

Цей винахід стосується нових  $\alpha$ -гідрокси, аміно- й галопохідних  $\beta$ -сульфонілгідроксамових кислот, фармацевтичних композицій, що містять їх, і способу їх використання. Сполуки винаходу є інгібіторами матричних металопротеїназ, що беруть участь у руйнуванні тканин.

Втрата цілісності сполучної тканини відбувається при багатьох хворобах, включаючи остеоартрит, ревматоїдний артрит, септичний артрит, остеопенії, такі як остеопороз, метастазування пухлин (інвазія та ріст), періодонтит, гінгівіт, виразковий кератит, виразка шкіри, виразка шлунка, запалення, астма та інші хвороби, що стосуються руйнування сполучної тканини. Хоча ці хвороби є широко розповсюдженими у світі, поки що не існує лікування, що попереджає ушкодження тканин. Багато наукових даних свідчать, що неконтрольована активність матричних металопротеїназ сполучної тканини (ММР) є причиною ушкодження, і, як наслідок, інгібування цих ферментів стало метою терапевтичних заходів [див. Matrisian, L. M., Bases, Vol. 14, стор. 445-463(1992); Emonard, H. I спів., Cellular and Molecular Biology, Vol. 36, стор. 131-153(1990); Docherty, A. J. P. I спів., Annals of the Rheumatic, Vol. 49, стор. 469-479(1990)].

Похідні гідроксамової кислоти - це клас відомих терапевтично активних інгібіторів ММР. Існує багато джерел у галузі, що описують чисельні похідні гідроксамової кислоти. Наприклад, європейська патентна заявка №0606046 А1 описує арилсульфонамідзаміщені гідроксамові кислоти корисні як інгібітори матричних металопротеїназ. Міжнародні патентні заявки WO 95/35275 і WO 95/35276 описують сульфонамід гідроксамової кислоти та похідні карбонової кислоти корисні як інгібітори матричних металопротеїназ. Усі ці джерела стосуються сульфонамідів гідроксамових кислот. Сполуки цього винаходу є новими й відрізняються від усіх інших сульфонамідів гідроксамових кислот тим, що звичайний атом азоту замінений на атом вуглецю. Винахід пропонує сульфонілпохідні гідроксамової кислоти.

Сполуки цього винаходу інгібують різні ферменти з сімейства матричних металопротеїназ, головним чином стромелізин і желатіназу, і, таким чином, є корисними для лікування хвороб, пов'язаних з матричними металоендопротеїназами, таких як остеопороз, метастазування пухлин (інвазія і ріст), періодонтит, гінгівіт, виразковий кератит, виразка шкіри, виразка шлунка, запалення, астма та інші хвороби, що стосуються руйнування сполучної тканини.

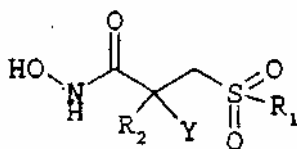
Європейська патентна заявка EP 0780386 А1 описує інгібітори матричних металопротеїназ, корисних при лікуванні ссавців, що мають стан хвороб, що був полегшений інгібуванням таких матричних металопротеїназ.

Міжнародна патентна заявка WO 97/24117 описує заміщені арил, гетероарил, арилметил або гетероарилметил сполуки гідроксамової кислоти особливо корисні для інгібування утворення або фізіологічного впливу TNF при лікуванні пацієнта, що страждає на хворобу, пов'язану з фізіологічно шкідливим надлишком фактора некрозу пухлини (TNF).

Міжнародна патентна заявка PCT/US97/16348 описує  $\beta$ -сульфонілгідроксамові кислоти як інгібітори матричних металопротеїназ.

Сполуки цього винаходу є новими й відрізняються від вищезгаданих гідроксамових кислот тим, що вони мають гідрокси-, аміногрупу або фтор у  $\alpha$ -положенні та два атоми водню у  $\beta$ -положенні гідроксаматної групи.

Цей винахід пропонує нові сполуки формули I



I

або фармацевтично прийнятні її солі, де:

R<sub>1</sub> - це:

- C<sub>4-12</sub> алкіл,
- C<sub>4-12</sub> алкеніл,
- C<sub>4-12</sub> алкініл,
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-8</sub> циклоалкіл,
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-арил, або
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-het;

R<sub>2</sub> - це:

- C<sub>1-12</sub> алкіл,
- C<sub>2-12</sub> алкеніл,
- C<sub>2-12</sub> алкініл,
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-8</sub> циклоалкіл,
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-8</sub> циклоалкеніл,
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-арил
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-het,
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Q,
- (CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-Q або -(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-X-R<sub>4</sub>, за бажанням -(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub> ланцюг і може бути замінений на один або два C<sub>1-4</sub>

алкіли або феніли, які, у свою чергу, можуть бути заміщені на 1-3 гало або  $C_{1-4}$  алкіл, або  $-(CH_2)_h-CHR_5R_6$ ;

$R_3$  - це:

- а) H,
- б)  $C_{3-6}$  циклоалкіл,
- в)  $C_{1-4}$  алкіл, або
- г)  $-(CH_2)_h$ -феніл;

X - це:

- а) -O-,
- б) -S(=O)<sub>j</sub>-,
- в) -NR<sub>7</sub>-,
- г) -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>-, або
- д) -C(=O)-;

$R_4$  - це:

- а) H,
- б)  $C_{1-8}$  алкіл,
- в)  $-(CH_2)_h$ -феніл, або
- г)  $-(CH_2)_h$ -het;

$R_5$  - це:

- а)  $C_{1-4}$  алкіл, або
- б) -C(=O)R<sub>3</sub>;

$R_6$  - це:

- а) -C(=O)R<sub>3</sub>, або
- б)  $-(CH_2)_hC(=O)R_3$ ;

$R_7$  - це:

- а) H,
- б)  $C_{1-4}$  алкіл,
- в)  $-(CH_2)_h$ -феніл,
- г) -C(=O)-R<sub>3</sub>,
- д) -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, або
- е) -C(=O)OR<sub>3</sub>;

$R_8$  - це:

- а)  $C_{1-4}$  алкіл, або
- б)  $-(CH_2)_h$ -феніл;

Y - це:

- а) -OH,
- б) -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, або
- в) фтор;

$R_9$  і  $R_{10}$  - можуть бути однаковими або різними й є:

- а) H,
- б) -C(=O)-R<sub>3</sub>,
- в) -C(=O)-OR<sub>3</sub>, або
- г) -C(=O)-NHR<sub>3</sub>;

арил - це монокарбоциклічна або бікарбоциклічна ароматична складова;

het - це 5-10-членна ненасичена мономоноциклічна або біциклічна гетероциклічна складова, що містить 1-3 атоми, вибрані з групи, яка складається з кисню, азоту та сірки;

Q - це 5-10-членна насичена моноциклічна або біциклічна гетероциклічна складова, що містить 1-2 атоми, вибрані з групи, яка складається з кисню, азоту та сірки;

арил, het,  $C_{1-12}$  алкіл,  $C_{1-4}$  алкіл,  $C_{2-12}$  алкеніл,  $C_{2-12}$  алкініл,  $C_{3-8}$  циклоалкіл,  $C_{3-8}$  циклоалкеніл, Q та феніл, заміщені за бажанням;

h - це 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; i - це 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10; j - це 0, 1, або 2; та за умов: а) де  $R_2$  - це  $C_{1-6}$  алкіл, Y - це інший, ніж -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, б) де h - це 0, het і Q приєднані до α-положення через атом вуглецю гетероциклічної складової.

Сполуки цього винаходу інгібують різні ферменти з сімейства матричних металопротеїназ, головним чином, стромелізину й желатинази, і, таким чином, є корисними для лікування хвороб, пов'язаних з матричними металоендопротеїназами.

З метою пояснення цього винаходу вміст вуглецю різних вуглеводів, що містять складові, позначається префіксом, що відображає мінімальну й максимальну кількість атомів вуглецю у складовій. Тобто, префікс Ci-j описує кількість атомів вуглецю від числа "i" до числа "j". Таким чином,  $C_{1-4}$  алкіл стосується алкілу з 1-4 атомів вуглецю, тобто, або метилу, або етилу, або пропілу чи бутилу та ізомерних його форм.

