданию сильнодействующих ингибиторов, таких как гидроксаматы пептидов и тиолсодержащие пептиды. Гидроксаматы пептидов и природные эндогенные ингибиторы MMP (TIMP) были успешно использованы в лечении животных моделей рака и воспаления. Кроме того, ингибиторы MMP были применены для предупреждения и лечения застойной сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний (патент US 5948780).

Главным ограничением в применении известных в настоящее время ингибиторов MMP является отсутствие у них специфичности в отношении какого-либо конкретного фермента. В результате последних исследований установлено, что специфические ферменты MMP ассоциированы с некоторыми заболеваниями, но не оказывают никакого влияния на другие заболевания. Как правило, MMP классифицируют на основании их субстратной специфичности, и действительно, подсемейство коллагеназ MMP-1, MMP-8 и MMP-13 селективно расщепляет природные интерстициальные коллагены и, таким образом, ассоциировано только с заболеваниями, связанными с такой интерстициальной коллагеновой тканью. Недавнее открытие продемонстрировало, что при раке молочной железы наблюдается сверхэкспрессия только MMP-13, тогда как при папиллярной карциноме наблюдается сверхэкспрессия только MMP-1 (см. Chen et al., J. Am. Chem. Soc., 2000; 122:9648-9654).

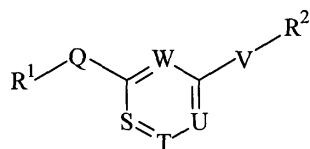
Селективные ингибиторы MMP-13 включают в себя соединение под названием WAY-170523, которое было описано Chen с соавт. (см. выше, 2000), и другие соединения, которые описаны в публикациях международных патентных заявок согласно РСТ WO 01/63244, WO 00/09485, WO 01/12611, WO 02/34726 и WO 02/34753, и в патентах EP 935963 и EP 1138680. Кроме того, ингибиторы MMP-13 раскрыты в патенте US 6008243. Тем не менее, ни один селективный или неселективный ингибитор MMP-13 не был одобрен и не поступил в продажу для лечения какого-либо заболевания у какого-либо млекопитающего. В связи с этим существует необходимость в открытии новых низкомолекулярных соединений, которые являются сильнодействующими и селективными ингибиторами MMP и имеют приемлемый терапевтический индекс токсичности/эффективности, что делает их подходящими для клинического применения в профилактике и лечении ассоциированных болезненных состояний. Задача данного изобретения состоит в том, чтобы предложить группу соединений, селективно ингибирующих MMP-13, и охарактеризованных как гетеробиарильные производные.

Краткое изложение сущности изобретения

В данном изобретении предложено соединение гетеробиарильное производное, определенное формулой I.

Соответственно воплощения данного изобретения включают в себя:

1. Соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R¹ и R² независимо выбраны из

H;

C₁-C₆алкила;замещенного C₁-C₆алкила;C₂-C₆алкенила;замещенного C₂-C₆алкенила;C₃-C₆циклоалкила;замещенного C₃-C₆циклоалкила;C₃-C₆циклоалкил-(C₁-C₆алкиленил);замещенного C₃-C₆циклоалкил-(C₁-C₆алкиленил);

3-6-членного гетероциклоалкила;

замещенного 3-6-членного гетероциклоалкила;

3-6-членного гетероциклоалкил-(C₁-C₆алкиленил);замещенного 3-6-членного гетероциклоалкил-(C₁-C₆алкиленил);фенил-(C₁-C₆алкиленил);замещенного фенил-(C₁-C₆алкиленил);нафтил-(C₁-C₆алкиленил);замещенного нафтил-(C₁-C₆алкиленил);5-, 6-, 9- и 10-членного гетероарил-(C₁-C₆алкиленил);замещенного 5-, 6-, 9- и 10-членного гетероарил-(C₁-C₆алкиленил);

фенила;

замещенного фенила;

нафтила;

замещенного нафтила;

5-, 6-, 9- и 10-членного гетероарила;

замещенного 5-, 6-, 9- и 10-членного гетероарила;

R³ O-(C₁-C₆алкиленил);замещенного R³O-(C₁-C₆алкиленил);

5- или 6-членного гетероарила;

замещенного 5- или 6-членного гетероарила;

8-10-членного гетеробиарила;

замещенного 8-10-членного гетеробиарила;

фенил-O-(C₁-C₈алкиленил);замещенного фенил-O-(C₁-C₈алкиленил);фенил-S-(C₁-C₈алкиленил);замещенного фенил-S-(C₁-C₈алкиленил); где R¹ и R² оба не выбраны из

H;

C₁-C₆алкила;C₂-C₆алкенила иC₃-C₆циклоалкила;каждый R³ независимо выбран из

H;

C₁-C₆алкила;замещенного C₁-C₆алкила;

фенила;

замещенного фенила;

S представляет собой N;

T, U и W каждый представляет собой C-R⁴;каждый R⁴ независимо выбран из

H;

CH₃ иCH₃O;

V представляет собой 5-членный гетероариленил и

Q представляет собой N(H)C(O);
каждая «замещенная» группа содержит от 1 до 4 заместителей, каждый независимо по атому углерода или азота, независимо выбранных из C₁-C₆алкила;

C₂-C₆алкенила;
C₃-C₆циклоалкила;
C₃-C₆циклоалкилметила;
фенила;
фенилметила;
3-6-членного гетероциклоалкила;
3-6-членного гетероциклоалкилметила;
циано;
CF₃;
(C₁-C₆алкил)-OC(O);
(C₁-C₆алкил)-OCH₂;
H₂NCH₂;
(C₁-C₆алкил)-N(H)CH₂;
(C₁-C₆алкил)₂-NCH₂;
N(H)₂C(O);
N(H)₂C(O)O;
(C₁-C₆алкил)-O;
H₂N;
(C₁-C₆алкил)-N(H);
(C₁-C₆алкил)₂-N и
(C₁-C₆алкил)-S(O)₂;

где каждый заместитель по атому углерода дополнительно может быть независимо выбран из галогено;

HO₂C и

OCH₂O, где каждый O связан с соседними атомами углерода с образованием 5-членного кольца;

где 2 заместителя могут быть взяты вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, с образованием группы C=O;

где каждый 5-членный гетероариленил независимо представляет собой 5-членное кольцо, содержащее атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из 1 O, 1 S, 1 NH, 1 N(C₁-C₆алкил) и 4 N, где атомы O и S не присутствуют вместе, и где гетероариленил может быть возможно незамещен или замещен 1 заместителем, выбранным из циано и ацетила;

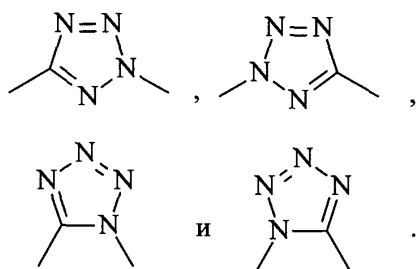
где каждый гетероциклоалкил представляет собой кольцо, которое содержит атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из 2 O, 1 N, 2 N(H) и 2 N(C₁-C₆алкил), и где, в том случае, когда присутствуют два атома O, эти два атома O не связаны друг с другом, и где данное кольцо является насыщенным или возможно содержит одну углерод-углеродную или углерод-азотную двойную связь;

где каждый 5-членный гетероарил содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, независимо выбранных из 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C₁-C₆алкил) и 4 N, и каждый 6-членный гетероарил содержит атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, N(H) и N(C₁-C₆алкил), и 5-членный гетероарил и 6-членный гетероарил представляют собой моноциклические кольца, и 9-членный гетероарил и 10-членный гетероарил представляют собой 6,5-конденсированные и 6,6-конденсированные бициклические кольца соответственно, где по меньшей мере 1 из 2 конденсированных колец бициклического кольца является ароматическим;

где, что касается любой группы (C₁-C₆алкил)₂-N, указанные C₁-C₆алкильные группы могут быть возможно взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкила; и

где каждая группа и каждый заместитель, упомянутые выше, выбраны независимо.

2. Соединение по воплощению 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где V выбран из групп



3. Соединение по воплощению 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один из R¹ и R² независимо выбран из

C₃-C₆циклоалкил-(C₁-C₆алкиленил); и
замещенного C₃-C₆циклоалкил-(C₁-C₆алкиленил).

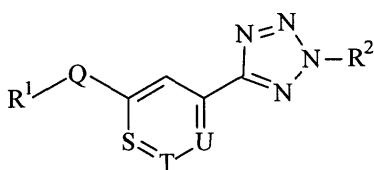
4. Соединение по воплощению 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый C₁-C₆алкиленил представляет собой CH₂.

5. Соединение по воплощению 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один заместитель выбран из групп:

CO₂H;
CO₂CH₃;
CH₃O;
F;
Cl;
CN;
CF₃;
CH₃S(O)₂;
CH₃ или

где по меньшей мере два заместителя представляют собой Cl и F, 2 F или OCH₂O, где каждый O связан с соседними атомами углерода с образованием 5-членного кольца.

6. Соединение формулы II



II

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ и R² независимо выбраны из H; C₁-C₆алкила; замещенного C₁-C₆алкила; C₂-C₆алкенила; замещенного C₂-C₆алкенила; C₃-C₆циклоалкила; замещенного C₃-C₆циклоалкила; C₃-C₆циклоалкил-(C₁-C₆алкиленил); замещенного C₃-C₆циклоалкил-(C₁-C₆алкиленил); 3-6-членного гетероциклоалкила; замещенного 3-6-членного гетероциклоалкила; 3-6-членного гетероциклоалкил-(C₁-C₆алкиленил); замещенного 3-6-членного гетероциклоалкил-(C₁-C₆алкиленил); фенил-(C₁-C₆алкиленил); замещенного фенил-(C₁-C₆алкиленил); нафтил-(C₁-C₆алкиленил); замещенного нафтил-(C₁-C₆алкиленил); 5-, 6-, 9- и 10-членного гетероарил-(C₁-C₆алкиленил); замещенного 5-, 6-, 9- и 10-членного гетероарил-(C₁-C₆алкиленил); фенила; замещенного фенила; нафтила; замещенного нафтила; 5-, 6-, 9- и 10-членного гетероарила; замещенного 5-, 6-, 9- и 10-членного гетероарила; R³O-(C₁-C₆алкиленил); замещенного R³O-(C₁-C₆алкиленил); 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила; 8-10-членного гетеробиарила; замещенного 8-10-членного гетеробиарила; фенил-O-(C₁-C₈алкиленил); замещенного фенил-O-(C₁-C₈алкиленил); фенил-S-(C₁-C₈алкиленил); замещенного фенил-S-(C₁-C₈алкиленил);

где по меньшей мере один из R¹ и R² независимо выбран из C₃-C₆циклоалкил-(C₁-C₆алкиленил) и замещенного C₃-C₆циклоалкил-(C₁-C₆алкиленил); где каждый R³ независимо выбран из H; C₁-C₆алкила; замещенного C₁-C₆алкила; фенила; замещенного фенила;

S, T и U каждый представляет собой C-R₄; или один из S, T и U представляет собой N, а остальные два из S, T и U представляют собой C-R⁴; каждый R⁴ независимо выбран из

H;
CH₃ и
CH₃O;

Q представляет собой N(H)C(O);

каждая "замещенная" группа содержит от 1 до 4 заместителей, каждый независимо по атому углерода или азота, независимо выбранных из

C₁-C₆алкила; C₂-C₆алкенила; C₃-C₆циклоалкила; C₃-C₆циклоалкилметила; фенила; фенилметила; 3-6-членного гетероциклоалкила; 3-6-членного гетероциклоалкилметила; циано; CF₃; (C₁-C₆алкил)-OC(O); (C₁-C₆алкил)-OCH₂; H₂NCH₂; (C₁-C₆алкил)-N(H)CH₂; (C₁-C₆алкил)₂-NCH₂; N(H)₂C(O); N(H)₂C(O)O; (C₁-C₆алкил)-O; H₂N; (C₁-C₆алкил)-N(H); (C₁-C₆алкил)₂-N и (C₁-C₆алкил)-S(O)₂;

где каждый заместитель по атому углерода дополнительно может быть независимо выбран из галогено;

HO₂C и

OCH₂O, где каждый O связан с соседними атомами углерода с образованием 5-членного кольца;

где 2 заместителя могут быть взяты вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, с образованием группы C=O;

где каждый гетероциклоалкил представляет собой кольцо, которое содержит атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из 2 O, 1 N, 2 N(H) и 2 N(C₁-C₆алкил), и где, в том случае, когда присутствуют два атома O, эти два атома O не связаны друг с другом, и где данное кольцо является

насыщенным или возможно содержит одну углерод-углеродную или углерод-азотную двойную связь;

где каждый 5-членный гетероарил содержит атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C₁-C₆алкил) и 4 N, и каждый 6-членный гетероарил содержит атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, N(H) и N(C₁-C₆алкил), и 5-членный гетероарил и 6-членный гетероарил представляют собой моноциклические кольца, и 9-членный гетероарил и 10-членный гетероарил представляют собой 6,5-конденсированные и 6,6-конденсированные бициклические кольца соответственно, где по меньшей мере 1 из 2 конденсированных колец бициклического кольца является ароматическим;

где, что касается любой группы (C₁-C₆алкил)₂-N указанные C₁-C₆алкильные группы могут быть возможно взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкила; и

где каждая группа и каждый заместитель, упомянутые выше, выбраны независимо.

7. Соединение по воплощению 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый C₁-C₆алкиленил представляет собой CH₂.

8. Соединение по воплощению 7 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один заместитель выбран из групп

CO₂H;

CO₂CH₃;

CH₃O;

F;

Cl;

CN;

CF₃;

CH₃S(O)₂;

CH₃ или

где по меньшей мере два заместителя представляют собой Cl и F, 2 F или OCH₂O, где каждый O связан с соседними атомами углерода с образованием 5-членного кольца.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из воплощений 1-8 или его фармацевтически приемлемую соль в смеси с фармацевтически приемлемым носителем, эксципиентом или разбавителем.

10. Способ лечения остеоартрита или ревматоидного артрита, включающий введение пациенту, страдающему от остеоартрита или ревматоидного артрита, нетоксичного эффективного количества соединения, соединение по любому из воплощений 1-8 или его фармацевтически приемлемой соли.

11. Соединение, выбранное из

4-(5-{3-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)бензойной кислоты;

4-(5-{5-[3-(4-метоксифенил)проп-1-инил]пиридин-3-ил}тетразол-2-илметил)бензойной кислоты;

[4-(5-{3-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)фенил]уксусной кислоты;

4-(5-{3-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]фенил}-[1,3,4]тиадиазол-2-илметил)бензойной кислоты;

4-{5-[2-(4-фторбензилкарбамоил)пиридин-4-ил]тетразол-2-илметил}бензойной кислоты и

4-(5-{3-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)циклогексанкарбоновой кислоты;

1-[4-(5-{3-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)фенил]циклопропанкарбоновой кислоты;

3-(5-{3-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)бензойной кислоты и

4-{5-[2-(4-фторбензилкарбамоил)-6-метилпиридин-4-ил]тетразол-2-илметил}бензойной кислоты;

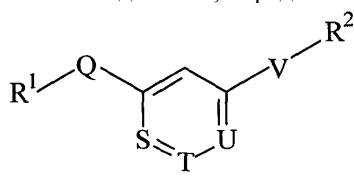
или

его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является способ синтеза соединения формулы I согласно описанным ниже способам.

Подробное описание изобретения

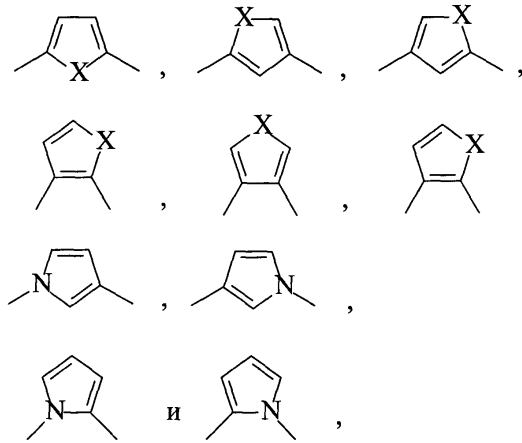
В данном изобретении предложены соединения, определенные формулой I



I

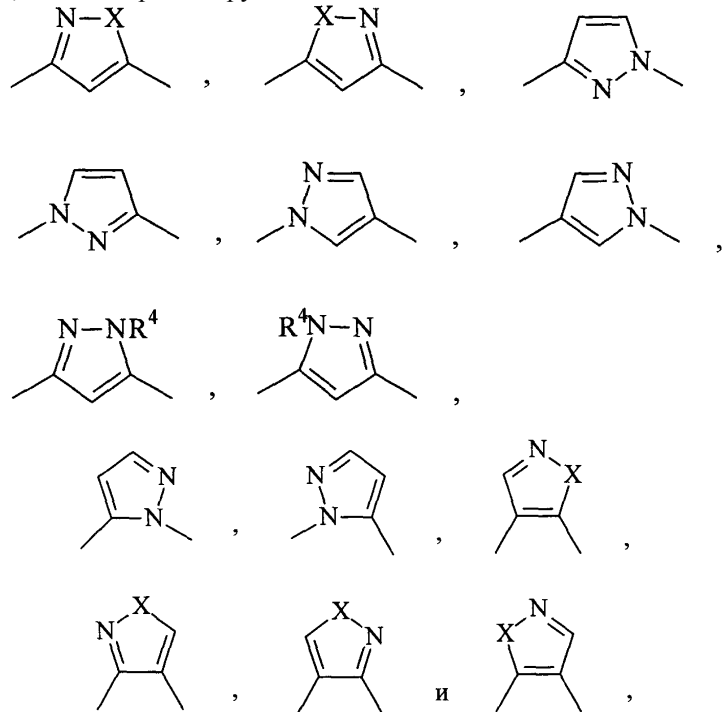
или их фармацевтически приемлемая соль, где R¹, Q, S, T, U, V и R² такие, как определено выше.

Одним аспектом данного изобретения является соединение по воплощению I или его фармацевтически приемлемая соль, где V выбран из групп



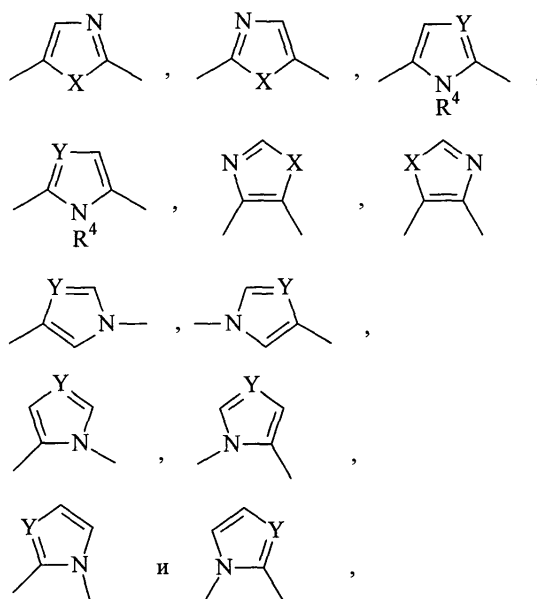
где X представляет собой O, S, N(H) или N(C₁-C₆алкил), и V может быть возможно незамещен или замещен по C(H) или N(H) 1 заместителем, выбранным из циано и ацетила.

Другим аспектом данного изобретения является соединение по воплощению 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где V выбран из групп



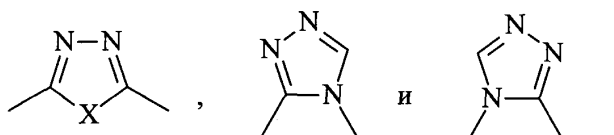
где X представляет собой O, S, N(H) или N(C₁-C₆алкил), R⁴ представляет собой H или C₁-C₆алкил, и V может быть возможно незамещен или замещен по C(H) или N(H) 1 заместителем, выбранным из циано и ацетила.

Другим аспектом данного изобретения является соединение по воплощению 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где V выбран из групп:



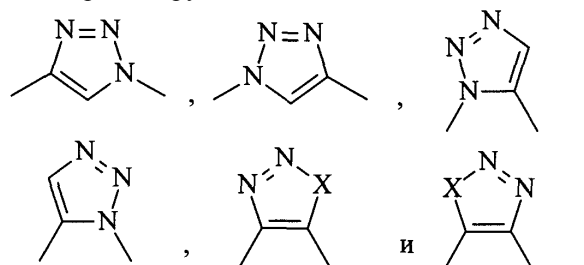
где X представляет собой O, S, N(H) или N(C₁-C₆алкил), Y представляет собой O, S или N, и R⁴ представляет собой H или C₁-C₆алкил, и V может быть возможно незамещен или замещен по C(H) или N(H) 1 заместителем, выбранным из циано и ацетила.

Другим аспектом данного изобретения является соединение по воплощению 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где V выбран из групп



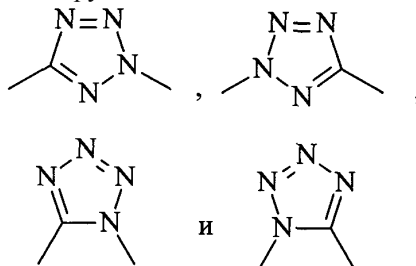
где X представляет собой O, S, N(H) или N(C₁-C₆алкил), и V может быть возможно незамещен или замещен по C(H) 1 заместителем, выбранным из циано и ацетила.

Другим аспектом данного изобретения является соединение по воплощению 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где V выбран из групп



где X представляет собой O, S, N(H) или N(C₁-C₆алкил), и V может быть возможно незамещен или замещен по C(H) 1 заместителем, выбранным из циано и ацетила.

Другим аспектом данного изобретения является соединение по воплощению 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где V выбран из групп



Одним аспектом данного изобретения является соединение формулы I, выбранное из
 4-(5-{3-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)бензойной кислоты;
 [4-(5-{3-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)фенил]уксусной кислоты;
 1-[4-(5-{3-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)фенил]циклопропанкарбоновой кислоты;

4-(5-{3-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)бензамида;

4-(5-{3-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)-2-метилбензойной кислоты и
 4-(5-{3-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)циклогексанкарбоновой кислоты;
 или
 его фармацевтически приемлемой соли.
 Другим аспектом данного изобретения является соединение формулы I, выбранное из
 2-(5-{3-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)оксазол-4-карбоновой кислоты и
 2-(5-{3-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)тиазол-4-карбоновой кислоты;
 или
 его фармацевтически приемлемой соли.
 Другим аспектом данного изобретения является соединение формулы I, выбранное из
 4-{5-[2-(4-фторбензилкарбамоил)-6-метилпиридин-4-ил]тетразол-2-илметил}бензойной кислоты;
 4-{5-[2-(3,4-дифторбензилкарбамоил)пиридин-4-ил]тетразол-2-илметил}бензойной кислоты;
 4-{5-[2-(3,4-дифторбензилкарбамоил)-6-метилпиридин-4-ил]тетразол-2-илметил}бензойной кислоты и
 4-(5-{2-[(2,3-дигидробензофуран-5-илметил)карбамоил]пиридин-4-ил}тетразол-2-илметил)бензойной кислоты; или
 его фармацевтически приемлемой соли.
 Другим аспектом данного изобретения является соединение формулы I, выбранное из
 4-(5-{3-[5-(4-хлорфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]фенил}-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)бензойной кислоты;
 4-(5-{3-[5-(4-хлорфенил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]фенил}-[1,3,4]оксадиазол-2-илметил)бензойной кислоты;
 4-(2-{3-[5-(4-хлорфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]фенил}оксазол-5-ил)бензойной кислоты;
 4-(2-{3-[5-(4-хлорфенил)оксазол-2-ил]фенил}оксазол-5-ил)бензойной кислоты;
 4-(5-{3-[5-(4-хлорфенил)оксазол-2-ил]фенил}-[1,3,4]оксадиазол-2-илметил)бензойной кислоты;
 4-(5-{3-[5-(4-хлорфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]фенил}-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)бензойной кислоты;
 4-(5-{3-[5-(4-хлорфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]фенил}-[1,3,4]тиадиазол-2-илметил)бензойной кислоты;
 4-(5-{3-[5-(4-хлорфенил)оксазол-2-ил]-фенил}-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)бензойной кислоты;
 4-(5-{3-[5-(4-хлорфенил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]фенил}-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)бензойной кислоты;
 4-(2-{3-[5-(4-хлорфенил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]фенил}оксазол-5-ил)бензойной кислоты; или
 его фармацевтически приемлемой соли.
 Еще одним аспектом данного изобретения является соединение формулы II, выбранное из
 4-({3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензоиламино}метил)бензойной кислоты метилового эфира;
 4-({3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензоиламино}метил)бензойной кислоты метилового эфира;
 4-({3-[2-(3-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензоиламино}метил)бензойной кислоты;
 3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]-N-(4-морфолин-4-илметилбензил)бензамида;
 3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]-N-(3-трифторметилбензил)бензамида;
 N-бензил-3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензамида;
 3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]-N-(2-трифторметилбензил)бензамида и
 N-(4-метоксибензил)-3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензамида; или
 его фармацевтически приемлемой соли.
 Другим аспектом данного изобретения является соединение формулы II, выбранное из
 4-({3-[2-(4-фторбензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензоиламино}метил)бензойной кислоты метилового эфира;
 4-({3-[2-(4-фторбензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензоиламино}метил)бензойной кислоты метилового эфира;
 4-({3-[2-(3-фторбензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензоиламино}метил)бензойной кислоты метилового эфира;
 4-({3-[2-(3-фторбензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензоиламино}метил)бензойной кислоты метилового эфира;
 N-(3-хлор-4-фторбензил)-3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензамида;
 N-(2,3-дифторбензил)-3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензамида и
 N-(4-фторбензил)-2-метокси-5-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензамида; или
 его фармацевтически приемлемой соли.
 Другим аспектом данного изобретения является соединение формулы II, выбранное из
 N-бензил-3-[2-(4-цианобензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензамид;или
 его фармацевтически приемлемая соль.
 Другим аспектом данного изобретения является соединение формулы II, выбранное из
 4-({3-[2-(тиазол-2-илметил)-2Н-тетразол-5-ил]бензоиламино}метил)бензойной кислоты метиловый эфир; или
 его фармацевтически приемлемая соль.

Другим аспектом данного изобретения является соединение формулы II, выбранное из 4-{{3-(2-бут-2-енил-2Н-тетразол-5-ил)бензоиламино}метил}бензойной кислоты метилового эфира; N-бензил-3-(2-бут-2-енил-2Н-тетразол-5-ил)бензамида и 3-(2-бут-2-енил-2Н-тетразол-5-ил)-N-(3-метоксибензил)бензамида; или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является соединение формулы II, выбранное из 3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]-N-тиазол-2-илметилбензамида; N-2,1,3-бензотиадиазол-5-илметил-3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензамида; 3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]-N-(2-метоксипиридин-4-илметил)бензамида; 3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]-N-пиридин-4-илметилбензамида; N-1,3-бензодиоксол-5-илметил-3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензамида; и N-фуран-2-илметил-3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензамида; или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является соединение формулы II, выбранное из: 4-(5-{3-[(пиридин-4-илметил)карбамоил]фенил}тетразол-2-илметил)бензойной кислоты; 4-(5-{3-[(пиридин-3-илметил)карбамоил]фенил}тетразол-2-илметил)бензойной кислоты и 4-(5-{3-[(2-метоксипиридин-4-илметил)карбамоил]фенил}тетразол-2-илметил)бензойной кислоты;

или

его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является соединение формулы II, выбранное из 3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]-N-(2-пиридин-4-илэтил)бензамид; или его фармацевтически приемлемая соль.

Другим аспектом данного изобретения является соединение формулы II, выбранное из N-изопропил-3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензамид; или его фармацевтически приемлемая соль.

Другим аспектом данного изобретения является соединение формулы II, выбранное из 3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]-N-(1-фенилэтил)бензамид; или его фармацевтически приемлемая соль.

Другим аспектом данного изобретения является соединение формулы II, выбранное из 4-(5-{3-[(метилпиридин-3-илметил)карбамоил]фенил}тетразол-2-илметил)бензойная кислота; или его фармацевтически приемлемая соль.

Другим аспектом данного изобретения является соединение формулы II, выбранное из 4-({2-метокси-5-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензоиламино}метил)бензойной кислоты; 4-({2-метокси-5-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензоиламино}метил)бензойной кислоты и 2-метокси-5-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]-N-(4-трифторметилбензил)бензамида; или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является соединение формулы II, выбранное из бензил{3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензил}амина гидрохлорид; или его фармацевтически приемлемая соль.

Другим аспектом данного изобретения является соединение формулы II, выбранное из (4-метансульфонилбензил)-{3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензил}амина и 4-({3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензиламино}метил)бензойной кислоты; или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является соединение формулы II, выбранное из 4-{3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензилоксиметил}бензойной кислоты и 4-{3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензилокси}бензойной кислоты; или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является соединение формулы II, выбранное из: 4-{5-[3-(3-фенил-проп-1-инил)фенил]тетразол-2-илметил}бензойной кислоты и 4-(5-{3-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)бензойной кислоты; или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является соединение формулы II, выбранное из 4-{5-[3-(3-метил-3-фенил-бут-1-инил)фенил]тетразол-2-илметил}бензойная кислота; или его фармацевтически приемлемая соль.

Другим аспектом данного изобретения является соединение формулы II, выбранное из: 4-{5-[3-(3-имидазол-1-ил-проп-1-инил)фенил]тетразол-2-илметил}-бензойная кислота; или его фармацевтически приемлемая соль.

В данном изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, как определено выше, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом.

В данном изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, как определено выше, вместе с фармацевтиче-

ски приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом.

В данном изобретении также предложены способы ингибирования фермента MMP-13 у животного, включающие введение этому животному соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В данном изобретении также предложены способы ингибирования фермента MMP-13 у животного, включающие введение этому животному соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли.

В данном изобретении также предложены способы лечения заболевания, опосредованного ферментом MMP-13, у пациента, включающие введение этому пациенту соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли либо по отдельности, либо в фармацевтической композиции.

Предпочтительным аспектом данного изобретения является способ лечения заболевания, опосредованного ферментом MMP-13, включающий введение пациенту, страдающему от такого заболевания, нетоксичного эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В данном изобретении также предложены способы лечения заболеваний, таких как болезнь сердца, рассеянный склероз, остео- и ревматоидный артрит, артрит, отличный от остео- и ревматоидного артрита, сердечная недостаточность, воспалительная болезнь кишечника, слабость миокарда, возрастная дегенерация желтого пятна, хроническое обструктивное заболевание легких, астма, периодонтальные заболевания, псориаз, атеросклероз и остеопороз, у пациента, включающие введение этому пациенту соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли либо по отдельности, либо в фармацевтической композиции.

Одним аспектом данного изобретения является способ лечения артрита, включающий введение пациенту, страдающему от артрита, нетоксичного эффективного против артрита количества соединения формулы I по воплощению I или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является способ лечения остеоартрита, включающий введение пациенту, страдающему от остеоартрита, нетоксичного эффективного количества соединения формулы I по воплощению I или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является способ лечения ревматоидного артрита, включающий введение пациенту, страдающему от ревматоидного артрита, нетоксичного эффективного количества соединения формулы I по воплощению I или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является способ лечения псориатического артрита, включающий введение пациенту, страдающему от псориатического артрита, нетоксичного эффективного количества соединения формулы I по воплощению I или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является способ лечения рака, включающий введение пациенту, страдающему от рака, нетоксичного эффективного против рака количества соединения формулы I по воплощению I или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является способ лечения рака молочной железы, включающий введение пациенту, страдающему от рака молочной железы, нетоксичного эффективного количества соединения формулы I по воплощению I или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является способ лечения атеросклероза, включающий введение пациенту, страдающему от атеросклероза, нетоксичного эффективного количества соединения формулы I по воплощению I или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является способ лечения воспаления, включающий введение пациенту, страдающему от воспаления, нетоксичного эффективного количества соединения формулы I по воплощению I или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является способ лечения слабости миокарда, включающий введение пациенту, страдающему от слабости миокарда, нетоксичного эффективного количества соединения формулы I по воплощению I или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является способ лечения возрастной дегенерации желтого пятна, включающий введение пациенту, страдающему от возрастной дегенерации желтого пятна, нетоксичного эффективного количества соединения формулы I по воплощению I или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является способ лечения хронического обструктивного заболевания легких, включающий введение пациенту, страдающему от хронического обструктивного заболевания легких, нетоксичного эффективного количества соединения формулы I по воплощению I или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является способ лечения болезни сердца, включающий введение пациенту, страдающему от болезни сердца, нетоксичного эффективного количества соединения формулы I по воплощению I или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является способ лечения рассеянного склероза, включающий введение пациенту, страдающему от рассеянного склероза, нетоксичного эффективного количества соединения формулы I по воплощению I или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является способ лечения псориаза, включающий введение

пациенту, страдающему от псориаза, нетоксичного эффективного количества соединения формулы I по воплощению 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является способ лечения астмы, включающий введение пациенту, страдающему от астмы, нетоксичного эффективного количества соединения формулы I по воплощению 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является способ лечения сердечной недостаточности, включающий введение пациенту, страдающему от сердечной недостаточности, нетоксичного эффективного количества соединения формулы I по воплощению 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является способ лечения воспалительной болезни кишечника, включающий введение пациенту, страдающему от воспалительной болезни кишечника, нетоксичного эффективного количества соединения формулы I по воплощению 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является способ лечения остеопороза, включающий введение пациенту, страдающему от остеопороза, нетоксичного эффективного количества соединения формулы I по воплощению 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом данного изобретения является способ лечения периодонтальных заболеваний, включающий введение пациенту, страдающему от периодонтальных заболеваний, нетоксичного эффективного количества соединения формулы I по воплощению 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В данном изобретении также предложены комбинации, содержащие соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вместе с другим фармацевтически активным компонентом, как описано.

Как показано выше, группы формулы I включают в себя "C₁-C₆алкильные" группы. C₁-C₆алкильные группы представляют собой прямые и разветвленные углеродные цепи, имеющие от 1 до 6 атомов углерода. Примеры C₁-C₆алкильных групп включают в себя метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-бутил, 2,2-диметилэтил, 1-пентил, 2-пентил, 2,2-диметилпропил и 1-гексил.

Выражение "замещенный C₁-C₆алкил" означает C₁-C₆алкильную группу, как она определена выше, которая замещена 1-4 заместителями, независимо выбранными из упомянутого выше перечня. Пояснительные примеры замещенных C₁-C₆алкильных групп включают в себя CH₂OH, CF₂OH, CH₂C(CH₃)₂CO₂CH₃, CF₃, C(O)CF₃, C(O)-CH₃, (CH₂)₄-S-CH₃, CH(CO₂H)CH₂CH₂C(O)NMe₂, (CH₂)₅NH-C(O)-NH₂, CH₂CH₂C(H)-(4-фторфенил), CH(OCH₃)CH₂CH₃, CH₂SO₂NH₂ и CH(CH₃)CH₂CH₂OC(O)CH₃.

Термин "C₂-C₆алкенил" означает прямую или разветвленную незамещенную углеводородную группу, имеющую от 2 до 6 атомов углерода и 1 или 2 углерод-углеродные двойные связи, и включает в себя алленильные группы. Типичные примеры C₂-C₆алкенильных групп включают в себя этенил, 1-пропен-1-ил, 1-пропен-2-ил, 2-пропен-1-ил, 1-бутен-3-ил, 2-пентен-2-ил и 1-гексен-6-ил.

Выражение "замещенный C₂-C₆алкенил" означает C₂-C₆алкенил, как определено выше, который замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из упомянутого выше перечня. Пояснительные примеры замещенных C₂-C₆алкенильных групп включают в себя C(H)=C(H)CH₂OH, CH=CF₂, CH₂C(H)=C(H)-(CH₂)₂CF₂OH, CH₂C(=CH₂)CO₂CH₃, C(H)=C(H)-CF₃, CH₂-CH₂-C(H)=C(H)-C(O)-CH₃, C(H)=C(CH₃)-S-CH₃, C(H)=C(H)-C(H)=C(CH₃)-CO₂Me и C(H)=C=C(H)OC(O)CH₃.

Термин "C₂-C₆алкинил" означает прямую или разветвленную незамещенную углеводородную группу, имеющую от 2 до 6 атомов углерода и 1 или 2 углерод-углеродные тройные связи. Типичные примеры C₂-C₆алкинильных групп включают в себя этинил, 1-пропин-1-ил, 1-пропин-3-ил, 1-бутин-3-ил, 2-пентин-1-ил и 1-гексин-6-ил.

Выражение "замещенный C₂-C₆алкинил" означает C₂-C₆алкинил, как определено выше, который замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из упомянутого выше перечня. Пояснительные примеры замещенных C₂-C₆алкинильных групп включают в себя C≡CCH₂OH, C≡CF, CH₂C≡C-(CH₂)₂CF₂OH, C≡C-CH₂CO₂CH₃, CH₂C≡C-CF₃, CH₂-CH₂-C≡C-C(O)-CH₃, C≡C-S-CH₃ и C≡C-C(O)OC(O)CH₃.

Термин "C₃-C₆циклоалкил" означает незамещенную циклическую углеводородную группу, имеющую от 3 до 6 атомов углерода. C₃-C₆циклоалкил может возможно содержать одну углерод-углеродную двойную связь. C₃-C₆циклоалкильная группа включает в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентен-1-ил, циклопентен-4-ил и циклогексил.

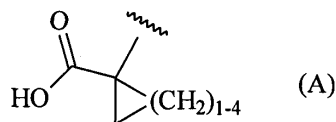
Выражение "замещенный C₃-C₆циклоалкил" означает C₃-C₆циклоалкил, как определено выше, который замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из упомянутого выше перечня. Пояснительные примеры замещенных C₃-C₆циклоалкильных групп включают в себя 1-гидроксициклопропил, циклобутанон-3-ил, 3-(3-фенилуридо)циклопент-1-ил и 4-карбоксициклогексил.

Выражение "3-6-членный гетероциклоалкил" означает незамещенную насыщенную циклическую группу, имеющую атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из 2 O, 1 S, 1 S(O), 1 S(O)₂, 1 N, 2 N(H) и 2 N(C₁-C₆алкил), где, в том случае, когда присутствуют два атома O или один атом O и один атом S, эти два атома O или один атом O и один атом S не связаны друг с другом. Возможно, 3-6-членный гетероциклоалкил может содержать одну углерод-углеродную или углерод-азотную двойную

связь. Пояснительные примеры 3-6-членного гетероциклоалкила включают в себя азиридин-1-ил, 1-окса-циклобутан-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, морфолин-4-ил, 2-тиадициклогекс-1-ил, 2-оксо-2-тиадициклогекс-1-ил, 2,2-диоксо-2-тиадициклогекс-1-ил и 4-метилпиперазин-2-ил.

Выражение "замещенный 3-6-членный гетероциклоалкил" означает 3-6-членный гетероциклоалкил, как определено выше, который замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из упомянутого выше перечня. Пояснительные примеры замещенного 3-6-членного гетероциклоалкила включают в себя 2-гидроксиазиридин-1-ил, 3-оксо-1-оксациклобутан-2-ил, 2,2-диметилтетрагидрофуран-3-ил, 3-карбоксиморфолин-4-ил и 1-циклопропил-4-метилпиперазин-2-ил.