Як було зазначено вище, арил, het,  $C_{1-4}$  алкіл,  $C_{1-12}$  алкіл,  $C_{2-12}$  алкеніл,  $C_{2-12}$  алкініл,  $C_{3-8}$  циклоалкіл,  $C_{3-8}$  циклоалкеніл, Q і феніл можуть бути при необхідності заміщені. Краще, якщо арил заміщений на  $C_{1-4}$  алкіл,  $C_{1-4}$  алкокси, феніл, O-феніл, het, O-het, галоген, такий як фтор, хлор, бром, OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, такий як -N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub>, -SR<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> алкокси),  $-(CH_2)_h$ -het; -C(=O)R<sub>3</sub> або -NHC(=O)R<sub>3</sub>; краще, якщо het заміщений на  $C_{1-4}$  алкіл, феніл, фенокси або гало; краще, якщо  $C_{1-12}$  алкіл заміщений на 1-3 гало, -CN, -NO<sub>2</sub> або -CF<sub>3</sub>; -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, такий як -N(C<sub>1-4</sub> алкіл)<sub>2</sub>, -SR<sub>3</sub> або -OH;  $C_{2-12}$  алкеніл, і краще, якщо  $C_{2-12}$  алкініл заміщений на 1-3 гало, CN, -NO<sub>2</sub> або -CF<sub>3</sub>; краще, якщо  $C_{3-8}$  циклоалкіл і  $C_{3-8}$  циклоалкеніл заміщені на 1-3  $C_{1-4}$  алкіл,  $C_{1-4}$  алкокси або гало; краще, якщо Q заміщений на 1-3  $C_{1-4}$  алкіл,  $C_{1-4}$  алкокси, гало, оксо або феніл; краще,

якщо феніл заміщений на 1-3 C<sub>1-4</sub> алкіл, C<sub>1-4</sub> алкокси, феніл, фенокси, het, гало, -NO<sub>2</sub> або -CN.

Ще краще, якщо, стосовно R<sub>1</sub>, вибіркові замісники -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-арил вибрані з C<sub>1-4</sub> алкіл, C<sub>1-4</sub> алкокси, феніл, O-феніл, het, O-het, гало, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN або -N(C<sub>1-4</sub> алкіл)<sub>2</sub>; вибіркові замісники -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-het вибрані з C<sub>1-4</sub> алкіл, феніл, фенокси, het або гало; стосовно R<sub>2</sub> вибірковими замісниками C<sub>1-2</sub> алкілу є 1-3 гало, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SR<sub>3</sub> або -OH; вибірковими замісниками C<sub>2-12</sub> алкенілу й C<sub>2-12</sub> алкінілу є 1-3 гало, -CN, -NO<sub>2</sub> або -CF<sub>3</sub>; вибірковими замісниками -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-8</sub> циклоалкілу й -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-8</sub> циклоалкенілу є 1-3 C<sub>1-4</sub> алкіл, C<sub>1-4</sub> алкокси або гало; вибірковими замісниками -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-арилу є 1-3 C<sub>1-4</sub> алкіл, C<sub>1-4</sub> алкокси, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SR<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> алкокси), -C(=O)R<sub>3</sub>, -NHC(=O)R<sub>3</sub>, 1-5 гало; вибірковими замісниками -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-het є 1-2 C<sub>1-4</sub> алкіл або гало; вибірковими замісниками -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Q є 1-3 C<sub>1-4</sub> алкіл, C<sub>1-4</sub> алкокси, гало, оксо або феніл; стосовно R<sub>3</sub>, вибірковими замісниками -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-фенілу є 1-3 C<sub>1-4</sub> алкіл, C<sub>1-4</sub> алкокси або гало; стосовно R<sub>4</sub>, вибірковими замісниками -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-фенілу є 1-3 C<sub>1-4</sub> алкіл, C<sub>1-4</sub> алкокси, феніл, фенокси, het, гало, -NO<sub>2</sub>, -CN; стосовно R<sub>7</sub> та R<sub>8</sub> вибірковими замісниками -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-фенілу є 1-3 C<sub>1-4</sub> алкіл, C<sub>1-4</sub> алкокси або гало. Стосовно R<sub>2</sub>, кращим(ими) замісником(ками), якщо присутні, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- ланцюга є один або два C<sub>1-4</sub> алкіли, ще краще одна або дві метильні групи.

Терміни "C<sub>1-4</sub> алкіл", "C<sub>4-8</sub> алкіл", "C<sub>1-12</sub> алкіл" і "C<sub>1-18</sub> алкіл" стосуються алкільної групи, що має 1-4, 4-8, 1-12 або 1-18 атомів вуглецю, відповідно, такої як, наприклад, метил, етил, пропіл, бутіл, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл, децил, ундецил, додецил, тридецил, тетрадецил та їх ізомерні форми, краще, якщо алкільна група R<sub>1</sub> має 4-8 атомів вуглецю, і алкільна група R<sub>2</sub> має 1-8 атомів вуглецю.

Терміни "C<sub>2-12</sub> алкеніл" та "C<sub>4-8</sub> алкеніл" стосуються принаймні одного подвійного зв'язку алкенільної групи, що має 2-12 атомів вуглецю, відповідно, такої як, наприклад, етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, гексеніл, гептеніл, гептдієніл, октеніл, октадієніл, октатрисеніл, ноненіл, ундеценіл, додеценіл та їх ізомерні форми, краще, якщо алкенільна група R<sub>1</sub> має 4-8 атомів вуглецю та алкенільна група R<sub>2</sub> має 2-8 атомів вуглецю.

Термін "C<sub>2-12</sub> алкініл" стосується принаймні одного потрійного зв'язку алкінільної групи, що має 2-12 атомів вуглецю, такої як, наприклад, етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл, гептиніл, октиніл, октадіїніл, октатріїніл, нонініл, нонедіїніл та їх ізомерні форми, краще, якщо алкінільна група R<sub>1</sub> має 4-8 атомів вуглецю й алкенільна група R<sub>2</sub> має 2-8 атомів вуглецю.

Термін "C<sub>3-8</sub> циклоалкіл" стосується циклоалкілу, що має 3-8 атомів вуглецю, таких як, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил та їх ізомерні форми, краще, якщо циклоалкільна група має 5-6 атомів вуглецю.

Термін "C<sub>3-8</sub> циклоалкеніл" стосується циклоалкенілу, що має 3-6 або 3-8 атомів вуглецю, такого як, наприклад, циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл та їх ізомерні форми, краще, якщо циклоалкільна група має 5-6 атомів вуглецю.

Терміни "C<sub>1-4</sub> алкокси", "C<sub>1-6</sub> алкокси" та "C<sub>1-8</sub> алкокси" стосуються алкільної групи, що має 1-4, 1-6 або 1-8 атомів вуглецю, відповідно, приєднаних до атому кисню гідроксильної групи, такої як, наприклад, метокси, етокси, пропілокси, бутилокси, пентилокси, гексилокси, гептилокси або октилокси та їх ізомерні форми.

Термін "арил" стосується монокарбоциклічної або бікарбоциклічної ароматичної складової, такої як, наприклад, феніл, нафтиніл і біфеніл. Кожна з цих складових може бути заміщена, якщо буде необхідно. Краще, якщо арилом є феніл або феніл, заміщений на C<sub>1-4</sub> алкіл, C<sub>1-4</sub> алкокси, фтор, хлор, бром, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -N(C<sub>1-4</sub> алкіл)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sub>3</sub> або -NHC(=O)R<sub>3</sub>.

Термін "het" стосується 5-10-членної ненасиченої моноциклічної або біциклічної гетероциклічної складової, що містить один або кілька атомів, вибраних з групи, що складається з кисню, азоту та сірки, таких як, наприклад, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл, 3-піразиніл, 2-хіноліл, 3-хіноліл, 1-ізохіноліл, 3-ізохіноліл, 4-ізохіноліл, 2-хіназолініл, 4-хіназолініл, 2-хіноксалініл, 1-фталазиніл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл, 3-ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл, 5-ізоксазоліл, 3-піразоліл, 4-піразоліл, 5-піразоліл, 2-оксазоліл, 4-оксазоліл, 5-оксазоліл, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, 5-тіазоліл, 3-ізотіазол, 4-ізотіазол, 5-ізотіазол, 2-індоліл, 3-індоліл, 2-бензоксазоліл, 2-бензотіазоліл, 2-бензімідазоліл, 2-бензофураніл, 3-бензофураніл, бензоізотіазол, бензоізохазол, 2-фураніл, 3-фураніл, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піроліл, 3-піроліл, 3-ізопіроліл, 4-ізопіроліл, 5-ізопіроліл, 1-індоліл, 1-індазоліл, 2-ізоіндоліл, 1-пуриніл, 3-ізотіазоліл, 4-ізотіазоліл і 5-ізотіазоліл, краще, якщо піридил, хіонлініл, піроліл, тієніл, тіазоліл або індоліл. Кожна з цих складових може бути заміщена в разі потреби на 1-2 C<sub>1-4</sub> алкіл, -NO<sub>2</sub>, фтор, хлор або бром.

Термін "Q" стосується 5-10-членної насиченої моноциклічної або біциклічної гетероциклічної складової, що містить 1-2 атоми, вибрані з групи, що складається з кисню, азоту та сірки, такої як, наприклад, піперидиніл, 2-, 3-, або 4-піперидиніл, [1,4]піперазиніл, 2- або 3-морфолініл, тіоморфолініл, діоксоланіл, імідазолідиніл, [1,3]оксатіоланіл, [1,3]оксазолідиніл, піролідиніл, бутиролактоніл, бутиролактаміл, сукцинімідил, глутаримідил, валеролактоміл, 2,5-діоксо-[1,4]-піперазиніл, піразолідиніл, 3-оксopіразолідиніл, 2-оксо-імідазолідиніл, 2,4-діоксо-імідазолідиніл, 2-оксо-[1,3]-оксазолідиніл, 2,5-діоксо-[1,3]-оксазолідиніл, ізохазолідиніл, 3-оксоізохазолідиніл, [1,3]-тіазолідиніл, 2- або 4-оксо-[1,3]-тіазолідиніл, краще, якщо бутиролактаміл, сукцинімідил, глутаримідил, валеролактаміл, 2,5-діоксо-[1,4]-піперазиніл, 3-оксopіразолідиніл, 2-оксо-імідазолідиніл, 2,4-діоксо-імідазолідиніл, 2-оксо-[1,3]-оксазолідиніл, 2,5-діоксо-[1,3]-оксазолідиніл, 3-оксо-ізохазолідиніл, 2- або 4-оксо-[1,3]-тіазолідиніл.