Термин "НО-С(=О)-(С₃-С₆циклоалкилен-1-ил)" означает группу радикала формулы (А)



Термин "С₁-С₆алкиленил" означает насыщенный углеводородный дирадикал, который является прямым или разветвленным и имеет от 1 до 6 атомов углерода. С₁-С₆алкиленил, имеющий от 2 до 6 атомов углерода, может возможно содержать одну углерод-углеродную двойную связь. Пояснительные примеры С₁-С₆алкиленила включают в себя СН₂, СН₂СН₂, С(СН₃)Н, С(Н)(СН₃)СН₂СН₂ и СН₂С(Н)=С(Н)СН₂. Аналогичным образом С₁-С₃алкиленил означает насыщенный углеводородный дирадикал, который является прямым или разветвленным и имеет от 1 до 3 атомов углерода.

Выражение "С₃-С₆циклоалкил-(С₁-С₆алкиленил)" означает С₃-С₆циклоалкил, как он определен выше, связанный через С₁-С₆алкиленил, как он определен выше.

Выражение "замещенный С₃-С₆циклоалкил-(С₁-С₆алкиленил)-(С₁-С₆алкиленил)" означает замещенный С₃-С₆циклоалкил, как он определен выше, связанный через С₁-С₆алкиленил, как он определен выше.

Выражение "3-6-членный гетероциклоалкил-(С₁-С₆алкиленил)" означает 3-6-членный гетероциклоалкил, как он определен выше, связанный через С₁-С₆алкиленил, как он определен выше.

Выражение "замещенный 3-6-членный гетероциклоалкил-(С₁-С₆алкиленил)" означает замещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, как он определен выше, связанный через С₁-С₆алкиленил, как он определен выше.

Выражение "фенил-(С₁-С₆алкиленил)" означает фенильную группу, связанную через С₁-С₆алкиленильный дирадикал, где С₁-С₆алкиленил такой, как определено выше. Пояснительные примеры фенил-(С₁-С₆алкиленил) включают в себя бензил, 2-фенетил, 1-фенил-проп-1-ил и 3-фенилпентил.

Выражение "замещенный фенил-(С₁-С₆алкиленил)" означает

фенил-(С₁-С₆алкиленил), как он определен выше, который замещен по фенилу и/или С₁-С₆алкиленилу 1-4 заместителями, независимо выбранными из упомянутого выше перечня. Пояснительные примеры замещенного фенил-(С₁-С₆алкиленил) включают в себя 4-фторфенилметил, 2-(4-карбоксофенил)этил, 1-(2,4-диметоксифенил)-2-оксопропил и 1-фенил-5,5-дифторпентил.

Термин "нафтил" включает в себя 1-нафтил и 2-нафтил.

Выражение "нафтил-(С₁-С₆алкиленил)" означает нафтильную группу, как определено выше, связанную через С₁-С₆алкиленильный дирадикал, где С₁-С₆алкиленил такой, как определено выше. Пояснительные примеры нафтил-(С₁-С₆алкиленил) включают в себя нафт-1-илметил, 2-(нафт-1-ил)этил и 3-(нафт-2-ил)-1-пентил.

Выражение "замещенный нафтил-(С₁-С₆алкиленил)" означает

нафтил-(С₁-С₆алкиленил), как он определен выше, который замещен по нафтилу и/или С₁-С₆алкиленилу 1-4 заместителями, независимо выбранными из упомянутого выше перечня. Пояснительные примеры замещенного фенил-(С₁-С₆алкиленил) включают в себя 4-фтор-(нафт-1-ил)метил, 2-(4-карбоксо-(нафт-1-ил))этил, 1-(2,4-диметокси-(нафт-1-ил))-2-оксопропил и 1-(нафт-2-ил)-5,5-дифторпентил.

Выражение "5-, 6-, 9- и 10-членный гетероарил" означает 5-членный моноциклический гетероарил, 6-членный моноциклический гетероарил, 9-членный 6,5-конденсированный бициклический гетероарил или 10-членный

6,6-конденсированный бициклический гетероарил, имеющий атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из 1 О, 1 S, 1 N(Н), 1 N(С₁-С₆алкил) и 4 N, где по меньшей мере одно из 2 конденсированных колец является ароматическим, и где, в том случае, когда присутствуют оба атома О и S, эти атомы О и S не связаны друг с другом, которые определены ниже:

(1) выражение "5-членный моноциклический гетероарил" означает 5-членную моноциклическую ароматическую кольцевую группу, как она определена выше, имеющую атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из 1 О, 1 S, 1 N(Н), 1 N(С₁-С₆алкил) и 4 N. Пояснительные примеры 5-членного моноциклического гетероарила включают в себя тиофен-2-ил, фуран-2-ил, пиррол-3-ил, пиррол-1-ил, имидазол-4-ил, изоксазол-3-ил, оксазол-2-ил, тиазол-4-ил, тетразол-1-ил, 1,2,4-оксадиазол-3-ил, 1,2,4-триазол-1-ил и пиразол-3-ил;

(2) выражение "6-членный моноциклический гетероарил" означает 6-членную моноциклическую

ароматическую кольцевую группу, как она определена выше, имеющую атомы углерода и 1 или 2N. Пояснительные примеры 6-членного моноциклического гетероарила включают в себя пиридин-2-ил, пиридин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиридазин-4-ил и пиразин-2-ил;

(3) выражение "9-членный 6,5-конденсированный бициклический гетероарил" означает 9-членную ароматическую конденсированную бициклическую кольцевую группу, как она определена выше, имеющую атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из 1 O, 1 S, 1 N(H), 1N(C₁-C₆алкил) и 4N. Пояснительные примеры 9-членного конденсированного бициклического гетероарила включают в себя индол-2-ил, индол-6-ил, изо-индол-2-ил, бензимидазол-2-ил, бензимидазол-1-ил, бензтриазол-1-ил, бензтриазол-5-ил, бензоксазол-2-ил, бензотиофен-5-ил, бензофуран-3-ил и индан-1-ил; и

(4) выражение "10-членный 6,5-конденсированный бициклический гетероарил" означает 10-членную ароматическую конденсированную бициклическую кольцевую группу, как она определена выше, имеющую атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из 1 O, 1 S, 1 N(H), 1N(C₁-C₆алкил) и 4N. Пояснительные примеры 10-членного конденсированного бициклического гетероарила включают в себя хинолин-2-ил, изохинолин-7-ил и бензпиримидин-2-ил.

Выражение "замещенный 5-, 6-, 9- и 10-членный гетероарил" означает 5-, 6-, 9- и 10-членный гетероарил, как определено выше, который замещен по атому углерода (CH) и/или атому азота [N(H)] в случае 5-, 9- и 10-членного гетероарила 1-4 заместителями, независимо выбранными из упомянутого выше перечня.

Пояснительные примеры замещенных 5-членных моноциклических гетероарильных групп включают в себя 2-гидроксиоксазол-4-ил, 5-хлортиофен-2-ил, 1-метилимидазол-5-ил, 1-пропилпиррол-2-ил, 1-ацетилпиразол-4-ил, 1-метил-1,2,4-триазол-3-ил и 2-гексилтетразол-5-ил.

Пояснительные примеры замещенных 6-членных моноциклических гетероарильных групп включают в себя 4-ацетилпиридин-2-ил, 3-фторпиридин-4-ил, 5-карбоксихимидин-2-ил, 6-трет-бутилпиридазин-4-ил, 5-гидроксиметилпиразин-2-ил и 1H-пиридин-4-он-1-ил.

Пояснительные примеры замещенного 9-членного конденсированного бициклического гетероарила включают в себя 3-(2-аминометил)индол-2-ил, 2-карбоксииндол-6-ил, 1-(метансульфонил)изоиндол-2-ил, 5-трифторметил-6,7-дифтор-4-гидроксиметилбензимидазол-2-ил, 4-(3-метилуреидо)-2-цианобензимидазол-1-ил, 1-метилбензимидазол-6-ил, 1-ацетилбензтриазол-7-ил, 1-метансульфонилиндол-3-ил, 1-циано-6-азиндол-5-ил и 1-(2,6-дихлорфенилметил)бензпиразол-3-ил.

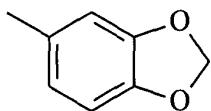
Пояснительные примеры замещенного 10-членного конденсированного бициклического гетероарила включают в себя 5,7-дихлор-хинолин-2-ил, изохинолин-7-ил-1-карбоновой кислоты этиловый эфир и 3-бром-бензпиримидин-2-ил.

Выражение "5-членный гетероариленил" означает 5-членную моноциклическую ароматическую кольцевую дирадикальную группу, имеющую атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C₁-C₆алкил) и 4 N. Возможно, гетероариленил может быть незамещен или замещен по атому углерода (CH) или атому азота [N(H)] 1 заместителем, выбранным из фтора, метила, гидрокси, трифторметила, циано и ацетила. Пояснительные примеры 5-членного гетероариленила включают в себя тиофен-2,5-диил, фуран-2,3-диил, пиррол-1,3-диил, имидазол-1,4-диил, тетразол-2,5-диил, тетразол-1,5-диил, оксадиазол-3,5-диил, тиазол-2,4-диил и пиразол-1,3-диил.

Предпочтительными заместителями для замещенного фенила, замещенного нафтаила (т.е. замещенного 1-нафтаила или замещенного 2-нафтаила) и предпочтительные заместители по углеродным атомам для замещенного 5-членного моноциклического гетероарила, замещенного 6-членного моноциклического гетероарила и замещенного 9- или 10-членного конденсированного бициклического гетероарила являются C₁-C₄алкил, галогено, OH, O-C₁-C₄алкил, оксо ("=O"), 1,2-метилендиокси, CN, NO₂, N₃, NH₂, N(H)CH₃, N(CH₃)₂, C(O)CH₃, OC(O)-C₁-C₄алкил, C(O)-H, CO₂H, CO₂-C₁-C₄алкил, C(O)-N(H)OH, C(O)NH₂, C(O)NHMe, C(O)N(Me)₂, NHC(O)CH₃, N(H)C(O)NH₂, SH, S-C₁-C₄алкил, C≡CH, C(=NOH)-H, C(=NOH)-CH₃, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂N(H)CH₃, CH₂N(CH₃)₂, C(H)F-OH, CF₂-OH, S(O)₂NH₂, S(O)₂N(H)CH₃, S(O)₂N(CH₃)₂, S(O)-CH₃, S(O)₂CH₃, S(O)₂CF₃ или NHS(O)₂CH₃.

Особенно предпочтительными заместителями являются 1,2-метилендиокси, метокси, этокси, -O-C(O)CH₃, карбокси, карбометокси и карбоэтокси.

Термин "1,2-метилендиокси" означает дирадикальную группу -O-CH₂-O-, причем заместитель 1,2-метилендиокси связан с соседними углеродными атомами группы, которая замещена с образованием 5-членного кольца. Пояснительные примеры групп, замещенных 1,2-метилендиокси, включают в себя 1,3-бензоксазол-5-ил формулы В



В

который представляет собой фенильную группу, замещенную 1,2-метилендиокси.

Конденсированной бициклической группой является группа, где две кольцевые системы имеют общие два и только два атома.

Следует понимать, что группы гетероарил или гетероциклоалкил могут не содержать два кольцевых

атома, связанных друг с другом, причем эти атомы представляют собой атомы кислорода и/или серы.

Термин "оксо" означает =O. Оксо присоединен к атому углерода, если не указано особо. Оксо вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует карбонильную группу (т.е. C=O).

Термин "гетероатом" включает в себя O, S, S(O), S(O)₂, N, N(H) и N(C₁-С₆алкил).

Термин "галогено" включает в себя фторо, хлоро, бромо и йодо.

Термин "амино" означает NH₂.

Выражение "два соседних по существу sp²-углеродных атома" означают атомы углерода, которые содержат углерод-углеродную двойную связь, способную к замещению по каждому атому углерода, причем углерод-углеродная двойная связь содержится в ароматической или неароматической, циклической или ациклической либо карбоциклической или гетероциклической группе.

Выражение "третичный органический амин" означает группу тризамещенного азота, где 3 заместителя независимо выбраны из C₁-C₁₂алкила, C₃-C₁₂циклоалкила, бензила, или где два из этих заместителей взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5- или 6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего один атом азота и атомы углерода, а третий заместитель выбран из C₁-C₁₂алкила и бензила, или где три заместителя взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 7-12-членного бициклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 атома азота и атомы углерода и возможно двойную связь C=N, когда присутствуют 2 атома азота. Пояснительные примеры третичного органического амина включают в себя триэтиламин, диизопропилэтиламин, бензидиэтиламино, дициклогексилметил-амин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (TED) и 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен.

Выражение "фармацевтическая композиция" означает композицию, подходящую для введения при медицинском или ветеринарном применении.

Термин "смешанный" и выражение "в смеси" являются синонимами и означают состояние пребывания в виде гетерогенной или гомогенной смеси. Предпочтительной является гомогенная смесь.

Термин "пациент" означает млекопитающее. Предпочтительными пациентами являются люди, кошки, собаки, крупный рогатый скот, лошади, свиньи и овцы.

Термин "животное" означает млекопитающее, как определено выше. Предпочтительные животные включают в себя людей, кошек, собак, лошадей, свиней, овец, крупный рогатый скот, обезьян, крыс, мышей, морских свинок и кроликов.

Термин "млекопитающее" включает в себя людей, сопутствующих животных, таких как кошки и собаки, приматов, таких как обезьяны и шимпанзе, домашний скот, таких как лошади, крупный рогатый скот, свиньи и овцы.

Выражение "домашний скот", как оно использовано здесь, относится к одомашненным четвероногим животным и включает в себя животных, выращиваемых на мясо и различные побочные продукты, например корову (быка), в том числе крупный рогатый скот и других членов рода *Bos*, свиноподобное животное, в том числе домашнюю свинью и других членов рода *Sus*, овцеподобное животное, в том числе овцу и других членов рода *Ovis*, домашних коз и других членов рода *Capra*; к одомашненным четвероногим животным, выращиваемым для специальных нужд, например, для применения в качестве выючных животных, например лошадеподобным животным, в том числе домашним лошадям и другим членам семейства *Equidae*, рода *Equus*, или для поисковых и охранных обязанностей, например животным, относящимся к семейству псовых, в том числе домашним собакам и другим членам рода *Canis*; и к одомашненным четвероногим животным, выращиваемым для развлекательных целей, например членам *Equus* и *Canis*, а также животному из семейства кошачьих, в том числе домашним кошкам и другим членам семейства *Felidae*, рода *Felis*.

Выражение "эффективное количество против рака" означает количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или их таутомера, достаточное для того, чтобы заингибировать, остановить или вызвать регрессию рака, подлежащего лечению у конкретного пациента или группы пациентов. Например, для людей или других млекопитающих эффективное количество против рака может быть определено экспериментально в лабораторных или клинических условиях или может представлять собой количество, требуемое в соответствии с указаниями Департамента США по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств или равноценного иностранного ведомства для конкретного вида рака и пациента, подвергаемого лечению.

Выражение "эффективное количество против артрита" означает количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или их таутомера, достаточное для того, чтобы заингибировать, остановить или вызвать регрессию артрита, подлежащего лечению у конкретного пациента или группы пациентов. Например, для людей или других млекопитающих эффективное количество против артрита может быть определено экспериментально в лабораторных или клинических условиях или может представлять собой количество, требуемое в соответствии с указаниями Департамента США по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств или равноценного иностранного ведомства для конкретного вида артрита и пациента, подвергаемого лечению.

Выражение "количество, ингибирующее MMP-13" означает количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или их таутомера, достаточное для ингибирования фермента

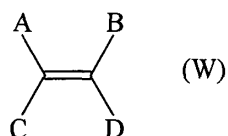
матриксной металлопротеиназы-13, включая его укороченную форму, в том числе его каталитический домен, у конкретного животного или группы животных. Например, для человека или другого млекопитающего количество, ингибирующее MMP-13, может быть определено экспериментально в лабораторных или клинических условиях или может представлять собой количество, требуемое в соответствии с указаниями Департамента США по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств или равноценного иностранного ведомства для конкретного фермента MMP-13 и пациента, подвергаемого лечению.

Следует понимать, что определение надлежащих лекарственных форм, дозировок и способов введения находится в пределах уровня обычной квалификации в фармацевтической и медицинской областях и описано ниже.

Выражения "эффективное количество" и "терапевтически эффективное количество" являются синонимами и означают количество соединения по настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, достаточное для улучшения состояния, подлежащего лечению, при введении пациенту, страдающему от заболевания, опосредованного MMP-13 и возможно дополнительными от 0 до 12 ферментами MMP.

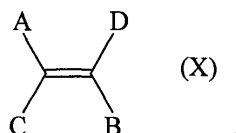
Термин "таутомер" означает форму соединения по изобретению, существующую в состоянии равновесия с изомерной формой соединения по изобретению, причем это соединение по изобретению может участвовать в реакции в любой форме благодаря способности данных форм к взаимопревращению путем изомеризации *in situ*, в том числе в реакционной смеси, в биологическом анализе *in vitro* или *in vivo*.

Термин "(E)" означает напротив (*entgegen*) и указывает на то, что конформация вокруг двойной связи, к которой относится данный термин, представляет собой конформацию, имеющую две более старшие замещающие группы, как определено по системе старшинства Кана-Ингольда-Прелога, на противоположных сторонах от двойной связи. (E)-двойная связь проиллюстрирована ниже с помощью соединения формулы (W)



где двумя более старшими заместителями являются группы A и D.

Термин "(Z)" означает вместе (*zusammen*) и указывает на то, что конформация вокруг двойной связи, к которой относится данный термин, представляет собой конформацию, имеющую две более старшие замещающие группы, как определено по системе старшинства Кана-Ингольда-Прелога, на одной и той же стороне от двойной связи. (Z)-двойная связь проиллюстрирована ниже с помощью соединения формулы (X)



где двумя более старшими заместителями являются группы A и D.

Следует принимать во внимание, что S1'-сайт MMP-13, как ранее предполагали, представляет собой в значительной степени линейный канал, который содержит отверстие сверху, что позволяет аминокислотной боковой цепи от молекулы субстрата проникать во время связывания, и закрыт в нижней части. Авторы изобретения обнаружили, что в действительности S1'-сайт состоит из S1'-канала, присоединенного под углом к недавно открытому карману, который авторы изобретения называют S1"-сайт. S1"-сайт открыт для растворителя в нижней части, что способствует экспонированию функциональной группы соединений по изобретению в растворитель. В качестве иллюстрации, S1'-сайт фермента MMP-13 теперь можно представить похожим на носок с дыркой на большом пальце ноги, где S1'-канал представляет собой область приблизительно от отверстия до лодыжки и S1"-сайт представляет собой область ноги ниже лодыжки, при этом данная область ноги присоединена под углом к области лодыжки.

Более конкретно, S1'-канал представляет собой специфическую часть S1'-сайта и в значительной степени образован Leu218, Val219, His222 и остатками от Leu239 до Tyr244. Открытый недавно S1"-связывающий сайт ограничен остатками от Tyr246 до Pro255. S1"-сайт содержит по меньшей мере два донора водородной связи и ароматические группы, которые взаимодействуют с соединением по изобретению.

Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, авторы изобретения предполагают, что S1"-сайт может представлять собой сайт узнавания для тройной спирали коллагена - природного субстрата для MMP-13. Возможно, что конформация S1"-сайта модифицируется только при связывании соответствующего соединения с MMP-13, что препятствует процессу распознавания коллагена. Эта открытая недавно модель связывания обеспечивает возможность для более высокой специфичности по сравнению с той, которая достигается в случае примера связывания известных селективных ингибиторов MMP-13, где

известные примеры связывания требуют связывания каталитического атома цинка в активном центре и занятия S1'-канала, но не S1"-сайта.

Термин "Thouг245" означает треонин 245 фермента MMP-13.

Термин "Thouг247" означает треонин 247 фермента MMP-13.

Термин "Met253" означает метионин 253 фермента MMP-13.

Термин "His251" означает гистидин 251 фермента MMP-13.

Следует понимать, что матриксные металлопротеиназы включают в себя, но не ограничиваются ими, следующие ферменты:

MMP-1, также известный как интерстициальная коллагеназа, коллагеназа-1, или коллагеназа фибробластного типа;

MMP-2, также известный как желатиназа А или коллагеназа IV типа (72 кДа);

MMP-3, также известный как стромелизин или стромелизин-1;

MMP-7, также известный как матрилизин или PUMP-1;

MMP-8, также известный как коллагеназа-2, коллагеназа нейтрофилов или коллагеназа полиморфно-нуклеарного типа ("PMN"-типа);

MMP-9, также известный как желатиназа В или коллагеназа IV типа (92 кДа);

MMP-10, также известный как стромелизин-2;

MMP-11, также известный как стромелизин-3;

MMP-12, также известный как металлоэластаза;

MMP-13, также известный как коллагеназа-3;

MMP-14, также известный как 1-MMP мембранного типа ("MT") или MT1-MMP;

MMP-15, также известный как MT2-MMP;

MMP-16, также известный как MT3-MMP;

MMP-17, также известный как MT4-MMP;

MMP-18 и

MMP-19.

Другие известные MMP включают в себя MMP-26 (матрилизин-2).

В целях данного изобретения термин "артрит", который является синонимом выражения "артритное состояние", включает в себя остеоартрит, ревматоидный артрит, дегенеративное поражение суставов, спондилоартропатии, подагрический артрит, системную красную волчанку, ювенильный артрит и псориазический артрит. Аллостерический ингибитор MMP-13, обладающий противоартритным действием, представляет собой соединение, как оно определено выше, которое ингибирует развитие, предотвращает дальнейшее развитие или реверсирует прогрессию, частично или полностью, какого-либо одного или более симптомов какого-либо одного из артритных заболеваний и расстройств, перечисленных выше.

Термин "IC₅₀" означает концентрацию соединения, обычно выраженную в виде микромолярной или наномолярной концентрации, необходимую для ингибирования каталитической активности фермента на 50%.

Термин "ED₄₀" означает концентрацию соединения, обычно выраженную в виде микромолярной или наномолярной концентрации, необходимую для того, чтобы вылечить заболевание у примерно 40% пациентов группы.

Термин "ED₃₀" означает концентрацию соединения, обычно выраженную в виде микромолярной или наномолярной концентрации, необходимую для того, чтобы вылечить заболевание у 30% пациентов группы.

Выражение "фармацевтическая композиция" означает композицию, подходящую для введения при медицинском или ветеринарном применении.

Термин "смешанный" и выражение "в смеси" являются синонимами и означают состояние пребывания в виде гомогенной или гетерогенной смеси. Предпочтительной является гомогенная смесь.

Выражение "хрящевое повреждение", как оно использовано в этом описании, означает поражение гиалинового хряща и субхондральной кости, характеризующееся гипертрофией тканей внутри и вокруг вовлеченных суставов, которая может сопровождаться или не сопровождаться разрушением поверхности гиалинового хряща.

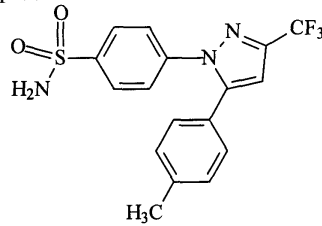
Выражение "лечение", которое относится к терминам "лечить" и "подвергаемый лечению", означает введение комбинации по изобретению, как она определена выше, которая ингибирует развитие, предотвращает дальнейшее развитие или реверсирует прогрессию, частично или полностью, какого-либо одного или более симптомов какого-либо одного из заболеваний и расстройств, перечисленных выше.

Выражение "соединение по изобретению" означает соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, которые во всей полноте определены выше.

Термин "нетоксический" означает эффективную дозу, которая в 10 или более раз превышает дозу, при которой токсический эффект наблюдается у 10% или более пациентов группы.

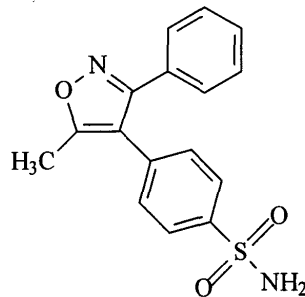
Термин "целекоксиб" означает соединение под названием 4-(5-(4-метилфенил)-3-(трифторметил)-1Н-пирозол-1-ил)бензолсульфонамид. Целекоксиб является селективным ингибитором циклооксигеназы-2 ("COX-2"), в настоящее время одобренным FDA для лечения остеоартрита, ревматоидного артрита и

семейного полипозного аденоматоза. Целекоксиб продают под торговым названием "Целебрекс". В настоящее время целекоксиб проходит клинические испытания на предмет лечения рака мочевого пузыря, рака легкого после химиопрофилактики, и послеоперационной боли, и зарегистрирован для лечения дисменореи. Структура целекоксиба представлена ниже



Термин "валдекоксиб" означает соединение под названием 4-(5-метил-3-фенил-4-изоксазол-2-ил)-бензолсульфонамид. Валдекоксиб является селективным ингибитором COX-2, который был одобрен FDA для лечения остеоартрита, ревматоидного артрита, дисменореи и генерализованной боли, и продается под торговым названием "Бекстра".

Валдекоксиб проходит клинические испытания на предмет лечения мигрени. Структура валдекоксиба представлена ниже:



Следует помнить, что COX-2 также известна как простагландинсинтаза-2 и простагландин-PGH₂-синтаза.

Под селективным ингибитором COX-2 понимают соединения, которые селективно ингибируют COX-2 при сравнении с COX-1, так что величина IC₅₀ для соединения с COX-1, деленная на величину IC₅₀ для соединения с COX-2, оказывается больше или равной 5, причем эти величины определяют в одном или более чем одном анализе. Все, что требуется для того, чтобы определить, является ли соединение селективным ингибитором COX-2, это изучить соединение с помощью одного из множества хорошо известных в данной области техники анализов.

Термин "NSAID" (НСПВС) является аббревиатурой выражения "нестероидное противовоспалительное средство", которое означает любое соединение, ингибирующее циклооксигеназу-1 ("COX-1") и циклооксигеназу-2. Большинство NSAID попадают в один из следующих пяти структурных классов: (1) производные пропионовой кислоты, такие как ибупрофен, напроксен, напрозин, диклофенак и кетопрофен; (2) производные уксусной кислоты, такие как толметин и сулиндак; (3) производные фенаминовой кислоты, такие как мефенаминовая кислота и меклофенаминовая кислота; (4) производные бифенилкарбонных кислот, такие как дифлунизал и флуфенизал; и (5) оксикамы, такие как пироксим, пероксикам, судоксикам и изоксикам. Другие полезные NSAID включают в себя аспирин, ацетаминофен, индометацин и фенилбутазон. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, которые описаны выше, также могут рассматриваться в качестве NSAID.

Термин "лекарственные средства", который является синонимом выражения "активные компоненты", "активные соединения" и "активные ингредиенты", включает в себя целекоксиб или его фармацевтически приемлемую соль, валдекоксиб или его фармацевтически приемлемую соль, и аллостерический ингибитор MMP-13, и может дополнительно включать в себя один или два других терапевтических агента, описанных выше.

Следует понимать, что в приведенном выше кратком описании сущности изобретения термин "Воплощение" относится к аспекту данного изобретения. Воплощения в кратком описании сущности изобретения пронумерованы для удобства обращения к ним.

Соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, или их таутомеры включают в себя соединения, которые представляют собой соединения по изобретению. Аллостерический ингибитор MMP-13 представляет собой любое соединение формулы I, которое аллостерически связывается в S1'-сайте фермента MMP-13, включая S1'-канал и недавно открытый S1"-сайт, без лигирования, координирования или связывания каталитического цинка MMP-13.

Соединение по изобретению, которое представляет собой аллостерический ингибитор MMP-13, легко может быть идентифицировано обыкновенным специалистом в фармацевтической или медицинской областях путем проведения анализа алкинового тест-соединения на ингибирование MMP-13, как

описано ниже в разделе Биологические методы 1 или 2, и на аллостерическое ингибирование MMP-13 путем анализа тест-соединения по изобретению на ингибирование MMP-13 в присутствии ингибитора каталитического цинка MMP-13, как описано ниже в биологических методах 3 или 4.

Кроме того, соединения по изобретению, обладающие противовоспалительным, анальгезирующим, противоартритным или ингибирующим хрящевое повреждение эффектом или любой комбинацией этих эффектов, могут быть легко идентифицированы средним специалистом в фармацевтической и медицинской областях техники путем анализа соединения по изобретению в любом количестве хорошо известных анализов для определения эффектов соединения по изобретению в отношении хрящевого повреждения, артрита, воспаления или боли. Эти анализы включают в себя анализы *in vitro*, где используют образцы хряща, и анализы *in vivo* на целых животных, в которых оценивают хрящевую дегградацию, ингибирование воспаления или ослабление боли.

Например, что касается анализа хрящевого повреждения *in vitro*, то количество соединения по изобретению или контрольный растворитель могут быть введены в хрящ вместе с агентом, повреждающим хрящи, и ингибирующим хрящевое повреждение эффекты в обоих тестах могут быть изучены путем макроскопического исследования или гистопатологического исследования хряща или путем количественного определения биологических маркеров хрящевого повреждения, таких как, например, содержание протеогликана или содержание гидроксипролина. Кроме того, анализы *in vivo* для изучения хрящевого повреждения могут быть выполнены следующим образом: количество соединения по изобретению или контрольный растворитель могут быть введены животному вместе с агентом, повреждающим хрящи, и эффекты соединения по изобретению, изучаемые в отношении хряща у животного, могут быть оценены путем макроскопического исследования или гистопатологического исследования хряща, путем наблюдения эффектов в острой модели на функциональное ограничение пораженного сустава в результате хрящевого повреждения либо путем измерения биологических маркеров хрящевого повреждения, таких как, например, содержание протеогликана или содержание гидроксипролина.

Ниже описаны некоторые способы идентификации соединения по изобретению, обладающего ингибирующими хрящевое повреждение свойствами. Количество, которое вводят в анализ, зависит от конкретного используемого вида анализа, но в любом случае оно не превышает хорошо известное максимальное количество соединения, которое может быть эффективно использовано в конкретном анализе.

Аналогично, соединения по изобретению, обладающие болеутоляющими свойствами, могут быть идентифицированы с использованием любой из множества животных моделей боли *in vivo*.

Аналогично также, соединения по изобретению, обладающие противовоспалительными свойствами, могут быть идентифицированы с использованием любой из множества животных моделей воспаления *in vivo*. Например, для примера моделей воспаления см. патент US 6329429, который включен в данное описание посредством ссылки.

Аналогично также, соединения по изобретению, обладающие противоартритными свойствами, могут быть идентифицированы с использованием любой из множества животных моделей артрита *in vivo*. Например, для примера моделей артрита также см. патент US 6329429.

Другие заболевания и расстройства млекопитающих, которые поддаются лечению посредством введения комбинации по изобретению как таковой или в составе фармацевтической композиции, которая определена ниже, включают в себя: лихорадочное состояние (в том числе ревматическую атаку и лихорадку, ассоциированную с гриппом или другими вирусными инфекциями), насморк, дисменорею, спазмы при менструации, воспалительную болезнь кишечника, болезнь Крона, эмфизему, острый респираторный дистресс-синдром, астму, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких, болезнь Альцгеймера, токсичность трансплантируемых органов, кахексию, аллергические реакции, аллергическую контактную гиперчувствительность, рак (например солидную раковую опухоль, включая рак толстой кишки, рак молочной железы, рак легкого и рак предстательной железы; злокачественное перерождение кроветворной системы, включая лейкомии и лимфомы; болезнь Ходжкина; апластическую анемию, рак кожи и семейный аденоматозный полипоз), изъязвление тканей, пептическую язву, гастрит, регионарный энтерит, язвенный колит, дивертикулит, рецидивирующее желудочно-кишечное поражение, желудочно-кишечное кровотечение, коагуляцию, анемию, синовит, подагру, анкилозирующий спондилит, рестеноз, периодонтальное заболевание, буллезный эпидермолиз, остеопороз, расшатывание искусственных суставных протезов, атеросклероз (включая разрыв атеросклеротических бляшек), аневризму аорты (включая аневризму брюшной аорты и аневризму аорты головного мозга), нодозный периартериит, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, удар, церебральную ишемию, травму головы, повреждение спинного мозга, невралгию, нейродегенеративные расстройства (острые и хронические), аутоиммунные заболевания, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, мигрень, депрессию, периферическую невропатию, боль (включая боль в пояснице и шее, головную боль и зубную боль), гингивит, церебральную амилоидную ангиопатию, ноотропное или когнитивное усиление, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, глазной ангиогенез, повреждение роговицы, дегенерацию желтого пятна, конъюнктивит, неправильное заживление ран, мышечные или суставные растяжения или повреждения, тендинит, поражения кожи (такие как псориаз, экзема, склеродерма и дерматит), миастению *gravis*, полимиозит, миозит, бурсит, ожоги, диабет (включая диабет I и II типа, диабетическую

ретинопатию, невропатию и нефропатию), опухолевую инвазию, опухолевый рост, метастаз опухолей, рубцевание роговицы, склерит, иммунодефицитные заболевания (такие как СПИД у людей и FLV, FIV у кошек), сепсис, преждевременные роды, гипопротромбинемия, гемофилию, тиреоидит, саркоидоз, синдром Бехчета, гиперчувствительность, почечную болезнь, риккетсиозные инфекции (такие как болезнь Лима, эрлихиоз), протозойные заболевания (такие как малярия, лямблиоз, кокцидиоз), репродуктивные расстройства (предпочтительно у крупного рогатого скота), эпилепсию, судороги и септический шок.

Согласно другим аспектам в настоящем изобретении предложены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, которые не менее чем в 10 раз, не менее чем в 20 раз, не менее чем в 50 раз, не менее чем в 100 раз или не менее чем в 1000 раз эффективнее против MMP-13, чем против по меньшей мере двух любых других ферментов MMP или TACE.

Кроме того, согласно другим аспектам в настоящем изобретении предложены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, которые являются селективными ингибиторами MMP-13 в сравнении с другими ферментами MMP-2, -3, -4, -5, -6 или -7, или в сравнении с TACE и другими ферментами MMP-1, -2, -3, -4, -5, -6 или -7.

Следует понимать, что селективность соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой многомерный признак, который включает в себя наличие селективности в отношении ингибирования MMP-13, превышающей селективность в отношении ряда других ферментов MMP и TACE, и степень селективности ингибирования MMP-13, превышающую таковую для другой конкретной MMP или TACE, что оценивается, например по IC_{50} (в микромолярной концентрации) соединения для ингибирования другого фермента MMP или TACE, деленной на IC_{50} (в микромолярной концентрации) соединения для ингибирования MMP-13.

Как обсуждалось выше, в одном аспекте настоящего изобретения предложены новые соединения, которые являются селективными ингибиторами фермента MMP-13. Селективный ингибитор MMP-13, использованный в настоящем изобретении, представляет собой соединение, которое не менее чем в 5 раз эффективнее *in vitro* против MMP-13, чем против по меньшей мере одного другого фермента матричной металлопротеиназы, такой как, например MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9 или MMP-14, или против конвертазы фактора некроза опухоли альфа ("TACE"). Согласно предпочтительному аспекту в настоящем изобретении предложены новые соединения, которые являются селективными ингибиторами MMP-13 в сравнении с MMP-1.

В данном изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, которые имеют IC_{50} в отношении любого фермента MMP меньше или равно 50 мкмоль. Предпочтительными являются соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, которые имеют IC_{50} в отношении человеческой полноразмерной MMP-13 ("hMMP-13FL") или каталитического домена человеческой MMP-13 ("hMMP-13CD") меньше или равно 50 мкмоль. Более предпочтительными являются соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, которые имеют IC_{50} в отношении человеческой полноразмерной MMP-13 ("hMMP-13FL") или каталитического домена человеческой MMP-13 ("hMMP-13CD") меньше или равно 10 мкмоль. Примеры биологических методов, полезных для определения IC_{50} в отношении MMP для соединений по изобретению, описаны ниже в биологических методах 1-4. Любое соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, или любая его форма, как определено выше, которые не имеют IC_{50} меньше или равно 10 мкмоль в отношении любого фермента MMP, исключены из данного изобретения.

Некоторые соединения по изобретению способны дополнительно образовывать нетоксичные фармацевтически приемлемые соли, включая, но не ограничиваясь ими, соли присоединения кислоты и/или основания. Соли присоединения кислоты образуются из основных соединений по изобретению, тогда как соли присоединения основания образуются из кислотных соединений по изобретению. Все эти формы находятся в пределах объема соединений, полезных в данном изобретении.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты для основных соединений по изобретению включают в себя соли, образованные из неорганических кислот, таких как соляная, азотная, фосфорная, серная, бромисто-водородная, йодисто-водородная, фтористо-водородная, фосфористая и тому подобное, а также нетоксичные соли, образованные из органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, оксиалкановые кислоты, алкандикарбоновые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т.д. Поэтому такие соли включают в себя сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, нитрат, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, ацетат, трифторацетат, пропионат, каприлат, изобутират, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себакат, фумарат, малеат, манделат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, фталат, бензолсульфонат, толуолсульфонат, фенилацетат, цитрат, лактат, тартрат, метансульфонат и тому подобное. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и тому подобное, и глюконат, галактуронат (см., например Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", J. of Pharma. Sci., 1977; 66:1).

Соль присоединения кислоты для основного соединения по изобретению получают путем приведения в контакт соединения в форме свободного основания с достаточным количеством требуемой кислоты для приготовления нетоксичной соли стандартным способом. Соединение в форме свободного осно-

вания может быть восстановлено путем приведения в контакт образованной с основанием соли присоединения кислоты и выделения соединения в форме свободного основания стандартным способом. Соединения в форме свободного основания, полученные согласно способу по настоящему изобретению, несколько отличаются от их соответствующих форм солей присоединения кислоты в том, что касается некоторых физических свойств, таких как растворимость, кристаллическая структура, гигроскопичность и тому подобное, но в остальном соединения по изобретению в форме свободного основания эквивалентны их соответствующим формам солей присоединения кислоты в соответствии с задачами настоящего изобретения.

Нетоксичную фармацевтически приемлемую соль присоединения основания для кислотного соединения по изобретению получают путем приведения в контакт соединения в форме свободной кислоты с катионом металла, таким как катион щелочных или щелочно-земельных металлов, или с амином, в особенности с органическим амином. Примеры подходящих катионов металлов включают в себя катион натрия (Na^+), катион калия (K^+), катион магния (Mg^{2+}), катион кальция (Ca^{2+}) и тому подобное. Примерами подходящих аминов представляют собой $\text{N,N}'$ -дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтанолламин, дициклогексиламин, этилендиамин, N -метилглюкамин и прокаин (см., например Verge, выше, 1977).

Соль присоединения основания для кислотного соединения по изобретению может быть получена путем приведения в контакт соединения в форме свободной кислоты с достаточным количеством требуемого основания для приготовления соли стандартным способом. Соединение в форме свободной кислоты может быть восстановлено путем приведения в контакт образованной таким образом солевой формы с кислотой и выделения соединения в форме свободной кислоты стандартным способом. Соединения по изобретению в форме свободной кислоты несколько отличаются от их соответствующих солевых форм в том, что касается некоторых физических свойств, таких как растворимость, кристаллическая структура, гигроскопичность и тому подобное, но в остальном эти соли эквивалентны их соответствующей свободной кислоте в соответствии с задачами настоящего изобретения.

Некоторые соединения по изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. Как правило, сольватированные формы, в том числе гидратированные формы, эквивалентны несольватированным формам и включены в объем настоящего изобретения.

Некоторые соединения по изобретению обладают одним или более чем одним хиральным центром, и каждый хиральный центр может существовать в R - или S -конфигурации. Соединение по изобретению включает любую диастереомерную, энантиомерную или эпимерную форму соединения, а также их смеси.

Кроме того, некоторые соединения по изобретению могут существовать в виде геометрических изомеров, таких как *entgegen*-(E -) и *zusammen*-(Z -) изомеры 1,2-дизамещенных алкенильных групп или *cis*- и *trans*-изомеры дизамещенных циклических групп. Соединение по изобретению включает любой *cis*-, *trans*-, *syn*-, *anti*-, *entgegen* (E)- или *zusammen* (Z)-изомер указанного соединения, а также их смеси.

Некоторые соединения по изобретению могут существовать в виде двух или более таутомерных форм. Таутомерные формы соединений по изобретению могут взаимозамещаться, например посредством енолизации/деенолизации, 1,2-гидридных, 1,3-гидридных или 1,4-гидридных сдвигов и тому подобного. Соединение по изобретению включает любую таутомерную форму указанного соединения, а также их смеси.

Некоторые соединения по настоящему изобретению имеют алкенильные группы, которые могут существовать в виде *entgegen*- или *zusammen*-конформаций, в этом случае все их геометрические формы, как *entgegen*-, так и *zusammen*-, *cis*- и *trans*-, и их смеси находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Некоторые соединения по настоящему изобретению имеют циклоалкильные группы, которые могут быть замещены более чем по одному атому углерода, в этом случае все их геометрические формы, как *cis*-, так и *trans*-, и их смеси находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Соединения по изобретению также включают изотопно меченные соединения, которые идентичны соединениям, приведенным выше, но с той разницей, что один или более чем один атом заменен атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно. Соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, находятся в пределах объема данного изобретения. Некоторые изотопно меченные соединения по настоящему изобретению, например такие, в которые включены такие радиоактивные изотопы, как ^3H ^{14}C , полезны в анализах по распределению лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Особенно предпочтительными являются меченные тритием, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C , изотопы вследствие легкости их получения и обнаружения. Кроме того, заме-

шение более тяжелыми изотопами, например дейтерием, т.е. ^2H , может давать некоторые терапевтические преимущества, являющиеся следствием большей метаболической стабильности, например увеличение периода полувыведения *in vivo* или уменьшенные дозовые потребности, и поэтому в некоторых случаях может оказаться предпочтительным. Как правило, изотопно меченные соединения вышеописанных в данном изобретении соединений могут быть получены путем выполнения процедур, включенных выше посредством ссылки или раскрытых на схемах и/или ниже в примерах и подготовительных примерах, путем замещения немеченного изотопом реагента на легко доступный изотопно меченный реагент.

Все вышеописанные формы соединения по изобретению обозначены фразой "соединение по изобретению", "соединение формулы I", "соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль" или любой их названной разновидностью, если они не исключены специально.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что соединения по изобретению полезны в лечении множества разных заболеваний. Специалистам в данной области техники также будет понятно, что при использовании соединений по изобретению для лечения конкретного заболевания, данные соединения по изобретению можно комбинировать с различными уже существующими терапевтическими агентами, применяемыми для лечения этого заболевания.

При лечении ревматоидного артрита, соединения по изобретению можно комбинировать с такими агентами, как ингибиторы TNF- α , например анти-TNF-моноклональные антитела и молекулы иммуноглобулиновых рецепторов TNF (такие как Enbrel®), метотрексат в низкой дозе, лефунимид, гидроксихлорохин, d-пеницилламин, ауранофин или парентерально либо перорально вводимое золото.

Соединения по изобретению также могут быть использованы в комбинации с существующими терапевтическими агентами для лечения остеоартрита. Подходящие агенты для применения в комбинации включают обычные нестероидные противовоспалительные агенты (здесь и далее NSAID), такие как пироксикам, диклофенак, пропионовые кислоты, такие как напроксен, флубипрофен, фенпрофен, кетопрофен и ибупрофен, фенаматы, такие как мефенаминовая кислота, индометацин, сулиндак, апазон, пирозолоны, такие как фенилбутазон, салицилаты, такие как аспирин, ингибиторы COX-2, такие как эторикоксиб и рофекоксиб, анальгетики и внутрисуставные терапевтические средства, такие как кортикостероиды и гиалуроновые кислоты, такие как гиалган и синвиск.

Данное изобретение относится также к способу или фармацевтической композиции для лечения воспалительных процессов и заболеваний, включающему введение соединения по данному изобретению млекопитающему, включая человека, кошку, крупный рогатый скот или собаку, причем указанные воспалительные процессы или заболевания такие, как они определены выше, и указанное ингибирующее соединение применяют в комбинации с одним или более чем одним другим терапевтически активным агентом в следующих условиях:

А) при тяжелом воспалении суставов, а также одновременном инфицировании бактериями, грибами, простейшими и/или вирусом указанное ингибирующее соединение вводят в комбинации с одним или более чем одним антибиотическим, противогрибковым, антипротозойным и/или противовирусным терапевтическим агентом;

Б) при желании многократно лечить боль и воспаление указанное ингибирующее соединение вводят в комбинации с ингибиторами других медиаторов воспаления, включающими один или более чем один член, независимо выбранный из группы, по существу состоящей из:

- (1) NSAID;
- (2) антагонистов H_1 -рецепторов;
- (3) антагонистов кинин- B_1 - и - B_2 -рецепторов;
- (4) ингибиторов простагландинов, выбранных из группы, состоящей из антагонистов PGD-, PGF-, PGI₂- и PGE-рецепторов;
- (5) ингибиторов тромбксана A_2 (TXA₂-ингибиторов);
- (6) ингибиторов 5-, 12- и 15-липоксигеназы;
- (7) ингибиторов лейкотриенов LTC₄, LTD₄/LTE₄ и LTB₄;
- (8) антагонистов PAF-рецепторов;
- (9) золота в форме аурутиогруппы вместе с одной или более чем одной гидрофильной группой;
- (10) иммуносупрессивных агентов, выбранных из группы, состоящей из циклоспорина, азатиоприна и метотрексата;
- (11) противовоспалительных глюкокортикоидов;
- (12) пеницилламина;
- (13) гидроксихлорохина;
- (14) антиподагрических агентов, включая колхицин; ингибиторов ксантинооксидазы, включая аллопуринол; и урикозурических агентов, выбранных из пробенецида, сульфинпиразона и бензбромарона;

В) при лечении соответствующих млекопитающих от болезненных состояний, синдромов или симптомов, обнаруживаемых у млекопитающих в пожилом и старческом возрасте, указанное ингибирующее соединение вводят в комбинации с одним или более чем одним членом, независимо выбранным из группы, по существу состоящей из:

- (1) когнитивных терапевтических средств для противодействия потере и ухудшению памяти;

(2) антигипертензивных средств и других сердечно-сосудистых лекарств, предназначенных для компенсации последствий атеросклероза, гипертензии, миокардиальной ишемии, стенокардии, застойной сердечной недостаточности и инфаркта миокарда, выбранных из группы, состоящей из:

- а) мочегонных средств;
- б) вазодилататоров;
- в) антагонистов β -адренергических рецепторов;
- г) ингибиторов ангиотензин-II-превращающего фермента (АСЕ-ингибиторов) как таковых или возможно вместе с ингибиторами нейтральной эндопептидазы;
- д) антагонистов рецепторов ангиотензина II;
- е) ингибиторов ренина;
- ж) блокаторов кальциевых каналов;
- з) симпатолитических агентов;
- и) α_2 -адренергических агонистов;
- к) агонистов α -адренергических рецепторов; и
- л) ингибиторов HMG-CoA-редуктазы (антигиперхолестеринемических средств);

(3) противоопухолевых агентов, выбранных из:

а) антимиотических лекарственных средств, выбранных из:

1. алкалоидов барвинка (vinca alkaloids), выбранных из:

[1] винбластин и

[2] винкристина;

(4) средств, усиливающих секрецию гормона роста;

(5) сильных анальгетиков;

(6) местных и системных анестетиков; и

(7) антагонистов H_2 -рецепторов, ингибиторов протонной помпы и других гастрозащитных агентов.

Активный ингредиент по настоящему изобретению может быть введен в комбинации с ингибиторами других медиаторов воспаления, включающими один или более чем один член, выбранный из группы, по существу состоящей из классов таких ингибиторов и их примеров, которые включают в себя ингибиторы матриксных металлопротеиназ, ингибиторы агрегганазы, ингибиторы ТАСЕ, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ингибиторы процессинга и высвобождения IL-1, IL6a, антагонисты H_1 -рецепторов; антагонисты кинин- B_1 - и - B_2 -рецепторов; ингибиторы простагландинов, такие как антагонисты PGD-, PGF-, PGI₂- и PGE-рецепторов; ингибиторы тромбоксана A₂ (TXA₂-ингибиторы); ингибиторы 5- и 12-липоксигеназы; ингибиторы лейкотриенов LTC₄, LTD₄/LTE₄ и LTB₄; антагонисты PAF-рецепторов; золото в форме аурутиогруппы вместе с различными гидрофильными группами; иммуносупрессивные агенты, например циклоспорин, азатиоприн и метотрексат;

противовоспалительные глюкокортикоиды; пеницилламин; гидроксихлорохин; антиподагрические агенты, например колхицин, ингибиторы ксантинооксидазы, например аллопуринол, и урикозурические агенты, например пробенецид, сульфинпиразон и бензбромарон.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть использованы в комбинации с противораковыми агентами, такими как эндостатин и ангиостатин, или цитотоксическими лекарствами, такими как адриамицин, дауномицин, цисплатин, эпопозид, таксол, таксотер, и алкалоидами, такими как винкристин, и антимиотолитами, такими как метотрексат.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть использованы в комбинации с антигипертензивными средствами и другими сердечно-сосудистыми лекарствами, предназначенными для компенсации последствий атеросклероза, включая гипертензию, миокардиальной ишемии, включая стенокардию, застойную сердечную недостаточность и инфаркт миокарда, выбранными из группы, состоящей из вазодилататоров, таких как гидралазин, антагонистов β -адренергических рецепторов, таких как пропранолол, блокаторов кальциевых каналов, таких как нифедипин, α_2 -адренергических агонистов, таких как клонидин, агонистов α -адренергических рецепторов, таких как празозин, и ингибиторов HMG-CoA-редуктазы (антигиперхолестеринемических средств), таких как ловастатин или аторвастатин.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть введены в комбинации с одним или более чем одним антибиотическим, противогрибковым, антипротозойным, противовирусным или подобным терапевтическим агентом.

Соединения по настоящему изобретению могут быть также использованы в комбинации с ЦНС агентами, такими как антидепрессанты (например сертралин), антипаркинсонические лекарства (например L-допа, реквип (requip), мирапекс, ингибиторы MAOB, такие как селегин и разагилин (rasagiline), ингибиторы comP, такие как Tasmar, A-2 ингибиторы, ингибиторы обратного захвата дофамина, антагонисты NMDA, антагонисты никотина, антагонисты дофамина и ингибиторы нейрональной синтазы оксида азота) и лекарства против болезни Альцгеймера, например донепезил, такрин, ингибиторы COX-2, пропентофиллин или метрифонат.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть использованы в комбинации с противоостеопорозными агентами, такими как ролоксифен (roloxifene), лазофоксифен, дролоксифен или фосо-

макс, и иммуносупрессантами, такими как FK-506 и рапамицин.

Соединения по изобретению могут быть использованы в комбинации с селективным ингибитором COX-2, более предпочтительно с целекоксибом (например CELEBREX®), валдекоксибом (например BEXTRA®), парекоксибом, лумиракоксибом (например PREXIGE®) или рофекоксибом (например VI-OXX®), или с такими соединениями, как этанерсепт (например ENBREL®), инфликсимаб (например REMICADE®), лефлуномид (например ARAVA®) или метотрексат и тому подобное.

Соединения по изобретению могут быть использованы в комбинации с биологическими терапевтическими средствами, полезными при лечении артритных состояний, включая CP-870, этанерсепт (молекула иммуноглобулинового рецептора фактора некроза опухоли альфа ("TNF-альфа"); торговые названия ENBREL® и ENBREL ENTANERCEPT®, производимые Immunex Corporation, Seattle, Washington), инфликсимаб (анти-TNF-альфа химерное моноклональное антитело IgG 1K; торговое название REMICADE®, производимый Centocor, Inc., Malvern, Pennsylvania), метотрексат (торговое название REUMATREX®, производимый American Cyanamid Company, Wayne, New Jersey) и адалимумаб (человеческое моноклональное анти-TNF-альфа-антитело; торговое название HUMIRA®, производимый Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois).

Настоящее изобретение также относится к изготовлению препарата соединения по настоящему изобретению как такового или с одним или более чем одним терапевтическим агентом, который необходим для образования намеченной комбинации, в том числе когда указанные различные лекарственные средства имеют различные периоды полувыведения, путем создания форм с контролируемым высвобождением указанных лекарственных средств с разными временами высвобождения, посредством чего добиваются относительно унифицированного дозирования; или в случае пациентов, не являющихся людьми, лекарственной формы в виде лечебного корма, в которой указанные лекарственные средства, используемые в данной комбинации, представлены вместе в смеси с пищевой композицией. Кроме того, согласно настоящему изобретению предложено совместное введение, при котором образование комбинации лекарственных средств достигается посредством одновременного введения указанных лекарственных средств, которые нужно давать в комбинации; включая совместное введение с использованием различных лекарственных форм и путей введения; применение комбинаций в соответствии с разными, но постоянными и непрерывными режимами дозирования, посредством чего поддерживаются желательные уровни указанных включенных лекарственных средств в плазме у пациента, подвергаемого лечению, даже если индивидуальные лекарственные средства, составляющие указанную комбинацию, не вводят указанному пациенту одновременно.

Способ по изобретению полезен в терапии людей и в ветеринарии для лечения млекопитающих, страдающих от одного или более чем одного из вышеперечисленных заболеваний и расстройств.

Все, что требуется для внедрения способа по данному изобретению в практику, это введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, которое является терапевтически эффективным для предупреждения, ингибирования или реверсирования подвергаемого лечению состояния. Соединение по изобретению может быть введено непосредственно или в виде фармацевтической композиции, как она описана ниже.

Обычно терапевтически эффективное количество или просто эффективное количество соединения по изобретению будет составлять от примерно 1 до примерно 300 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли на кг массы тела субъекта. Типичные дозы для каждого компонента комбинации будут составлять от примерно 10 до примерно 5000 мг/сутки для взрослого субъекта нормальной массы. В клинических условиях регулирующие ведомства, такие как, например, Департамент США по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств ("FDA"), могут требовать конкретного терапевтически эффективного количества.

При определении, что такое нетоксичное эффективное количество или терапевтически эффективное количество соединения по изобретению для лечения, предупреждения или реверсирования одного или более симптомов любого из заболеваний и расстройств, описанных выше, которые подвергаются лечению согласно способам по изобретению, практикующим врачом или ветеринаром, как правило, будет учитываться ряд факторов с учетом их соответствующего опыта, включая рекомендации Департамента по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств или рекомендации равнозначного ведомства, опубликованные клинические исследования, возраст, пол, массу и общее состояние субъекта (например млекопитающего), а также тип и тяжесть заболевания, расстройства или состояния, подвергаемого лечению, и использование субъектом других лекарств, если это имеет место. Сама по себе вводимая доза может находиться в процитированных выше пределах или концентрациях, или может выходить за эти пределы, то есть быть либо ниже, либо выше этих диапазонов, в зависимости от потребностей конкретного субъекта, тяжести состояния, подвергаемого лечению, и конкретного используемого терапевтического препарата. Определение подходящей дозы для конкретной ситуации находится в пределах квалификации специалистов медицинской или ветеринарной области техники. Как правило, лечение может быть начато с использования меньших доз соединения по изобретению, которые меньше оптимальной дозы для конкретного субъекта. После этого доза может увеличиваться путем небольших приращений до тех пор, пока не будет достигнут оптимальный для данного случая эффект. Для удобства

суммарная суточная доза может быть разделена и введена по частям в течение суток, при желании.

Фармацевтические композиции комбинации по изобретению, кратко описанные здесь и более полно ниже, могут быть получены путем приготовления комбинации по изобретению в стандартной лекарственной форме с фармацевтическим носителем. Некоторые примеры стандартных лекарственных форм представляют собой таблетки, капсулы, пилюли, порошки, водные и неводные пероральные растворы и суспензии и парентеральные растворы, упакованные в контейнеры, содержащие либо одну, либо несколько большее количество стандартных доз, и способные разделяться на индивидуальные дозы. Альтернативно, соединения по изобретению могут быть приготовлены в форме препаратов по отдельности.

Некоторые примеры подходящих фармацевтических носителей, в том числе фармацевтических разбавителей, представляют собой желатиновые капсулы; сахара, такие как лактоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; производные целлюлозы, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, метилцеллюлоза и ацетатфталат целлюлозы; желатин; тальк; стеариновая кислота; стеарат магния; растительные масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и какао-масло; пропиленгликоль, глицерин; сорбит; полиэтиленгликоль; вода; агар; альгиновая кислота; изотонический раствор и фосфатные буферные растворы; а также другие совместимые вещества, обычно присутствующие в фармацевтических препаратах.

Композиции, предназначенные для использования в данном изобретении, могут содержать также другие компоненты, такие как окрашивающие агенты, корригенты и/или консерванты. Эти материалы, если присутствуют, обычно используются в относительно небольших количествах. При желании данные композиции также могут содержать другие терапевтические агенты, обычно используемые для лечения любого из вышеперечисленных заболеваний и расстройств.

Доля активных ингредиентов соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в упомянутых выше композициях может варьировать в широких пределах, но для практических целей предпочтительно составляет в суммарной концентрации по меньшей мере 10% в твердой композиции и по меньшей мере 2% в первоначальной жидкой композиции. Наиболее удовлетворительными композициями являются композиции, в которых активные ингредиенты присутствуют в значительно большей пропорции, например, вплоть до 95%.

Предпочтительными путями введения соединения по изобретению являются пероральный или парентеральный. Однако и другой путь введения может быть предпочтительным в зависимости от состояния, подвергаемого лечению. Например, местное введение или введение путем инъекции может быть предпочтительным для лечения состояний, локализованных на коже или в суставе. Применение трансдермального пластыря может быть предпочтительным, когда желательно, например, осуществлять непрерывное введение.

Следует понимать, что разные пути введения могут требовать разных дозировок. Например, полезная внутривенная ("в/в") доза лежит в диапазоне от 5 до 50 мг, а полезная пероральная дозировка лежит в диапазоне от 20 до 800 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. Данная дозировка находится в пределах диапазона доз, используемого при лечении вышеперечисленных заболеваний, или могла бы определяться потребностями пациента, как описано врачом.

Соединения по изобретению могут быть введены в любой форме. Предпочтительно введение в стандартной лекарственной форме. Стандартная лекарственная форма соединения по изобретению для применения в данном изобретении также может содержать другие соединения, полезные в терапии описанных выше заболеваний. Дальнейшее описание фармацевтических препаратов, полезных для введения соединений по изобретению и комбинаций по изобретению, дано ниже.

Активные компоненты комбинаций по изобретению могут быть приготовлены в виде препарата вместе или по отдельности и могут быть введены вместе или по отдельности. Конкретный препарат и используемые схемы введения могут быть приспособлены к конкретному пациенту и состоянию, подвергаемому лечению врачом обычной квалификации медицинской и фармацевтической областей техники.

Преимущества использования соединения по изобретению в способе по настоящему изобретению включают в себя нетоксичную природу соединений в дозах, значительно превышающих терапевтически эффективную, легкость их получения, тот факт, что данные соединения хорошо переносятся, и легкость местного, внутривенного или перорального введения лекарств.

Другим важным преимуществом является то, что соединения по настоящему изобретению более эффективно воздействуют на конкретное заболевание, которое отвечает на ингибирование ММР-13 меньшим количеством нежелательных побочных эффектов, чем похожие соединения, ингибирующие ММР-13, но не являющиеся соединениями по изобретению. Это происходит потому, что соединения формулы I по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемая соль не напрямую или опосредованно через мостиковую молекулу воды лигируются, координируются или связываются с каталитическим катионом цинка ММР-13, а вместо этого связываются в месте, отличном от того, где природный субстрат связывается с ММР-13. Условия связывания для аллостерического сайта связывания ММР-13 уникальны для ММР-13 и объясняют специфичность соединений по изобретению в отношении ингибирования ММР-13 по сравнению с любым другим ферментом ММР. О таком виде связывания не сообщается.

шалось в данной области техники. Действительно, ингибиторы MMP-13 предшествующего уровня техники связываются с каталитическими катионами цинка других ферментов MMP, а также с каталитическим катионом цинка MMP-13, и поэтому они являются значительно менее селективными ингибиторами фермента MMP-13.

Таким образом, соединения по изобретению, которые представляют собой соединения по изобретению и их фармацевтически приемлемые соли, в терапевтическом плане превосходят другие ингибиторы MMP-13 или даже фермент, конвертирующий фактор некроза опухоли альфа ("TACE"), благодаря меньшему количеству нежелательных побочных эффектов, вызываемых ингибированием других ферментов MMP-13 или TACE. Например, фактически все ингибиторы MMP из предшествующего уровня техники, клинически протестированные к настоящему времени, демонстрировали нежелательный побочный эффект, известный как мышечно-скелетный синдром ("MSS"). MSS ассоциируется с введением ингибитора многих ферментов MMP или ингибитора конкретного фермента MMP, например MMP-1. MSS будет значительно уменьшен по типу и тяжести в результате введения соединения по изобретению вместо любого ингибитора MMP-13 из предшествующего уровня техники или его фармацевтически приемлемой соли. Соединения по изобретению превосходят похожие соединения, которые взаимодействуют с каталитическим катионом цинка фермента MMP-13, как описано выше, даже если похожие соединения демонстрируют некоторую селективность в отношении MMP-13.

Ожидается, что почти все, если не все, соединения формулы I или его фармацевтически приемлемые соли представляют собой соединения по изобретению.

Кроме того, данное преимущество настоящих соединений будет значительно увеличивать вероятность того, что ведомства, регулирующие утверждение новых лекарств, такие как Департамент США по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств, одобряют настоящие соединения в противоположность конкурирующему похожему соединению, не связывающемуся аллостерически с MMP-13, как указано выше, даже в маловероятном случае, когда оба эти соединения будут вести себя одинаково в клинических испытаниях. Эти регулирующие ведомства все больше и больше осознают, что клинические испытания, в которых лекарство тестируют на ограниченных группах населения, не всегда раскрывают проблемы безвредности лекарства, и поэтому при прочих равных условиях, данные ведомства будут отдавать предпочтение лекарству с минимальной вероятностью возникновения нежелательных побочных эффектов.

Другое важное преимущество состоит в том, что свойства соединений по изобретению, проявляющиеся в модификации заболевания, облегчают симптомы у пациентов, страдающих от хрящевого повреждения, артрита, предпочтительно остеоартрита, воспаления и/или боли, а также предупреждают или ингибируют лежащую в основе заболевания патологию, такую как хрящевая дегенерация. В настоящее время нет апробированного лекарства для модификации заболевания хрящевого повреждения, вовлеченного в остеоартрит.

Любое соединение по изобретению является легко доступным, либо имеется в продаже, либо благодаря методологии синтеза хорошо известно специалистам в области органической химии. Для специфических видов синтеза см. примеры ниже и подготовительные примеры соединения по изобретению, приведенные на схемах ниже.

Промежуточные соединения для синтеза соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли могут быть получены специалистом обычной квалификации в области органической химии посредством адаптации различных процедур синтеза, введенных выше посредством ссылки или хорошо известных в области органической химии. Эти процедуры синтеза могут быть найдены в литературе, например в *Reagents for Organic Synthesis*, by Fieser and Fieser, John Wiley & Sons, Inc, New York, 2000; *Comprehensive Organic Transformations*, by Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc, New York, 1989; в серии *Compendium of Organic Synthetic Methods*, 1989, by Wiley-Interscience; в учебнике *Advanced Organic Chemistry*, 4th edition, by Jerry March, Wiley-Interscience, New York, 1992; или в *Handbook of Heterocyclic Chemistry* by Alan R. Katritzky, Pergamon Press Ltd, London, 1985, при этом названы лишь некоторые литературные источники. Альтернативно, специалист в данной области техники может найти способы, полезные для получения промежуточных соединений, в литературе по химии путем просмотра широко доступных баз данных, таких как, например базы данных из Chemical Abstracts Service (Columbus, Ohio) или MDL Information System GmbH (ранее Beilstein Information System GmbH) (Frankfurt, Germany).

Для получения соединений по изобретению можно использовать исходные материалы, реагенты, растворители и катализаторы, которые могут быть приобретены из коммерческих источников или могут быть легко получены путем адаптации процедур из процитированных выше ссылок или источников. Коммерческие источники исходных материалов, реагентов, растворителей и катализаторов, полезных при получении соединений по изобретению, включают в себя, например Aldrich Chemical Company и другие дочерние компании Sigma-Aldrich Corporation (St. Louis, Missouri), BACHEM, BACHEM A.G. (Switzerland) или Lancaster Synthesis Ltd (United Kingdom).

Для синтеза некоторых соединений по изобретению можно использовать исходные материалы, промежуточные соединения или продукты реакции, содержащие реакционноспособную функциональную группу. Во время химических реакций реакционноспособная функциональная группа может быть

защищена от взаимодействия защитной группой, которая делает реакционноспособную функциональную группу по существу инертной в используемых реакционных условиях. Защитную группу вводят в исходный материал перед осуществлением реакционной стадии, для которой нужна защитная группа. Когда защитная группа больше не нужна, ее можно удалить. Введение защитных групп в процессе синтеза соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и последующее их удаление хорошо известны специалисту в данной области техники. Процедуры введения и удаления защитных групп известны и приводятся в виде ссылок, таких как, например в *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., Greene T.W. and Wuts P.G., John Wiley & Sons, New York: New York, 1991, которая тем самым введена посредством ссылки.

Так, например, защитные группы, которые приведены ниже, могут быть использованы для защиты amino-, гидроксильных и других групп: ацильные группы карбоновых кислот, такие как, например, формил, ацетил и трифторацетил; алкоксикарбонильные группы, такие как, например, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил (BOC), β,β -трихлорэтоксикарбонил (TCEC) и β -йодэтоксикарбонил; аралкилоксикарбонильные группы, такие как, например, бензилоксикарбонил (CBZ), пара-метоксибензилоксикарбонил и 9-флуоренилметилоксикарбонил (FMOC); триалкилсилильные группы, такие как, например, триметилсилил (TMS) и трет-бутилдиметилсилил (TBDMS); и другие группы, такие как, например, трифенилметил (тритил), тетрагидропиранил, винилоксикарбонил, ортонитрофенилсульфенил, дифенилфосфинил, пара-толуолсульфонил (Ts), мезил, трифторметансульфонил и бензил. Примеры процедур удаления защитных групп включают в себя гидрогенолиз групп CBZ с использованием, например газообразного водорода при 50 ф/кв. дюйм (344,75 кПа) в присутствии катализатора гидрирования, такого как 10% палладий на угле, ацидолиз групп BOC с использованием, например хлористого водорода в дихлорметане, трифторуксусной кислоты (TFA) в дихлорметане и тому подобного, взаимодействие силильных групп с ионами фтора и восстановительное отщепление групп TCEC металлическим цинком.

Соединения формулы I могут быть получены в соответствии с синтетическим путем, представленным на схеме 1. На схеме 1 имеющуюся в продаже 3-цианобензойную кислоту 1 подвергают реакции циклоприсоединения 3+2 с азидами, выбранными из азида натрия, азида трибутилолова или триметилсилилазида, в подходящем растворителе, таком как толуол или парадиоксан, и в присутствии триэтиламина гидрохлорида или хлорида аммония с образованием соответствующего тетразольного производного. Функциональные группы карбоновой кислоты подвергают взаимодействию с HCl в метаноле при комнатной температуре или в условиях дефлегмации с получением промежуточного сложного эфира 2. Соединение 2 на схеме 1 оставляют взаимодействовать с рядом алкилгалогенидов или мезилатов имеющихся в продаже спиртов в присутствии основания, такого как триэтиламин, карбонат цезия или карбонат натрия, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил или диметилформамид.

Полученные 1- и 2-замещенные региоизомеры разделяют с аналитической чистотой, используя методы очистки, известные в данной области техники, например хроматографию на силикагелях или перекристаллизацию из растворителей, таких как гексан/этилацетат или петролейный эфир/диэтиловый эфир. Эфирные функциональные группы промежуточного соединения 3 превращают в группы соответствующей кислоты 5 в присутствии основания, такого как гидроксид натрия или лития, в протонном растворителе, таком как этанол, метанол или вода. Подкисление соли карбоновой кислоты такой кислотой, как соляная кислота, уксусная кислота или трифторуксусная кислота, дает промежуточную кислоту 5. Эту кислоту превращают в хлорангидрид с помощью оксалилхлорида или оставляют взаимодействовать с агентом сочетания, таким как DCC или EDC, в присутствии НОВТ в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или диметилформамид. Эти реакционноспособные промежуточные соединения подвергают сочетанию с некоторыми нуклеофилами первичными и вторичными аминами, включая бензиламин, изопропиламин и 3-пиколилметиламин, при этом названы лишь некоторые из них.

Соединения формулы I, где S, T или U представляют собой C-ОСН₃, получают, как показано на схеме 2. 3-Бром-4-метоксибензонитрил 7 превращают в тетразол и алкилируют до соединений 9 и 10, используя условия реакции, описанные для промежуточных соединений 2, 3 и 4 на схеме 1. Промежуточное соединение 9 карбонилируют в присутствии подходящего реагента сочетания, такого как палладиевый катализатор, включая бис(трифенилфосфинил)хлорид, ацетат палладия или тетракистрифенилфосфин палладия, в присутствии основания, такого как третичный органический амин, включая триэтиламин или диизопропилэтиламин, в протонном растворителе, таком как метанол, и в атмосфере монооксида углерода, для чего может потребоваться давление до 500 ф/кв. дюйм (3447,5 кПа) и температура до 100°C. Соединение 11 затем может быть превращено в ряд амидов 13 при использовании экспериментальных условий, описанных ранее на схеме 1.

Соединение 7 на схеме 2 может быть заменено имеющимися в продаже нитрилами 14 на основе пирридина, как показано на схеме 3. Эти соединения превращают в соответствующие тетразоламиды 20, используя условия реакции, описанные на схеме 2 для соединения 14.

Альтернативно на схеме 4, хлорангидрид, полученный на схеме 1, может быть превращен в соответствующий первичный спирт 22 в присутствии подходящего восстанавливающего агента, такого как алюмогидрид лития или боргидрид натрия, в апротонном растворителе, таком как дихлорметан или тетрагидрофуран, при температуре в интервале между 0 и 60°C. Спирт 22 превращают в соответствующий

бромид 23, используя трибромид фосфора в галогенированном растворителе, включая дихлорметан, четыреххлористый углерод или хлороформ. Промежуточное соединение 23 можно подвергнуть сочетанию с рядом первичных и вторичных аминов в присутствии третичного амина, включая диизопропилэтиламин или триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан или тетрагидрофуран, при температуре в интервале от комнатной температуры до температуры дефлегмации с получением тетразоламина 24. Сочетание алкилгалогенида 23 с рядом спиртов, включая бензиловый спирт или фенол, и в присутствии основания, такого как гидрид натрия или карбонат цезия, в соответствующем растворителе, таком как диметилформамид или тетрагидрофуран, дает соответствующее тетразол-эфирное производное 25.

Синтез алкиновых производных представлен на схеме 5. Иод-замещенное промежуточное соединение 28 подвергают сочетанию с соответствующим образом замещенным алкином, таким как 3-фенил-1-пропин или (1,1-дифтор-проп-2-инил)бензол, в присутствии йодида меди(I) и третичного органического основания, включая диизопропилэтиламин или триэтиламин. Реакцию катализируют с помощью палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид с получением соответствующих алкиновых производных 30.

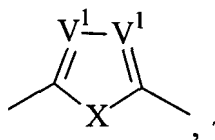
Синтез соединений формулы I, где V представляет собой 5-членный гетероариленил, такой как оксазоленил или тиазоленил, проиллюстрирован ниже на схеме 6. На схеме 6 3-йод-бензойную кислоту (1) оставляют взаимодействовать с альфа-аминокетон гидрохлоридом формулы (2) (полученным, например путем взаимодействия аммиака с альфа-(Cl, Br или I)-4-карбоксиметилацетофеноном в растворителе, таком как тетрагидрофуран ("THF"), при температуре от примерно -33°C до комнатной температуры) с получением кето-амидного соединения формулы (3). Соединение формулы (3) подвергают циклизации в кислотных дегидратирующих условиях, например в присутствии кислотного катализатора, выбранного из полифосфорной кислоты, пара-толуолсульфоновой кислоты, смолы амберлист-15, метансульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, четыреххлористого титана и тому подобного, в присутствии подходящего дегидратирующего реагента, выбранного из ловушки Дина-Старка, активированных молекулярных сит (3Å), безводного сульфата магния, пятиоксида фосфора и тому подобного, в подходящем растворителе, таком как толуол, дихлорметан ("DCM"), THF, ксилены и тому подобное, при подходящей температуре, такой как от примерно 0 до примерно 200°C, с получением оксазол-сложного эфира формулы (4). Оксазол-сложный эфир формулы (4) омыляют с получением соответствующей оксазол-кислоты, которую далее подвергают сочетанию с 3-замещенным пропиленом формулы (5), используя условия, описанные выше в предыдущих примерах, или палладий, йодид меди(I) и основание Хюнига или 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен, с получением оксазольного соединения формулы (6).

Альтернативно на схеме 6 кето-амидное соединение формулы (3) сульфорируют с помощью, например P₂S₅, с получением соответствующего кето-тиоамида, который подвергают циклизации, как описано ранее для циклизации кето-амида формулы (3), с получением тиазол-сложного эфира формулы (7). Тиазол-сложный эфир формулы (7) далее превращают в несколько стадий в тиазольное соединение по настоящему изобретению формулы (8) согласно способам, описанным выше для превращения оксазол-сложного эфира формулы (4) в соединение формулы (6).

Другой синтез соединений формулы I, где V представляет собой 5-членный гетероариленил, такой как оксадиазоленил или тиадиазоленил, проиллюстрирован ниже на схеме 7. На схеме 7 3-йод-бензойную кислоту (1) подвергают сочетанию с N-трет-бутилоксикарбонилгидразином ("N-BOC-гидразин") в присутствии подходящего агента сочетания, такого как 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид ("EDC", "EDCI" или "EDAC"), N,N'-карбонилдиимидазол ("CDI") или N,N'-дициклогексилкарбодиимид ("DCC"), с 1-гидроксибензотриазолом ("HOBT"), в подходящем растворителе, таком как THF, DCM и тому подобное, при подходящей температуре, например от примерно -30 до примерно 100°C, с последующим отщеплением BOC-группы, катализируемым кислотой (например под действием газообразного HCl в DCM или этилацетате), с получением ацил-гидразина, который далее аналогичным образом подвергают сочетанию с 4-карбометоксибензойной кислотой (2) с получением бисацил-гидразин-сложного эфира формулы (3). Следуя процедурам, аналогичным процедурам, описанным выше для схемы 6, бисацил-гидразин-сложный эфир формулы (3) затем подвергают циклизации в кислотных дегидратирующих условиях с получением оксадиазол-сложного эфира формулы (4), который омыляют, и полученную оксадиазол-кислоту подвергают сочетанию с 3-замещенным пропином формулы (5) с получением оксадиазольного соединения формулы (6).

Альтернативно, следуя процедурам, аналогичным процедурам, описанным выше для схемы 6, бисацил-гидразин-сложный эфир формулы (3) сульфорируют с помощью P₂S₅ или тому подобного и подвергают циклизации в кислотных дегидратирующих условиях с получением оксадиазол-сложного эфира формулы (7), который омыляют, и полученную оксадиазол-кислоту подвергают сочетанию с 3-замещенным пропином формулы (5) с получением тиадиазольного соединения формулы (8).

Синтез соединений формулы I, где Q представляет собой



такой как оксазоленил или триазоленил, проиллюстрирован ниже на схемах 8-10. На схеме 8 3-циано-бензойную кислоту (1) оставляют взаимодействовать с альфа-аминокетон гидрохлоридом формулы (2) (полученным, например путем взаимодействия аммиака с альфа-(Cl, Br или I)-4-метоксиацетофеноном в растворителе, таком как тетрагидрофуран ("THF"), при температуре от примерно -33°C до комнатной температуры), с получением кетоамидного соединения формулы (3). Соединение формулы (3) подвергают конденсации с азидом натрия в типичных условиях образования тетразольного кольца, например, в присутствии слабой кислоты, такой как триэтиламина гидрохлорид, в подходящем растворителе, таком как THF и тому подобное, при температуре от примерно 0 до примерно 120°C с получением тетразол-кетоамида формулы (4). Азид три-(н-бутил)олова также может быть использован для синтеза тетразол-кетоамида формулы (4). Следуя процедурам, описанным выше для схемы 6, кетоамид формулы (4) затем подвергают циклизации в кислотных дегидратирующих условиях с получением оксазолтетразола формулы (5). Оксазолтетразол формулы (5) алкилируют с помощью подходящего алкилирующего агента, такого как бром-сложный эфир формулы (6), и полученный оксазолтетразол-сложный эфир гидролизуют в кислотных условиях с получением оксазол-кислотного соединения формулы (7).

Альтернативно, следуя процедурам, аналогичным процедурам, описанным выше для схемы 6, кетоамид формулы (4) сульфатируют с помощью P₂S₅ или тому подобного и подвергают циклизации в кислотных дегидратирующих условиях с получением триазолтетразола формулы (8). Триазолтетразол формулы (8) далее алкилируют с помощью подходящего алкилирующего агента, такого как бром-сложный эфир формулы (6), и полученный триазолтетразол-сложный эфир гидролизуют в кислотных условиях с получением триазол-кислотного соединения формулы (9).

На схеме 9 монометиловый эфир изофталевой кислоты формулы (1) подвергают сочетанию с N-ВОС-гидразином, и ВОС-группу отщепляют, как описано выше для схемы 7, с получением сложного эфир-ацилгидразина гидрохлорида формулы (2). Сложный эфир-ацилгидразина гидрохлорид (2) подвергают сочетанию с метиловым эфиром 4-карбоксиметилбензойной кислоты формулы (3), используя стандартные условия, такие как EDAC·HCl, HOBT, N,N'-диметилформамид ("DMF"), как описано выше с получением сложного эфир-бисацилгидразина формулы (4). Сложный эфир-бисацилгидразин формулы (4) подвергают циклизации в кислотных дегидратирующих условиях, таких как описано выше для схемы 7, с получением сложного эфир-оксадиазола формулы (5). Сложный эфир-оксадиазол формулы (5) затем омыляют с получением соответствующей оксадиазол-кислоты, которую подвергают сочетанию с альфа-аминокетон гидрохлоридом формулы (6) в стандартных условиях, как описано выше для схемы 8, с получением кетоамидоксадиазол-сложного эфира формулы (7). Кетоамидоксадиазол-сложный эфир формулы (7) подвергают циклизации в кислотных дегидратирующих условиях, как описано выше, и этот сложный эфир омыляют с получением оксазолоксадиазол-сложного эфира формулы (8).

Альтернативно, следуя процедурам, описанным выше для схемы 7, сложный эфир-бисацилгидразин формулы (4) сульфатируют, и промежуточное соединение подвергают циклизации в кислотных дегидратирующих условиях с получением соединения формулы (9), которое превращают в соединение формулы (10), как описано выше, которое превращают в соединение формулы (11), как описано выше.

Альтернативно, следуя процедурам, описанным выше для схемы 6, соединение формулы (7) сульфатируют, и промежуточное соединение подвергают циклизации в кислотных дегидратирующих условиях с получением соединения формулы (12), как описано выше.