Термін "гало" стосується фтору, хлору, броду або йоду, краще, якщо фтору, хлору або броду.

Сполуки цього винаходу можуть бути перетворені на їх солі, якщо потрібно, згідно з загальноновживаними способами.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" стосується кислих солей, корисних для введення сполуки

цього винаходу, і включає хлорид, бромід, йодид, сульфат, фосфат, ацетат, пропіонат, лактат, мезилат, малеат, малат, сукцинат, тартрат, солі лимонної кислоти, 2-гідроксietил сульфонат, фумарат тощо. Ці солі можуть бути у гідратованій формі. Деякі зі сполук цього винаходу можуть утворювати солі з металами, такими як натрій, калій, кальцій та магній. Такі солі охоплює термін "фармацевтично прийнятні солі".

Сполуки формули I цього винаходу містять хіральний центр у  $\alpha$ -положенні гідроксамових кислот, що свідчить про існування двох енантіомерів або рацемічної суміші обох. Цей винахід стосується енантіомерів, а також сумішей, що містять ці ізомери. Крім того, залежно від замісників додаткові хіральні центри й інші ізомерні форми можуть бути присутні в будь-якій з  $R_2$  груп і цей винахід охоплює всі можливі стереоізомери та геометричні форми в цій групі.

Краще, якщо  $R_1$  - це н-бутил, ізобутил, 1-метилпропіл, трет-бутил, н-пентил, 3-метилбутил, н-гексил, н-гептил, н-октил, феніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 4-трет-бутилфеніл, 4-ізопропілфеніл, 4-хлорфеніл, 4-бромфеніл, 4-фторфеніл, 4-трифторметилфеніл, 4-метоксифеніл, 4-етоксифеніл, 4-н-бутоксифеніл, бензил, 4-фенілбензил, 2-, 3- або 4-фторбензил, 2-, 3-, 4-хлорбензил, 2-, 3-, 4-бромбензил, 4-етоксифеніл, 4-фенілфеніл (тобто, біфеніл), 4-хлор-біфеніл, 4-феноксифеніл, 4-(пірид-4-іл)феніл, 4-(пірид-4-іл)оксифеніл та 4-(бензамід)феніл. Ще краще, якщо  $R_1$  - це н-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, феніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 4-ізопропілфеніл, 4-хлорфеніл, 4-бромфеніл, 4-фторфеніл, 4-метоксифеніл, 4-бутоксифеніл, бензил, 4-фторбензил, 4-хлорбензил, 4-бромбензил, 4-етоксифеніл, 4-фенілфеніл, 4-н-бутилфеніл, біфеніл, 4-хлорбіфеніл, 4-феноксифеніл, 4-(пірид-4-іл)феніл та 4-(пірид-4-іл)окси-феніл.

Краще, якщо  $R_2$  - це 1-ціано-1-фенілметил, 2-ціаноетил, 2-фенілетил, 2-бром-2-фенілетил, 2-брометил, пропіл, ізопропіл, 3-хлорпропіл, 3-бромпропіл, н-бутил, ізобутил, 3-метилпропіл, 1-метилпропіл, трет-бутил, н-пентил, 3-метилбутил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-гексадецил, н-октадецил, 2-пропеніл, 2-пропініл, 3-бутеніл, 4-пентеніл, 3-бутенініл, 4-пентенініл, циклопентил, циклогексил, циклогексилметил, 2-циклогексилетил, 4-цикло-гексилбутил, диметиламінометил, диметиламіноетил, диметиламінопропіл, діетиламінопропіл, феніламінометил, феніл, 4-метилфеніл, 4-хлорфеніл, 4-бромфеніл, 4-фторфеніл, 4-трифторметилфеніл, 2-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 4-нітрофеніл, 4-етоксифеніл, бензил, 4-метилбензил, 2-фторбензил, 3-фторбензил, 4-фторбензил, 2-хлорбензил, 3-хлорбензил, 4-хлорбензил, 2-бромбензил, 3-бромбензил, 4-бромбензил, 2-метилбензил, 3-метилбензил, 4-метилбензил, 4-етоксифеніл, 4-нітробензил, метилкарбоніл, 1-метилкарбонілметил, 2-феніл-карбонілетил, ізопропілкарбоніл, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, 1,1-етоксикарбонілметил, 2,2-етоксикарбонілетил, 1,2-етоксикарбонілетил, 2-метоксикарбонілпропіл, 3-метоксикарбонілпропіл, 1-етоксикарбоніл метил, 1-етоксикарбонілетил, фенілкарбоніл, фенілкарбонілметил, піридилкарбонілметил, піридилметил, піридилетил, ксинолінілметил, піролілметил, індолілметил, тієніл, тіазоліл, тієнілметил, тієнілетил, піперидинілметил, піперазинілметил, 4-(метансульфоніл)-піперазинілметил, морфолінметил, морфолінетил, морфолінпропіл, тіоморфолінметил, тіоморфолінпропіл, 3-(4-метокси-бензолсульфоніл)-амінопропіл, 3-гідрокси, 3-аміно або 3-фенокси-пропіл, 2-фенілетилокси, (1-метилгідантоїн-3-іл)метил, (1-етилгідантоїн-3-іл)метил, (1-пропілгідантоїн-3-іл)метил, (1-ізопропілгідантоїн-3-іл)метил, (1-бензилгідантоїн-3-іл)метил, (1,5,5-триметилгідантоїн-3-іл)метил, (1-бутилгідантоїн-3-іл)метил, (1-бутил-5,5-диметилгідантоїн-3-іл)метил, 2-(1-метилгідантоїн-3-іл)метил-2-метилетил, метилтіометил, етилтіометил, бутилтіометил, фенілтіометил, (2-метокси)-фенілтіометил, бензилтіометил, (пірид-2-іл)тіометил, (пірид-2-іл)метилтіометил, (2-метил-5-оксо-6-гідрокси-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)тіометил, (2-аміно-тіазол-5-іл)тіометил, (1-метил-1H-імідазол-2-іл)тіометил, (1-метил-1H-імідазол-2-іл)метилтіометил, (1-бензил-1H-імідазол-2-іл)тіометил, (1-бензил-1H-імідазол-2-іл)метилтіометил, (1-метилтетразол-5-іл)тіометил, (тетразоло-[1,5-b]піридазин-6-іл)тіометил, (5-метилізоксазол-3-іл)тіометил, (5-метил-ізоксазол-3-іл)метилтіометил, 2-бензилтіо-2-метилетил, 2-(пірид-2-іл)метилтіо-2-метил-етил, 2-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)метилтіо-2-метилетил, 2-(1-бензил-1H-імідазол-2-іл)метилтіо-2-метилетил, 2-(5-метилізоксазол-3-іл)метилтіо-2-метилетил, (4-метоксибензолсульфоніл)метил, (4-бутоксифенілсульфоніл)метил, (4-хлор-бензолсульфоніл)метил, (4-бромбензолсульфоніл)метил, (н-бутилсульфоніл)метил, (н-октилсульфоніл)метил, 3-(4-метокси-бензолсульфоніл)пропіл, (4-метилбензолсульфоніл)метил, (бензолсульфоніл)-метил, (4-фенілбензолсульфоніл)метил, (4-н-бутил-фенілсульфоніл)метил, бензолкарбоніламін або циклопентанкарбоніламін. Ще краще, якщо  $R_2$  - це (4-метокси-бензолсульфоніл)метил, (4-фторбензолсульфоніл)метил, (4-феніл-бензолсульфоніл)метил, (4-н-бутилфенілсульфоніл)метил, бензолкарбоніламін, циклопентанкарбоніламін, піперазинілметил, 4-(метансульфоніл)-піперазинілметил, морфолінметил, (1-метилгідантоїн-3-іл)метил, (1,5,5-триметилгідантоїн-3-іл)метил, (1-бутилгідантоїн-3-іл)метил, 2-(1-метилгідантоїн-3-іл)метил-2-метилетил, фенілтіометил, (2-метокси)фенілтіометил, бензилтіометил, (пірид-2-іл)тіометил, (пірид-2-іл)метилтіометил, (5-метилізоксазол-3-іл)тіометил, (5-метилізоксазол-3-іл)метилтіометил, 2-бензилтіо-2-метилетил, 2-(пірид-2-іл)метилтіо-2-метилетил, 2-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)метилтіо-2-метилетил, 2-(1-бензил-1H-імідазол-2-іл)метилтіо-2-метилетил та 2-(5-метилізоксазол-3-іл)метилтіо-2-метилетил.

Краще, якщо Y - це гідроксильна група.

До прикладів сполук цього винаходу належать наступні:

N-гідрокси-2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(4-фенілбензолсульфоніл)-пропіонамід,

N-гідрокси-2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(4-фторбензолсульфоніл)-пропіонамід,

N-гідрокси-2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(4-н-бутилбензолсульфоніл)-пропіонамід,

N-гідрокси-2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,

N-гідрокси-2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(N-бензолкарбоніламіно)-пропіонамід,

[illegible]

можуть бути легко одержані зі структури 1 згідно зі способом добре відомим фахівцям у галузі. Наприклад, реакція еноляту структури 1, що був створений певною основою у певному розчиннику з алкілюючим агентом  $R_2-I$  (I - це бром, хлор, тозилат, мезилат, епоксиди тощо), дає бажані заміщені естери малонатів 2. Див.: *Organic Synthesis*. Vol. 1, стор. 250(1954); *Organic Synthesis*, Vol.3, стор. 495(1955). Сполука 2 гідролізується монокислотною сполукою 3 за допомогою реакції з одним еквівалентом певної основи, такої як гідроксид лужного металу у певному розчиннику при температурі  $0^{\circ}\text{C}$ - $30^{\circ}\text{C}$ . У присутності формальдегіду і піперидину в певному розчиннику, такому як піридин, етанол, діоксан при температурі дефлегмації сполука 3 перетворюється на акрилові естери 4. У багатьох випадках акрилові естери 4 є комерційно доступними. Акрилові естери 4 можуть бути перетворені на гліцидні естери 5 за рахунок окиснення мета-хлорпероксибензойною кислотою (MCPBA) при дефлегмації дихлоретиленом у присутності інгібітора радикалів, такого як 4,4'-тіобі-(6-трет-бутил-3-метил-фенол). Див.: *J. C. S. Chem. Comm.*, стор. 64-65(1972). Тиол( $H-SR_1$ ) додавали до гліцидного естеру 5 при кімнатній температурі для одержання сульфідних естерів 6 у присутності основи, такої як гідрид натрію в сухому THF(тетрагідрофуран) або карбонаті калію в толуолі або третинному аміні у хлороформі. Одержані сульфідні 6 легко окиснюються до сульфонів 7 окиснюючим агентом, таким як MCPBA у певному розчиннику, такому як метиленхлорид або використовуючи пероксид водню в оцтовій кислоті як розчинник. Як альтернатива, гліцидні естери 5 можуть бути перетворені на сульфони 7 безпосередньо за допомогою реакції з солями сульфінату натрію у розчинниках, таких як DMF або толуол. Естери можуть бути гідролізовані за допомогою процедур, добре відомих у галузі, таких як використання  $6N\text{ HCl}$  і дефлегмація протягом 10-20 годин або використання йодтриметилсилану у хлороформі або за рахунок омилена розчинним у воді лугом у спиртових розчинниках при  $0^{\circ}\text{C}$  до кімнатної температури для одержання вільних кислот 8. Сполучення кислот 8 з гідрохлоридом гідроксиламіну для утворення гідроксаматів 10 може бути досягнуто кількома шляхами, добре відомими фахівцям у галузі. Наприклад, кислота 8 може бути активована хлоретилформіатом в сухому THF або подібному сумісному розчиннику або за допомогою карбодіімідного конденсуючого агента, такого як EDC з або без HOBT у DMF і метиленхлориді. Третинний амін необхідний в обох випадках. Наступна реакція активованого 8 з гідроксиламіном дає бажані похідні гідроксамової кислоти. Як альтернатива, кислоти 8 можуть бути піддані конденсації, використовуючи такі самі реактиви, як описано вище, або використовуючи два еквіваленти EDC у водному THF із захищеним бензилом гідрохлоридом гідроксиламіну, для одержання захищених гідроксаматів 9.

Сполуки 9 часто легше очистити і можуть бути легко гідрогенолітично розщеплені до вільних гідроксаматів 10 з використанням паладієвого каталізатора у спиртових розчинниках. Також можуть бути використані інші захищені гідроксиламіни, такі як трет-бутилгідроксиламін, і вільна гідроксамов кислота може бути одержана реакцією його з трифтороцтовою кислотою.

Другий метод одержання сполук винаходу, зокрема сполуки формули I, де група  $R_2$  містить гетероатоми, полягає у використанні комерційно доступних естерів бромметилакрилової кислоти, таких як 11, як показано на Схемі II. Реакція 11 з тіолами дає сполуки 12. Реакція може бути виконана у діоксані, етанолі, толуолі або іншому придатному розчиннику при кімнатній температурі або при дефлегмації з основою, такою як бікарбонат натрію або піперидин. Див: *Annelen*, Vol. 564, стор. 73-78(1949). Естер 11 може також бути перетворений безпосередньо на сульфон 13 реакцією з солями сульфінату натрію у DMF, толуолі, метанолі або іншому придатному розчиннику при кімнатній температурі або при дефлегмації з або без йодиду натрію як каталізатора. Див: *Tetrahedron Lett*, Vol. 28, стор. 813-816(1987). Сульфідні 12 або сульфони 13 можуть бути окиснені до гліцидних естерів 14 за рахунок окиснення з достатньою кількістю MCPBA при дефлегмації дихлоретиленом у присутності інгібітора радикалів, такого як 4,4'-тіобі-(6-трет-бутил-3-метилфенол), на що було зроблено посилання вище. Гліцидні естери 14 можуть бути піддані реакції з нуклеофільними сполуками W-H або їх лужними солями(де W - це група, приєднана через гетероатом, такий як атом кисню, азоту, сірки або галогену) для одержання гідроксиестерів  $7(R_2=CH_2W)$ . Ці реакції можуть бути виконані в метанолі, DMF, толуолі або інших придатних розчинниках при кімнатній температурі або при дефлегмації. Див: *Tetrahedron*, Vol. 51, стор. 11841-11854(1995) заради прикладу для цієї реакції. Нуклеофільне приєднання з гліцидними естерами може бути полегшено при використанні координаційних іонів, таких як  $Mg^{2+}$  або інших реактивів, таких як алкоксид титану. Див: *Tetrahedron Lett.*, Vol. 28, стор. 4435-4436(1987) та *J. Org. Chem*, Vol. 50, стор. 1560-1563(1985). Сполуки 7 можуть бути перетворені на гідроксамові кислоти 10 згідно зі способами, описаними на Схемі I. Як альтернатива, естери бромметилакрилової кислоти 11 можуть бути піддані реакції спочатку з нуклеофілами W-H або їх лужними солями за описаних вище умов для одержання акрилових естерів 4, де  $R_2$  - це  $-CH_2W$ . Сполуки 4 можуть бути перетворені на гідроксамові кислоти 10, де  $R_2$  - це  $-CH_2W$  згідно з процедурами, описаними для Схеми I.

Схема III показує особливий випадок Схеми II, де гліцидний естер 14 реагує з тіолом або тіолатом, як нуклеофіл W-H або його лужна сіль, для одержання  $\alpha$ -гідроксиестерів  $7(R_2 = -CH_2-S-R_4)$ . Реакція може бути виконана у THF, толуолі або іншому придатному розчиннику з тіолом і придатною основою, такою як гідрид натрію або карбонат калію при кімнатній температурі або при дефлегмації. Ці естери можуть бути окиснені до бісульфонових естерів 15 MCPBA у метиленхлориді або пероксиді водню в оцтовій кислоті. Як альтернатива, бісульфонові естери 15 можуть бути одержані безпосередньо з гліцидних естерів 14 за допомогою реакції з солями сульфінату натрію у DMF, толуолі, метанолі або інших придатних розчинниках при кімнатній температурі або при дефлегмації з або без йодиду натрію як каталізатора. Гідроліз бісульфонових естерів 15 до карбонових кислот  $8(R_2 = -CH_2-S(O)_2-RO)$  і наступне перетворення на гідроксамові кислоти  $10(R_2 = -CH_2-S(O)_2-R_4)$  можуть бути виконані згідно зі способом, описаним на Схемі 1. У певному випадку, де  $R_1$  є таким самим, як і  $R_4$ , одержані гідроксамові кислоти є ахіральними молекулами.

Інший варіант Схеми II показаний на Схемі IV, де гліцидний естер 14 реагує з нітрилом сполуки  $R_3CN$  у присутності кислотного каталізатора, краще, якщо трифторетерату бору в метиленхлориді, для одержання оксазолінових естерів 16. Див.: Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas, Vol. 111, стор. 69-74(1992). Реакція виконується протягом кількох днів при кімнатній температурі.

Оксазолінові естери 16 гідролізується до  $\alpha$ -гідроксиестерів 7 ( $R_2 = -CH_2-NHCOR_3$ ) у присутності кислот, краще, якщо щавлевої кислоти при дефлегмації в етанолі. Наступне перетворення естерів 7 на гідроксамові кислоти 10 ( $R_2 = -CH_2-NHCOR_3$ ) виконується способом, описаним на Схемі I.