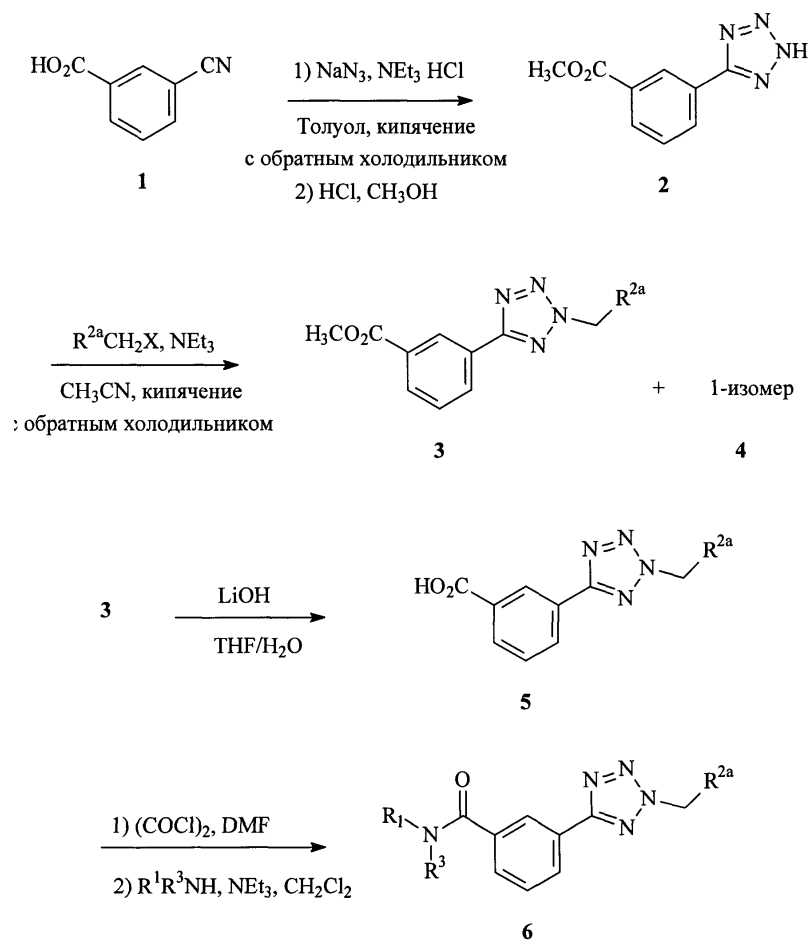
Альтернативно, следуя процедурам, описанным выше для схем 6 и 7, соединение формулы (10) сульфатируют, и промежуточное соединение подвергают циклизации в кислотных дегидратирующих условиях с получением соединения формулы (13), как описано выше.

Альтернативно, на схеме 9а, соединения формул (5) или (9) могут быть превращены в соединения формул (17), (18), (19) или (20) путем замещения соединения формулы (14) на схеме 9а на соединения формулы (6) на схеме 9, и превращения полученных соединений, как описано для схемы 9.

На схеме 10 монометиловый эфир изофталевой кислоты формулы (1) подвергают сочетанию с 4-метоксибензиламином формулы (2), используя стандартные условия, как описано ранее, с получением кетоамида формулы (3). Сложный эфир-кетоамид формулы (3) структурно связан с эфир-бисацилгидразином формулы (4) на схеме 9. Аналогично способу, который проиллюстрирован выше на схеме 9 превращения сложный эфир-бисацилгидразина формулы (4) в соединения формул (8), (11), (12) и (13), могут быть получены соединения формул (4), (5), (6) и (7), соответственно на схеме 10.

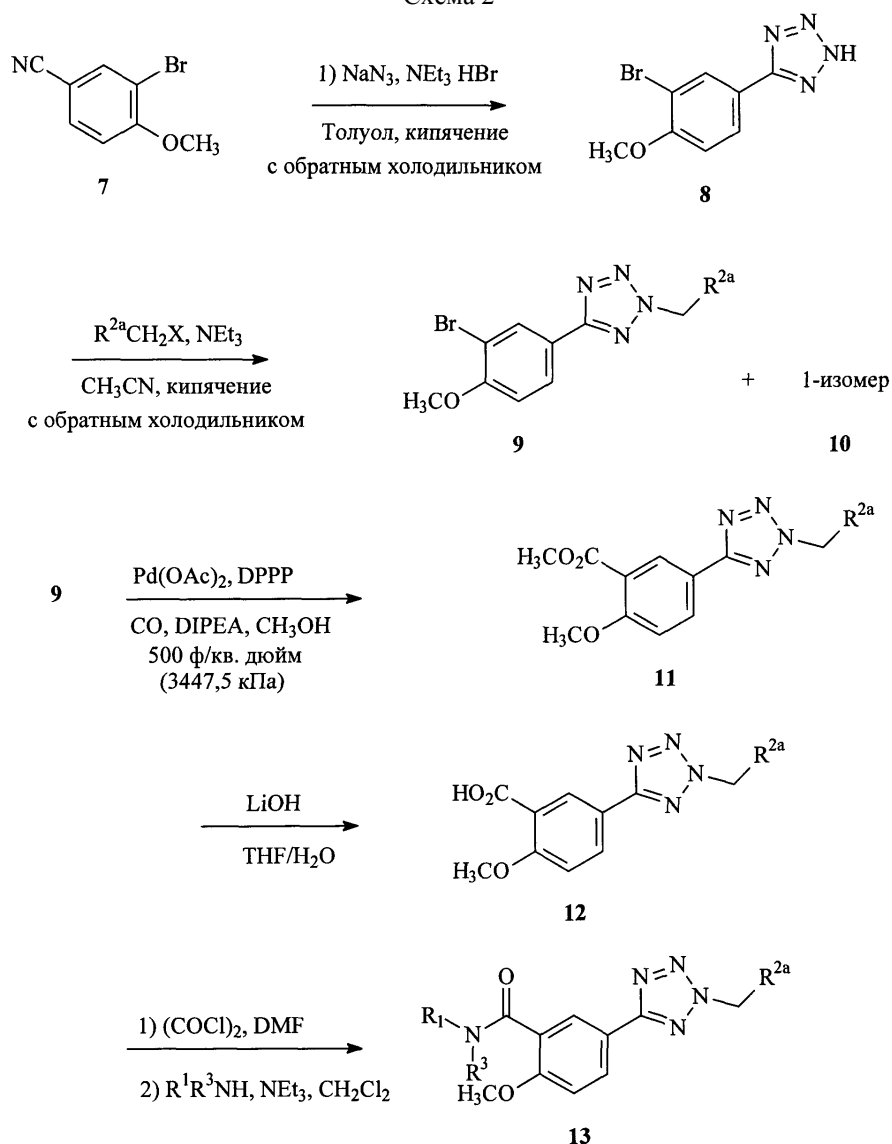
Альтернативно, на схеме 10 соединение формулы (3) может быть превращено в соединения формул (8), (9), (10) или (11) путем замены 4-метоксибензоилгидразин гидрохлорида на альфа-аминокетон гидрохлорид формулы (6) на схеме 9 и превращения полученных соединений, как описано для схемы 9.

Схема 1



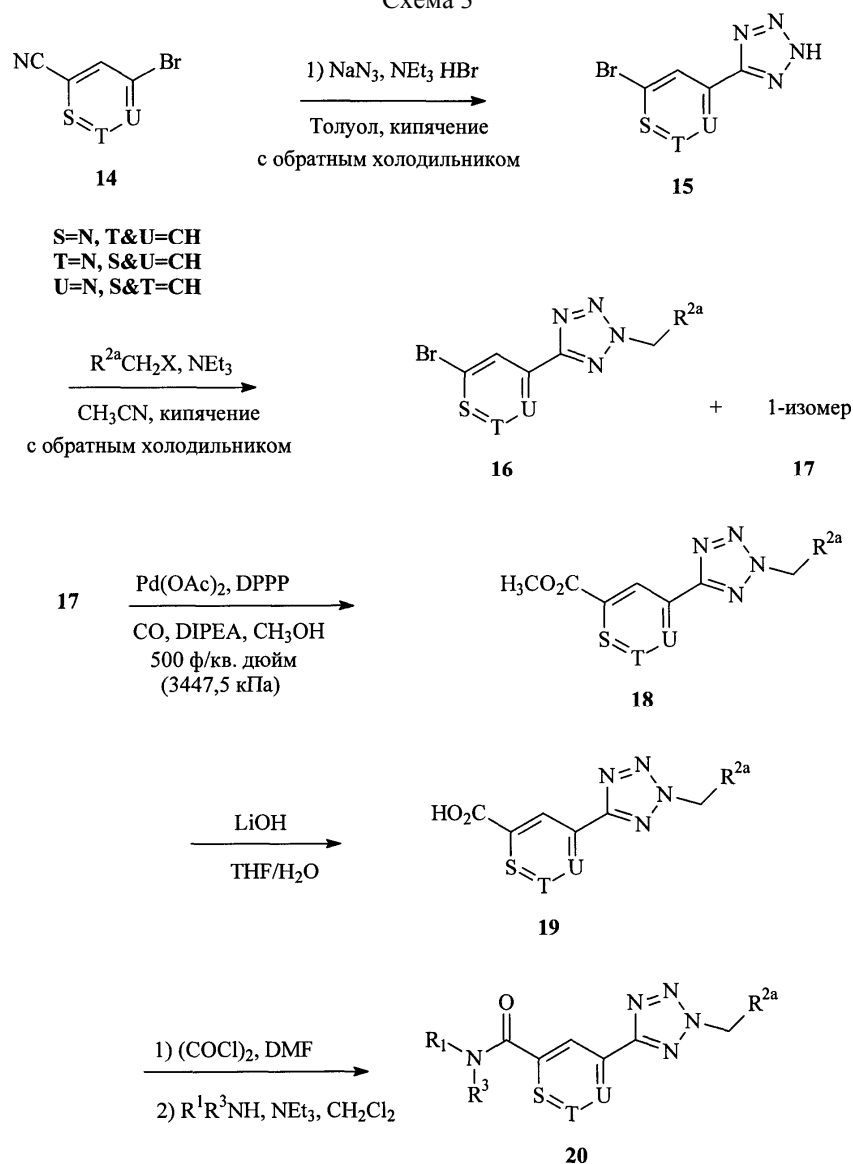
где R^1 и R^3 такие, как определено выше для формулы I, и R^{2a}CH_2 представляет собой подгруппу группы R^2 формулы I.

Схема 2



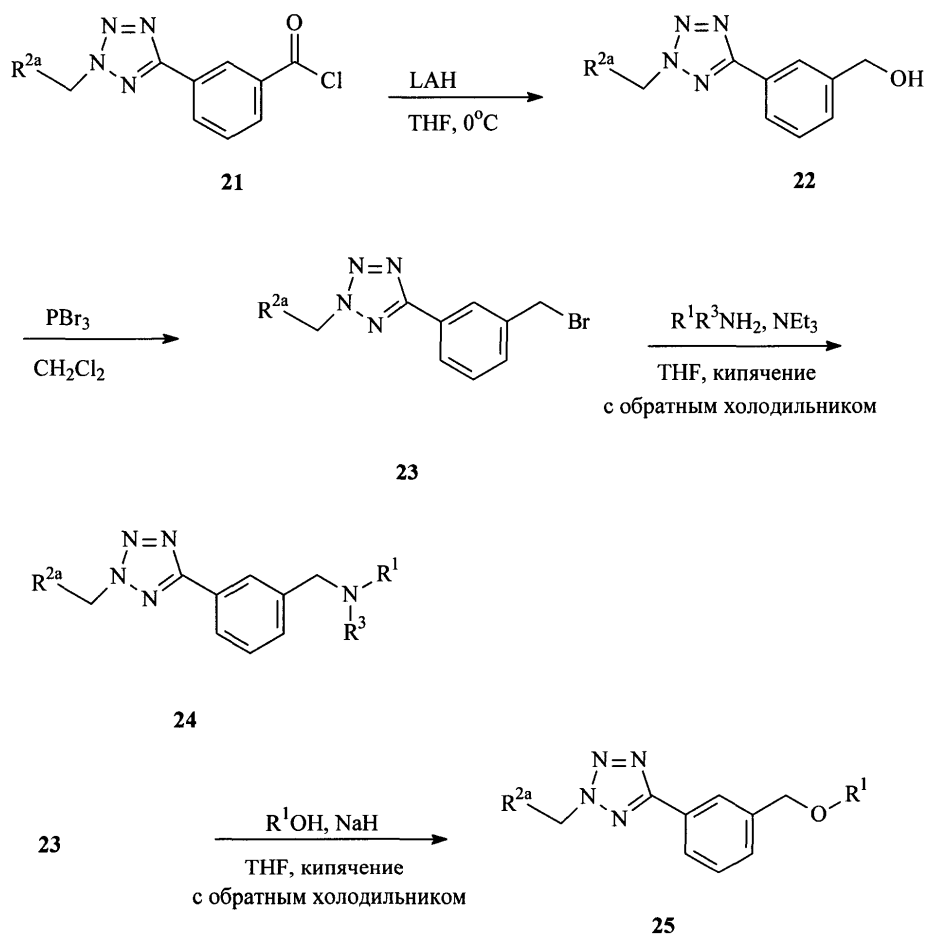
где R^1 и R^3 такие, как определено выше для формулы I, и R^{2a}CH_2 представляет собой подгруппу группы R^2 формулы I.

Схема 3



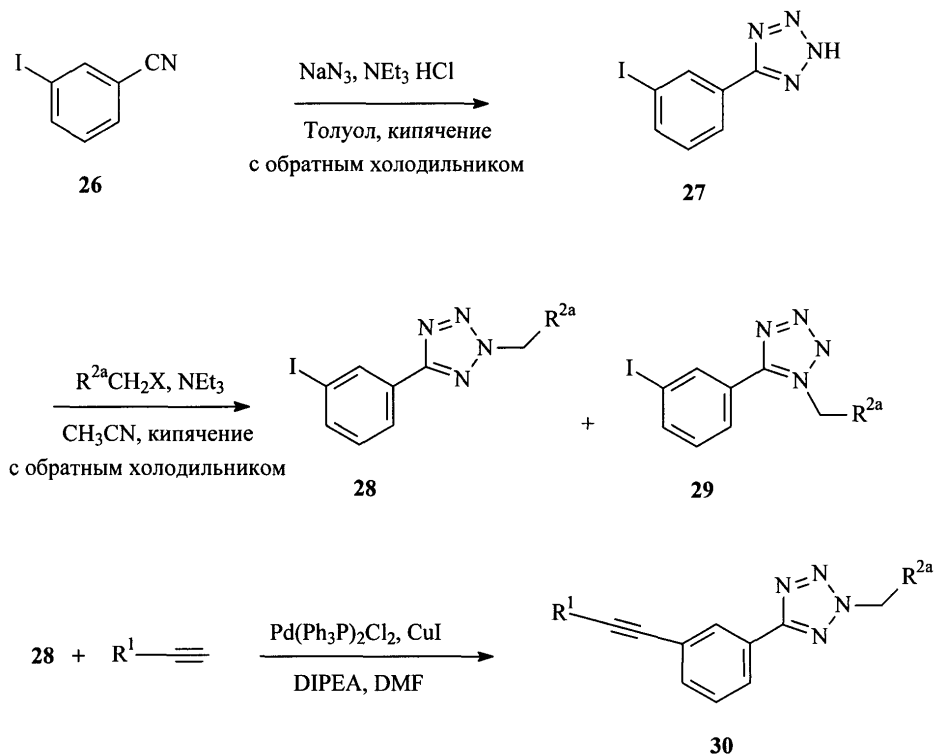
где R^1 и R^3 такие, как определено выше для формулы I, и $R^{2a}CH_2$ представляет собой подгруппу группы R^2 формулы I.

Схема 4



где R^1 и R^3 такие, как определено выше для формулы I, и R^{2a}CH_2 представляет собой подгруппу группы R^2 формулы I.

Схема 5



где R^1 и R^3 такие, как определено выше для формулы I, и R^{2a}CH_2 представляет собой подгруппу группы R^2 формулы I.

Схема 6

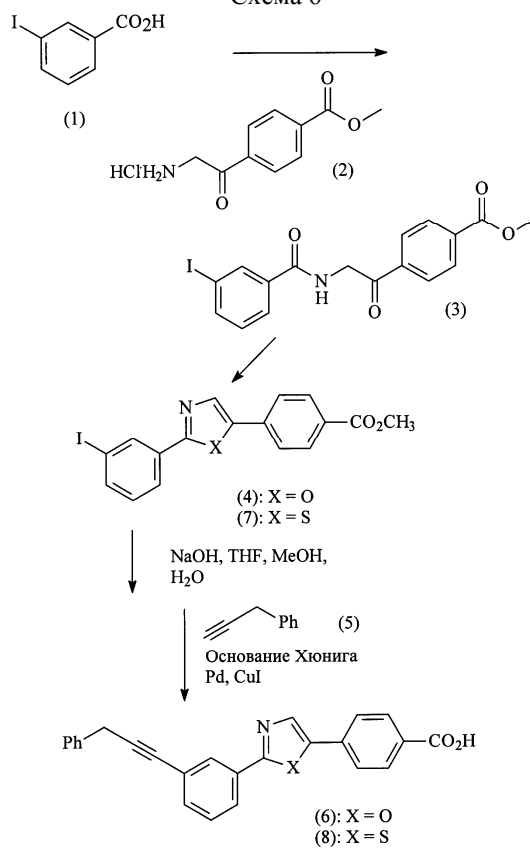


Схема 7

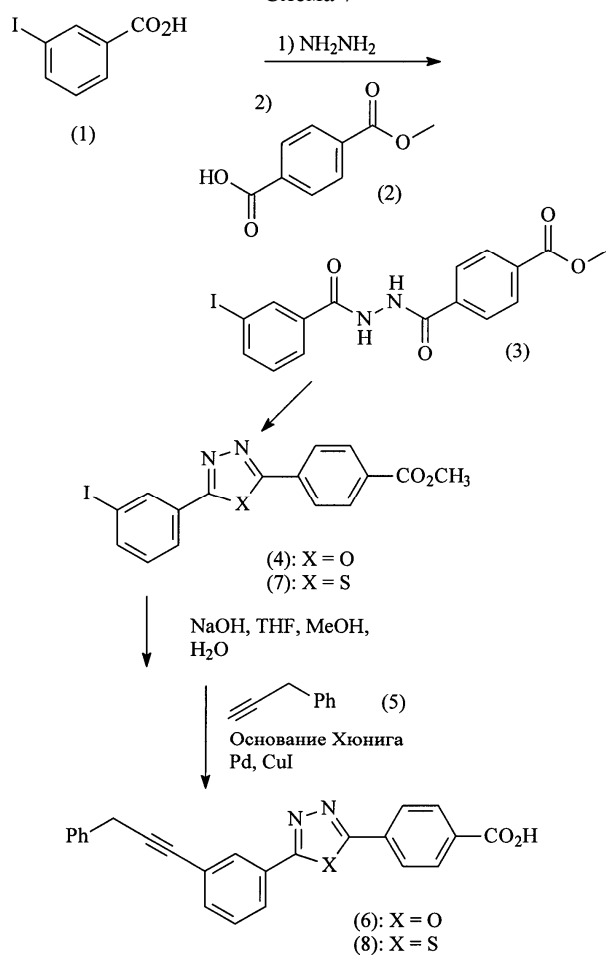


Схема 8

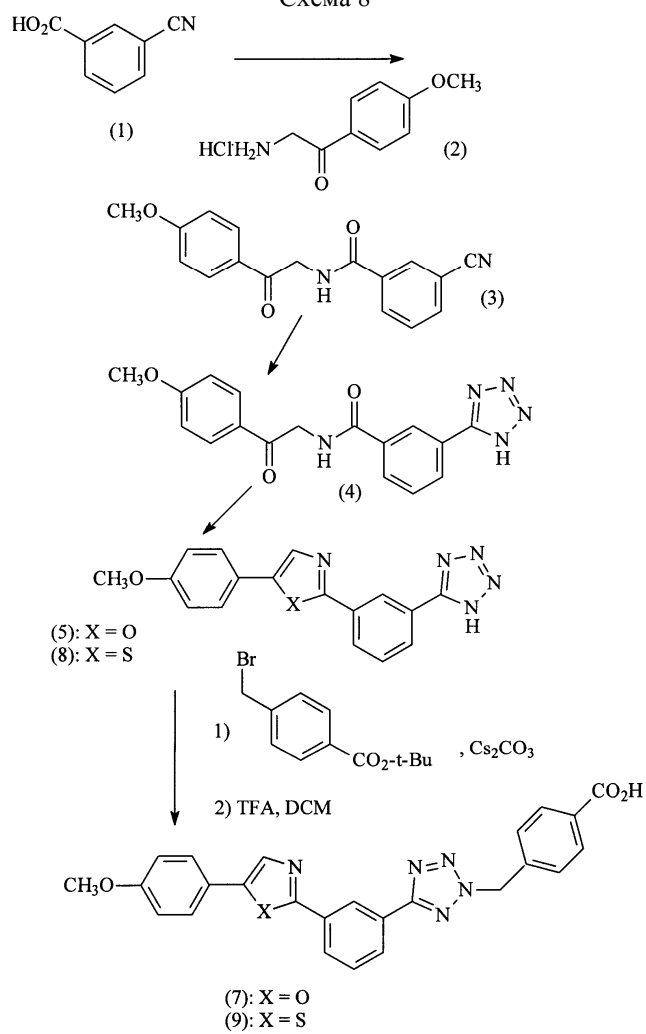


Схема 9

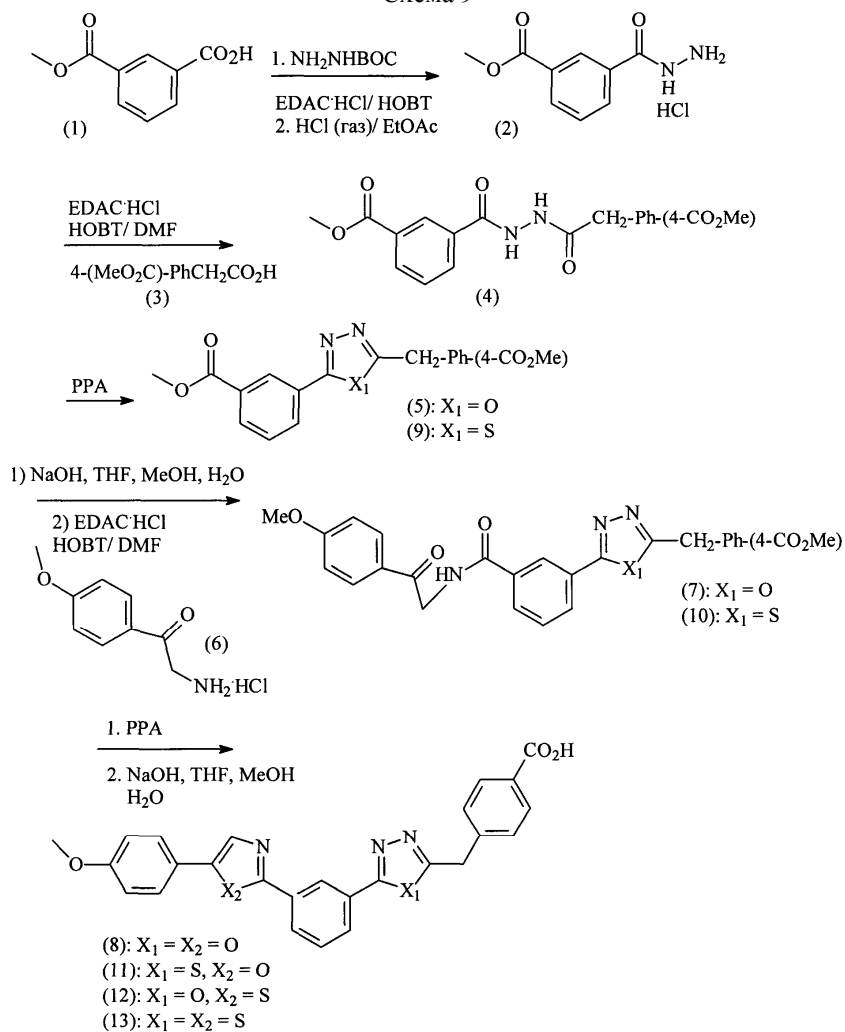
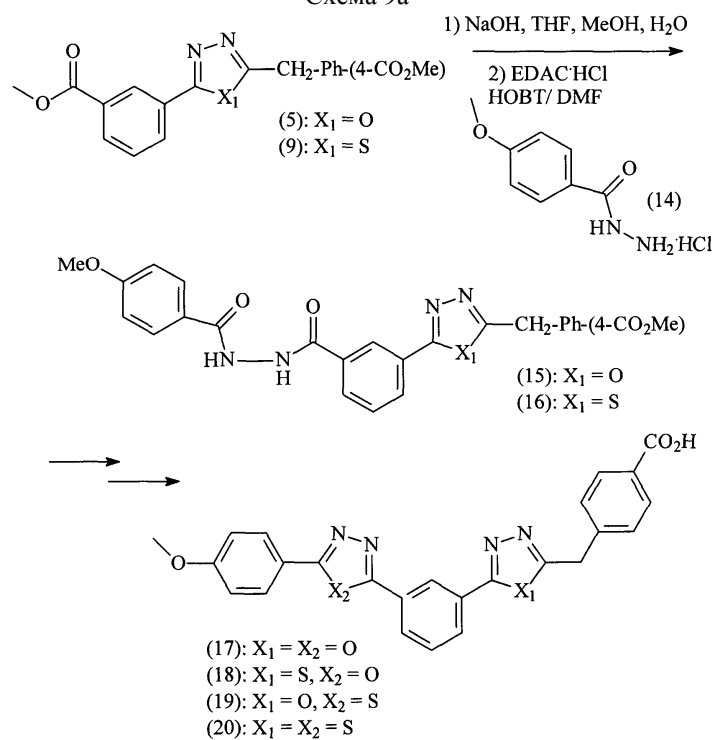
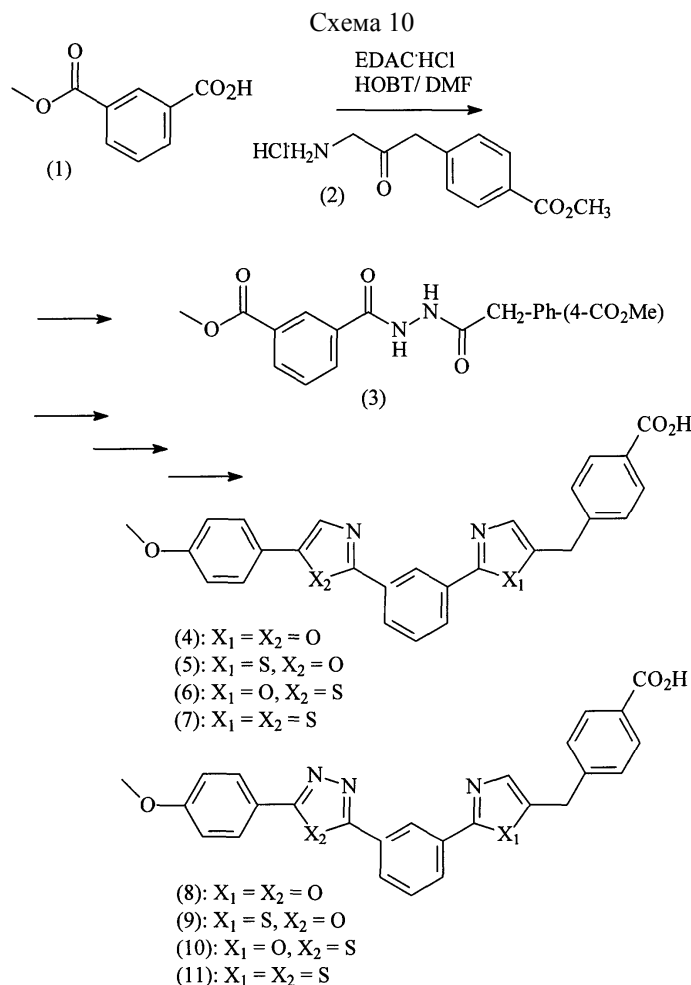


Схема 9a

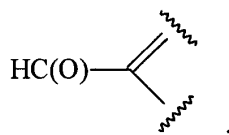




Следует понимать, что когда Q представляет собой транс-(H)C=C(H), цис-(H)C=C(H), C \equiv C, CH₂C \equiv C или CF₂C \equiv C и связан с sp²-углеродным атомом в формуле I, катализируемое палладием сочетание соответствующего терминального олефина или алкина формул R¹-(транс-(H)C=CH₂), R¹-(цис-(H)C=CH₂), R¹-C \equiv CH, R¹-CH₂C \equiv C или R¹-CF₂C \equiv C, где R¹ такой, как определено выше, с бром- или йод-замещенным sp²-углеродным атомом формулы:

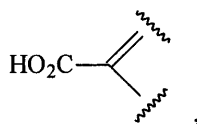


в присутствии подходящего основания будет давать соединение формулы I, где Q представляет собой транс-(H)C=C(H), цис-(H)C=C(H), C \equiv C, CH₂C \equiv C или CF₂C \equiv C, и D представляет собой группу, связанную с Q по sp²-углеродному атому, и R¹, V и R² такие, как определено выше для формулы I. Пояснительные примеры реагентов сочетания и катализаторов включают в себя тетракис(трифенилфосфин)палладия или ацетат палладия(II) в качестве катализатора, основание третичный органический амин, такой как триэтиламин или диизопропилэтиламин, подходящий растворитель, такой как диметилфоамид ("DMF") или тетрагидрофуран ("THF"), и возможно сокатализатор, такой как йодид меди(I), при подходящей температуре, например от 0 до 100°C, в течение подходящего периода времени, например от 30 мин до 2 дней, и в атмосфере инертного газа, например в атмосфере азота или аргона. Альтернативно, соответствующий альдегид формулы



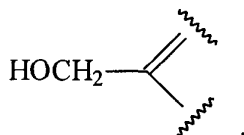
полученный, как описано ниже, может быть подвергнут сочетанию с илидом фосфония в условиях олефинизации Виттига или олефинизации Хорнера-Эммонса (Horner-Emmons) с получением соединения формулы I, где Q представляет собой транс-(H)C=C(H).

Описанные выше бром- и йодсодержащие промежуточные соединения могут быть превращены стандартным способом в соответствующую карбоновую кислоту формулы



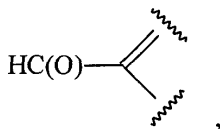
и эта карбоновая кислота может быть стандартным способом превращена в соединения формулы I, где Q представляет собой OC(O), CH(R⁶)C(O), OC(NR⁶), CH(R⁶)C(NR⁶), N(R⁶)C(O), N(R⁶)C(S), N(R⁶)C(NR⁶), SC(O), CH(R⁶)C(S) или SC(NR⁶). Пояснительные примеры включают в себя сочетание карбоновой кислоты с амином с получением соединения формулы I, где Q представляет собой N(R⁶)C(O), и возможно сульфирование полученного амида с помощью P₂S₅ с получением соединения формулы I, где Q представляет собой N(R⁶)C(S). Альтернативно, карбоновая кислота может быть подвергнута сочетанию со спиртом с получением соединения формулы I, где Q представляет собой OC(O).

Альтернативно, карбоновая кислота может быть восстановлена до соответствующего гидроксиметильного соединения формулы



и этот гидроксиметил может быть стандартным способом превращен в соединение формулы I, где Q представляет собой OCH₂ или N(R⁶)CH₂.

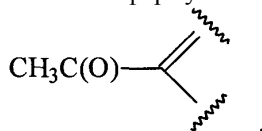
Альтернативно, гидроксиметильное соединение может быть окислено до соответствующего альдегида формулы



и этот альдегид подвергнут сочетанию с гидросиламином с получением соответствующего оксима. Этот оксим может быть хлорирован, и хлороксим может быть подвергнут циклизации с олефином или алкином с получением соединения формулы I, где Q представляет собой 5-членный гетероарилен.

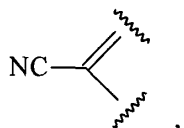
Альтернативно, альдегид может быть получен из соответствующей карбоновой кислоты путем сочетания этой карбоновой кислоты с N,O-диметилгидросиламином и восстановления полученного диметилгидроксиамида подходящим восстанавливающим агентом гидридом, таким как боргидрид натрия или алюмогидрид лития.

Альтернативно, вышеописанная промежуточная карбоновая кислота может быть превращена стандартным способом в соответствующий метилкетон формулы



и этот метилкетон может быть галогенирован по метилу и подвергнут сочетанию с разными аминами, спиртами и другими галогенированными соединениями с получением соединения формулы I, где Q представляет собой CH(R⁶)C(O).

Альтернативно, вышеописанная промежуточная карбоновая кислота или бром- или йод-содержащие промежуточные соединения могут быть превращены стандартным способом в соответствующий нитрил формулы

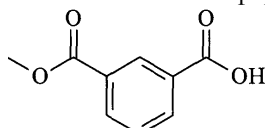


и этот нитрил подвергают конденсации с амином или спиртом в ненуклеофильных основных условиях (например 1,8-диазаундекан) с получением соединения формулы I, где Q представляет собой N(R⁶)C(NR⁶) или OC(NR⁶) соответственно.

Альтернативно, соединения формулы I, где Q представляет собой лактамный дирадикал, могут быть получены стандартными способами путем циклизации соответствующих гамма-аминокислот.

Синтез некоторых промежуточных соединений описан ниже в подготовительных примерах.

Подготовительный пример 1. Синтез монометилового эфира изофталевой кислоты

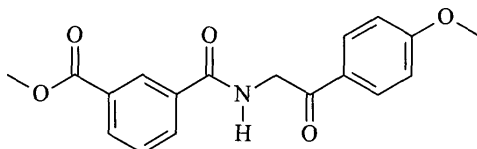


В сосуд помещали следующее: 10,0 г (40,3 ммоль) метил-3-бромбензоата, 2,5 г (ммоль) 1,3-

бис(дифенилфосфино)пропана ("DPPP"), 14 мл триэтиламина, 0,905 г ацетата палладия и 140 мл метанола. Сосуд герметично закрывали и создавали в нем давление монооксида углерода 500 ф/кв. дюйм (3447,5 кПа). Сосуд нагревали до 100°C в течение 15 ч. Смесь затем охлаждали и концентрировали на ротонном испарителе перед тем, как распределять между EtOAc и 2M HCl. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (1x). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl и сушили (MgSO₄). Концентрирование давало твердое вещество, которое суспендировали в гексане и фильтровали. Материал высушивали в вакуум-сушильном шкафу при примерно 10 мм рт. ст. (1,333 кПа) при 70°C; выход 5,9 г (82%).

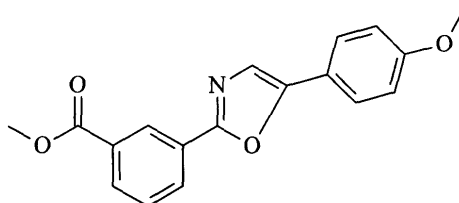
ЯМР: ДМСО ¹H δ (млн⁻¹) 3,54 (3H, s); 7,18-7,21 (1H, m); 7,34-7,40 (1H, m); 7,46-7,49 (1H, m); 7,87-7,89 (1H, m).

Подготовительный пример 2. Синтез N-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]изофталамовой кислоты метилового эфира



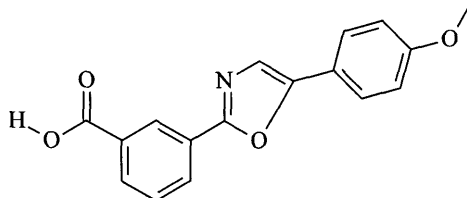
1,8 г (5,5 ммоль) монометилового эфира изофталевой кислоты из подготовительного примера 1, 3,5 г (18,5 ммоль) EDAC·HCl, 2,5 г (18,5 ммоль) HOBT и 3,1 г (15,4 ммоль) 2-амино-1-(4-метоксифенил)этанона гидрохлорида растворяли в 20 мл диметилформамида. Затем добавляли 1,9 г (15,4 ммоль) диизопропилэтиламина. Перемешивание продолжали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли воду (60 мл) и продукт фильтровали, промывали водой. Полученное твердое вещество растирали в горячем метаноле, фильтровали и высушивали в вакуум-сушильном шкафу в течение ночи при 70°C с получением 3,5 г (69%) целевого продукта. МС (масс-спектрометрия): m/z (ХИАД (химическая ионизация при атмосферном давлении), АД+) 328 [M·]⁺. ЯМР: ДМСО ¹H δ (млн⁻¹) 3,84 (3H, s); 3,88 (3H, s); 4,73 (2H, d, J= 5,6 Гц); 7,04-7,08 (2H, m); 7,63-7,66 (1H, t, J= 7,8 Гц); 7,99-8,027 (2H, m); 8,097-8,16 (2H, m); 8,47-8,48 (1H, m), 9,00-9,03 (1H, t, J= 5,8 Гц).

Подготовительный пример 3. Синтез 3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]бензойной кислоты метилового эфира



0,5 г (1,5 ммоль) N-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]изофталамовой кислоты метилового эфира из подготовительного примера 2 растворяли в примерно 15 мл полифосфорной кислоты. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч перед тем, как оставить ее охлаждаться до комнатной температуры. Добавляли воду (60 мл), и продукт выпадал в осадок при перемешивании. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой. Твердый продукт суспендировали в горячем метаноле и фильтровали. Высушивали в вакуум-сушильном шкафу в течение ночи с получением 0,38 г (80%) целевого продукта.

Подготовительный пример 4. Синтез 3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]бензойной кислоты

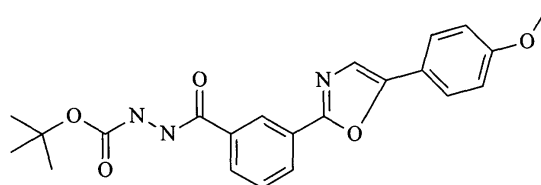


К раствору 1,7 г (5,5 ммоль) N-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]изофталамовой кислоты метилового эфира из подготовительного примера 3 в смеси THF/метанол/вода (3:1:1) добавляли 10 мл (10 ммоль) 1 n. NaOH. Смесь перемешивали 4 ч при комнатной температуре перед тем, как концентрировать на ротонном испарителе. Остаток обрабатывали 6M HCl, затем фильтровали, промывали водой (1x) и высушивали в вакуум-сушильном шкафу в течение ночи при 70°C с получением 1,5 г (91%) целевого продукта.

МС: m/z (ХИАД, АД+) 296 [M·]⁺.

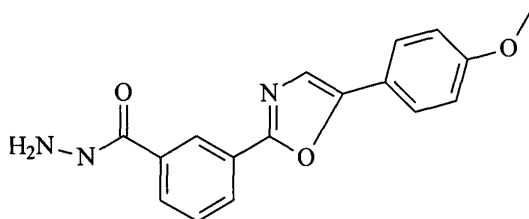
ЯМР: ДМСО ¹H δ (млн⁻¹) 3,79 (3H, s); 7,03-7,07 (2H, m); 7,65-7,79 (4H, m); 8,03-8,06 (1H, m); 8,26-8,28 (1H, m), 8,54-8,55 (1H, m).

Подготовительный пример 5. Синтез N'-{3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]бензоил}гидразинкарбоновой кислоты трет-бутилового эфира



1,5 г (5,0 ммоль) 3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]бензойной кислоты из подготовительного примера 4, 1,3 г (6,6 ммоль) EDAC·HCl, 0,89 г (6,6 ммоль) НОВТ и 0,87 г (6,6 ммоль) гидразинкарбоновой кислоты трет-бутилового эфира растворяли в 20 мл диметилформамида. Перемешивание продолжали в течение 48 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (60 мл), и продукт экстрагировали смесью THF/EtOAc (1:1) (2x). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (3x), сушили (MgSO₄). Высушивали в вакуум-сушильном шкафу в течение ночи с получением 1,6 г (82%) целевого продукта. МС: m/z (ХИАД, АД+) 410 [M]⁺. ЯМР: ДМСО ¹H δ (млн⁻¹) 1,48 (9H, s); 3,84 (3H, m); 6,93-6,96 (2H, m); 7,25-7,29 (2H, m); 7,36-7,53 (2H, m); 7,60-7,63 (1H, m); 7,69-7,92; 8,00 (1H, s), 8,16-8,48 (1H, m).

Подготовительный пример 6. Синтез 3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]бензойной кислоты гидразида

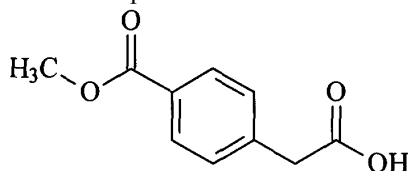


Охлажденную до 0°C суспензию 2,0 г (5,0 ммоль) N'-{3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]бензоил}гидразинкарбоновой кислоты трет-бутилового эфира из подготовительного примера 5 в 30 мл EtOAc барботировали газообразным HCl в течение 3 мин. Поток газа останавливали и смесь перемешивали в течение 2 ч. Твердый продукт фильтровали и промывали EtOAc. Высушивали в вакуум-сушильном шкафу при 70°C в течение ночи с получением 1,5 г (96%) целевого твердого вещества белого цвета.

МС: m/z (ХИАД, АД+) [M]⁺.

ЯМР: ДМСО ¹H δ (млн⁻¹) (9H, s); (3H, s); (2H, m); (2H, m); (2H, m); (1H, m); 8 (1H, s).

Подготовительный пример 7. Синтез 4-карбоксиметилбензойной кислоты метилового эфира

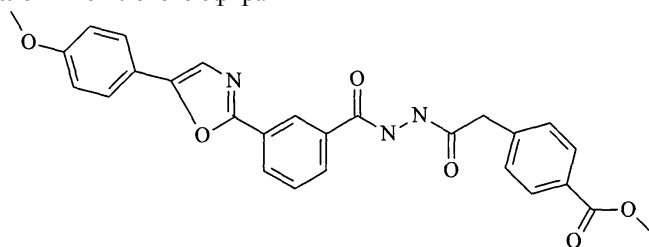


30,0 г (139 ммоль) (4-бромфенил)уксусной кислоты, 5,7 г (14 ммоль) DPPP, 32,4 мл триэтиламина, 2,08 г ацетата палладия и 300 мл метанола помещали в сосуд. Сосуд герметично закрывали и создавали в нем давление монооксида углерода 500 ф/кв. дюйм (3447,5 кПа). Сосуд нагревали при 100°C в течение 15 ч. Смесь затем охлаждали и концентрировали на роторном испарителе перед тем, как распределять между EtOAc и 2M HCl. Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc (1x). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl и сушили (MgSO₄). Концентрирование давало твердое вещество, которое суспендировали в гексане и фильтровали. Материал высушивали в вакуум-сушильном шкафу при примерно 10 мм рт. ст. (1,333 кПа) при 70°C; выход 24 г (88%).

МС: m/z (ХИАД, АД-) 179 [M]⁻.

ЯМР: ДМСО ¹H δ (млн⁻¹) 3,86 (3H, s); 7,63-7,67 (1H, m); 8,15-8,18 (2H, m); 8,45-8,46 (1H, m).

Подготовительный пример 8. Синтез 4-[2-(N'-{3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]бензоил}гидразино)-2-оксоэтил]бензойной кислоты метилового эфира

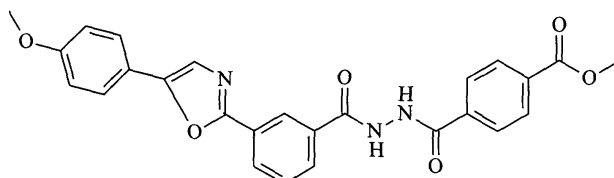


0,7 г (2,0 ммоль) 3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]бензойной кислоты гидразида гидрохлорида из подготовительного примера 6, 0,49 г (2,6 ммоль) EDAC·HCl, 0,35 г (2,6 ммоль) НОВТ и 0,50 г (2,6 ммоль)

4-карбоксиметилбензойной кислоты метилового эфира из подготовительного примера 7 растворяли в 20 мл диметилформамида. Затем добавляли 0,33 г (2,6 ммоль) диизопропилэтиламина. Перемешивание продолжали в течение 14 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (60 мл), и продукт экстрагировали смесью Et₂O/EtOAc (1:1) (2х). Объединяли органические экстракты и промывали насыщенным водным раствором NaCl (4х), сушили (MgSO₄). Полученное твердое вещество растирали в EtOAc и фильтровали. Высушивали в вакуум-сушильном шкафу в течение ночи при 70°C с получением 0,48 г (49%) целевого продукта. МС: m/z (ХИАД, АД+) 486 [M]⁺.

ЯМР: ДМСО ¹H δ (млн⁻¹) 3,66 (2H, s); 3,79 (3H, s); 3,83 (3H, s); 7,04-7,08 (2H, m); 7,48-7,50 (2H, m); 7,53-7,98 (9H, m); 7,99-8,24 (1H, m); 8,52-8,53 (1H, m).

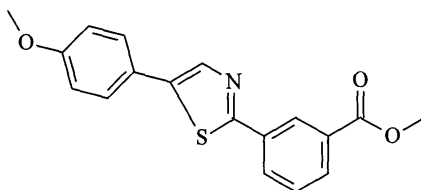
Подготовительный пример 9. Синтез 4-(N'-{3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]бензоил}гидразинокарбонил)бензойной кислоты метилового эфира



Используя процедуру для подготовительного примера 8 и терефталевой кислоты монометилвый эфир вместо 4-карбоксиметилбензойной кислоты метилового эфира из подготовительного примера 7, получали 0,48 г (50%) целевого твердого вещества белого цвета. МС: m/z (ХИАД, АД+) 472 [M]⁺.

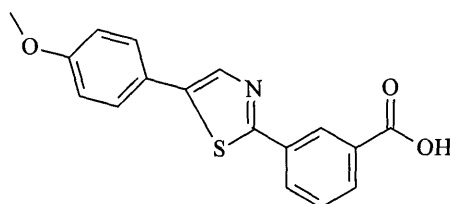
ЯМР: ДМСО ¹H δ (млн⁻¹) 3,77 (3H, s); 3,85 (3H, s); 7,03-7,05 (2H, d); 7,66-7,78 (4H, m); 8,00-8,07 (5H, m); 8,23-8,25 (1H, d); 8,56 (1H, s); 10,77-10,81 (2H, уширенный m).

Подготовительный пример 10. Синтез 3-[5-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил]бензойной кислоты метилового эфира



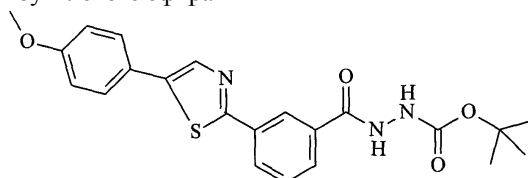
К суспензии 1,4 г (4,3 ммоль) N[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]изофталамовой кислоты метилового эфира из подготовительного примера 2 в 30 мл сухого диоксиана добавляли 1,1 г (5,2 ммоль) P₂S₅ одной порцией. Полученную смесь нагревали до 50°C в течение 1 ч перед тем, как охладить до комнатной температуры и добавить примерно 60 мл воды. Перемешивали 2 ч и затем отфильтровывали твердый продукт. Растирали в горячем MeOH и фильтровали. Растворяли в THF и фильтровали через слой флэш-силикагеля THF элюентом. Концентрирование давало 1,4 г (100%) целевого продукта. Использовали непосредственно в процедуре подготовительного примера 11 без характеристики.

Подготовительный пример 11. Синтез 3-[5-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил]бензойной кислоты



К раствору 1,4 г (4,3 ммоль) 3-[5-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил]бензойной кислоты метилового эфира из подготовительного примера 10 в смеси THF/метанол/вода (3:1:1) добавляли 10 мл (10 ммоль) 1 н NaOH. Смесь перемешивали 14 ч при комнатной температуре перед тем, как концентрировать на роторном испарителе. Остаток обрабатывали 6M HCl, затем фильтровали, промывали водой (1х) и высушивали в вакуум-сушильном шкафу в течение ночи при 70°C с получением 1,2 г (88%) целевого продукта. МС: m/z (ХИАД, АД+) 312 [M]⁺. ЯМР: ДМСО ¹H δ (млн⁻¹) 3,79 (3H, s); 7,00-7,07 (2H, m); 7,61-7,67 (3H, m); 7,99-8,02 (1H, m); 8,14-8,17 (1H, m), 8,22 (1H, s); 8,44-8,45 (1H, m).

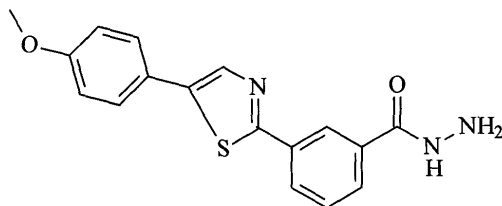
Подготовительный пример 12. Синтез N'-{3-[5-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил]бензоил}гидразинкарбонической кислоты трет-бутилового эфира



Используя процедуру из примера B2 и 1,2 г (3,8 ммоль) 3-[5-(4-метоксифенил)тиазол-2-

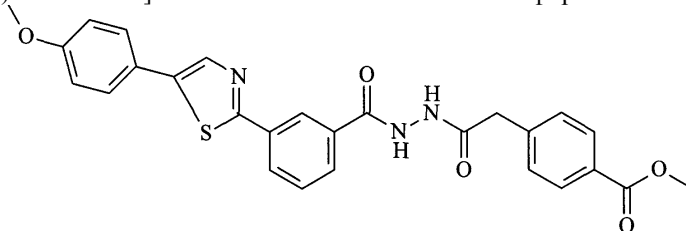
ил]бензойной кислоты из подготовительного примера 11 в качестве исходного материала, получали целевой продукт.

Подготовительный пример 13. Синтез 3-[5-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил]бензойной кислоты гидразида гидрохлорида



Используя процедуру из подготовительного примера 6 и 0,85 г (2,0 ммоль) N-{3-[5-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил]бензоил}гидразинкарбоновой кислоты трет-бутилового эфира из подготовительного примера 12, получали 0,68 г (45%) целевого продукта. МС: m/z (ХИАД, АД+) 326 [M]⁺. ЯМР: ДМСО ¹H δ (млн⁻¹) 3,79 (3H, s); 7,01-7,05 (2H, m); 7,64-7,74 (3H, m); 8,00-8,01 (1H, m); 8,03-8,18 (1H, m), 8,24 (1H, s); 8,45-8,46 (1H, m).

Подготовительный пример 14. Синтез 4-[2-(N'-{3-[5-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил]бензоил}гидразино)-2-оксоэтил]бензойной кислоты метилового эфира



Используя процедуру из подготовительного примера 8 и 0,67 (2,1 ммоль) 3-[5-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил]бензойной кислоты гидразида гидрохлорида из подготовительного примера 13, получали 0,35 (33%) целевого продукта. МС: m/z (ХИАД, АД+) 502 [M]⁺.

ЯМР: ДМСО ¹H δ (млн⁻¹) 3,65 (2H, s); 3,79 (3H, s); 3,83 (3H, s); 7,00-7,04 (2H, m); 7,48-7,67 (5H, m); 7,90-7,95 (3H, m); 8,11-8,13 (1H, m), 8,24 (1H, s); 8,40-8,41 (1H, m).

Пояснительные примеры синтезов соединений формулы I описаны ниже в примерах.

Пример 1.

Стадия (а): 3-(2Н-Тетразол-5-ил)бензойной кислоты метиловый эфир

К раствору 3-цианобензойной кислоты (12,3 г; 0,083 моль) в толуоле (300 мл) добавляли азид натрия (16 г; 0,25 моль) и триэтиламина гидрохлорид (34 г; 0,25 моль) соответственно. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (300 мл). Органическую фазу отделяли, и водную порцию подкисляли до рН, равного 1, используя концентрированную HCl. Осадок собирали фильтрацией и сушили в сушильном шкафу с получением 14 г (89%) тетразола в виде твердого вещества белого цвета. ХИ-МС: C₃H₆N₄O₂ [M+1] 191,0. Полученный продукт (14 г; 0,074 моль) суспендировали в сухом метаноле с последующим добавлением газообразного HCl в течение 20 мин. Теплый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром и собирали фильтрацией с получением 12,1 г (81%) метилового эфира промежуточного соединения 2. ХИ-МС: C₉H₈N₄O₂ [M+1] 205,2.

Стадия (b): 3-[2-(4-Метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензойной кислоты метиловый эфир
Метиловый эфир, синтезированный на стадии (а) (12,1 г; 0,059 моль), разбавляли ацетонитрилом (300 мл) и триэтиламином (6,6 г; 0,060 моль). Растворение происходило после перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин. Раствор обрабатывали 4-метоксибензилхлоридом (6,6 г; 0,065 моль) и кипятили с обратным холодильником в течение ночи. В результате охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры выпадал осадок. Растворитель концентрировали, остаток растирали с этилацетатом и фильтровали. Фильтрат промывали водным HCl (1M, 50 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. 2-Изомер выделяли в аналитически чистом виде, используя гель-хроматографию на силикагеле (элюция дихлорметаном) с получением указанного в заголовке соединения (10,5 г; 55%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 8,8 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 5,7 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,8 (s, 3H) млн⁻¹. Т.пл=105-106°C.

Стадия (с): 3-[2-(4-Метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензойная кислота

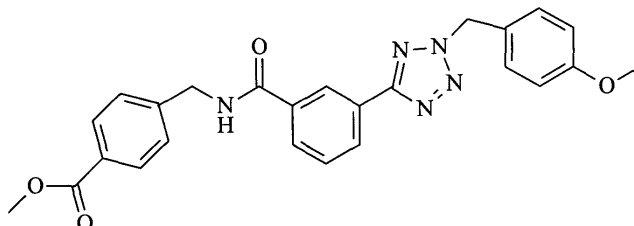
Эфир, полученный на стадии (b) (10,4 г; 0,032 моль), суспендировали в водном тетрагидрофуране (20 мл, 1:1) с последующим добавлением гидроксида лития моногидрата (4 г; 0,096 моль) одной порцией. Растворение происходило после перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин. Раствор перемешивали в течение еще 16 ч. THF концентрировали в вакууме, и водный раствор подкисляли до рН, равного 1, используя концентрированную HCl. Полученный осадок собирали фильтрацией и перекри-

сталлизовывали из смеси гексан/этилацетат с получением указанного в заголовке соединения (10 г, 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,6 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,4 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 6,9 (s, 2H), 3,7 (s, 3H) млн $^{-1}$.

Стадия (d): 3-[2-(4-Метоксибензил)-2H-тетразол-5-ил]бензоилхлорид

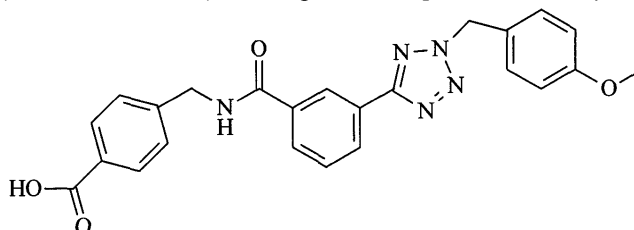
Промежуточную карбоновую кислоту (10 г; 0,032 моль) со стадии (c) суспендировали в дихлорметане с последующим добавлением оксалилхлорида (20,4 г; 0,16 моль) и каталитического DMF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, за это время растворение почти полностью завершалось. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с петролейным эфиром и собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (9,5 г; 90%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР (CDCl $_3$) δ 8,9 (s, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,6 (t, 1H), 7,4 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 3,8 (s, 3H) млн $^{-1}$. Тпл=122-124°C.

Стадия (e): 4-({3-[2-(4-Метоксибензил)-2H-тетразол-5-ил]бензоиламино}метил)бензойной кислоты метиловый эфир



К раствору метил-4-(аминометил)бензоата гидрохлорида (0,22 г; 1,1 ммоль) и триэтиламина (0,22 г; 2,2 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли хлорангидрид (0,33 г; 1,01 ммоль), полученный на стадии (e). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем разбавляли водным HCl (1M, 20 мл). Органическую фазу отделяли, промывали рассолом, сушили (MgSO $_4$) и концентрировали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан/этилацетат с получением твердого вещества белого цвета (0,38 г, 83%). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,4 (t, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,9 (d, 2H), 7,8 (t, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 5,9 (s, 2H), 4,5 (d, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,7 (s, 3H) млн $^{-1}$. Т.пл. = 167-168°C.

Пример 2. 4-({3-[2-(4-Метоксибензил)-2H-тетразол-5-ил]бензоиламино}метил)бензойная кислота



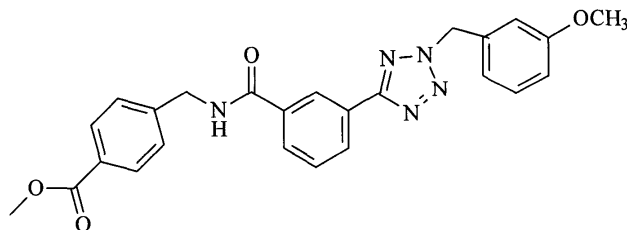
Сложный эфир (0,065 г; 0,14 ммоль), полученный в примере 1, стадия (e), разбавляли водным тетрагидрофураном с последующим добавлением гидроксида лития моногидрата (0,018 г; 0,4 ммоль). Следуя экспериментальным условиям, описанным в (d), получали свободную кислоту (0,045 г; 71%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 12,8 (bs, 1H), 9,4 (t, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,9 (d, 2H), 7,7 (t, 1H), 7,4 (dd, 4H), 6,9 (d, 2H), 5,9 (s, 2H), 4,5 (d, 2H), 3,7 (s, 3H) млн $^{-1}$. Т.пл.=202-205°C.

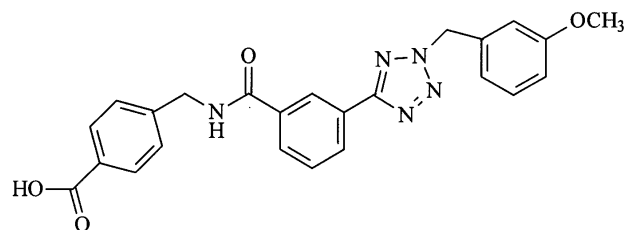
Замена 4-метоксибензилхлорида на стадии (b) примера 1 на соответствующим образом замещенный алкилгалогенид и использование экспериментальных условий, описанных для примера 1 и примера 2, приводили к получению следующих соединений:

Пример 3. 4-({3-[2-(3-Метоксибензил)-2H-тетразол-5-ил]бензоиламино}метил)бензойной кислоты метиловый эфир.

Т.пл.=153-154°C.

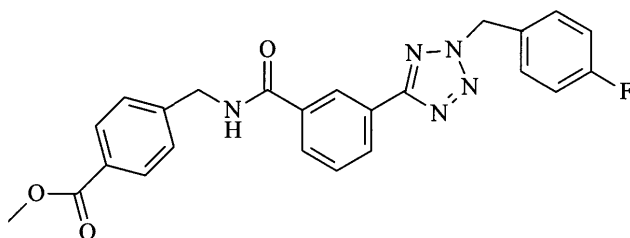


Пример 4. 4-({3-[2-(3-Метоксибензил)-2H-тетразол-5-ил]бензоиламино}метил)бензойная кислота. Т.пл.=204-206°C.



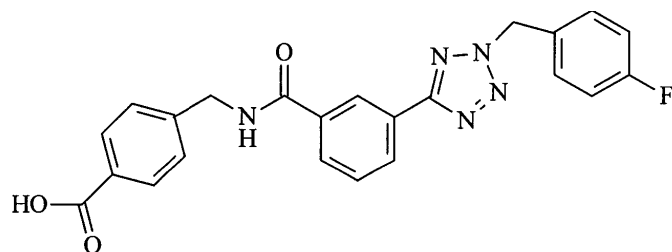
Пример 5. 4-({3-[2-(4-Фторбензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензоиламино}метил)бензойной кислоты метиловый эфир.

Т.пл.=179-178°C.



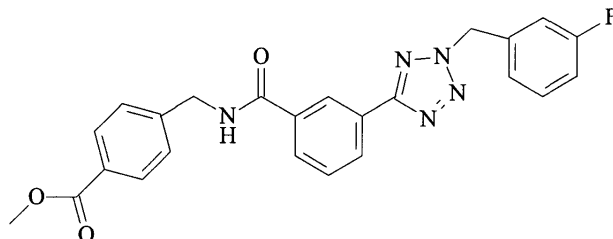
Пример 6. 4-({3-[2-(4-Фторбензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензоиламино}метил)бензойная кислота.

Т.пл.= 222-224°C.



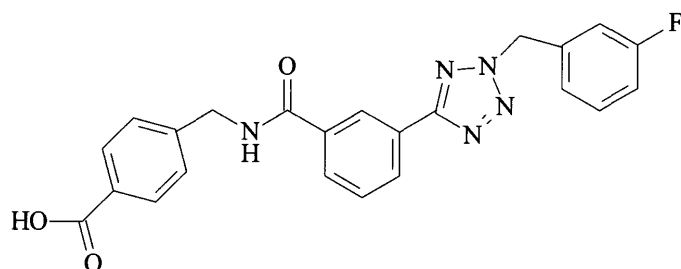
Пример 7. 4-({3-[2-(3-Фторбензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензоиламино}метил)бензойной кислоты метиловый эфир.

Т.пл.=157-155°C.



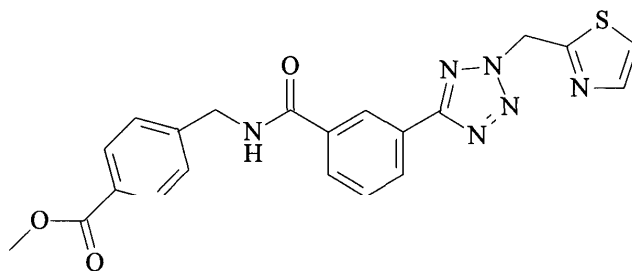
Пример 8. 4-({3-[2-(3-Фторбензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензоиламино}метил)бензойная кислота.

Т.пл.=217-219°C.



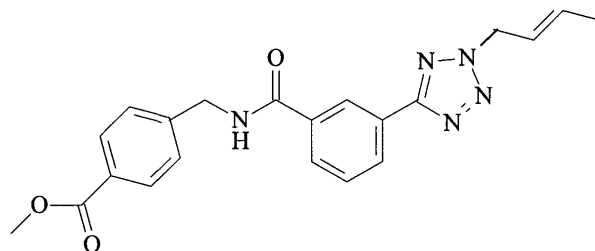
Пример 9. 4-{{3-[2-(2-Тиазол-2-илметил-2Н-тетразол-5-ил)бензоиламино]метил}бензойной кислоты метиловый эфир.

Т.пл.=158-160°C.



Пример 10. 4-{{3-(2-Бут-2-енил-2Н-тетразол-5-ил)бензоиламино}метил}бензойной кислоты метиловый эфир.

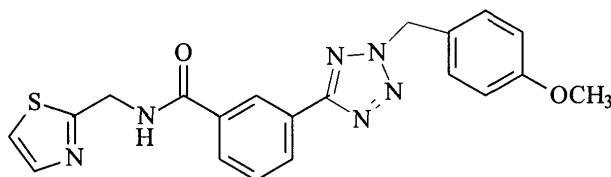
Т.пл.=107-108°C.



Замена метил-4-(аминометил)бензоата гидрохлорида на стадии (е) примера 1 на соответствующим образом замещенный амин и использование экспериментальных условий, описанных для примера 1, приводили к получению следующих соединений:

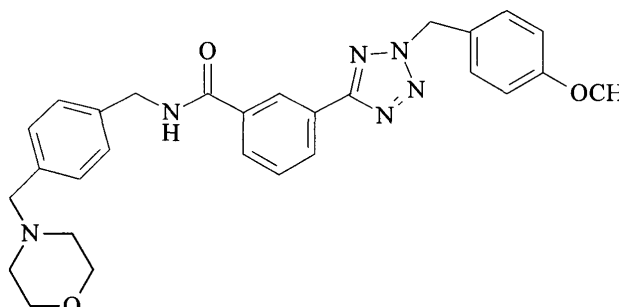
Пример 11. 3-[2-(4-Метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]-N-тиазол-2-илметилбензамид.

Т.пл.=143-145°C.



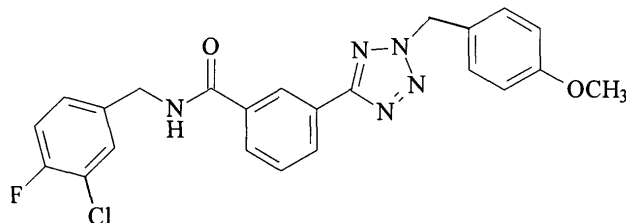
Пример 12. 3-[2-(4-Метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]-N-(4-морфолин-4-илметилбензил)бензамид.

Т.пл.=161-162°C.



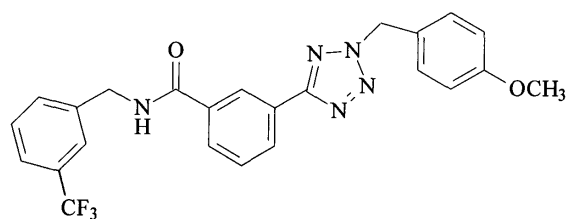
Пример 13. N-(3-Хлор-4-фторбензил)-3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензамид.

Т.пл.=150-151°C.

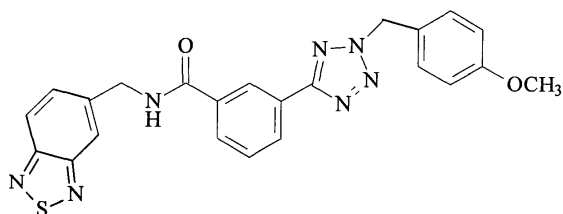


Пример 14. 3-[2-(4-Метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]-N-(3-трифторметилбензил)бензамид.

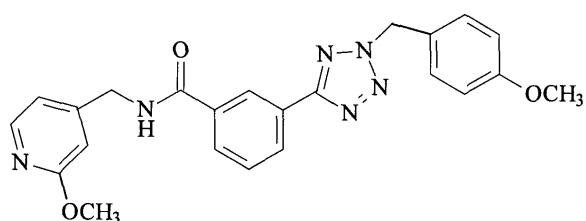
Т.пл.=162-163°C.



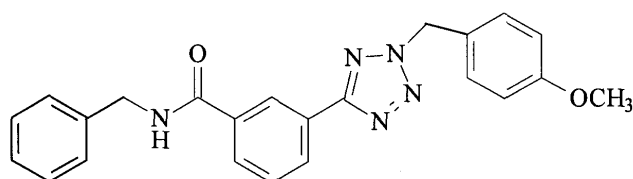
Пример 15. N-2,1,3-Бензотиадиазол-5-илметил-3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензамид.
Т.пл.=207-208°С.



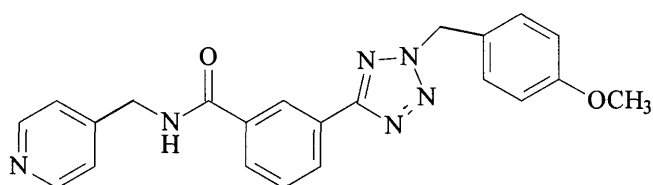
Пример 16. 3-[2-(4-Метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]-N-(2-метоксипиридин-4-илметил)бензамид.
Т.пл.=166-169°С.



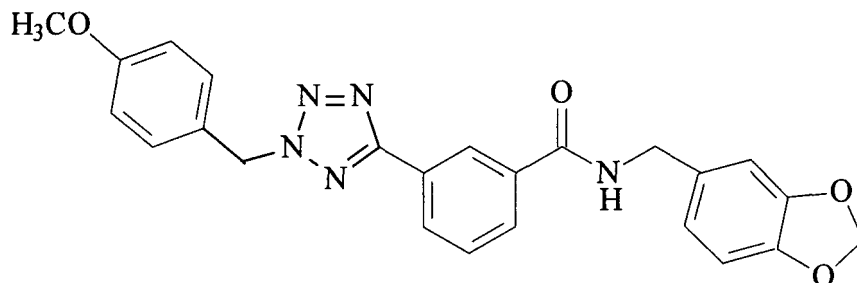
Пример 17. N-Бензил-3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензамид.
Т.пл.=169-170°С.



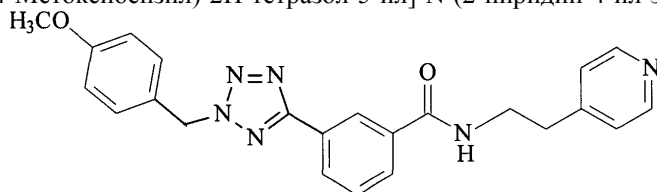
Пример 18. 3-[2-(4-Метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]-N-пиридин-4-илметилбензамид.
Т.пл.=163-164°С.



Пример 19. N-1,3-Бензодиоксол-5-илметил-3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензамид.

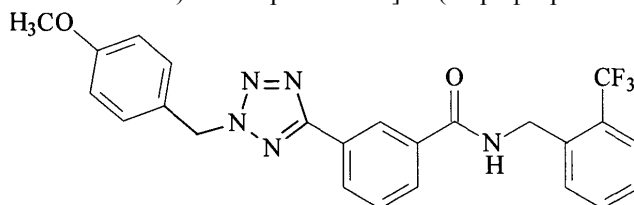


ЖХ/МС (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия): м.м. 443,46; чистота 94,69%.
Пример 20. 3-[2-(4-Метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]-N-(2-пиридин-4-ил-этил)бензамид.



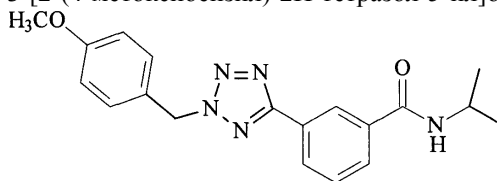
ЖХ/МС: м.м. 414,46; чистота 100%.

Пример 21. 3-[2-(4-Метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]-N-(2-трифторметилбензил)бензамид.



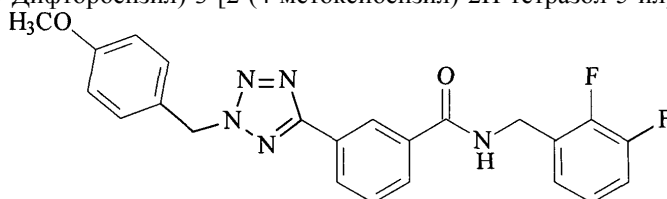
ЖХ/МС: м.м. 467,45; чистота 94,93%.

Пример 22. N-Изопропил-3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензамид.



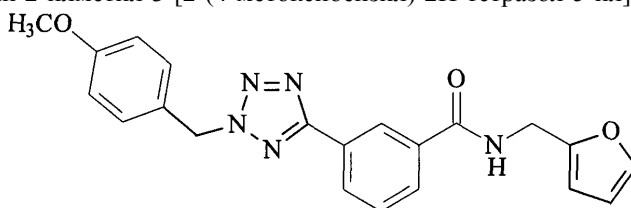
ЖХ/МС: м.м. 351,41; чистота 96,37%.

Пример 23. N-(2,3-Дифторбензил)-3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензамид.



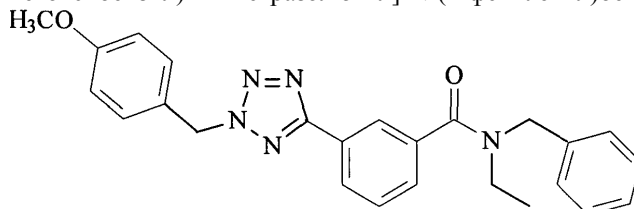
ЖХ/МС: м.м. 435,43; чистота 100%.

Пример 24. N-Фуран-2-илметил-3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензамид.



ЖХ/МС: м.м. 389,41; чистота 100%.

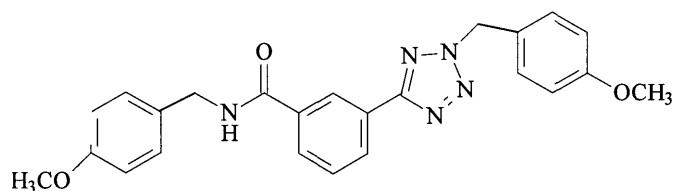
Пример 25. 3-[2-(4-Метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]-N-(1-фенилэтил)бензамид.



ЖХ/МС: м.м. 427,51; чистота 100%.

Пример 26. N-(4-Метоксибензил)-3-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензамид.

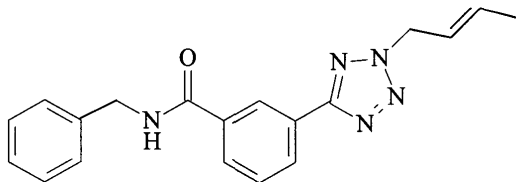
Т.пл.=159-160°С.



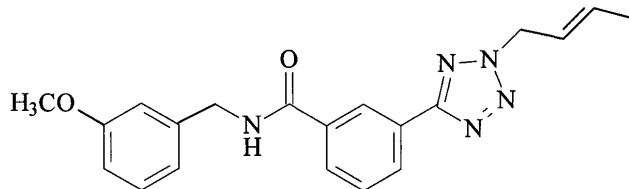
Замена 4-метоксибензилхлорида и метил-4-(аминометил)бензоата гидрохлорида на стадиях (b) и (e), соответственно, примера 1 на соответствующим образом замещенный алкилгалогенид и амин и использование экспериментальных условий, описанных для примера 1, приводили к получению следующих соединений:

Пример 27. N-Бензил-3-(2-бут-2-енил-2Н-тетразол-5-ил)бензамид.

Т.пл.=100-101°С.

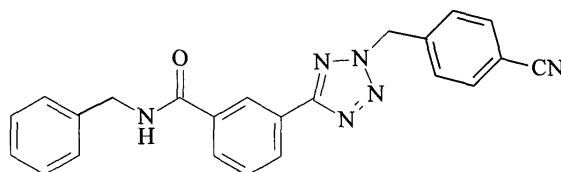


Пример 28. 3-(2-Бут-2-енил-2Н-тетразол-5-ил)-N-(3-метоксибензил)бензамид.

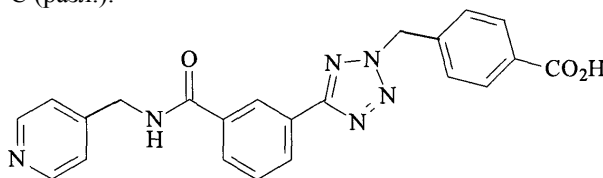


Элементный анализ. Рассчитано для $C_{20}H_{21}N_5O_2$: С, 66,10%; Н, 5,82%; N, 19,27%. Найдено: С, 66,00%; Н, 5,78%; N, 19,23%.

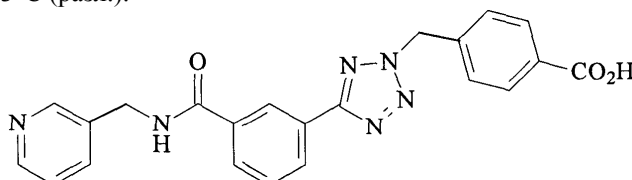
Пример 29. N-Бензил-3-[2-(4-цианобензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензамид.
Т.пл.=191-192°C.



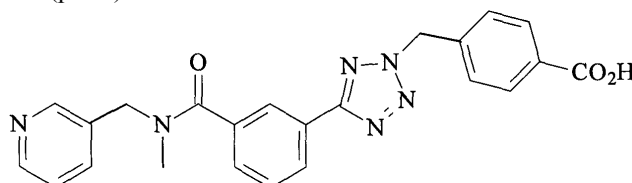
Пример 30. 4-(5-{3-[(Пиридин-4-илметил)карбамоил]фенил}тетразол-2-илметил)бензойная кислота.
Соль TFA. Т.пл.=222°C (разл.).



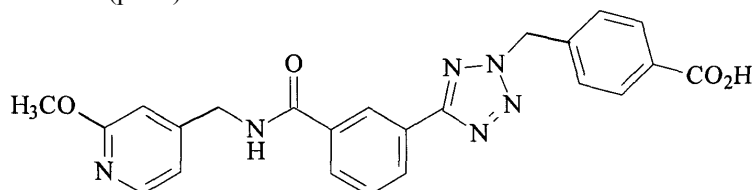
Пример 31. 4-(5-{3-[(Пиридин-3-илметил)карбамоил]фенил}тетразол-2-илметил)бензойная кислота.
Соль TFA. Т.пл.=253°C (разл.).



Пример 32. 4-(5-{3-[(Метилпиридин-3-илметил)карбамоил]фенил}тетразол-2-илметил)бензойная кислота.
Соль TFA. Т.пл.=235°C (разл.).



Пример 33. 4-(5-{3-[(2-Метоксипиридин-4-илметил)карбамоил]фенил}тетразол-2-илметил)бензойная кислота.
Соль TFA. Т.пл.=228°C (разл.).



Пример 34. N-(4-Фторбензил)-2-метокси-5-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензамид.

Стадия (а): 5-(3-Бром-4-метоксифенил)-2Н-тетразол

Для образования тетразола использовали ту же процедуру, которая описана на стадии (а) примера 1.

Выход: 9,9 г, 97%. 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7,8 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 3,5(s, 3H) млн $^{-1}$.

Стадия (b): 5-(3-Бром-4-метоксифенил)-2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол

Тетразол, синтезированный на стадии (a), алкилировали, используя экспериментальные условия, описанные на стадии (b) примера 1. Выход: 8,6 г; 59%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,3 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (d, 2H), 5,7 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,7 (s, 3H) млн $^{-1}$.

Стадия (c): 2-Метокси-5-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензойной кислоты метиловый эфир

Тетразол (4 г; 0,011 моль), полученный на стадии (b), добавляли в футерованный стеклом реактор, содержащий триэтиламин (0,73 г; 0,03 моль), дифенилфосфинилпропан (0,66 г; 1,6 ммоль), ацетат палладия (II) (0,24 г; 1,1 ммоль) и сухой метанол (70 мл). Реакционную смесь нагревали до 100°C в атмосфере монооксида углерода при давлении 500 ф/кв. дюйм (3447,5 кПа) в течение 12 ч. Эту реакционную смесь фильтровали и тщательно промывали тетрагидрофураном. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток перекристаллизовывали из смеси гексан/этилацетат с получением игольчатых кристаллов белого цвета (1,6 г; 43%). Т.пл.=110-111°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,5 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,3-7,5 (m, 3H), 7,1 (d, 1H), 6,9 (d, 2H), 5,7 (s, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 3,8 (s, 3H) млн $^{-1}$.

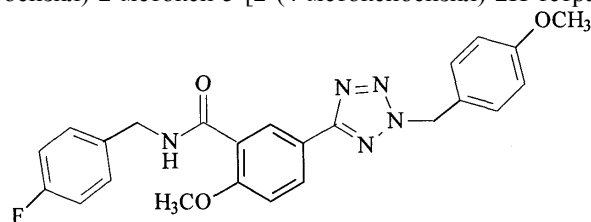
Стадия (d): 2-Метокси-5-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензойная кислота.

Сложный эфир (0,91 г; 2,57 ммоль), полученный на стадии (c), превращали в соответствующую карбоновую кислоту, используя условия реакции, описанные на стадии (c) примера 1. Выход: 0,57 г; 65%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,9 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,2 (d, 1H), 6,9 (d, 2H), 5,7 (s, 2H), 4,1 (s, 3H), 3,8 (s, 3H) млн $^{-1}$.