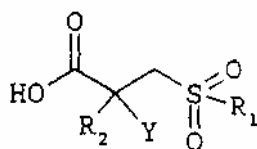
Схема V показує спосіб, за допомогою якого можуть бути одержані сполуки цього винаходу, що мають гетероциклічну складову. Гліцидні естери 14 можуть бути піддані, наприклад, реакції з трет-бутоксикарбоніл-(Вос)-захищеним аміноакрилонітрилом згідно зі способами Схеми IV для одержання спочатку оксазолінових естерів 17, а потім  $\alpha$ -гідроксиестерів 18 ( $R_2 = -CH_2-NHCOCH_2-NHВос$ ). Депротекція групи Вос трифтороцтовою кислотою з наступною реакцією аміну з ацилюючим агентом, таким як етилхлорформіат у розчиннику, такому як метиленхлорид у присутності третинного аміну, такого як триетиламін, і наступне внутрішньомолекулярне ацилювання амідного азоту може бути використано для одержання сполук 19, що містять, наприклад, гідантоїнове кільце. Перетворення сполуки 19 на гідроксамові кислоти 20 може бути виконано за способами, описаними на Схемі I. Такими самими реакціями, добре відомими у галузі, і з використанням інших легко доступних нітрилпохідних і ацилюючих або алкілюючих агентів, можуть бути одержані сполуки 19, що містять інші азотні гетероцикли, і перетворені на сполуки цього винаходу.

Схема VI описує спосіб одержання сполук формули I, де  $Y = -NH_2$  або  $-NHR_9$ , через гліцидні естери 5. Таким чином реакція гліцидних естерів 5 з азидом натрію у водному етанолі дає азидоспирти 21. При дефлегмації азидоспиртів з трифенілфосфіном в ацетонітрилі утворюються азириди 22. Азириди піддаються відкриттю кільця з тіолом  $HSR_1$  (після окиснення з утворенням сульфону з MCPBA) або з сульфінатними солями безпосередньо для одержання  $\alpha$ -аміноестерів 23. Ця реакція може бути полегшена з використанням трифторетерату бору, як каталізатор - кислота Льюїса у метиленхлориді. Див: J. Org. Chem., Vol. 60, р 790(1995). Сполуки 23 можуть бути перетворені на амінокислоти 24 і, таким чином, на гідроксамати 25 згідно зі способами, описаними на Схемі I. Аміногрупа сполук 22, 23, 24 або 25 може бути захищена Вос-групою або іншою групою, що захищає аміногрупу, згідно зі способами, добре відомими фахівцям у галузі.

Одержання сполук формули I, де  $Y = F$ , може бути виконано згідно зі способами, показаними на Схемі VII.  $\alpha$ -гідроксиестери 7 можуть бути перетворені на  $\alpha$ -фторестери 26, використовуючи трифторид діетиламіносірки(DAST) у розчиннику, такому як метиленхлорид при  $0^\circ C$  до кімнатної температури. Див: J. Org. Chem., Vol. 40, р 574(1975). Сполуки 26 можуть бути перетворені на  $\alpha$ -фторгідроксамові кислоти 27 згідно зі способами, описаними на Схемі I.

Хімічні реакції на Схемах I-VII відбуваються через ахіральні або рацемічні проміжні речовини і чисті енантіомери кінцевих продуктів можуть бути одержані за допомогою розділення проміжних речовин 5-9, 14-19, 21-24 або 26, або кінцевих продуктів 10, 20, 25 або 27 за допомогою хіральної хроматографії або класичними способами одержання похідних, такими як утворення хіральних солей проміжних речовин - карбонових кислот, таких як 8 або 24.

Цей винахід також пропонує нові сполуки формули 8



або фармацевтично прийнятної солі, де  $R_1$ ,  $R_2$  і  $Y$  описані вище.

До прикладів сполуки формули 8 належать:

- 2-гідрокси-2-(1-бутилгідантоїн-3-іл)метил-3-(4-бутоксibenзолсульфоніл)пропіонова кислота;
- 2-гідрокси-2-(1,5,5-триметилгідантоїн-3-іл)метил-3-(4-бутоксibenзолсульфоніл)пропіонова кислота;
- 2-гідрокси-2-(фенілтіо)метил-3-(4-бутоксibenзол-сульфоніл)-пропіонова кислота;
- 2-гідрокси-2-(бензилтіо)метил-3-(4-бутоксibenзолсульфоніл)-пропіонова кислота;
- 2-гідрокси-2-(2-бензилтіо-2-метилетил)-3-(4-бутоксibenзолсульфоніл)пропіонова кислота;
- 2-гідрокси-2-(1-метилгідантоїн-3-іл)метил-3-(4-хлор-біфенілсульфоніл)пропіонова кислота;
- 2-гідрокси-2-(1-бутилгідантоїн-3-іл)метил-3-(4-хлор-біфенілсульфоніл)пропіонова кислота;
- 2-гідрокси-2-(1,5,5-триметилгідантоїн-3-іл)метил-3-(4-хлорбіфенілсульфоніл)пропіонова кислота;
- 2-гідрокси-2-(фенілтіо)метил-3-(4-хлорбіфенілсульфоніл)-пропіонова кислота;
- 2-гідрокси-2-(бензилтіо)метил-3-(4-хлорбіфенілсульфоніл)-пропіонова кислота;
- 2-гідрокси-2-(пірид-2-іл)тіометил-3-(4-хлорбіфенілсульфоніл)-пропіонова кислота;
- 2-гідрокси-2-(5-метилізоксазол-3-іл)метилтіометил-3-(4-хлор-біфенілсульфоніл)пропіонова кислота;
- 2-гідрокси-2-[2-(1-метилгідантоїн-3-іл)-2-метилетил]-3-(4-хлор-біфенілсульфоніл)пропіонова кислота;
- 2-гідрокси-2-(2-бензилтіо-2-метилетил)-3-(4-хлор-біфеніл-сульфоніл)пропіонова кислота;
- 2-гідрокси-2-(1-метилгідантоїн-3-іл)метил-3-(4-феноксibenзолсульфоніл)пропіонова кислота;
- 2-гідрокси-2-(1-бутилгідантоїн-3-іл)метил-3-(4-феноксibenзолсульфоніл)пропіонова кислота;

2-гідрокси-2-(1,5,5-триметилгідантоїн-3-іл)метил-3-(4-феноксibenзолсульфоніл)пропіонова кислота;  
2-гідрокси-2-(фенілтіо)метил-3-(4-феноксibenзолсульфоніл)пропіонова кислота;  
2-гідрокси-2-(бензилтіо)метил-3-(4-феноксibenзолсульфоніл)-пропіонова кислота;  
2-гідрокси-2-[2-(1-метилгідантоїн-3-іл)-2-метилетил]-3-(4-феноксibenзолсульфоніл)пропіонова кислота;  
2-гідрокси-2-[2-(1-метил-1Н-імідазол-2-іл)тіо-2-метилетил]-3-(4-феноксibenзолсульфоніл)пропіонова кислота;  
2-гідрокси-2-(1,5,5-триметилгідантоїн-3-іл)метил-3-[4-(пірид-4-іл)-бензолсульфоніл]пропіонова кислота;  
2-гідрокси-2-(фенілтіо)метил-3-[4-(пірид-4-іл)бензолсульфоніл]-пропіонова кислота або  
2-гідрокси-2-(1,5,5-триметилгідантоїн-3-іл)метил-3-[4-(пірид-4-іл)-оксибензолсульфоніл]пропіонова кислота.

Фармацевтичні композиції цього винаходу можуть бути одержані сполученням сполук формули I цього винаходу з твердим або рідким фармацевтично прийнятним носієм і, за бажанням, з фармацевтично прийнятними ад'ювантами та наповнювачами, використовуючи звичайні та загальноновживані способи. До композицій у твердій формі належать порошки, таблетки, дрібні гранули, капсули та суппозиторії. Твердим носієм може бути принаймні одна речовина, яка може також функціонувати як розчинник, ароматизатор, солюбілізатор, мастильний агент, суспендувальний агент, зв'язувач, дезінтегруючий агент і інкапсулюючий агент. До інертних твердих носіїв належать карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор, лактоза, пектин, декстран, крохмаль, желатин, целюлозні матеріали, воск, що має низьку точку плавлення, кокосова олія тощо. До рідких форм композицій належать розчини, суспензії та емульсії. Наприклад, розчини сполук цього винаходу можуть бути у воді, системах вода-пропіленгліколь і вода-поліетиленгліколь, за бажанням такими, що містять загальноновживані барвники, ароматизатори, стабілізатори та загущувачі.

Фармацевтичну композицію одержують, використовуючи загальноновживані способи. Краще, якщо композиція знаходиться в дозованій формі, що містить ефективну кількість активного компонента, що є сполуками формули I згідно з цим винаходом.

Кількість активного компонента, що є сполуками формули I згідно з цим винаходом, у фармацевтичній композиції та їх дозована форма можуть бути різними або змінюватися у широких межах залежно від певного способу застосування, сили певної сполуки й бажаної концентрації. Загалом, кількість активного компонента може змінюватись між 0,5-90% по масі композиції.