Стадия (e): 2-Метокси-5-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензоилхлорид.

Хлорангидрид получали из карбоновой кислоты (0,52 г; 1,54 ммоль; стадия (d)), используя условия реакции, описанные ранее для стадии (d) примера 1. Неочищенный продукт (0,57 г; твердое вещество рыжевато-коричневого цвета) использовали без дальнейшей характеристики.

Стадия (f): N-(4-Фторбензил)-2-метокси-5-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензамид.

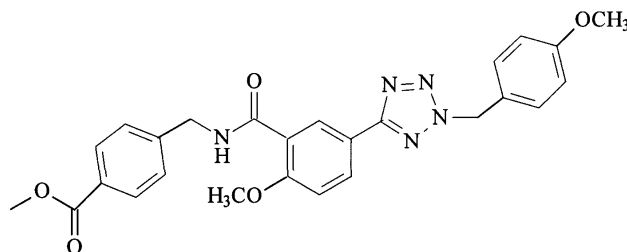


Неочищенный хлорангидрид (0,2 г; 0,56 ммоль), полученный на стадии (e), переносили в дихлорметан (2 мл) и по каплям добавляли к раствору 4-фторбензиламина (0,07 г; 0,56 ммоль) и триэтиламина (0,062 г; 0,61 ммоль) в дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем разбавляли водным HCl (1M, 5 мл). Органическую фазу отделяли, сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество растирали со смесью петролейный эфир/диэтиловый эфир (1:1) с получением твердого вещества бледно-желтого цвета (0,18 г; 72%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,9 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,1 (bs, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,1 (m, 3H), 6,9 (d, 2H), 5,7 (s, 2H), 4,7 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,8 (s, 3H) млн $^{-1}$. Т.пл.=156-158°C.

Замена 4-фторбензиламина на стадии (f) примера 27 на соответствующим образом замещенный амин приводила к получению соответствующих тетразоламидных производных:

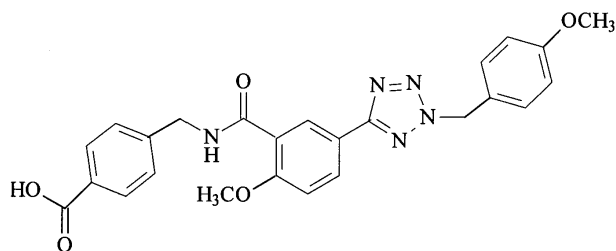
Пример 35. 4-(2-Метокси-5-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензоиламино)метилбензойная кислота.

Т.пл.=177-178°C.



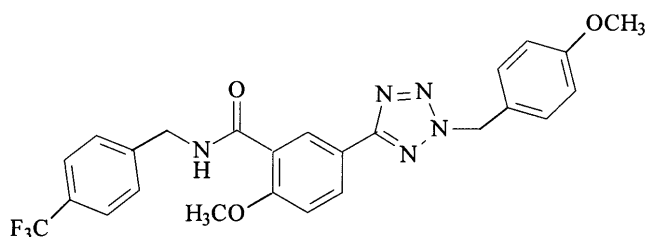
Пример 36. 4-(2-Метокси-5-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензоиламино)метилбензойная кислота.

Т.пл.=207-209°C.



Пример 37. 2-Метокси-5-[2-(4-метоксибензил)-2H-тетразол-5-ил]-N-(4-трифторметилбензил)бензамид.

Т.пл.=188-190°C.



Пример 38. Бензил {3-[2-(4-метоксибензил)-2H-тетразол-5-ил]бензил} амина гидрохлорид.

Стадия (а): {3-[2-(4-Метоксибензил)-2H-тетразол-5-ил]фенил} метанол.

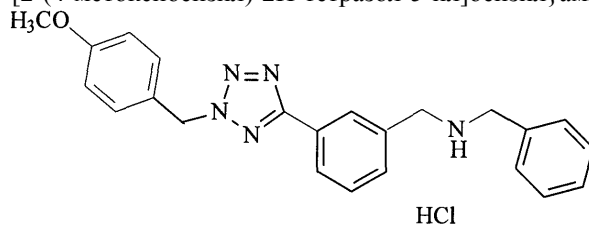
Хлорангидрид (2,5 г; 7,6 ммоль), полученный на стадии (d) примера 1, добавляли к суспензии алюмогидрида лития ("ЛАН") (0,58 г; 25 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), охлажденном до 0°C. Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Добавляли по каплям водный HCl для гашения избытка ЛАН. Смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат промывали рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Полученную вязкую жидкость растирали со смесью гексан/диэтиловый эфир с получением твердого вещества бледно-желтого цвета (1,9 г; 84%). Т.пл.=70-72°C.

Стадия (b): 5-(3-Бромметилфенил)-2-(4-метоксибензил)-2H-тетразол.

Спирт (1 г; 3,37 ммоль) со стадии (а) растворяли в дихлорметане (25 мл) и добавляли по каплям при комнатной температуре к раствору трибромида фосфора (1 г; 3,7 ммоль) в дихлорметане (75 мл). Раствор перемешивали в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток растирали с гексаном и собирали фильтрацией с получением твердого вещества белого цвета (1,17 г; 92%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 8,2 (d, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 5,8 (s, 2H), 4,5 (s, 2H), 3,7 (s, 3H) млн⁻¹.

Стадия (с): Бензил {3-[2-(4-метоксибензил)-2H-тетразол-5-ил]бензил} амина гидрохлорид

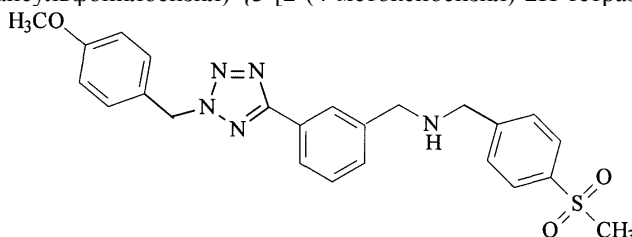


HCl

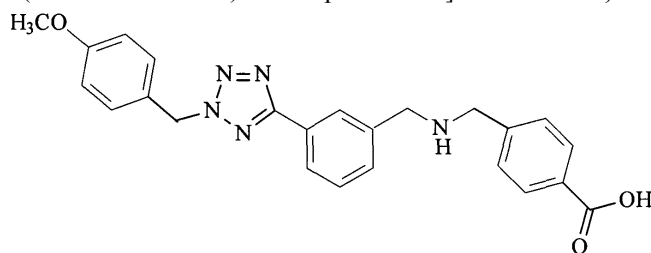
Алкилгалогенид (0,42 г; 1,06 ммоль), полученный на стадии (b), растворяли в тетрагидрофуране (20 мл), затем добавляли бензиламин (0,24 г; 2,2 ммоль). Раствор кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растирали с этилацетатом, фильтровали, и фильтрат концентрировали. Свободное основание выделяли чистым в виде бесцветной жидкости, используя гель-хроматографию (элюция смесью дихлорметан/THF). Соединение переносили в диэтиловый эфир и осаждали в виде соли HCl путем обработки газообразным HCl. Твердое вещество (0,25 г; 57%) собирали фильтрацией. Т.пл.=159-161°C.

Если бензиламин на стадии (с) примера 38 заменить на соответствующим образом замещенный амин или спирт, то будут получены следующие соединения:

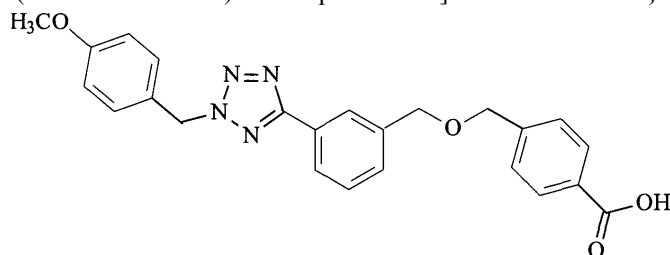
Пример 39. (4-Метансульфонилбензил)-{3-[2-(4-метоксибензил)-2H-тетразол-5-ил]бензил} амин.



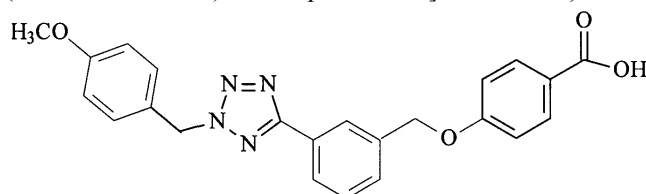
Пример 40. 4-({3-[2-(4-Метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензиламино}метил)бензойная кислота.



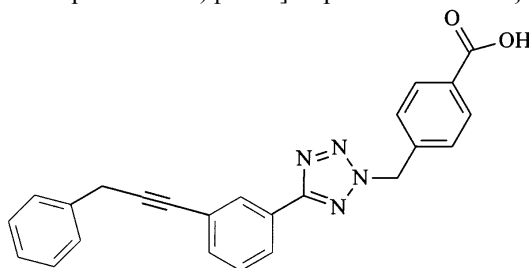
Пример 41. 4-{{3-[2-(4-Метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензилоксиметил}бензойная кислота.



Пример 42. 4-{{3-[2-(4-Метоксибензил)-2Н-тетразол-5-ил]бензилокси}бензойная кислота.



Пример 43. 4-{{5-[3-(3-Фенилпроп-1-инил)фенил]тетразол-2-илметил}бензойная кислота.



Стадия (а): 5-(3-Иодфенил)-2Н-тетразол

3-Иодбензонитрил (3,6 г; 16,6 ммоль) превращали в соответствующий тетразол (4,1 г; 91%), используя условия реакции, описанные ранее на стадии (а) примера 1.

ХИ-МС: $C_7H_5IN_2$ [M+1] 273,0.

Стадия (b): 4-[5-(3-Иодфенил)тетразол-2-илметил]бензойной кислоты трет-бутиловый эфир
Тетразол (4 г; 14,7 ммоль), полученный на стадии (а), алкилировали, используя условия реакции, описанные ранее на стадии (b) примера 1, с получением аналитически чистого 2-региоизомера (3 г, 44%) и 1-региоизомера (0,54 г; 8%) соответственно. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) 2-региоизомер δ 8,5 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,2 (m, 2H), 5,8 (s, 2H), 1,6 (s, 9H) мл $^{-1}$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) 1-региоизомер δ 8,0 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 7,5 (d, 1H), 7,3-7,1 (т, 3H), 5,6 (s, 2H), 1,6 (s, 9H) мл $^{-1}$.

Стадия (с): 4-[5-(3-Иодфенил)тетразол-2-илметил]бензойная кислота.

Сложный эфир (2,5 г; 5,41 ммоль), полученный на стадии (b), суспендировали в дихлорметане (20 мл) с последующим добавлением трифторуксусной кислоты (5 мл). Раствор перемешивали в течение 16 ч при 25°C, затем концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество белого цвета растирали со смесью гексан/диэтиловый эфир, и карбоновую кислоту (2,1 г; 100%) собирали фильтрацией. Т.пл.=241-242°C.

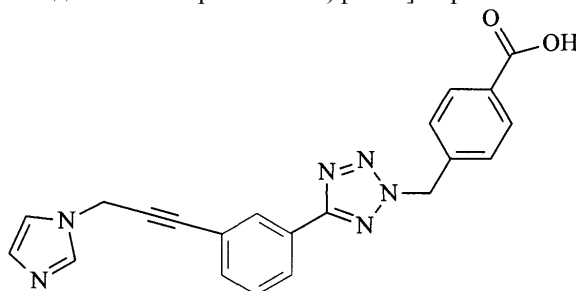
Стадия (d): 4-{{5-[3-(3-Фенилпроп-1-инил)фенил]тетразол-2-илметил}бензойная кислота.

Иодсодержащее производное (1 г; 2,46 ммоль), полученное на стадии (с), растворяли в диметилформамиде (10 мл) с последующим добавлением диизопропилэтиламина (1,3 г; 9,8 ммоль), иодида меди(I) (0,17 г; 0,89 ммоль), 3-фенил-1-пропина (0,40 г; 3,4 ммоль) и бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорида (0,34 г; 0,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч в атмосфере N_2 . Темную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли равными объемами этилацетата и водной HCl. Органическую фазу отделяли, промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Полученную жидкость очищали, используя хроматографию на силикагеле (элюция смесью дихлорметан/тетрагидрофуран) с получением твердого вещества кремового цвета (0,37

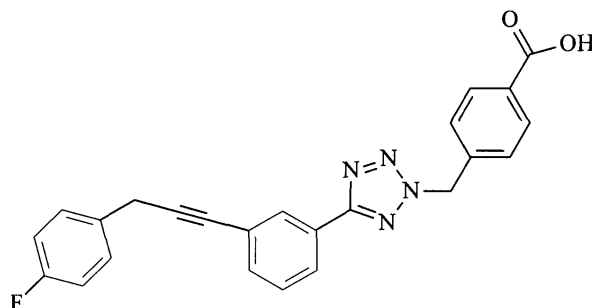
г; 38%). Т.пл.=195-198°C. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 13,0 (bs, 1H), 8,0-7,9 (m, 4H), 7,7-7,2 (m, 9H), 6,1 (s, 2H), 3,9 (s, 2H) млн⁻¹.

Если 3-фенил-1-пропин на стадии (d) примера 43 заменить на соответствующим образом 3-замещенный пропин, то будут получены следующие соединения:

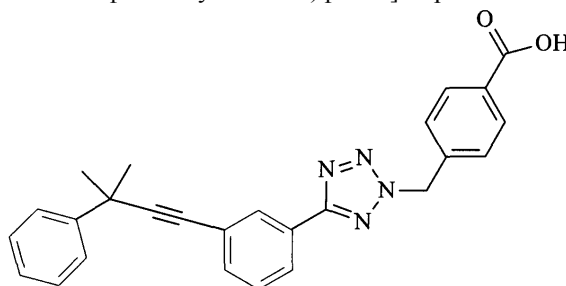
Пример 44. 4-{5-[3-(3-Имидазол-1-ил-проп-1-инил)фенил]тетразол-2-илметил}бензойная кислота.



Пример 45. 4-{5-[3-[3-(4-Фторфенил)проп-1-инил]фенил]тетразол-2-илметил}бензойная кислота.

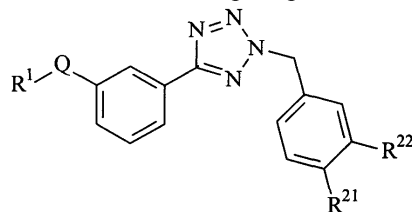


Пример 46. 4-{5-[3-(3-Метил-3-фенил-бут-1-инил)фенил]тетразол-2-илметил}бензойная кислота.



Соединения из представленной ниже таблицы А примеров получали согласно способам, проиллюстрированным выше на схемах 6-10.

Таблица А примеров

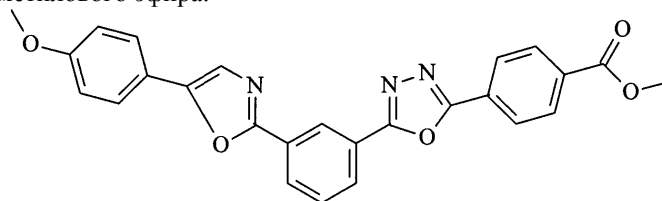


Пример №	R ¹	Q	R ²¹	R ²²	Характерист. данные
A1	Бензил ("Bn")		COOH	H	МС: m/z (ХИАД, АД+) 439 [M] ⁺
A2	Фенил ("Ph")		COOH	H	МС: m/z (ХИАД, АД+) 425 [M] ⁺
A3	Ph		COOC(CH ₃) ₃	H	МС: m/z (ХИАД, АД+) 479 [M] ⁺
A4	Ph		COOH	H	МС: m/z (ХИАД, АД+) 424 [M] ⁺
A5	Ph		F	F	МС: m/z (ХИАД, АД+) 416 [M] ⁺
A6	4-CH ₃ O-Ph		COOC(CH ₃) ₃	H	МС: m/z (ХИАД, АД+) 510 [M] ⁺
A7	4-CH ₃ O-Ph		COOH	H	МС: m/z (ХИАД, АД+) 454 [M] ⁺
A8	4-CH ₃ O-Ph		F	F	МС: m/z (ХИАД, АД+) 446 [M] ⁺
A9	4-CH ₃ O-Ph		COOH	H	МС: m/z (ХИАД, АД+) 470 [M] ⁺
A10	4-Cl-Ph		COOH	H	МС: m/z (ХИАД, АД+) 490 [M] ⁺

Соединения из таблицы А примеров имеют следующие химические названия (пример №):

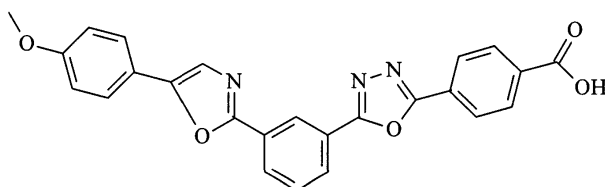
- 4-{5-[3-(5-бензил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)фенил]тетразол-2-илметил}бензойная кислота (A1);
 4-{5-[3-(5-фенил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)фенил]тетразол-2-илметил}бензойная кислота (A2);
 4-{5-[3-(5-фенилоксазол-2-ил)фенил]тетразол-2-илметил}бензойной кислоты трет-бутиловый эфир (A3);
 4-{5-[3-(5-фенилоксазол-2-ил)фенил]тетразол-2-илметил}бензойная кислота (A4);
 2-(3,4-дифторбензил)-5-[3-(5-фенилоксазол-2-ил)фенил]-2Н-тетразол (A5);
 4-(5-{3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]фенил}тетразол-2-илметил)бензойной кислоты трет-бутиловый эфир (A6);
 4-(5-{3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]фенил}тетразол-2-илметил)бензойная кислота (A7);
 2-(3,4-дифторбензил)-5-{3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]фенил}-2Н-тетразол (A8);
 4-(5-{3-[5-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил]фенил}тетразол-2-илметил)бензойная кислота (A9) и
 4-(5-{3-[5-(4-хлорфенил)оксазол-2-ил]фенил}тетразол-2-илметил)бензойная кислота (A10).

Пример В1а. Синтез 4-(5-{3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]фенил}-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)бензойной кислоты метилового эфира.



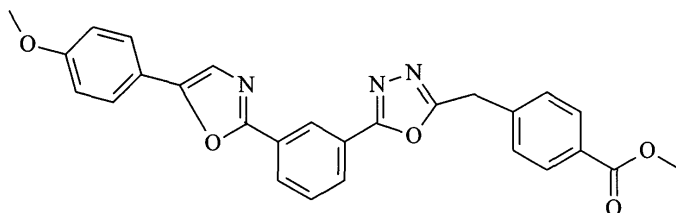
Используя процедуру из примера В2а ниже и 4-(N'-{3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]бензоил}гидразинокарбонил)бензойной кислоты метилового эфира из подготовительного примера 9 в качестве исходного материала, получали 0,21 г (48%) целевого продукта. МС: m/z (ХИАД, АД+) 454 [M]⁺.

Пример В1. Синтез 4-(5-{3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]фенил}-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)бензойной кислоты.



Используя процедуру из примера В2 ниже и 4-(5-{3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]фенил}-[1,3,4]оксадиазол-2-илметил)бензойной кислоты метилового эфира из примера В1а в качестве исходного материала, получали 0,09 г (45%) целевого продукта. МС: m/z (ХИАД, АД+) 440 $[M]^+$. ЯМР: ДМСО 1H δ (млн $^{-1}$) 3,81 (3H, s); 7,07-7,09 (2H, m); 7,68-7,83 (5H, m); 8,15-8,17 (2H, m); 8,25-8,33 (4H, m); 8,71-8,2 (1H, m).

Пример В2а. Синтез 4-(5-{3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]фенил}-[1,3,4]оксадиазол-2-илметил)бензойной кислоты метилового эфира.

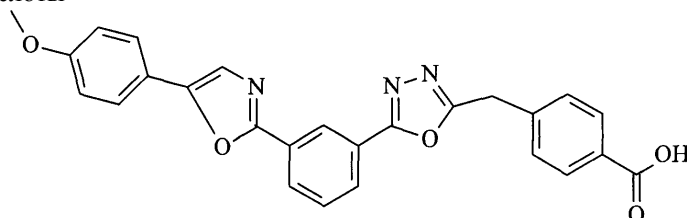


0,24 г (0,49 ммоль) 4-[2-(N'-(3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]бензоил)гидразино)-2-оксоэтил]бензойной кислоты метилового эфира из подготовительного примера 8 растворяли в примерно 10 мл полифосфорной кислоты. Смесь перемешивали при 90-100°C в течение 1 ч перед тем, как оставить охлаждаться до комнатной температуры. Добавляли воду и продукт экстрагировали смесью EtOAc/THF/Et₂O (1:1:1) (2x). Экстракты объединяли и промывали насыщенным водным раствором NaCl, затем сушили (MgSO₄). Суспендировали твердый продукт в горячем EtOAc и фильтровали. Высушивали в вакуум-сушильном шкафу в течение ночи при 70°C с получением 0,13 г (57%) целевого продукта.

МС: m/z (ХИАД, АД+) 468 $[M]^+$.

ЯМР: ДМСО 1H δ (млн $^{-1}$) 3,80 (3H, s); 3,3-3,83 (3H, s); 7,04-7,07 (2H, m); 7,54-7,56 (2H, m); 7,57-7,79 (4H, m); 7,91-7,96 (2H, m); 8,05-8,08 (1H, m); 8,25-8,27 (1H, m); 8,52-8,53 (1H, m).

Пример В2. Синтез 4-(5-{3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]фенил}-[1,3,4]оксадиазол-2-илметил)бензойной кислоты

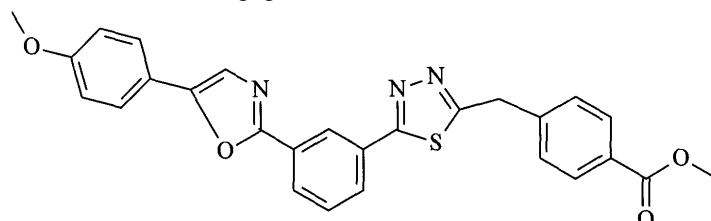


К раствору 0,25 г (0,53 ммоль) 4-(5-{3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]фенил}-[1,3,4]оксадиазол-2-илметил)бензойной кислоты метилового эфира из примера В2а в смеси THF/метанол/вода (5:2:1) добавляли 1,0 мл (1,0 ммоль) 1n. NaOH. Смесь перемешивали 14 ч при комнатной температуре перед концентрированием на роторном испарителе. Распределяли между эфиром и водой. Слои разделяли, и водный слой подкисляли 6M HCl. Водный слой экстрагировали смесью Et₂O/EtOAc (1:1) (2x), органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl и сушили (MgO₄). Получали твердое вещество из MeOH. Фильтрация и высушивание в вакуум-сушильном шкафу в течение ночи при комнатной температуре давали 0,068 г (28%) целевого продукта.

МС: m/z (ХИАД, АД+) 454 $[M]^+$.

ЯМР: ДМСО 1H δ (млн $^{-1}$) 3,81 (3H, s); 4,49 (2H, s); 7,04-7,08 (2H, m); 7,72-7,79 (3H, m); 7,88-7,99 (2H, m); 8,05-8,08 (1H, m); 8,22-8,28 (1H, m); 8,53-8,54 (1H, m).

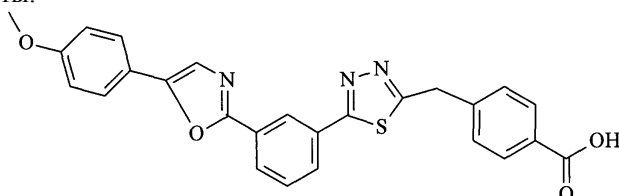
Пример В3а. Синтез 4-(5-{3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]фенил}-[1,3,4]тиадиазол-2-илметил)бензойной кислоты метилового эфира.



К суспензии 0,25 г (0,51 ммоль) 4-[2-(N'-(3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]бензоил)гидразино)-2-

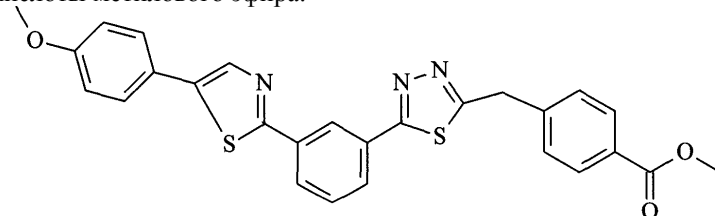
оксоэтил]бензойной кислоты метилового эфира из подготовительного примера 8 в 10 мл сухого диоксана добавляли P_2S_5 одной порцией. Полученную смесь нагревали до $50^\circ C$ в течение 1 ч перед тем, как охладить до комнатной температуры и добавить примерно 20 мл воды. Перемешивали в течение 2 ч и затем отфильтровывали твердый продукт. Растирали в горячем MeOH и фильтровали. Растворяли в THF и фильтровали через слой флэш-силикагеля THF элюентом. Концентрирование давало 0,18 г (73%) целевого продукта. Использовали непосредственно в процедуре примера В3 без характеристики.

Пример В3. Синтез 4-(5-{3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]фенил}-[1,3,4]тиадиазол-2-илметил)бензойной кислоты.



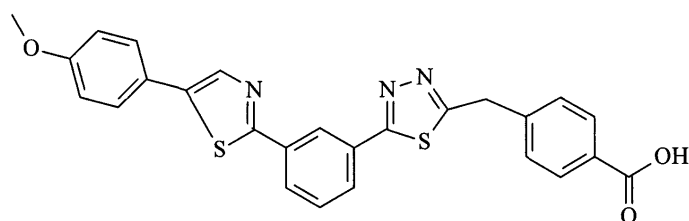
Используя процедуру из примера В2 и 0,18 г (0,37 ммоль) 4-(5-{3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]фенил}-[1,3,4]тиадиазол-2-илметил)бензойной кислоты метилового эфира из примера В3а в качестве исходного материала, получали 0,079 г (46%) целевого продукта. МС: m/z (ХИАД, АД+) 470 $[M]^+$. ЯМР: ДМСО 1H δ (млн $^{-1}$) 3,79 (3H, s); 4,63 (2H, s); 7,05-7,08 (2H, m); 7,50-7,52 (2H, m); 7,67-7,79 (4H, m); 7,81-8,02 (2H, m); 8,02-8,04 (2H, m); 8,17-8,19 (1H, m); 8,20-8,21 (1H, m); 8,52-8,53 (1H, m).

Пример В4а. Синтез 4-(5-{3-[5-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил]фенил}-[1,3,4]тиадиазол-2-илметил)бензойной кислоты метилового эфира.



Используя процедуру из примера В3а и 0,33 (0,65 ммоль) 4-[2-(N'-{3-[5-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил]бензоил}гидразино)-2-оксоэтил]бензойной кислоты метилового эфира из подготовительного примера 14 в качестве исходного материала, получали 0,18 г (55%) целевого продукта. МС: m/z (ХИАД, АД+) 500 $[M]^+$. ЯМР: ДМСО 1H δ (млн $^{-1}$) 3,79 (3H, s); 3,83 (3H, s); 4,64 (2H, s); 7,01-7,03 (2H, m); 7,37-7,67 (5H, m); 7,91-8,22 (4H, m); 8,23 (1H, s); 8,43-8,44 (1H, m).

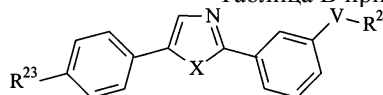
Пример В4. Синтез 4-(5-{3-[5-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил]фенил}-[1,3,4]тиадиазол-2-илметил)бензойной кислоты.



Используя процедуру из примера В3 и 0,16 г (0,32 ммоль) 4-(5-{3-[5-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил]фенил}-[1,3,4]тиадиазол-2-илметил)бензойной кислоты метилового эфира из примера В4а в качестве исходного материала, получали 0,023 г (16%) целевого продукта. МС: m/z (ХИАД, АД-) 487 $[M]^+$. ЯМР: ДМСО 1H δ (млн $^{-1}$) 3,79 (3H, s); 4,62 (2H, s); 7,01-7,03 (2H, m); 7,45-7,88 (5H, m); 7,90-8,22 (4H, m); 8,24 (1H, s); 8,43-8,44 (1H, m).

Соединения из представленной ниже таблицы В примеров получали согласно способам, проиллюстрированным выше на схемах 6-10, подготовительным примерам и процедурам.

Таблица В примеров



Пример №	R ²³	X	V	R ²	Характерист. данные
B1	CH ₃ O	O			Смотри выше
B2	CH ₃ O	O			Смотри выше
B3	CH ₃ O	O			Смотри выше
B4	CH ₃ O	S			Смотри выше

Соединения из таблицы В примеров имеют следующие химические названия (Пример №):

4-(5-{3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]фенил}-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)бензойная кислота (B1);

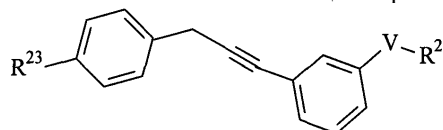
4-(5-{3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]фенил}-[1,3,4]оксадиазол-2-илметил)бензойная кислота (B2);

4-(5-{3-[5-(4-метоксифенил)оксазол-2-ил]фенил}-[1,3,4]тиадиазол-2-илметил)бензойная кислота (B3) и

4-(5-{3-[5-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил]фенил}-[1,3,4]тиадиазол-2-илметил)бензойная кислота (B4).

Соединения из представленной ниже таблицы С примеров получали согласно способам, проиллюстрированным выше на схемах 6-10 или схемах 1-5.

Таблица С примеров



Пример №	R ²³	V	R ²	Характерист. данные
C1	H			МС: m/z (ХИАД, АД+) 381 [M] ⁺
C2	F			МС: m/z (ХИАД, АД+) 429 [M] ⁺
C3	H			МС: m/z (ХИАД, АД+) 395 [M] ⁺
C4	F			Т. пл. 210-212°C

Соединения из таблицы С примеров имеют следующие химические названия (пример №):

4-{5-[3-(3-фенилпроп-1-инил)фенил]-[1,3,4]оксадиазол-2-ил}бензойная кислота (C1);

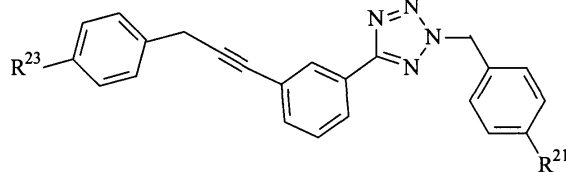
4-(5-{3-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]фенил}-[1,3,4]тиадиазол-2-илметил)бензойная кислота (C2);

4-{5-[3-(3-фенилпроп-1-инил)фенил]-[1,3,4]оксадиазол-2-илметил}бензойная кислота (C3) и

4-(5-{3-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)бензойная кислота (C4).

Соединения из таблицы D примеров получали, как описано ниже.

Таблица D примеров



Пример №	R ²³	R ²¹	Характеристические данные
D1	F	SO ₃ H	Смотри ниже
D2	F	PO ₃ H ₂	Смотри ниже
D3	F	OCH ₂ COOH	Смотри ниже
D4	H	S(O) ₂ NH ₂	Т. пл. 158-159°C
D5	F	S(O) ₂ CH ₃	Т. пл. 101-104°C
D6	H	CH ₂ NH ₂	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D) δ млн ⁻¹ 8.08 (s, br, 2H), 8.00 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.46 (s, 4H), 7.37 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.91 (s, 2H).
D7	H	CH ₂ N(H)C(O)(CH ₂) ₂ CH ₃	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D) δ млн ⁻¹ 8.25 (t, br, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.37 (m, 6H), 7.24 (m, 3H), 5.94 (s, 2H), 4.22 (d, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.07 (t, 2H), 1.50 (m, 2H), 0.82 (t, 3H).
D8	H	CH ₂ N(H)C(O)CH ₃	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D) δ млн ⁻¹ 8.29 (t, br, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.37 (m, 6H), 7.24 (m, 3H), 5.94 (s, 2H), 4.20 (d, 2H), 3.91 (s, 2H), 1.82 (s, 3H).

Пример D1. Синтез 4-(5-{3-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)бензолсульфоновой кислоты

Стадия (а): 5-(3-Бромфенил)-2Н-тетразол

Смесь 3-бромбензонитрила (30,00 г; 164,8 ммоль) в толуоле (300 мл) обрабатывали триэтиламина гидрохлоридом (68,05 г; 494,4 ммоль) и азидом натрия (32,14 г; 494,4 ммоль), и эту реакционную смесь нагревали до температуры дефлегмации в течение ночи. Охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (300 мл), слои разделяли, и водный слой подкисляли до pH 1, используя концентрированную HCl. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой и сушили с получением 34,96 г продукта (выход 94,3%).

ЯМР (ДМСО-d₆) 9,19-8,18 (m, 1H), 8,04-8,02 (dd, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,57-7,53 (t, 1H).

МС (ХИАД) M+1 - 224,9.

Т.пл.=151,0-152,0°C.

Стадия (b): 4-[5-(3-Бромфенил)тетразол-2-илметил]бензолсульфоновая кислота, натриевая соль

Раствор 5-(3-бромфенил)-2Н-тетразола (0,8 г; 3,55 ммоль) в DMF (15 мл) обрабатывали триэтиламином (0,6 мл; 4,25 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К этому добавляли 4-бромметилбензолсульфонат натрия (1,17 г; 4,27 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали досуха, обрабатывали уксусной кислотой и вновь упаривали досуха. Твердое вещество белого цвета растирали со смесью этилацетат/метанол (4:1), твердое вещество собирали фильтрацией, промывали смесью этилацетат/метанол (4:1) и высушивали в вакуумном шкафу с получением 1,10 г твердого вещества белого цвета (выход 78,3%).

ЯМР (ДМСО-d₆) 8,14 (m, 1H), 8,04-8,01 (d, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,62-7,60 (d, 2H), 7,51-7,48 (t, 1H), 7,36-7,34 (d, 2H), 5,99 (s, 2H).

МС (ХИАД) M-1 = 395,0.

Т.пл. более 250,0°C.

Стадия (с): 4-(5-{3-[3-(4-Фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)бензолсульфоновая кислота

Суспензию натриевой соли 4-[5-(3-бромфенил)тетразол-2-илметил]бензолсульфоновой кислоты (0,50 г; 1,27 ммоль) в DMF (3 мл) обрабатывали диизопропилэтиламином (0,88 мл; 5,1 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладием ("Pd(PPh₃)₄", 0,29 г; 0,25 ммоль), CuI (кат.) и 1-фтор-4-проп-2-инилбензолом (0,42 г; 3,1 ммоль) и смесь дегазировали азотом. Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи в течение 15 мин при 100°C, охлаждали до комнатной температуры, вливали в 1н. HCl, экстрагировали EtOAc, промывали рассолом, сушили над MgSO₄ и упаривали на силикагель. Этот силикагель очищали на колонке силикагеля 3,5x15 см, элюируя смесью этилацетат ("EtOAc")/метанол ("MeOH") (4:1) с 1% уксусной кислотой ("AcOH"). Упаривание и растирание с эфиром давало 0,052 г твердого ве-

щества оранжевого цвета (выход 8,26%).

ЯМР (ДМСО- d_6): 8,03-7,99 (m, 1H), 7,61-7,51 (m, 6H), 7,46-7,42 (dd, 1H), 7,36-7,33 (d, 2H), 7,19-7,15 (t, 2H), 5,98 (s, 2H), 3,90 (s, 2H).

МС (ХИАД) небольшой M+1 = 449,0.

Пример D2. Синтез [4-(5-{3-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)фенил]фосфоновой кислоты.

Стадия (а): {4-[5-(3-Бромфенил)тетразол-2-илметил]бензил}фосфоновой кислоты диметиловый эфир

К раствору 5-(3-бромфенил)-2H-тетразола (0,5 г; 2,22 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли карбонат цезия (0,94 г; 2,89), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. К этому добавляли (4-бром-метилбензил)фосфоновой кислоты диметиловый эфир (0,85 г; 3,05 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, рассолом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали досуха.

Светло-желтое масло растворяли в хлороформе и упаривали на силикагель. Этот силикагель очищали на колонке силикагеля 3,5x15 см, элюируя смесью этилацетат/метанол (9:1). Упаривание соответствующих фракций с последующим высушиванием давало 0,85 г вязкого масла (выход 90,4%). Светло-желтое масло снова очищали на колонке силикагеля 5x15 см, элюируя этилацетатом. Высушивание давало 0,64 г бесцветного масла.

ЯМР ($CDCl_3$): 8,28-8,27 (m, 1H), 8,07-8,05 (dd, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 6H), 5,77 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H).

МС (ХИАД): пик M+1 отсутствует.

Стадия (b): [4-(5-{3-[3-(4-Фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)бензил]фосфоновой кислоты диметиловый эфир

Эту реакцию проводили, как описано в примере D1, стадия (с), используя {4-[5-(3-бромфенил)тетразол-2-илметил]бензил}фосфоновой кислоты диметиловый эфир (0,61 г; 1,33 ммоль) вместо натриевой соли 4-[5-(3-бромфенил)тетразол-2-илметил]бензолсульфоновой кислоты. Это давало 0,27 г желтого масла (выход 42,6%).

ЯМР ($CDCl_3$): 8,21 (s, 1H), 8,07-8,04 (dd, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,42-7,29 (m, 8H), 7,05-7,00 (t, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,65 (s, 3H).

МС (ХИАД): пик M+1 или M-1 отсутствует.

Стадия (с): [4-(5-{3-[3-(4-Фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)бензил]фосфоновая кислота

Раствор [4-(5-{3-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)бензил]фосфоновой кислоты диметилового эфира (0,25 г; 0,53 ммоль) в метилхлориде (15 мл) охлаждали до 0°C, затем обрабатывали триметилсилилйодидом (0,23 мл; 1,33 ммоль). Реакционную смесь удаляли из охлаждающей бани и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе без нагревания, и остаток обрабатывали хлороформом. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали хлороформом, растирали с горячим эфиром, собирали фильтрацией и сушили. Высокоэффективная жидкостная хроматография ("ВЭЖХ") показывает, что чистота этого твердого вещества составляет 65%.

Твердое вещество нагревали в смеси гексан/этилацетат (1:1), охлаждали до комнатной температуры, собирали фильтрацией и сушили. Неочищенное твердое вещество промывали небольшим количеством метанола, собирали, промывали метанолом и сушили. Это давало 0,0766 г твердого вещества желтого цвета.

ЯМР (ДМСО- d_6): 8,03-7,98 (m, 2H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,33-7,31 (d, 2H), 7,26-7,24 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,96-2,90 (d, 2H).

МС (ХИАД): M+1 = 463,1.

Пример D3. Синтез [4-(5-{3-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)фенокси]уксусной кислоты.

Стадия (а): {4-[5-(3-Бромфенил)тетразол-2-илметил]фенокси}уксусной кислоты трет-бутиловый эфир

Эту реакцию проводили, как описано в примере D2, стадия (а), используя 5-(3-бромфенил)-2H-тетразол (0,87 г; 2,89 ммоль) и 4-(бромметилфенокси)уксусной кислоты трет-бутиловый эфир (0,50 г; 2,22 ммоль) вместо (4-бромметилбензил)фосфоновой кислоты диметилового эфира. Это давало 0,85 г светлого масла (выход 84,6%).

ЯМР ($CDCl_3$): 8,28 (s, 1H), 8,07-8,05 (d, 1H), 7,58-7,55 (d, 1H), 7,38-7,31 (m, 3H), 6,90-6,88 (d, 2H), 5,72 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 1,48 (s, 9H).

МС (ХИАД): M+1 = 445,0.