У терапевтичному використанні для лікування пацієнта, що страждає на або чутливий до хвороб, протягом яких відбувається руйнування сполучної тканини або інгібування різних ферментів з сімейства матричних металопротеїназ, включаючи колагеназу, стромелізін і желатіназу, сполуки або їх фармацевтичні композиції вводяться орально, парентерально та/або місцево у дозі для одержання й підтримання концентрації, що є кількістю або концентрацією активного компонента в крові у пацієнта, що підлягає лікуванню, за якої відбувається ефективне інгібування таких ферментів.

Загалом, ефективна кількість активної сполуки змінюватиметься від приблизно 0,1 до приблизно 100мг/кг. Треба зрозуміти, що дози можуть змінюватися залежно від потреб пацієнта, тяжкості руйнування сполучної тканини і окремої сполуки, що використовують. Також треба зрозуміти, що початкова введена доза може бути підвищена за межі вищезгаданого верхнього рівня для того, щоб швидко досягти бажаної кількості в крові, або початкова доза може бути менше, ніж оптимальна, і добова доза може бути значно підвищена протягом курсу лікування залежно від певної ситуації. За бажанням добова доза може також бути поділена на багато доз для введення, наприклад, 2-4 рази на день.

Сполуки цього винаходу інгібують різні ферменти з сімейства матричних металопротеїназ, головним чином стромелізін і желатіназу, і, таким чином, є корисними для лікування хвороб, пов'язаних з матричними металоендопротеїназами, таких, як остеоартрит, ревматоїдний артрит, септичний артрит, остеопенії, такі як остеопороз, метастазування пухлин(інвазія й ріст), періодонтит, гінгівіт, виразковий кератит, виразка шкіри, виразка шлунка, запалення, астма й інші хвороби, що стосуються руйнування сполучної тканини. Такі хвороби й стани добре відомі й легко діагностуються звичайними лікарями-спеціалістами.

Фармацевтичні композиції для парентерального введення загалом буде містити фармацевтично прийнятну кількість сполуки згідно з формулою I, як розчинну сіль(кислотна сіль або основа сіль), розчинену у фармацевтично прийнятному рідкому носії, такому як, наприклад, вода для ін'єкції та певним чином забуферений ізотонічний розчин, що має рН приблизно 3,5-6. До придатних буферів належать, наприклад, ортофосфат натрію, бікарбонат натрію, цитрат натрію, N-метилглюкамін, L(+)-лізін і L(+)-аргінін тощо. Сполуки згідно з формулою I загалом будуть розчинені у носії в кількості, достатній для забезпечення фармацевтично прийнятної концентрації, що можна вводити ін'єкцією, в діапазоні від приблизно 1мг/мл до приблизно 400мг/мл. Одержана рідка фармацевтична композиція вводиться так, щоб одержати вищезгадану інгібуючу ефективну кількість. Сполуки формули I згідно з цим винаходом успішно вводяться орально у твердих і рідких дозованих формах.

Сполуки цього винаходу та їх композиції стануть краще зрозумілими у зв'язку з наступними прикладами, які наведені як приклад і не є обмеженням об'єму цього винаходу.

Приклад 1

Одержання N-гідрокси-2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(4фенілбензолсульфоніл)-пропіонамід.

Етап 1: Одержання етилового естеру 2-[(4-метоксибензолтіо)метил]-акрилової кислоти.

До суміші етилбромметилакрилату(1,6г, 8,3ммоль) і 1,0мл(8,1ммоль) 4-метокситіофенолу в етанолі, що охолоджували на льодяній водяній бані, додавали по краплинах при перемішуванні 8мл 1М водного



розчину бікарбонату натрію. Реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища й перемішували протягом 6 годин. Суміш потім концентрували, переносили в етилацетат і промивали двічі водною 10% соляною кислотою й один раз сольовим розчином. Висушували над сульфатом натрію та випаровували у вакуумі до біло-жовтої олії. Хроматографія на силікагелі та елюювання метиленхлоридом дає кінцеву сполуку у вигляді безбарвної олії.

$^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,33, 6,82, 6,07, 5,32, 4,23, 3,78, 3,63, 1,31.

Етап 2: Одержання етилового естеру 2-(4-метоксибензолсульфоніл)метил-оксиранкарбонової кислоти.

До етилового естеру 2[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-акрилової кислоти, (38,4г, 0,152моль) у 200мл дихлоретилену додавали малу кількість інгібітора радикалів 4,4'-тіобі-(6-трет-бутил-3-метилфенол) [Посилання: J.C.S. Chem. Commun., 1972, стор. 64-65]. м-Хлорпероксибензойну кислоту технічного ступеню очищення (MCPBA, 154г) додавали частинами протягом приблизно 45 хвилин. Реакційна суміш стає тяжким білим осадом. Додатковий дихлоретилен(150мл) додавали для сприяння перемішуванню. Реакційну суміш піддавали дефлегмації протягом ночі, потім охолоджували й концентрували під зниженим тиском. Залишок змішували з етилацетатом(250мл) і водним сульфідом натрію. Потім повільно додавали твердий бікарбонат калію. Фази розділяли і водну фазу екстрагували з додатковим етилацетатом(100мл). Змішані органічні фази промивали кількома частинами водного бікарбонату калію, потім насиченим сольовим розчином і нарешті висушували над сульфатом магнію. Фільтрація й випаровування дала сирий продукт у вигляді біло-жовтої олії. Хроматографія на силікагелі та елюювання з градієнтом 40%-60% етилацетат : гексан дає кінцеву сполуку, т. пл. 77-79°C;

$^1\text{H}$  ЯМР( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,78, 7,16, 4,11, 4,04, 3,85, 3,73, 2,95, 1,16.

$^{13}\text{C}$  ЯМР( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  168,4, 164,3, 132,3, 131,0, 115,3, 62,5, 58,5, 56,6, 53,2, 51,6, 14,6.

Етап 3: Одержання етилового естеру 2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(4-фенілбензолтіо)-пропіонової кислоти.

Гібрид натрію(0,212г, 60% в олії) переносили в колбу й промивали гексаном. Гексан видаляли декантуванням. Біфенілмеркаптан(0,82г, 5,3ммоль) додавали як розчин в сухому тетрагідрофурані(25мл). Це призводить до піноутворення й гетерогенності суміші. Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин при кімнатній температурі й потім додавали розчин етилового естеру 2-(4-метоксибензолсульфоніл)метил-оксиранкарбонової кислоти(1,46г, 4,9ммоль) додавали у 25мл сухого тетрагідрофурану. Суміш, яка стає жовтою, перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію зупиняли 1N HCl і тетрагідрофурани видаляли під зниженим тиском. Продукт екстрагували етилацетатом. Органічну фазу висушували над сульфатом магнію, фільтрували/концентрували й хроматографували на силікагелі для одержання кінцевої сполуки як білої твердої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81, 7,6-7,35, 6,98, 4,11, 3,98, 3,87, 3,68, 3,28, 1,21.

Етап 4: Одержання етилового естеру 2-гідрокси-2-[(4-метокси-бензолсульфоніл)метил]-3-(4-фенілбензолсульфоніл)-пропіонової кислоти.

До розчину етилового естеру 2-гідрокси-2-[(4-метокси-бензолсульфоніл)метил]-3-(4-фенілбензолтіо)-пропіонової кислоти(0,99г, 2ммоль) у 100мл метиленхлориду додавали твердий MCPBA(1,3г, 68% по масі). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Метиленхлорид видаляли під зниженим тиском і залишок розподіляли між етилацетатом і водним сульфідом натрію. Органічну фазу промивали кількома частинами водного бікарбонату калію для видалення м-хлорбензойної кислоти. Потім промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували для одержання кінцевої сполуки як білої твердої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,92, 7,80-7,72, 7,6, 7,47, 6,97, 4,29, 3,97, 3,86-3,58, 1,36.

Етап 5: Одержання 2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(4-фенілбензолсульфоніл)-пропіонової кислоти.

До розчину етилового естеру 2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(4-фенілбензолсульфоніл)-пропіонової кислоти(0,70г, 1,3ммоль) у 25мл метанолу додавали гідроксид натрію(25ммоль у 10мл води). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім реакцію зупиняли додаванням 25мл 1N HCl. Метанол видаляли під зниженим тиском і продукт екстрагували кількома частинами етилацетату. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували для одержання кінцевої сполуки як білої твердої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95, 7,82-7,72, 7,61-7,46, 6,98, 3,86, 3,86-3,70.

Етап 6: Одержання N-бензилокси-2-гідрокси-2-[(4-метоксибензол-сульфоніл)метил]-3-(4-фенілбензолсульфоніл)-пропіонамід.

До 2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(4-фенілбензолсульфоніл)-пропіонової кислоти(0,6г, 1,2ммоль) у 50мл метиленхлориду додавали послідовно моногідрат 1-гідроксибензотриазолу(0,185г, 1,36ммоль), O-бензилгідрохлорид гідроксиламіну(0,218г, 1,36ммоль), діізопропілетиламін(0,177г, 1,36ммоль) і гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід(EDC, 0,262г, 1,36ммоль). Прозорий, безбарвний розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Метиленхлорид видаляли під зниженим тиском і залишок розподіляли між етилацетатом і водою. Органічну фазу промивали кількома частинами 1N HCl і потім водним бікарбонатом калію. Висушували над сульфатом магнію, фільтрували, концентрували й хроматографували на силікагелі. Елюювання 1:1 етилацетат : гексан дає кінцеву сполуку як білу тверду речовину.

$^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95, 7,83-7,74, 7,5-7,25, 7,01, 4,99, 3,88, 4,0-3,6.

Етап 7: Одержання N-гідрокси-2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(4-фенілбензолсульфоніл)-пропіонамід.

Суміш N-бензилокси-2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(4-фенілбензолсульфоніл)-пропіонамід(0,152г), 10% паладеєвого каталізатора, 50мл абсолютного етанолу переносили під 137895,14Па водню й перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш фільтрували через фільтр Celite, промивали етанолом і етилацетатом. Концентрування фільтрату дає кінцеву сполуку з т. пл. 72-76°C(пом'якшення), 120-125°C(розклад з виділенням бульбашок);

$^1\text{H}$  ЯМР(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,9-7,6, 7,55-7,40, 7,1-7,0, 3,82, 3,9-3,7.

Етап 8: Рацемічний N-гідрокси-2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(4-фенілбензолсульфоніл)-пропіонамід виділяють за допомогою хіральної хроматографії для одержання енантіомерів А та Б.

Хіральну хроматографію виконували на препаративній Chiralpak AD колонці 5,0 x 50см, елюювали метанолом при 70мл/хв. Два зразки, що були одержані внаслідок цієї хроматографії, окремо розчиняли в метанолі, перемішували з активованим вугіллям, фільтрували через фільтр Celite і випаровували до висушування для одержання очищених енантіомерів А та Б.

Приклад 2

Одержання N-гідрокси-2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(4-фторбензолсульфоніл)-пропіонамід.

Після загальної процедури, наведеної в Прикладі 1(етапи 1-7), і нероблячи будь-яких доповнень, але починаючи з п-фторфенілмеркаптану в етапі 3 замість біфенілмеркаптану, одержували кінцеву сполуку з т. пл. 85-90°C(пом'якшення), 110-115°C(розклад з виділенням бульбашок);

$^1\text{H}$  ЯМР(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,6, 8,86, 7,92-7,87, 7,75-7,72, 7,46-7,40, 7,11-7,08, 5,64, 3,85-3,69.

Приклад 3

Одержання N-гідрокси-2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(4-н-бутилбензолсульфоніл)-пропіонамід.

Після загальної процедури, наведеної в Прикладі 1(етапи 1-7), і нероблячи будь-яких доповнень, але починаючи з п-н-бутилфенілмеркаптану в етапі 3, замість біфенілмеркаптану, одержували кінцеву сполуку з т. пл. 63-68°C(розклад з виділенням бульбашок);

$^1\text{H}$  ЯМР(DMSO- $d_3$ )  $\delta$  10,6, 7,76-7,71, 7,43-7,40, 7,11-7,08, 5,6, 3,75-3,72, 2,70-2,65, 1,60-1,55, 1,35-1,27, 0,93-0,88.

Приклад 4

Одержання N-гідрокси-2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід.

Після загальної процедури, наведеної в Прикладі 1(етапи 1-7), і нероблячи будь-яких доповнень, але починаючи з п-метоксифенілмеркаптану в етапі 3, замість біфенілмеркаптану одержували кінцеву сполуку як білу тверду речовину з т. пл. 75-80°C(пом'якшення), 150-165°C(розклад з виділенням бульбашок);

$^1\text{H}$  ЯМР(DMSO- $d_3$ )  $\delta$  10,55, 8,83, 7,71, 7,08, 5,53, 3,83, 3,69;

$^{13}\text{C}$  ЯМР(DMSO- $d_3$ )  $\delta$  166,6, 163,5, 133,1, 130,7, 114,7, 73,5, 62,0, 56,2;

IR(mull)  $\text{cm}^{-1}$  3417, 3342, 3316, 3102, 3077, 1682, 1597, 1581, 1520, 1498, 1324, 1295, 1271, 1257, 1150, 1089, 1074;

Підраховано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_9\text{S}_2$ : C, 47,05; H, 4,61; N, 3,05; Знайдено: C, 47,01; H, 4,56; N, 3,07.

Приклад 5

Одержання N-гідрокси-2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(N-бензолкарбоніламіно)-пропіонамід.

Етап 1: Одержання етилового естеру 2-гідрокси-2-[(4-метоксибензол-сульфоніл)метил]-3-(N-бензолкарбоніламіно)-пропіонової кислоти.

Етиловий естер 2-(4-Метоксибензолсульфоніл)метилоксиранкарбонової кислоти(з Прикладу 1, Етап 2, 0,3г, 1ммоль), трифторетерат бору(0,495мл, 4,0ммоль) і бензонітрил(0,36мл, 4,0ммоль) розчиняли у 40мл метиленхлориду. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 3 діб з додаванням двічі 0,50мл трифторетерату бору. Розчинник видаляли під зниженим тиском. Залишок розчиняли у етилацетаті та промивали насиченим бікарбонатом натрію і сольовим розчином, потім висушували над сульфатом магнію. Сирий продукт розчиняли у 40мл абсолютного етанолу. Додавали щавлеву кислоту(0,30г, 3,3ммоль) і розчин підігрівали до 65°C протягом 19 годин. Розчинник видаляли під зниженим тиском. Олійний залишок розчиняли в етилацетаті та промивали насиченим бікарбонатом натрію та сольовим розчином і висушували над сульфатом магнію. Хроматографія на силікагелі, елювання 1:1 етилацетат : гексан дає кінцеву сполуку як білу тверду речовину.

$^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,82-7,71, 7,55-7,41, 7,02-6,99, 6,57, 4,29-4,17, 3,88, 3,85-3,72, 3,60-3,56, 1,32-1,28;

MS(ES+) 422,1(M+H), (ES-) 420,1(M-H).

Етап 2: Одержання 2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(N-бензолкарбоніламіно)-пропіонової кислоти.

Розчин етилового естеру 2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)-метил]-3-(N-бензолкарбоніламіно)-пропіонової кислоти(0,27г) у 4мл метанолу перемішували з 1мл 1N гідроксиду натрію протягом 3 годин. Реакційну суміш підкислювали 1N HCl і розчинник видаляли під зниженим тиском. Залишок двічі обробляли теплим етилацетатом. Етилацетат видаляли, одержуючи кінцеву сполуку як білу тверду речовину.

$^1\text{H}$  ЯМР(MeOD)  $\delta$  7,86-7,76, 7,54-7,39, 7,06-7,03, 3,91-3,85, 3,77-3,62;

MS(ES+) 394,1(M+H), (ES-) 392,1(M-H).

Етап 3: Одержання N-гідрокси-2-гідрокси-2-[(4-етоксибензолсульфоніл)-метил]-3-(N-бензолкарбоніламіно)-пропіонамід.

2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(N-бензолкарбоніламіно)-пропіонову кислоту(0,25г, 0,63ммоль), гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду(0,24г, 1,26ммоль), гідрохлорид гідроксиламіну(0,066г, 0,95ммоль) та 5мл 1-метил-2-піролідінону перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 4 годин. Додавали діетиловий етер(100мл) і суміш перемішували протягом ночі. Етер видаляли декантуванням з маслянистого залишку. Олію промивали двічі етером і потім хроматографували на силікагелі, елюювали 20% гексаном і 4% оцтовою кислотою в етилацетаті. Одержували кінцеву сполуку як білий порошок.

<sup>1</sup>H ЯМР(MeOD) δ 7,87-7,79, 7,55-7,45, 7,09-7,06, 3,88, 3,84-3,55;

MS(ES-) 406,9(M-H);

HRMS(EI) підраховані для C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S + H<sub>1</sub> 409,1069, знайдені: 409,1076.

Приклад 6

Одержання

N-гідрокси-2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-[N-(циклопентилкарбоніл)аміно]-пропіонамід.

Після загальної процедури, наведеної в Прикладі 5(етапи 1-3), і нероблячи будь-яких доповнень, але починаючи з циклопентанкарбонітрилу в етапі 1, замість бензонітрилу, одержували кінцеву сполуку як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР(MeOD) δ 7,86-7,83, 7,09-7,06, 3,88, 3,81-3,76, 3,54-3,39, 2,71-2,58,2,03-1,67;

MS(ES+) 401,1(M+H), (ES-) 399,1(M-H).

HRMS(EI) підраховано для C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S + H<sub>1</sub> 401,1382, знайдена: 401,1378.

Приклад 7

Одержання

N-гідрокси-2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(N-C4-метоксибензолкарбоніл)аміно)-пропіонамід.

Етап 1: Одержання 2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(N-(4-метоксибензолкарбоніл)аміно)-пропіонової кислоти.

Після загальної процедури, наведеної в Прикладі 5(етапи 1 і 2), і нероблячи будь-яких доповнень, але починаючи з 4-метоксибензонітрилу в етапі 1, замість бензонітрилу одержували кінцеву сполуку як білу тверду речовину після ліофілізації з води.