Стадия (b): [4-(5-{3-[3-(4-Фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)фенокси]уксусной кислоты трет-бутиловый эфир

Эту реакцию проводили, как описано в примере D1, стадия (с), используя 1-фтор-4-проп-2-инилбензол (0,23 г; 1,7 ммоль) и {4-[5-(3-бромфенил)тетразол-2-илметил]фенокси}уксусной кислоты трет-

бутиловый эфир (0,30 г; 0,67 ммоль) вместо натриевой соли 4-[5-(3-бромфенил)тетразол-2-илметил]-бензолсульфоновой кислоты. Это давало 0,23 г продукта (выход 68,5%).

ЯМР (CDCl₃): 8.21 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 4H), 7.05-6.90 (t, 2H), 6.89-6.87 (d, 3H), 5.72 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.48 (s, 9H).

МС (ХИАД): M+1 (-трет-Бу) = 443,1.

Стадия (с): [4-(5-{3-[3-(4-Фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)фенокси]уксусная кислота

Раствор [4-(5-{3-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)фенокси]уксусной кислоты трет-бутилового эфира (0,19 г; 0,38 ммоль) в трифторуксусной кислоте ("TFA") (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 75 мин, затем упаривали досуха. Остаток растирали с эфиром, упаривали, растирали снова со смесью эфир/гексаны, упаривали, затем растирали со смесью гексаны/этилацетат (3:1). Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали смесью гексаны/этилацетат (3:1) и сушили с получением 0,1047 г твердого вещества оранжевого цвета (выход 59,11%).

ЯМР (DMSO-d₆): 12,99 (bs, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,37-7,36 (d, 2H), 7,19-7,17 (t, 2H), 6,92-6,90 (d, 2H), 5,89 (s, 2H), 4,64 (bs, 2H), 3,90 (s, 2H).

МС (ХИАД): M-1= 441,0.

Тпл=158,2-159,6°C.

Некоторые соединения из таблицы D примеров имеют следующие химические названия (пример №):

4-{5-[3-(3-фенилпроп-1-инил)фенил]тетразол-2-илметил}бензолсульфонамид (D4);

5-{3-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]фенил}-2-(4-метансульфонилбензил)-2H-тетразол (D5);

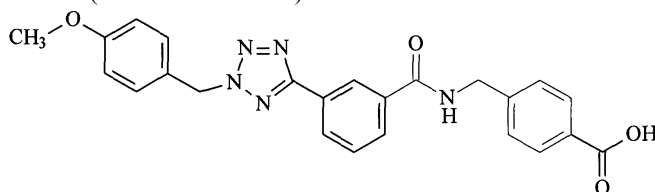
4-{5-[3-(3-фенилпроп-1-инил)фенил]тетразол-2-илметил}бензиламин (D6);

N-(4-{5-[3-(3-фенилпроп-1-инил)фенил]тетразол-2-илметил}бензил)бутирамид (D7) и

N-(4-{5-[3-(3-фенилпроп-1-инил)фенил]тетразол-2-илметил}бензил)ацетамид (D8).


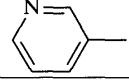
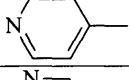
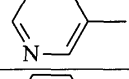
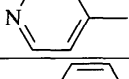
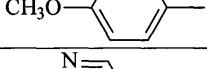
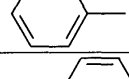
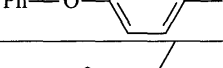
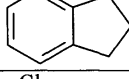
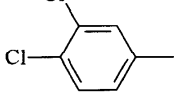
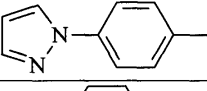
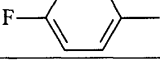
Соединение примера E1 получали адаптацией описанных выше способов.

Пример E1. 4-({3-[2-(4-Метоксибензил)-2H-тетразол-5-ил]бензоиламино}метил)бензойная кислота, трифторуксусной кислоты соль (Т.пл.=202-205°C).



Дополнительные соединения по данному изобретению получали адаптацией описанных выше способов, и они показаны ниже в табл. F примеров.



Пример №	R ²³	S	R ²¹	Характерист. данные
F1 ¹		CH	COOH	Т. пл. 222°C (разл.)
F2 ¹		CH	COOH	Т. пл. 253°C (разл.)
F3		N	S(O) ₂ CH ₃	Т. пл. 143-144°C
F4		N	S(O) ₂ CH ₃	Т. пл. 178-179°C
F5		N	-C≡N	Т. пл. 178-179°C
F6		N	S(O) ₂ CH ₃	Т. пл. 145-146°C
F7		N	S(O) ₂ CH ₃	Т. пл. 174-175°C
F8		N	S(O) ₂ CH ₃	Т. пл. 100-103°C
F9		N	S(O) ₂ CH ₃	Т. пл. 147-150°C
F10		N	S(O) ₂ CH ₃	Т. пл. 150-152°C
F11		N	S(O) ₂ CH ₃	Т. пл. 173-174°C
F12		N	COOH	Т. пл. 193-194°C

(1) соль трифторуксусной кислоты

Соединения из таблицы F примеров имеют следующие химические названия (пример №):

4-(5-{3-[(пиридин-4-илметил)карбамоил]фенил}тетразол-2-илметил)бензойная кислота; соединение с трифторуксусной кислотой (F1);

4-(5-{3-[(пиридин-3-илметил)карбамоил]фенил}тетразол-2-илметил)бензойная кислота; соединение с трифторуксусной кислотой (F2);

4-[2-(4-метансульфонилбензил)-2Н-тетразол-5-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты (пиридин-4-илметил)амид (F3);

4-[2-(4-метансульфонилбензил)-2Н-тетразол-5-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты (пиримидин-5-илметил)амид (F4);

4-[2-(4-цианобензил)-2Н-тетразол-5-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты (пиридин-4-илметил)-амид (F5);

4-[2-(4-метансульфонилбензил)-2Н-тетразол-5-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты 4-метоксибензиламид (F6);

4-[2-(4-метансульфонилбензил)-2Н-тетразол-5-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты (пиридин-3-илметил)-амид (F7);

4-[2-(4-метансульфонилбензил)-2Н-тетразол-5-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты 4-феноксibenзиламид (F8);

4-[2-(4-метансульфонилбензил)-2Н-тетразол-5-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты индан-1-иламид (F9);

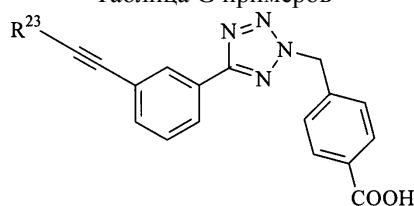
4-[2-(4-метансульфонилбензил)-2Н-тетразол-5-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты 3,4-дихлорбензиламид (F10);

4-[2-(4-метансульфонилбензил)-2Н-тетразол-5-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты 4-пирозол-1-илбензиламид (F11) и

4-{5-[2-(4-фторбензилкарбамоил)пиридин-4-ил]тетразол-2-илметил}бензойная кислота (F12).

Дополнительные соединения по данному изобретению получали адаптацией описанных выше способов, и они показаны ниже в табл. G примеров.

Таблица G примеров



Пример №	R ²³	Характеристические данные
G1	Ph	Т. пл. 226-228°C
G2	Ph-CH ₂ CH ₂ -	Т. пл. 198-199°C
G3	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	Т. пл. 192-193°C
G4		¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ млн ⁻¹ 4.8 (s, 2H), 5.8 (s, 2H), 6.9 (m, 4H), 7.4 (m, 4H), 8.0 (m, 3H), 8.1 (s, 1H)
G5		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D6) δ млн ⁻¹ 5.4 (s, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.5 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.6 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.7 (dt, J=1.5 Гц, 2H), 7.9 (s, 1H), 7.9 (d, J=8.3 Гц, 2H), 8.1 (m, 2H), 9.2 (s, 1H)
G6		¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ млн ⁻¹ 5.0 (s, 2H), 5.8 (s, 2H), 6.9 (d, J=7.1 Гц, 2H), 7.4 (m, 4H), 7.9 (dd, J=7.9 Гц, 6H), 8.0 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.1 (s, 1H)
G7		¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ млн ⁻¹ 5.1 (s, 2H), 5.7 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.2 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.4 (d, J=7.8 Гц, 2H), 7.6 (s, 2H), 7.9 (d, J=8.1 Гц, 2H), 8.0 (d, J=7.8 Гц, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.5 (s, 1H)
G8	Ph-C(CH ₃)H-	

Соединения из таблицы G примеров имеют следующие химические названия (пример №):

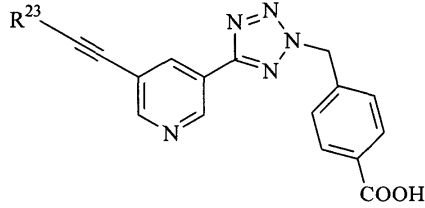
- 4-[5-(3-фенилэтинилфенил)тетразол-2-илметил]бензойная кислота (G1);
- 4-{5-[3-(4-фенил-бут-2-инил)фенил]тетразол-2-илметил}бензойная кислота (G2);
- 4-{5-[3-(4-метил-пент-1-инил)фенил]тетразол-2-илметил}бензойная кислота (G3);
- 4-(5-{3-[3-(4-фторфеноксипроп-1-инил)фенил]тетразол-2-илметил}бензойная кислота (G4);
- 4-{5-[3-(3-имидазол-1-ил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил}бензойная кислота (G5);
- 4-(5-{3-[3-(4-оксо-4Н-пиридин-1-ил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил}бензойная кислота (G6);
- 4-(5-{3-[3-(4-фенилимидазол-1-ил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил}бензойная кислота (G7)

и

- 4-{5-[3-(3-фенил-бут-1-инил)фенил]тетразол-2-илметил}бензойная кислота (G8).

Дополнительные соединения по данному изобретению получали адаптацией описанных выше способов, и они показаны ниже в табл. H примеров.

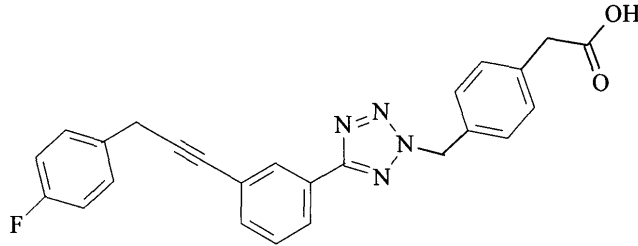
Таблица Н примеров



Пример №	R ²³	Характеристические данные
Н1	Ph-CH ₂ -	Т. пл. 211-213°C
Н2	4-фтор-бензил	
Н3		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D ₆) δ млн ⁻¹ 5.5 (s, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.5 (d, J=8.1 Гц, 3H), 7.9 (d, J=7.6 Гц, 3H), 8.5 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.2 (s, 2H)
Н4	4-метокси-бензил	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ млн ⁻¹ 3.8 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 5.8 (s, 2H), 6.9 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.3 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.4 (d, J=8.1 Гц, 2H), 8.1 (d, J=8.1 Гц, 2H), 8.4 (d, J=1.7 Гц, 1H), 8.7 (s, 1H), 9.2 (s, 1H)

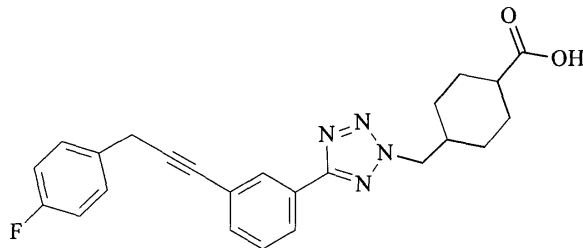
Соединения из табл. Н примеров имеют следующие химические названия (пример №):
 4-{5-[5-(3-фенилпроп-1-инил)пиридин-3-ил]тетразол-2-илметил}бензойная кислота (Н1);
 4-(5-{5-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]пиридин-3-ил}тетразол-2-илметил)бензойная кислота (Н2);
 4-{5-[5-(3-имидазол-1-ил-проп-1-инил)пиридин-3-ил]тетразол-2-илметил}бензойная кислота (Н3) и
 4-(5-{5-[3-(4-метоксифенил)проп-1-инил]пиридин-3-ил}тетразол-2-илметил)бензойная кислота (Н4).

Пример Н1. [4-(5-{3-[3-(4-Фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)фенил]уксусная кислота



Т.пл.=158-159°C.

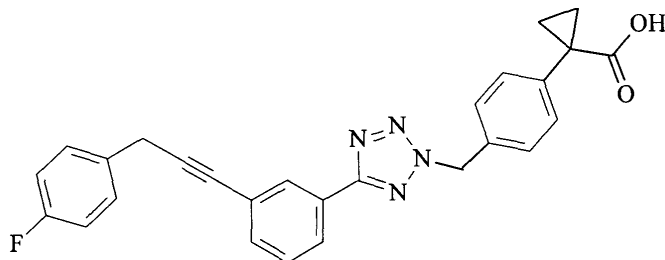
Пример Н2. 4-(5-{3-[3-(4-Фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)циклогексанкарбоновая кислота



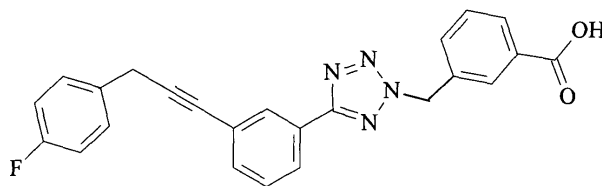
Т.пл.=172-173°C.

Следующие соединения из примеров К1-К3 представляют собой соединения формулы I, которые будут синтезированы согласно описанным выше процедурам.

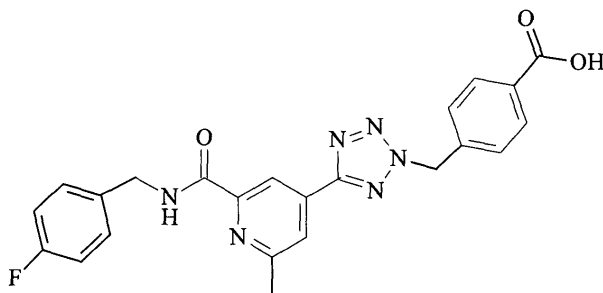
Пример К1. 1-[4-(5-{3-[3-(4-Фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)фенил]циклопропанкарбоновая кислота.



Пример К2. 3-(5-{3-[3-(4-Фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)бензойная кислота.



Пример К3. 4-{5-[2-(4-Фторбензилкарбамоил)-6-метилпиридин-4-ил]тетразол-2-илметил}бензойная кислота.



Соединения формулы I могут быть оценены в стандартных анализах на их способность ингибировать каталитическую активность ферментов MMP. Анализы, используемые для оценки биологической активности соединений по изобретению в отношении MMP, хорошо известны и обычно используются специалистами в изучении ингибиторов MMP и их применении для лечения клинических состояний. Например, соединения формулы I могут быть легко идентифицированы путем анализа тестируемого соединения на ингибирование MMP-13 в соответствии с биологическими методами 1 или 2 и дальнейшего исследования тестируемого соединения на аллостерическое ингибирование MMP-13 в соответствии с биологическими методами 3 или 4, как описано ниже.

Было показано, что соединения формулы I, как проиллюстрировано с помощью соединений примеров 1-37, являются сильнодействующими ингибиторами каталитического домена MMP-13. Эффективность, оцениваемая с помощью IC_{50} , в отношении каталитического домена MMP-13 (MMP-13 catalytic domain, MMP-13CD) для соединений по изобретению обычно лежит в интервале от примерно 0,039 мкМ до примерно 46 мкМ. Например, IC_{50} для соединения примера 4 составляла 0,039 мкМ, а IC_{50} для соединения примера 2 составляла 0,0589 мкМ.

Данные ингибирования каталитического домена MMP-13 для соединений примеров 1-37 представлены ниже в табл. 1 биологических данных в колонках, обозначенных как "MMP-13CD IC_{50} (мкМ)".

Таблица 1 биологических данных

Пример №	MMP-13CD IC_{50} (мкМ)	Пример №	MMP-13CD IC_{50} (мкМ)	Пример №	MMP-13CD IC_{50} (мкМ)
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37					

Данные ингибирования каталитического домена MMP-13 для соединений из табл. А примеров представлены ниже в табл. А1 биологических данных в колонках, обозначенных как "MMP-13CD IC_{50} (мкМ)".

Таблица А1 биологических данных

Пример №	ММР-13CD IC ₅₀ (мкМ)	Пример №	ММР-13CD IC ₅₀ (мкМ)	Пример №	ММР-13CD IC ₅₀ (мкМ)
A1	0,44	A2	>3	A3	1,4
A4	0,4	A5	1,8	A6	1,0
A7	0,018	A8	1,3	A9	0,0036
A10	д/о				

д/о означает данные отсутствуют

Данные ингибирования каталитического домена ММР-13 для соединений из табл. В примеров представлены ниже в табл. В1 биологических данных в колонках, обозначенных как "ММР-13CD IC₅₀ (мкМ)".

Таблица В1 биологических данных

Пример №	ММР-13CD IC ₅₀ (мкМ)	Пример №	ММР-13CD IC ₅₀ (мкМ)	Пример №	ММР-13CD IC ₅₀ (мкМ)
B1	49	B2	0,2	B3	0,014
B4	д/о	B5	д/о	B6	д/о

д/о означает данные отсутствуют

Данные ингибирования каталитического домена ММР-13 для соединений из табл. С примеров представлены ниже в табл. С1 биологических данных в колонках, обозначенных как "ММР-13CD IC₅₀ (мкМ)".

Таблица С1 биологических данных

Пример №	ММР-13CD IC ₅₀ (мкМ)	Пример №	ММР-13CD IC ₅₀ (мкМ)	Пример №	ММР-13CD IC ₅₀ (мкМ)
C1	3,4	C2	0,0011	C3	д/о
C4	0,0015				

д/о означает данные отсутствуют

Данные ингибирования каталитического домена ММР-13 для соединений из табл. D примеров представлены ниже в табл. D1 биологических данных в колонках, обозначенных как "ММР-13CD IC₅₀ (мкМ)".

Таблица D1 биологических данных

Пример №	ММР-13CD IC ₅₀ (мкМ)	Пример №	ММР-13CD IC ₅₀ (мкМ)	Пример №	ММР-13CD IC ₅₀ (мкМ)
D1	0,0045	D2	0,013	D3	0,007
D4	0,15	D5	0,15	D6	2,8
D7	1,3	D8	0,33		

Данные ингибирования каталитического домена ММР-13 для соединения примера E1 представлены ниже в табл. E1 биологических данных в колонке, помеченной как "ММР-13CD IC₅₀ (мкМ)".

Таблица E1 биологических данных

Пример №	ММР-13CD IC ₅₀ (мкМ)	Пример №	ММР-13CD IC ₅₀ (мкМ)	Пример №	ММР-13CD IC ₅₀ (мкМ)
E1	0,058				

Данные ингибирования каталитического домена ММР-13 для соединений из табл. F примеров представлены ниже в табл. F1 биологических данных в колонках, обозначенных как "ММР-13CD IC₅₀ (мкМ)".

Таблица F1 биологических данных

Пример №	MMP-13CD IC ₅₀ (мкМ)	Пример №	MMP-13CD IC ₅₀ (мкМ)	Пример №	MMP-13CD IC ₅₀ (мкМ)
F1	0,099	F2	0,28	F3	0,022
F4	0,21	F5	0,024	F6	0,024
F7	0,11	F8	0,19	F9	16
F10	0,047	F11	11	F12	0,0017

Данные ингибирования каталитического домена MMP-13 для соединений из табл. G примеров представлены ниже в табл. G1 биологических данных в колонках, обозначенных как "MMP-13CD IC₅₀ (мкМ)".

Таблица G1 биологических данных

Пример №	MMP-13CD IC ₅₀ (мкМ)	Пример №	MMP-13CD IC ₅₀ (мкМ)	Пример №	MMP-13CD IC ₅₀ (мкМ)
G1	0,69	G2	0,28	G3	д/о
G4	0,086	G5	0,0068	G6	0,0064
G7	0,029	G8	1,8		

д/о означает данные отсутствуют

Данные ингибирования каталитического домена MMP-13 для соединений из табл. H примеров представлены ниже в табл. H1 биологических данных в колонках, обозначенных как "MMP-13CD IC₅₀ (мкМ)".

Таблица H1 биологических данных

Пример №	MMP-13CD IC ₅₀ (мкМ)	Пример №	MMP-13CD IC ₅₀ (мкМ)	Пример №	MMP-13CD IC ₅₀ (мкМ)
H1	0,010 ¹	H2	0,0083	H3	0,16
H4	0,0027				

1) среднее двух данных

IC₅₀ в отношении MMP-13CD для соединения примера H1 составила 0,0026 мкМ. IC₅₀ в отношении MMP-13CD для соединения примера H2 составила 0,0012 мкМ.

Соединения по изобретению могут быть дополнительно исследованы с полноразмерной MMP-2 (full-length MMP-2, MMP-2FL), полноразмерной MMP-7, полноразмерной MMP-9 и каталитическим доменом MMP-14 для определения селективности данных ингибиторов в отношении MMP-13 по сравнению с другими ферментами MMP. Ожидается, что селективность соединений по изобретению в отношении каталитического домена MMP-13 по сравнению с другим ферментом MMP (полноразмерным ферментом или каталитическим доменом), которая определяется путем деления величины IC₅₀ для ингибитора в отношении сравниваемого фермента MMP на величину IC₅₀ для ингибитора в отношении каталитического домена MMP-13, изменяется в интервале от 5 до 50000 раз.

Некоторые соединения формулы I были проанализированы с полноразмерной MMP-1, каталитическим доменом MMP-3, полноразмерной MMP-7, полноразмерной MMP-8, полноразмерной MMP-9, каталитическим доменом MMP-12, каталитическим доменом MMP-14 и каталитическим доменом MMP-17. Величины IC₅₀ для соединений примеров №№ ("Пр. №") C2, C4, F12 и H4 показаны ниже в табл. 1 биологических данных в колонках, обозначенных как "MMP-3CD IC₅₀ (мкМ)", "MMP-12CD IC₅₀ (мкМ)", "MMP-14CD IC₅₀ (мкМ)" и/или "MMP-17CD IC₅₀ (мкМ)".

Таблица 1 биологических данных

Пр. №	MMP-1FL	MMP-3CD	MMP-7	MMP-8FL	MMP-9FL	MMP-12CD	MMP-14CD	MMP-17CD
	IC ₅₀ (мкМ)	IC ₅₀ (мкМ)	IC ₅₀ (мкМ)	IC ₅₀ (мкМ)	IC ₅₀ (мкМ)	IC ₅₀ (мкМ)	IC ₅₀ (мкМ)	IC ₅₀ (мкМ)
C2	>30	100	7,9	>100	>30	д/о ¹	27	>100
C4	д/о	4,7	д/о	>100	>100	18	>30	30
F12	>100	100	>100	>100	>100	д/о	>100	д/о
H4	>100	4,3	>30	>100	>30	д/о	>30	>100

Для определения ингибиторных профилей, соединения формулы I оценивали в стандартных анализах на их способность ингибировать каталитическую активность различных ферментов MMP. Анализы, используемые для оценки биологической активности соединений по изобретению в отношении MMP, хорошо известны и обычно используются специалистами для изучения ингибиторов MMP и их применения для лечения клинических состояний.

В таких анализах измеряют количество тестируемого соединения, которое уменьшает гидролиз тиопептолидного субстрата, катализируемый ферментом матриксной металлопротеиназой. Такие анализы подробно описаны в статье Ye с соавт. в *Biochemistry*, 1992; 31(45): 11231-11235, включенной в данное описание посредством ссылки. Один такой анализ описан ниже в биологическом методе 1.

В некоторых конкретных методах, описанных ниже, предпочтительнее использовать каталитический домен фермента MMP-13, т.е. каталитический домен матриксной металлопротеиназы-13 ("MMP-13CD"), а не соответствующий полноразмерный фермент MMP-13. Ранее Ye Qi-Zhuang, Hupe D. и Johnson L. показали (*Current Medicinal Chemistry*, 1996; 3: 407-418), что на основе ингибиторной активности в отношении каталитического домена MMP можно предсказать ингибиторную активность в отношении соответствующего полноразмерного фермента MMP.

Биологический метод 1

Тиопептолидные субстраты демонстрируют фактически отсутствие какого-либо расщепления или гидролиза при нейтральных значениях pH или значениях pH ниже нейтральных в отсутствие фермента матриксной металлопротеиназы. Типичным тиопептолидным субстратом, обычно используемым для анализов, является Ac-Pro-Leu-Gly-тиоэфир-Leu-Leu-Gly-OEt. 100 мкл смеси для анализа будут содержать буфер: 50 mM N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновая кислота ("HEPES", pH 7,0), 10 mM CaCl₂, 100 мкМ тиопептолидный субстрат и 1 mM 5,5-дитио-бис-(2-нитробензойная кислота) (DTNB). Для получения величин K_m и K_{cat} концентрация тиопептолидного субстрата может варьировать, например от 10 до 800 мкМ. Изменение в поглощении при 405 нМ регистрируют на микропланшет-ридере Thermo Max (molecular Devices, Menlo Park, CA) при комнатной температуре (22°C). Расчет степени гидролиза тиопептолидного субстрата основан на формуле E₄₁₂=13600 M⁻¹cm⁻¹ для DTNB-производного продукта 3-карбокситио-4-нитротифеноксида. Анализы проводят в присутствии и в отсутствие соединений ингибиторов матриксных протеиназ, и для определения ингибиторной активности тестируемого соединения производят сравнение степеней гидролиза.

Тестируемые соединения оценивали в различных концентрациях для того, чтобы определить их относительные величины IC₅₀, т.е. микромолярную концентрацию соединения, необходимую для того, чтобы вызвать 50% ингибирование каталитической активности соответствующего фермента.

Следует принять во внимание, что буфер для анализа, используемый для MMP-3CD, представлял собой 50 mM N-морфолинэтансульфонат ("MES") с pH 6,0, а не HEPES буфер с pH 7,0, как описано выше.

Кроме того, описанный выше тест для ингибирования MMP-13 может быть адаптирован и использован для определения способности соединений формулы I ингибировать матриксные металлопротеиназы MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-12 и MMP-14.

Биологический метод 2

Некоторые типичные соединения формулы I были оценены на их способность ингибировать MMP-13. Ингибиторная активность соединений в отношении других MMP может быть определена с использованием, например, MMP-1FL, что означает интерстициальную полноразмерную коллагеназу; MMP-2FL, что означает полноразмерную желатиназу А; MMP-3CD, что означает каталитический домен стромелизина; MMP-7FL, что означает полноразмерный матрилизин; MMP-9FL, что означает полноразмерную желатиназу В; MMP-13CD, что означает каталитический домен коллагеназы 3; и MMP-14CD, что означает каталитический домен MMP-14. Тестируемые соединения могут быть оценены в различных концентрациях для того, чтобы определить их относительные величины IC₅₀, т.е. микромолярную концентрацию соединения, необходимую для того, чтобы вызвать 50% ингибирование гидролитической активности соответствующего фермента.

По результатам указанных выше анализов с другими MMP будет установлено, что соединения формулы I являются эффективными ингибиторами ферментов MMP и особенно полезны вследствие их селективного ингибирования MMP-13. Благодаря их эффективной и селективной ингибиторной активности, эти соединения особенно полезны для лечения заболеваний, опосредованных ферментами MMP.

Аллостерические ингибиторы MMP-13, представляющие собой соединения формулы I, легко могут быть идентифицированы путем анализа тестируемого соединения на предмет ингибирования MMP-13 в соответствии со способами, описанными ниже в биологических методах 3 и 4.

Биологический метод 3

Анализ основан на субстрате флуорогенном пептиде-1 для идентификации соединений формулы I в качестве аллостерических ингибиторов MMP-13. Конечные условия анализа:

50 mM HEPES-буфер (pH 7,0)

10 mM CaCl₂

10 мкМ субстрат флуорогенный пептид-1 ("FP1")

0 или 15 mM ацетогидроксамовая кислота (AcNHOH) = 1 K_d

2% ДМСО (в присутствии или в отсутствие ингибитора - тестируемого соединения)

0,5 nM фермент MMP-13CD.

Концентрированные растворы:

1) 10x буфер для анализа: 500 mM HEPES-буфер (pH 7,0) плюс 100 mM CaCl₂.

2) 10 mM субстрат FP1: (Mca)-Pro-Leu-Gly-Leu-(Dnp)-Dpa-Ala-Arg-NH₂ (Bachem, M-1895; "A novel coumarin-labeled peptide for sensitive continuous assays of the matrix metalloproteinases", Knight C.G., Wilenbrock F., and Murphy, G., FEBS Lett., 1992; 296: 263-266). Готовят 10 mM концентрированный раствор, растворяя 5 мг FP1 в 0,457 мл ДМСО.

3) 3M AcNHOH: готовят, добавляя 4 мл H₂O и 1 мл 10x буфера для анализа к 2,25 г AcNHOH (Aldrich 15903-4); подводят pH до 7,0 с помощью NaOH; разбавляют до объема 10 мл с помощью H₂O. Конечный раствор будет содержать 3M AcNHOH, 50 mM HEPES-буфер (pH 7,0) и 10 mM CaCl₂.

4) буфер для разбавления AcNHOH: 50 mM HEPES-буфер (pH 7,0) плюс 10 mM CaCl₂.

5) фермент MMP-13CD: исходная концентрация равна 250 nM.

6) буфер для разбавления фермента: 50 mM HEPES-буфер (pH 7,0), 10 mM CaCl₂ и 0,005% детергента BRIJ 35 (Calbiochem 203728; Protein Grade, 10%).

Процедура (для одного 96-луночного микропланшета):

А. Готовят смесь для анализа:

1100 мкл 10x буфера для анализа

11 мкл 10мМ FP1

55 мкл 3M AcNHOH или 55 мкл буфера AcNHOH для разбавления 8500 мкл H₂O Б. Разбавляют MMP-13CD до 5 nM рабочего раствора:

22 мкл MMP-13CD (250 nM)

1078 мкл буфера для разбавления фермента

В. Кинетический анализ:

1. Разлить по 2 мкл тестируемого образца ингибитора (в 100% ДМСО) в лунку.

2. Добавить по 88 мкл смеси для анализа и хорошо перемешать, избегая образования пузырей.

3. Инициировать реакции добавлением 10 мкл 5 nM MMP-13CD; хорошо перемешать, избегая образования пузырей.

4. Немедленно измерить кинетику реакций при комнатной температуре. Флуориметр: F_{max} Fluorescence Microplate Reader & SOFTMAX PRO Version 1.1

software (Molecular Devices Corporation; Sunnyvale, CA 94089). Протокол:

возбуждение: 320 нМ испускание: 405 нМ

время регистрации: 15 мин интервал: 29 с

RFU min: -10 RFU max: 200

V_{max} точки: 32/32

Г. Сравнивают % контрольной активности и/или IC₅₀ с ингибирующим тестируемым соединением ± AcNHOH.

Для скрининга ингибиторов каталитического домена (CD) MMP-13 используют гидролиз субстрата - флуорогенного пептида-1 [(Mca)Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂; Bachem, номер по каталогу M-1895], где "Mca" представляет собой (7-метоксикумарин-4-ил)ацетил, и "Dpa" представляет собой (3-[2,4-динитрофенил]-L-2,3-диаминопропионил). (Dpa может также иметь аббревиатуру "Dnp"). Реакционные смеси (100 мкл) содержат 0,05M HEPES-буфер (pH 7), 0,01M хлорид кальция, 0,005% полиоксиэтилен(23) лауриловый эфир ("Brij 35"), 0 или 15 mM ацетогидроксамовую кислоту, 10 мкМ FP1 и 0,1 mM - 0,5 nM ингибитор в ДМСО (конечная концентрация 2%).

После добавления рекомбинантной MMP-13CD человека (конечная концентрация 0,5 nM) для инициации реакции, определяют начальную скорость гидролиза FP1 путем непрерывной регистрации увеличения флуоресценции при 405 нМ (при возбуждении при 320 нМ) в течение периода вплоть до 30 мин на микропланшет-ридере при комнатной температуре. В качестве альтернативы, для определения скоро-

сти реакции может быть также использована конечная точка считывания, при условии, что начальную флуоресценцию раствора, зарегистрированную перед добавлением фермента, вычитают из конечной флуоресценции реакционной смеси. Ингибитор анализируют при различных значениях концентрации, таких как, например, 100, 10, 1 мкМ, 100, 10 и 1 нМ. Затем для определения величин IC_{50} концентрацию ингибитора наносят на ось X в зависимости от процента контрольной активности, наблюдаемой в экспериментах по ингибированию в сравнении с экспериментами без ингибирования (т.е. (скорость с ингибитором), деленная на (скорость без ингибитора), $\times 100$) на оси Y. Эти измерения производят для экспериментов, проведенных в присутствии, и экспериментов, проведенных в отсутствие ацетогидроксамовой кислоты. Используя нелинейную регрессию наименьших квадратов, производят подгонку данных к уравнению: процент контрольной активности = $100/[1+([I]/IC_{50})^{наклон}]$, где [I] представляет собой концентрацию ингибитора, IC_{50} представляет собой концентрацию ингибитора, при которой скорость реакции уменьшается на 50% относительно контроля, и наклон представляет собой наклон кривой IC_{50} в точке изгиба кривой.

Результаты могут быть выражены как отношение IC_{50} (+/-) отношение, что означает отношение IC_{50} ингибитора с MMP-13 и ингибитора каталитического цинка MMP-13, деленное на IC_{50} ингибитора с MMP-13 без ингибитора каталитического цинка MMP-13. Ожидается, что соединения формулы I, которые являются аллостерическими ингибиторами MMP-13, будут иметь отношение IC_{50} (+/-) отношение меньше 1, и ожидается, что они будут обладать синергическим действием с ингибитором каталитического цинка MMP-13, таким как, например АсННОН. Соединения формулы I, которые не являются аллостерическими ингибиторами MMP-13, будут неактивными в анализе или будут иметь отношение IC_{50} (+/-) больше 1, если не оговорено особо. Результаты могут быть подтверждены кинетическими экспериментами, хорошо известными специалистам в области биохимии.

Биологический метод 4

Анализ для идентификации аллостерических ингибиторов каталитического домена матриксной металлопротеиназы-13 ("MMP-13CD"), основанный на использовании флуорогенного пептида-1.

Аналогично биологическому методу 3 проводят анализ, заменяя ацетогидроксамовую кислоту на 1,10-фенантролин для идентификации соединений формулы I.

Для установления, могут ли настоящие соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль быть полезными для предупреждения, лечения и ингибирования хрящевого повреждения и таким образом для лечения, например остеоартрита, могут быть использованы животные модели. Примеры таких животных моделей описаны ниже в биологических методах 5 и 6.

Биологический метод 5

Индукцированный мононатрий йодацетатом остеоартрит в крысиной модели хрящевого повреждения ("MIA Rat")

Одним из конечных результатов индукцирования остеоартрита в этой модели, как определяется с помощью гистологического анализа, является развитие остеоартритного состояния в пораженном суставе, что характеризуется потерей окрашивания толуидином голубым и образованием остеофитов. Ассоциированной с гистологическими изменениями является зависимость от концентрации деградация соединительного хряща, что подтверждается влиянием на распределение массы в задних конечностях, имеющих пораженный сустав, наличием в суставе повышенных количеств протеогликана или гидроксипролина по результатам биохимического анализа или гистопатологического анализа остеоартритных поражений.

Как правило, в модели MIA Rat в 0 сутки у самцов крыс Wistar (150 г) с помощью тестера нетрудоспособности, модели 2KG (Linton Instrumentation, Norfolk, United Kingdom), определяют разницу в массе задних лап: между правой с пораженным артритом суставом и левой со здоровым суставом. Тестер нетрудоспособности имеет наверху камеру со скошенной наружу передней стенкой, которая служит опорой для передних конечностей крысы, и две чувствительные к массе подушечки, одна для каждой задней лапы, что облегчает данное определение. Затем крыс анестезируют изофлуорином, и в коленный сустав правой задней лапы через инфрапателлярную связку инъецируют 1,0 мг монойодацетата ("MIA"). Инъекция MIA в сустав приводит к ингибированию гликолиза и возможной гибели окружающих хондроцитов. Крысам затем вводят либо соединение по изобретению, либо растворитель (в данном случае воду) ежедневно в течение 14 суток или 28 суток. Соединение по изобретению обычно вводят в дозе 30 мг на килограмм массы крысы в сутки (30 мг/кг/сутки), однако соединение по изобретению можно вводить в других дозах, таких как, например 10 мг/кг/сутки, 60 мг/кг/сутки, 90 мг/кг/сутки или 100 мг/кг/сутки, в соответствии с требованиями к исследуемому соединению. Обычному специалисту в области фармакологии это хорошо известно для определения подходящей дозы соединения по изобретению в данной модели. Введение соединения по изобретению в этой модели может осуществляться пероральным путем или внутривенным путем с помощью осмотического насоса. Через 7 и 14 суток в течение двухнедельного исследования, или через 7, 14 и 28 суток в течение четырехнедельного исследования опять определяют распределение массы задних лап. Как правило, животные, которым вводили только растворитель, дают большие значения массы для их непораженной левой задней лапы, чем для их правой задней лапы, в то время как животные, которым вводили соединение по изобретению, демонстрируют более нормальное

(т.е. более похожее на здоровое животное) распределение массы между их задними лапами. Это изменение в распределении массы было пропорционально степени повреждения суставного хряща. Процент ингибирования изменения в функции сустава задней лапы рассчитывают как процент изменения в распределении массы задних лап для подвергнутых обработке животных по сравнению с контрольными животными. Например, для двухнедельных исследований процент ингибирования изменения в распределении массы задних лап

$$= \left\{ 1 - \left[\frac{(\Delta W_G)}{(\Delta W_C)} \right] \right\} \times 100,$$

где ΔW_C представляет собой распределение массы задних лап между здоровой левой конечностью и пораженной артритом конечностью контрольного животного, которому вводили только растворитель, как измерено на 14 сутки; и

ΔW_G представляет собой распределение массы задних лап между здоровой левой конечностью и пораженной артритом конечностью животного, которому вводили соединение по изобретению, как измерено на 14 сутки.

Для измерения конечных биохимических или гистопатологических результатов в модели MIA Rat некоторые животные в описанном выше исследовании могут быть умерщвлены, и количество свободного протеогликана как в пораженном артритом правом коленном суставе, так и в контралатеральном левом коленном суставе может быть определено с помощью биохимического анализа. Количество свободного протеогликана в контралатеральном левом коленном суставе служит в качестве исходного уровня для количества свободного протеогликана в здоровом суставе. Количество протеогликана в пораженном остеоартритом правом коленном суставе у животных, которым вводили соединение по изобретению, и количество протеогликана в пораженном остеоартритом правом коленном суставе у животных, которым вводили только растворитель, независимо сравнивают с количеством протеогликана в контралатеральном левом коленном суставе. Количественные потери протеогликана в пораженных остеоартритом правых коленных суставах выражают как процент потери протеогликана по сравнению с контрольным контралатеральным левым коленным суставом. Процент ингибирования потери протеогликана может быть рассчитан как: $\{[(\text{потеря протеогликана из сустава (\%)} \text{ с растворителем}) - (\text{потеря протеогликана из сустава с соединением по изобретению})]/(\text{потеря протеогликана из сустава (\%)} \text{ с растворителем})\} \times 100$.

Данные, которые ожидаются из анализа потери протеогликана в MIA Rat-модели, установят, что соединение по изобретению является эффективным для ингибирования хрящевого повреждения и воспаления и/или смягчения боли у млекопитающих пациентов, включая человека.

Результаты этих исследований с пероральным введением доз могут быть представлены в табличном формате в колонках, обозначенных "IJFL (%+/-SEM)", где IJFL означает ингибирование ограничения функции сустава (inhibition of joint function limitation), "SDCES", где SDCES означает значительное уменьшение тяжести хрящевой эрозии (significant decrease in cartilage erosion severity), и "SIJWHLE", где SIJWHLE означает значительное увеличение суставов без эрозии задней конечности (significant increase in joints without hind limb erosion).

Доля субъектов без эрозий в задней конечности может быть проанализирована с помощью теста Exact Sequential Cochouran-Armitage Trend (SAS® Institute, 1999). Тест Cochouran-Armitage Trend применяют, когда хотят определить увеличение или уменьшение доли отвечающих положительно или "Да" организмов с увеличением уровней обработки. Для данного конкретного исследования ожидается, что число животных без эрозии суставов увеличивается с увеличением дозы.

Для определения различий в тяжести общей эрозии может быть использован ridit-анализ. Этот параметр одновременно учитывает как степень эрозии (0 - нет эрозии, I - эрозия, распространяющаяся в поверхностные или средние слои, или II - эрозия глубоких слоев), так и площадь (маленькая, средняя и большая, количественно определяемая путем деления площади наибольшей эрозии в каждом счете на трети). Данный вид анализа показывает, что каждая единица тяжести отличается, но не предполагает математической связи между единицами.

Другая животная модель для измерения эффектов соединения по изобретению на хрящевое повреждение и воспаление и/или боль описана ниже в биологическом методе 6.

Биологический метод 6

Индукция экспериментального остеоартрита у кролика ("ЕОА у кролика").

Здоровых кроликов анестезируют и делают переднемедиальные разрезы правых колен. Передние крестообразные связки визуализируют и рассекают. Закрывают раны, и животных размещают в индивидуальных клетках, тренируют и кормят вволю. Кроликам дают либо растворитель (воду), либо соединение по изобретению три раза в сутки по 30 или 10 мг/кг/доза. Соединение по изобретению может быть введено в других дозах, таких как, например, 3 раза по 20 мг/кг/сутки или 3 раза по 60 мг/кг/сутки в соответствии с требованиями, предъявляемыми к изучаемому соединению по изобретению. Кроликов подвергают эвтаназии через 8 недель после операции, и из каждого животного извлекают проксимальный конец большеберцовой кости и дистальный конец бедренной кости.

Макроскопическая оценка

Хрящевые изменения на бедренных мышцелках и верхних суставных поверхностях большеберцовых костей по отдельности оценивают под препаровальной лупой (Stereozoom, Bausch & Lomb, Rochester, NY). Глубину эрозии оценивают по шкале от 0 до 4 следующим образом: степень 0 - нормальная поверхность; степень 1 - минимальная фибриллярность или слегка желтоватое обесцвечивание поверхности; степень 2 - эрозия, распространяющаяся только в поверхностные или средние слои, степень 3 - эрозия, распространяющаяся в глубокие слои; степень 4 - эрозия, распространяющаяся в субхондральную кость. Измеряют изменения площади поверхности и выражают в мм². Типичные образцы также могут быть использованы для гистологической оценки (см. ниже).

Гистологическая оценка

Гистологическую оценку проводят на сагиттальных срезах хряща из зон поражения бедренного мышцелка и верхней суставной поверхности большеберцовой кости. Готовят серийные срезы (5 мкм) и окрашивают сафранином-О. Два независимых наблюдателя оценивают тяжесть ОА-поражений по шкале от 0 до 14, используя гистологическую-гистохимическую шкалу Манкина с соавт. (Mankin et al). По этой шкале тяжесть ОА-поражений оценивают на основании потери окрашивания сафранином-О (шкала 0-4), клеточных изменений (шкала 0-3), уровня инвазии кровеносными сосудами (шкала 0-1) и структурных изменений (шкала 0-6). По этой последней шкале 0 означает нормальную хрящевую структуру, а 6 означает эрозию хряща в субхондральной кости. Система баллов базируется на наиболее глубоких гистологических изменениях во множественных срезах.

Типичные образцы синовиальной оболочки из медиальных и латеральных отделов коленного сустава иссекают из нижележащих тканей. Образцы фиксируют, заливают и делают срезы (5 мкм), как описано выше, и окрашивают гематоксилинэозином. Для каждого отдела анализируют два образца синовиальной оболочки для определения количества баллов, и наибольший балл для каждого отдела запоминают. Рассчитывают средний балл и его рассматривают в качестве единицы для всего коленного сустава. Два независимых наблюдателя оценивают тяжесть синовита по шкале от 1 до 10, добавляя баллы от 3 гистологических критериев: гиперплазия синовиальных выстилающих клеток (шкала 0-2); ворсинчатая гиперплазия (шкала 0-3) и степень клеточной инфильтрации мононуклеарными и полиморфно-ядерными клетками (шкала 0-5): 0 означает нормальную структуру.

Статистический анализ

Рассчитывают средние величины и SEM и проводят статистический анализ с использованием U-критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney).

Следует ожидать, что результаты этих исследований покажут, что соединение по изобретению будет уменьшать размер поражения на верхних суставных поверхностях большеберцовой кости и, возможно, повреждения в большеберцовой кости или на бедренных мышцелках. В заключение, следует ожидать, что эти результаты покажут, что соединение по изобретению будет обладать значительными ингибиторными эффектами в отношении хрящевого повреждения.

Следует ожидать, что вышеприведенные исследования установят, что соединение по изобретению является эффективным для ингибирования хрящевого повреждения и воспаления и/или облегчения боли и поэтому полезным для лечения остеоартрита или ревматоидного артрита у людей и других расстройств у млекопитающих. Такое лечение обеспечивает явное преимущество по сравнению с существующими способами лечения, которые только модифицируют боль или воспаление и/или другие вторичные симптомы. Следует ожидать, что эффективность соединения по изобретению в этой модели покажет, что соединение по изобретению обладает полезными с клинической точки зрения эффектами в предупреждении и/или лечении хрящевого повреждения, боли и/или воспаления.

Введение согласно способу по изобретению соединения по изобретению млекопитающему для лечения перечисленных выше заболеваний предпочтительно, однако не обязательно, завершается введением данного соединения или его соли в фармацевтической лекарственной форме.

Соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль могут быть получены и введены в соответствии со способом по изобретению в разнообразных пероральных и парентеральных фармацевтических лекарственных формах. Так, соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль могут быть введены посредством инъекции, т.е. внутривенно, внутримышечно, внутрикожно, подкожно, интрадуоденально или внутрибрюшинно. Соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль могут быть также введены посредством ингаляции, например интраназально. Кроме того, соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль могут быть введены трансдермально. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что следующие лекарственные формы могут содержать в качестве активного компонента соединения по изобретению. Соединение по изобретению обычно представлено в концентрации от примерно 5 до примерно 95% от массы препарата.

Для получения фармацевтических композиций из соединений формулы I или их фармацевтически приемлемой соли (то есть активного соединения) фармацевтически приемлемые носители могут быть либо твердыми, либо жидкими. Предпочтительны препараты в твердой форме. Препараты в твердой форме включают в себя порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки, суппозитории и дисперсные гра-

нулы. Твердый носитель может представлять собой одно или более чем одно вещество, которое также может действовать как разбавитель, корригент, солюбилизатор, смазывающее вещество, суспендирующий агент, связующее, консервант, разрыхлитель для таблеток или инкапсулирующий материал.

В порошках носитель представляет собой тонко измельченное твердое вещество, которое находится в смеси с тонко измельченным активным компонентом. Порошки, подходящие для внутривенного введения или введения посредством инъекции, могут быть лиофилизированы.

В таблетках активный компонент смешивают с носителем, обладающим необходимыми связующими свойствами, в подходящих пропорциях и прессуют в таблетки с желаемой формой и размером.

Порошки и таблетки предпочтительно содержат в итоге от 5 до примерно 70% активного соединения. Подходящими носителями являются карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактоза, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, низкоплавкий воск, масло какао и т.п. Подразумевается, что термин "препарат" включает в себя препарат активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, обеспечивающим образование капсулы, в которой активный компонент с или без других носителей окружен носителем, таким образом находясь в связи с ним. Аналогично включены облатки и лепешки. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, облатки и лепешки могут быть использованы в качестве твердых лекарственных форм, подходящих для перорального введения.

Для приготовления суппозиториев низкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, сначала расплавляют, и активный компонент диспергируют в нем до гомогенного состояния, например, путем перемешивания. Расплавленную гомогенную смесь затем вливают в формы подходящего размера, оставляют охлаждаться и при этом затвердевать.

Препараты в жидкой форме включают в себя растворы, суспензии и эмульсии, например водные или водно-пропиленгликолиевые растворы. Жидкие препараты для парентеральной инъекции могут быть приготовлены растворением в водном растворе полиэтиленгликоля.

Водные растворы, подходящие для перорального применения, могут быть получены путем растворения активного компонента в воде и добавления подходящих красителей, корригентов, стабилизаторов и загустителей, по желанию.

Водные суспензии, подходящие для перорального применения, могут быть приготовлены путем диспергирования тонко измельченного активного компонента в воде с вязким материалом, таким как природные или синтетические смолы, камеди, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза и другие хорошо известные суспендирующие агенты.

Кроме того, включены препараты в твердой форме, предназначенные для превращения непосредственно перед применением в жидкие препараты для перорального введения. Такие жидкие формы включают в себя растворы, суспензии и эмульсии. Эти препараты могут содержать, кроме активного компонента, красители, корригенты, стабилизаторы, буферы, искусственные и природные подсластители, разрыхлители, загустители, солюбилизующие агенты и тому подобное.

Фармацевтический препарат предпочтительно находится в дозированной лекарственной форме. В такой форме препарат разделен на стандартные дозы, содержащие соответствующее количество активного компонента. Дозированная лекарственная форма может представлять собой фасованный препарат, при этом упаковка содержит отдельные количества препарата, как например упакованные таблетки, капсулы и порошки в пузырьках или ампулах. Кроме того, дозированная лекарственная форма может представлять сама по себе капсулу, таблетку, облатку или лепешку, либо она может представлять собой соответствующее количество любой из этих упакованных форм.

Количество активного компонента в стандартном дозированном препарате может изменяться или подбираться в интервале от 0,01 до 1000 мг, предпочтительно от 1 до 500 мг в соответствии с конкретным введением и эффективностью активных компонентов. При желании композиция может содержать также другие совместимые терапевтические агенты.

При терапевтическом применении в качестве агентов для лечения вышеперечисленных заболеваний, соединения формулы I или их фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе, которая эффективна для лечения по меньшей мере одного симптома заболевания или расстройства, подлежащего лечению. Эффективной будет первоначальная дозировка от примерно 1 до примерно 100 мг/кг в сутки. Предпочтительно суточная доза активного компонента находится в интервале от примерно 25 до примерно 75 мг/кг. Однако дозировки могут варьировать в зависимости от потребностей пациента, тяжести состояния, подлежащего лечению, и конкретного соединения по изобретению, используемого в комбинации по изобретению. Определение подходящей дозировки для конкретной ситуации находится в пределах квалификации специалиста в данной области техники, как описано выше. Типичные дозировки будут составлять от примерно 0,1 до примерно 500 мг/кг и в идеальном случае от примерно 25 до примерно 250 мг/кг, так что это будет количество, эффективное для лечения конкретного заболевания или расстройства, подлежащего лечению.

Предпочтительная композиция для собак включает в себя жидкую пероральную лекарственную форму для приема внутрь, выбранную из группы, состоящей из раствора, суспензии, эмульсии, обратной эмульсии, эликсира, экстракта, настойки и концентрата, возможно добавляемую в питьевую воду для

собаки, подвергаемой лечению. Любая из этих жидких лекарственных форм при изготовлении в форме препарата в соответствии со способами, хорошо известными в данной области техники, может либо непосредственно вводиться собаке, подвергаемой лечению, либо добавляться в питьевую воду для собаки, подвергаемой лечению. С другой стороны, концентрированную жидкую форму приготавливают в форме препарата таким образом, чтобы сначала добавлять к определенному количеству воды, откуда аликвотное количество может быть извлечено для непосредственного введения собаке или добавления в питьевую воду для этой собаки.

Предпочтительная композиция обеспечивает замедленное, непрерывное и/или контролируемое высвобождение соединения по изобретению. Такие предпочтительные композиции включают в себя все такие лекарственные формы, которые вызывают не менее чем 40% ингибирование хрящевого разрушения и обеспечивают концентрацию активного компонента в плазме, по меньшей мере в 3 раза превышающую ED₄₀ активного компонента, в течение по меньшей мере 2 ч; предпочтительно в течение по меньшей мере 4 ч; предпочтительно в течение по меньшей мере 8 ч; более предпочтительно в течение по меньшей мере 12 ч; еще более предпочтительно в течение по меньшей мере 16 ч; еще более предпочтительно в течение по меньшей мере 20 ч; и наиболее предпочтительно в течение по меньшей мере 24 ч. Предпочтительно в вышеописанные лекарственные формы включены такие, которые вызывают не менее чем 40% ингибирование хрящевого разрушения и обеспечивают концентрацию активного компонента в плазме, по меньшей мере в 5 раз превышающую ED₄₀ активного компонента, в течение по меньшей мере 2 ч, предпочтительно в течение по меньшей мере 4 ч, предпочтительно в течение по меньшей мере 8 ч, более предпочтительно в течение по меньшей мере 12 ч, еще более предпочтительно в течение по меньшей мере 20 ч и наиболее предпочтительно в течение по меньшей мере 24 ч. Более предпочтительно в вышеописанные лекарственные формы включены такие, которые вызывают не менее чем 50% ингибирование хрящевого разрушения и обеспечивают концентрацию активного компонента в плазме, по меньшей мере в 5 раз превышающую ED₄₀ активного компонента, в течение по меньшей мере 2 ч, предпочтительно в течение по меньшей мере 4 ч, предпочтительно в течение по меньшей мере 8 ч, более предпочтительно в течение по меньшей мере 12 ч, еще более предпочтительно в течение по меньшей мере 20 ч и наиболее предпочтительно в течение по меньшей мере 24 ч.

Следующие примеры препаратов 1-8 иллюстрируют фармацевтические композиции по изобретению. Когда данные препараты содержат соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент, они содержат эффективное или терапевтически эффективное количество для лечения хрящевого повреждения, как например эффективное количество соединения по изобретению против остеоартрита. Данные примеры приведены только в качестве образцов, и их не следует истолковывать как ограничивающие данное изобретение каким-либо аспектом.

Пример препарата 1

1 Пропись таблетки:

Ингредиент	Количество (мг)
Соединение по изобретению	25
Лактоза	50
Кукурузный крахмал (для смеси)	10
Кукурузный крахмал (для пасты)	10
Стеарат магния (1%)	5
Всего	100

Соединение по изобретению, лактозу и кукурузный крахмал (для смеси) перемешивают до гомогенного состояния. Кукурузный крахмал (для пасты) суспендируют в 200 мл воды и нагревают при перемешивании с образованием пасты. Пасту применяют для гранулирования смешанных порошков. Влажные гранулы пропускают через ручное сито № 8 и высушивают при 80°C. Сухие гранулы делают скользкими с помощью 1% стеарата магния и прессуют в таблетку. Такие таблетки могут быть введены человеку от одного до четырех раз в сутки для ингибирования хрящевого повреждения или лечения остеоартрита.

Пример препарата 2

Таблетки с покрытием

На таблетки из примера препарата 1 стандартным способом наносят покрытие из сахарозы, кукурузного крахмала, талька, трагаканта и красителя.

Пример препарата 3

Флаконы для инъекций

pH раствора, содержащего 500 г соединения по изобретению и 5 г динатрийгидрофосфата, подводят до pH 6,5 в 3 л дважды дистиллированной воды, используя 2M соляную кислоту. Раствор стерильно фильтруют и фильтрат вносят во флаконы для инъекций, лиофилизируют в стерильных условиях и асептически закупоривают. Каждый флакон для инъекций содержит 25 мг соединения по изобретению.

Пример препарата 4

Суппозитории

Смесь 25 г соединения по изобретению, 100 г соевого лецитина и 1400 г масла какао расплавляют,

вливают в формы и оставляют охлаждаться. Каждый суппозиторий содержит 25 мг соединения по изобретению.

Пример препарата 5

Раствор

Раствор готовят из 1 г соединения по изобретению, 9,38 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, 28,48 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ и 0,1 г бензалконийхлорида в 940 мл дважды дистиллированной воды. pH раствора подводят до pH 6,8, используя 2М соляную кислоту. Раствор разбавляют до 1,0 л дважды дистиллированной водой и стерилизуют облучением. В 25 мл объема раствора содержится 25 мг соединения по изобретению.

Пример препарата 6

Мазь

500 мг соединения по изобретению смешивают с 99,5 г вазелина в асептических условиях. Порция мази 5 г содержит 25 мг соединения по изобретению.

Пример препарата 7

Капсулы

Твердые желатиновые капсулы заполняют 2 кг соединения по изобретению стандартным способом, так что каждая капсула содержит 25 мг соединения по изобретению.

Пример препарата 8

Ампулы

Раствор 2,5 кг соединения по изобретению растворяют в 60 л дважды дистиллированной воды. Раствор стерильно фильтруют и фильтратом заполняют ампулы. Ампулы лиофилизируют в стерильных условиях и асептически укупоривают. Каждая ампула содержит 25 мг соединения по изобретению.

Следующие примеры препаратов 9-16 иллюстрируют фармацевтические композиции по изобретению, содержащие комбинацию по изобретению в одном препарате с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом. Данные примеры приведены только в качестве образцов, и их не следует истолковывать как ограничивающие данное изобретение каким-либо аспектом.

Пример препарата 9

Пропись таблетки:

Ингредиент	Количество (мг)
Соединение по изобретению	25
Ингибитор СОХ-2	20
Лактоза	50
Кукурузный крахмал (для смеси)	10
Кукурузный крахмал (для пасты)	10
Стеарат магния (1%)	5
Всего	120

Соединение по изобретению или ингибитор СОХ-2, лактозу и кукурузный крахмал (для смеси) перемешивают до гомогенного состояния. Кукурузный крахмал (для пасты) суспендируют в 200 мл воды и нагревают при перемешивании с образованием пасты. Пасту применяют для гранулирования смешанных порошков. Влажные гранулы пропускают через ручное сито № 8 и высушивают при 80°C. Сухие гранулы делают скользкими с помощью 1% стеарата магния и прессуют в таблетку. Такие таблетки могут быть введены человеку от одного до четырех раз в сутки для лечения одного из вышеперечисленных заболеваний.

Пример препарата 10

Таблетки с покрытием

На таблетки из примера препарата 9 стандартным способом наносят покрытие из сахарозы, кукурузного крахмала, талька, трагаканта и красителя.

Пример препарата 11

Флаконы для инъекций

pH раствора, содержащего 250 г ингибитора СОХ-2, 500 г соединения по изобретению и 5 г диатригидрофосфата, подводят до pH 6,5 в 3 л дважды дистиллированной воды, используя 2М соляную кислоту. Раствор стерильно фильтруют и фильтрат вносят во флаконы для инъекций, лиофилизируют в стерильных условиях и асептически укупоривают. Каждый флакон для инъекций содержит 12,5 мг ингибитора СОХ-2 и 25 мг соединения по изобретению.

Пример препарата 12

Суппозитории

Смесь 50 г ингибитора СОХ-2, 25 г соединения по изобретению, 100 г соевого лецитина и 1400 г масла какао расплавляют, вливают в формы и оставляют охлаждаться. Каждый суппозиторий содержит

50 мг ингибитора СОХ-2 и 25 мг соединения по изобретению.

Пример препарата 13

Раствор

Раствор приготавливают из 0,5 г ингибитора СОХ-2, 1 г соединения по изобретению, 9,38 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, 28,48 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ и 0,1 г бензалконийхлорида в 940 мл дважды дистиллированной воды. рН раствора подводят до рН 6,8, используя 2М соляную кислоту. Раствор разбавляют до 1,0 л дважды дистиллированной водой и стерилизуют облучением. В 25 мл объема раствора содержится 12,5 мг ингибитора СОХ-2 и 25 мг соединения по изобретению.

Пример препарата 14

Мазь

100 мг ингибитора СОХ-2, 500 мг соединения по изобретению смешивают с 99,4 г вазелина в асептических условиях. Порция мази 5 г содержит 5 мг ингибитора СОХ-2 и 25 мг соединения по изобретению.

Пример препарата 15

Капсулы

2 кг ингибитора СОХ-2 и 20 кг соединения по изобретению стандартным способом вносят в твердые желатиновые капсулы, так что каждая капсула содержит 25 мг ингибитора СОХ-2 и 250 мг соединения по изобретению.

Пример препарата 16

Ампулы

Раствор 2,5 кг ингибитора СОХ-2 и 2,5 кг соединения по изобретению растворяют в 60 л дважды дистиллированной воды. Раствор стерильно фильтруют, и фильтратом заполняют ампулы. Ампулы лиофилизируют в стерильных условиях и асептически укупоривают. Каждая ампула содержит по 25 мг ингибитора СОХ-2 и соединения по изобретению.

Хотя может быть желательным приготовить совместный препарат ингибитора СОХ-2 и соединения по изобретению в одной капсуле, таблетке, ампуле, растворе и тому подобном для одновременного введения, для задач внедрения в практику способов по изобретению это не обязательно. В качестве альтернативы, ингибитор СОХ-2 и соединение по изобретению могут быть независимо приготовлены в виде препарата в любой форме, такой как, например, любая из форм примеров препарата 1-16, и введены пациенту либо одновременно, либо в разные промежутки времени.

Следующие примеры иллюстрируют фармацевтические композиции по изобретению, содержащие отдельные препараты активных компонентов комбинации по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент. Данные примеры приведены только в качестве иллюстрации, и их не следует истолковывать как ограничивающие данное изобретение каким-либо аспектом.

Пример препарата 17

Пропись таблетки, содержащей соединение по изобретению	
Ингредиент	Количество (мг)
Соединение по изобретению	25
Лактоза	50
Кукурузный крахмал (для смеси)	10
Кукурузный крахмал (для пасты)	10
Стеарат магния (1%)	5
Всего	100

Соединение по изобретению, лактозу и кукурузный крахмал (для смеси) перемешивают до однородного состояния. Кукурузный крахмал (для пасты) суспендируют в 200 мл воды и нагревают при перемешивании с образованием пасты. Пасту используют для гранулирования смешанных порошков. Влажные гранулы пропускают через ручное сито № 8 и высушивают при 80°C. Сухие гранулы делают скользкими с помощью 1% стеарата магния и прессуют в таблетку. Препарат ингибитора СОХ-2 в виде флаконов для инъекций рН раствора, содержащего 500 г ингибитора СОХ-2 и 5 г динатрий гидрофосфата, подводят до рН 6,5 в 3 л дважды дистиллированной воды, используя 2М соляную кислоту. Раствор стерильно фильтруют, и фильтрат вносят во флаконы для инъекций, лиофилизируют в стерильных условиях и асептически укупоривают. Каждый флакон для инъекций содержит 25 мг ингибитора СОХ-2.

Такие таблетки, содержащие соединение по изобретению, могут быть введены человеку от одного до четырех раз в сутки для лечения вышеперечисленных заболеваний, а растворы для инъекций, содержащие ингибитор СОХ-2, могут быть введены человеку 1 или 2 раза в сутки, при этом введение посредством инъекции возможно осуществляют одновременно с введением таблеток или в разные промежутки времени для лечения одного из вышеперечисленных заболеваний.

Пример препарата 18

Таблетки с покрытием, содержащие соединение по изобретению

На таблетки из примера препарата 17 стандартным способом наносят покрытие из сахарозы, кукурузного крахмала, талька, трагаканта и красителя.

Капсулы, содержащие валдекоксиб или целекоксиб

Твердые желатиновые капсулы заполняют стандартным способом 2 мг ингибитора СОХ-2, так что каждая капсула содержит 25 мг ингибитора СОХ-2.

Такие таблетки с покрытием, содержащие соединение по изобретению, могут быть введены человеку от одного до четырех раз в сутки для лечения вышеперечисленных заболеваний, а капсулы, содержащие ингибитор СОХ-2, могут быть введены человеку 1 или 2 раза в сутки, при этом введение капсул возможно осуществляют одновременно с введением таблеток или в разные промежутки времени для лечения одного из вышеперечисленных заболеваний.

Более того, следует понимать, что способы по изобретению, включающие введение млекопитающему комбинации по изобретению для лечения заболеваний или расстройств, перечисленных выше, могут быть использованы для одновременного лечения разных заболеваний. Например, введение ингибитора СОХ-2 согласно комбинации по изобретению может быть осуществлено, как описано выше, для лечения воспаления, артритной боли, ассоциированной с менструальными спазмами, и мигреней, тогда как соединение по изобретению может быть введено для лечения остеоартрита (ОА) или ингибирования хрящевого повреждения.

Как показано выше, способы по изобретению, включающие введение соединения по изобретению, обеспечивают явное преимущество по сравнению с существующими способами лечения заболеваний, таких как ОА, которые включают в себя хрящевое повреждение, при этом существующие способы лечения модифицируют болевые или вторичные симптомы, но не оказывают модифицирующего воздействия на заболевание.

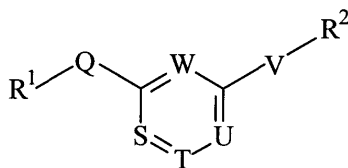
Несмотря на то, что данное изобретение описано и проиллюстрировано со ссылкой на некоторые его конкретные воплощения, специалистам в данной области техники будет понятно, что могут быть сделаны различные адаптации, изменения, модификации, замены, исключения или дополнения к процедурам и протоколам без отклонения от сущности и объема изобретения. Поэтому следует понимать, что данное изобретение определяется объемом формулы изобретения, которая приведена ниже, и что такая формула изобретения интерпретируется настолько широко, насколько это приемлемо.

Все упомянутые выше ссылки тем самым включены в данное описание посредством ссылки.

Вслед за описанием способа по изобретению заявлены различные воплощения данного изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

R^1 и R^2 независимо выбраны из

H;

C_1 - C_6 алкила;

замещенного C_1 - C_6 алкила;

C_2 - C_6 алкенила;

замещенного C_2 - C_6 алкенила;

C_3 - C_6 циклоалкила;

замещенного C_3 - C_6 циклоалкила;

C_3 - C_6 циклоалкил-(C_1 - C_6 алкиленил);

замещенного C_3 - C_6 циклоалкил-(C_1 - C_6 алкиленил);

3-6-членного гетероциклоалкила;

замещенного 3-6-членного гетероциклоалкила;

3-6-членного гетероциклоалкил-(C_1 - C_6 алкиленил);

замещенного 3-6-членного гетероциклоалкил-(C_1 - C_6 алкиленил);

фенил-(C_1 - C_6 алкиленил);

замещенного фенил-(C_1 - C_6 алкиленил);

нафтил-(C₁-C₆алкиленил);
 замещенного нафтил-(C₁-C₆алкиленил);
 5-, 6-, 9- и 10-членного гетероарил-(C₁-C₆алкиленил);
 замещенного 5-, 6-, 9- и 10-членного гетероарил-(C₁-C₆алкиленил);
 фенила;
 замещенного фенила;
 нафтила;
 замещенного нафтила;
 5-, 6-, 9- и 10-членного гетероарила;
 замещенного 5-, 6-, 9- и 10-членного гетероарила;
 R³O-(C₁-C₆алкиленил);
 замещенного R³O-(C₁-C₆алкиленил);
 5- или 6-членного гетероарила;
 замещенного 5- или 6-членного гетероарила;
 8-10-членного гетеробиарила;
 замещенного 8-10-членного гетеробиарила;
 фенил-O-(C₁-C₈алкиленил);
 замещенного фенил-O-(C₁-C₈алкиленил);
 фенил-S-(C₁-C₈алкиленил);
 замещенного фенил-S-(C₁-C₈алкиленил);
 где R¹ и R² оба не выбраны из
 H;
 C₁-C₆алкила;
 C₂-C₆алкенила;
 C₂-C₆алкинила; и
 C₃-C₆циклоалкила; каждый R независимо выбран из
 H;
 C₁-C₆алкила;
 замещенного C₁-C₆алкила;
 фенила;
 замещенного фенила; S представляет собой N; T, U и W каждый представляет собой C-R⁴; каждый
 R⁴ независимо выбран из
 H;
 CH₃; и
 CH₃O;
 V представляет собой 5-членный гетероариленил; и Q представляет собой N(H)C(O);
 каждая «замещенная» группа содержит от 1 до 4 заместителей, каждый независимо по атому угле-
 рода или азота, независимо выбранных из
 C₁-C₆алкила;
 C₂-C₆алкенила;
 C₃-C₆циклоалкила;
 C₃-C₆циклоалкилметила;
 фенила;
 фенилметила;
 3-6-членного гетероциклоалкила;
 3-6-членного гетероциклоалкилметила;
 циано;
 CF₃;
 (C₁-C₆алкил)-OC(O);
 (C₁-C₆алкил)-OCH₂;
 H₂NCH₂;
 (C₁-C₆алкил)-N(H)CH₂;
 (C₁-C₆алкил)₂-NCH₂;
 N(H)₂C(O);
 N(H)₂C(O)O;
 (C₁-C₆алкил)-O;
 H₂N;
 (C₁-C₆алкил)-N(H);
 (C₁-C₆алкил)₂-N; и
 (C₁-C₆алкил)-S(O)₂;
 где каждый заместитель по атому углерода дополнительно может быть независимо выбран из
 галогено;

HO₂C; и

OCH₂O, где каждый O связан с соседними атомами углерода с образованием 5-членного кольца;

где 2 заместителя могут быть взяты вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, с образованием группы C=O;

где каждый 5-членный гетероариленил независимо представляет собой 5-членное кольцо, содержащее атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из 1 O, 1 S, 1 NH и 4 N, где атомы O и S не присутствуют вместе, и где гетероариленил может быть возможно незамещен или замещен 1 заместителем, выбранным из циано и ацетила;

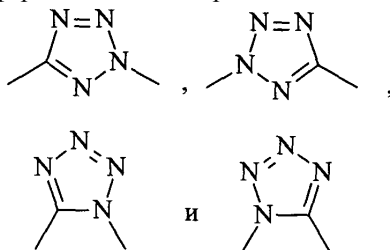
где каждый гетероциклоалкил представляет собой кольцо, которое содержит атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из 2 O и 1 N, и где, в том случае, когда присутствуют два атома O, эти два атома O не связаны друг с другом, и где данное кольцо является насыщенным или возможно содержит одну углерод-углеродную или углерод-азотную двойную связь;

где каждый 5-членный гетероарил содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, независимо выбранных из 1 O, 1 S, 1 N(H) и 4 N, и каждый 6-членный гетероарил содержит атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N,N(H) и N(C₁-C₆алкил), и 5-членный гетероарил и 6-членный гетероарил представляют собой моноциклические кольца, и 9-членный гетероарил и 10-членный гетероарил представляют собой 6,5-конденсированные и 6,6-конденсированные бициклические кольца соответственно, где по меньшей мере 1 из 2 конденсированных колец бициклического кольца является ароматическим, и где, в том случае, когда присутствуют оба атома O и S, указанные атомы O и S не связаны друг с другом;

где, что касается любой группы (C₁-C₆алкил)₂-N, указанные C₁-C₆алкильные группы могут быть возможно взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкила; и

где каждая группа и каждый заместитель, упомянутые выше, выбраны независимо.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где V выбран из групп



3. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один из R¹ и R² независимо выбран из

C₃-C₆циклоалкил-(C₁-C₆алкиленил) и замещенного C₃-C₆циклоалкил-(C₁-C₆алкиленил).

4. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый C₁-C₆алкиленил представляет собой CH₂.

5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один заместитель выбран из групп

CO₂H;

CO₂CH₃;

CH₃O;

F;

Cl;

CN;

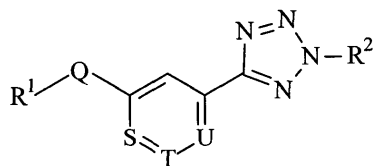
CF₃;

CH₃S(O)₂;

CH₃; или

где по меньшей мере два заместителя представляют собой Cl и F, 2F или OCH₂O, где каждый O связан с соседними атомами углерода с образованием 5-членного кольца.

6. Соединение формулы II



II

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

R¹ и R² независимо выбраны из

Н;
 C₁-C₆алкила;
 замещенного C₁-C₆алкила;
 C₂-C₆алкенила;
 замещенного C₂-C₆алкенила;
 C₃-C₆циклоалкила;
 замещенного C₃-C₆циклоалкила;
 C₃-C₆циклоалкил-(C₁-C₆алкиленил);
 замещенного C₃-C₆циклоалкил-(C₁-C₆алкиленил);
 3-6-членного гетероциклоалкила;
 замещенного 3-6-членного гетероциклоалкила;
 3-6-членного гетероциклоалкил-(C₁-C₆алкиленил);
 замещенного 3-6-членного гетероциклоалкил-(C₁-C₆алкиленил);
 фенил-(C₁-C₆алкиленил);
 замещенного фенил-(C₁-C₆алкиленил);
 нафтил-(C₁-C₆алкиленил);
 замещенного нафтил-(C₁-C₆алкиленил);
 5-, 6-, 9- и 10-членного гетероарил-(C₁-C₆алкиленил);
 замещенного 5-, 6-, 9- и 10-членного гетероарил-(C₁-C₆алкиленил);
 фенила;
 замещенного фенила;
 нафтила;
 замещенного нафтила;
 5-, 6-, 9- и 10-членного гетероарила;
 замещенного 5-, 6-, 9- и 10-членного гетероарила;
³RO-(C₁-C₆алкиленил);
 замещенного R³O-(C₁-C₆алкиленил);
 5- или 6-членного гетероарила;
 замещенного 5- или 6-членного гетероарила;
 8-10-членного гетеробиарила;
 замещенного 8-10-членного гетеробиарила;
 фенил-O-(C₁-C₈алкиленил);
 замещенного фенил-O-(C₁-C₈алкиленил);
 фенил-S-(C₁-C₈алкиленил);
 замещенного фенил-S-(C₁-C₈алкиленил);
 где по меньшей мере один из R¹ и R² независимо выбран из
 C₃-C₆циклоалкил-(C₁-C₆алкиленил) и
 замещенного C₃-C₆циклоалкил-(C₁-C₆алкиленил);
 где каждый R³ независимо выбран из
 Н;
 C₁-C₆алкила;
 замещенного C₁-C₆алкила;
 фенила;
 замещенного фенила; S, T и U каждый представляет собой C-R⁴; или один из S, T и U представляет
 собой N, а остальные два из S, T и U представляют собой C-R⁴;
 каждый R независимо выбран из
 Н;
 NH₃; и
 NH₃O; Q представляет собой N(H)C(O);
 каждая "замещенная" группа содержит от 1 до 4 заместителей, каждый независимо по атому угле-
 рода или азота, независимо выбранных из
 C₁-C₆алкила;
 C₂-C₆алкенила;
 C₃-C₆циклоалкила;
 C₃-C₆циклоалкилметила;
 фенила;
 фенилметила;
 3-6-членного гетероциклоалкила;
 3-6-членного гетероциклоалкилметила;
 циано;
 CF₃;
 (C₁-C₆алкил)-OC(O);

$(C_1-C_6\text{алкил})-OCH_2$;
 H_2NCH_2 ;
 $(C_1-C_6\text{алкил})-N(H)CH_2$;
 $(C_1-C_6\text{алкил})_2-NCH_2$;
 $N(H)_2C(O)$;
 $N(H)_2C(O)O$;
 $(C_1-C_6\text{алкил})-O$;
 H_2N ;
 $(C_1-C_6\text{алкил})-N(H)$;
 $(C_1-C_6\text{алкил})_2-N$; и
 $(C_1-C_6\text{алкил})-S(O)_2$;

где каждый заместитель по атому углерода дополнительно может быть независимо выбран из галогено; HO_2C ; и OCH_2O , где каждый O связан с соседними атомами углерода с образованием 5-членного кольца; где 2 заместителя могут быть взяты вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, с образованием группы $C=O$;

где каждый гетероциклоалкил представляет собой кольцо, которое содержит атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из 2O, 1N, 2N(H) и 2N($C_1-C_6\text{алкил}$), и где, в том случае, когда присутствуют два атома O, эти два атома O не связаны друг с другом, и где данное кольцо является насыщенный или возможно содержит одну углерод-углеродную или углерод-азотную двойную связь;

где каждый 5-членный гетероарил содержит атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из 1O, 1S, 1N(H) и 4N, и каждый 6-членный гетероарил содержит атомы углерода и 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, N(H) и N($C_1-C_6\text{алкил}$), и 5-членный гетероарил и 6-членный гетероарил представляют собой моноциклические кольца, и 9-членный гетероарил и 10-членный гетероарил представляют собой 6,5-конденсированные и 6,6-конденсированные бициклические кольца соответственно, где по меньшей мере 1 из 2 конденсированных колец бициклического кольца является ароматическим, и где, в случае присутствия обоих атомов O и S, указанные атомы O и S не связаны друг с другом;

где, что касается любой группы $(C_1-C_6\text{алкил})_2-N$, указанные $C_1-C_6\text{алкильные}$ группы могут быть возможно взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкила; и

где каждая группа и каждый заместитель, упомянутые выше, выбраны независимо.

7. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый $C_1-C_6\text{алкиленил}$ представляет собой CH_2 .

8. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один заместитель выбран из групп

CO_2H ;
 CO_2CH_3 ;
 CH_3O ;
 F;
 Cl;
 CN;
 CF_3 ;
 $CH_3S(O)_2$;
 CH_3 ; или

где по меньшей мере два заместителя представляют собой Cl и F, 2 F или OCH_2O , где каждый O связан с соседними атомами углерода с образованием 5-членного кольца.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемую соль в смеси с фармацевтически приемлемым носителем, эксципиентом или разбавителем.

10. Способ лечения остеоартрита или ревматоидного артрита, включающий введение пациенту, страдающему от остеоартрита или ревматоидного артрита, нетоксичного эффективного количества соединения по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемой соли.

11. Соединение, выбранное из

$4-(5-\{3-[3-(4\text{-фторфенил})\text{проп-1-инил}]\text{фенил}\}\text{тетразол-2-илметил})\text{бензойной кислоты}$;
 $4-(5-\{5-[3-(4\text{-метоксифенил})\text{проп-1-инил}]\text{пиридин-3-ил}\}\text{тетразол-2-илметил})\text{бензойной кислоты}$;
 $[4-(5-\{3-[3-(4\text{-фторфенил})\text{проп-1-инил}]\text{фенил}\}\text{тетразол-2-илметил})\text{фенил}]\text{уксусной кислоты}$;
 $4-(5-\{3-[3-(4\text{-фторфенил})\text{проп-1-инил}]\text{фенил}\}-[1,3,4]\text{тиадиазол-2-илметил})\text{бензойной кислоты}$;
 $4-\{5-[2-(4\text{-фторбензилкарбамоил})\text{пиридин-4-ил}]\text{тетразол-2-илметил}\}\text{бензойной кислоты}$; и
 $4-(5-\{3-[3-(4\text{-фторфенил})\text{проп-1-инил}]\text{фенил}\}\text{тетразол-2-илметил})\text{циклогексанкарбоновой кислоты}$;
 $1-[4-(5-\{3-[3-(4\text{-фторфенил})\text{проп-1-инил}]\text{фенил}\}\text{тетразол-2-илметил})\text{фенил}]\text{циклопропанкарбоновой}$

кислоты;

3-(5-{3-[3-(4-фторфенил)проп-1-инил]фенил}тетразол-2-илметил)бензойной кислоты; и

4-{5-[2-(4-фторбензилкарбамоил)-6-метилпиридин-4-ил]тетразол-2-илметил}бензойной кислоты;

или

его фармацевтически приемлемой соли.