<sup>1</sup>H ЯМР(MeOD) δ 7,86-7,83, 7,77-7,74, 7,07-7,06, 6,97-6,94, 3,89-3,87,3,83,3,72-3,61;

MS(ES+) 423,9(M+H), (ES-) 421,9(M-H).

Етап 2: Одержання N-гідрокси-2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(N-(4-метоксибензолкарбоніл)аміно)-пропіонамід.

2-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(N-(4-метоксибензол-карбоніл)аміно)-пропіонову кислоту(100мг, 0,24ммоль), гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду(68мг, 0,35ммоль), гідрохлорид О-трет-бутилгідроксиламіну(118мг, 0,944ммоль) і 4-метилморфолін(131мг, 0,354ммоль) розчиняли у 20мл метиленхлориду. Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 6 годин. Розчинник видаляли під зниженим тиском і залишок розчиняли в етилацетаті. Органічний шар промивали 1N гідросульфатом натрію, 5% бікарбонатом натрію та насиченим сольовим розчином і висушували над сульфатом магнію. Розчинник видаляли для одержання 71мг білої твердої речовини, яку піддавали рекристалізації з метанолу. Захисну групу - трет-бутил видаляли реакцією з 50% трифтороцтовою кислотою у метиленхлориді протягом 24 годин. Розчинники видаляли, а сирий продукт очищували хроматографією зі зворотньою фазою на колонці C18 Vydac, використовуючи систему для елювання вода/ацетонітрил для одержання кінцевої сполуки як білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР(MeOD) δ 7,87-7,84, 7,80-7,77, 7,09-7,06, 6,99-6,96, 3,88, 3,84, 3,70-3,59;

MS(ES+) 438,9(M+H), (ES-) 436,8(M-H);

HRMS(EI) підраховано для C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S + H<sub>1</sub> 439,11 75, знайдені: 439,1195.

Приклад 8

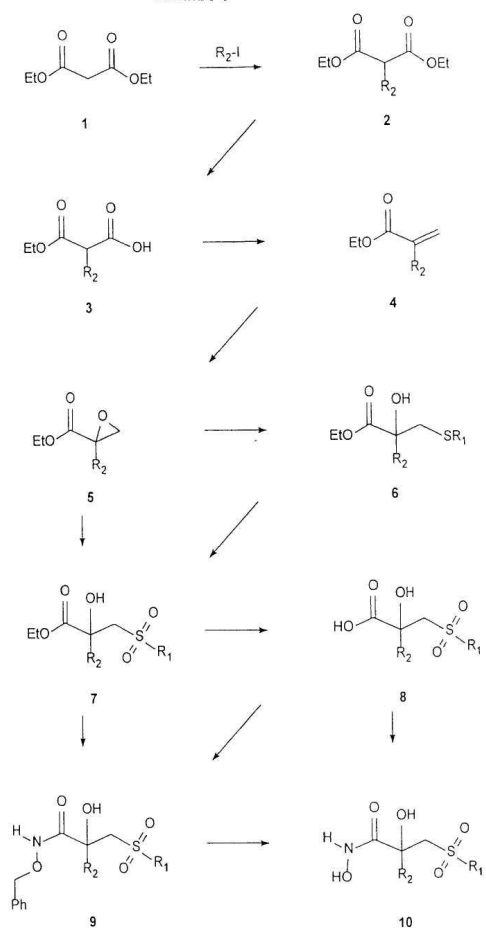
Дослідження біологічної активності.

Тест на інгібіторну активність проводили для одного або кількох MMP ферментів(стромелізін, желатіназа і колагеназа) in vitro, використовуючи флуоресцентний тест з визначенням концентрації часток. Інгібітор зв'язується з MMP ферментами, що попереджає руйнування субстрату стромелізином, желатіназою або колагеназою. Субстрат має приєднані до нього складові флуоресцеїну та біотину. Інтактний субстрат потім зв'язується з вкритими авідіном частками через біотинову складову. Після того, як частку промили й висушили, флуоресцентний сигнал утворюється завдяки флуоресцентній групі, приєднаній до частки. Без інгібітора субстрат руйнується MMP ферментами, а флуоресцеїнова група видаляється, таким чином, жодного флуоресцентного сигналу не можна визначити. Тестові сполуки розчиняли у DMSO до бажаної концентрації, потім розчини розводили як 1 : 5 з буфером MMP(50мМ Трис-HCl, pH 7,5; 150мМ NaCl; 0,02% NaN<sub>3</sub>). Потім одержували послідовні двократні розведення кожної сполуки. Концентрований, активований ферментний розчин переносили у кожний планшет тестованої сполуки, суміш інкубували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Розтоплений MMP субстрат потім додавали в усі планшети, а планшети інкубували в темряві протягом 1-3 годин при кімнатній температурі. На цьому етапі субстратну суміш змішували з 0,1% вкритими авідіном полістироловими частками. Через 15 хвилин значення флуоресценції вимірювали після фільтрації й промивання цих часток. Потім визначали значення K<sub>i</sub>. Данні щодо інгібіторної здатності сполук цього винаходу наведені в Таблиці 1. Сполуки з нижчими значеннями K<sub>i</sub> мають бути більш ефективними як інгібітори MMP. Очікується, що сполука з K<sub>i</sub>, меншою, ніж 15μM проти стромелізіну, показуватиме терапевтичний вплив на хвороби сполучної тканини.

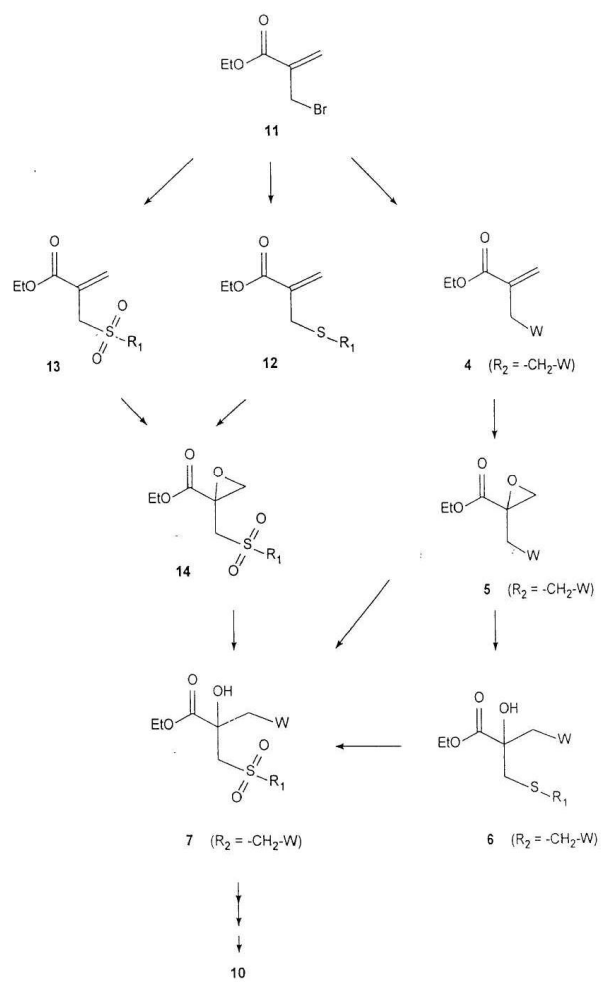
Константи інгібування ММР( $K_i$ ,  $\mu\text{M}$ ) сполук винаходу

Приклад №	Стромелізін $K_i$ , ( $\mu\text{M}$ )	Желатіназа $K_i$ , ( $\mu\text{M}$ )
1	0,074	0,0019
1, Енантіомер А	0,021	0,0085
1, Енантіомер Б	0,080	0,00034
2	0,18	0,031
3	0,046	0,013
4	0,039	0,0075
5	0,24	0,023
6	0,35	0,070
7	0,28	0,017

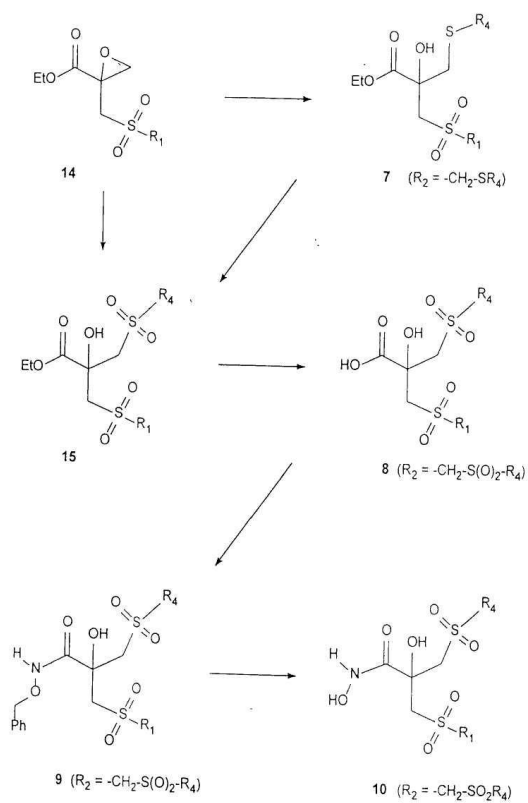
СХЕМА I



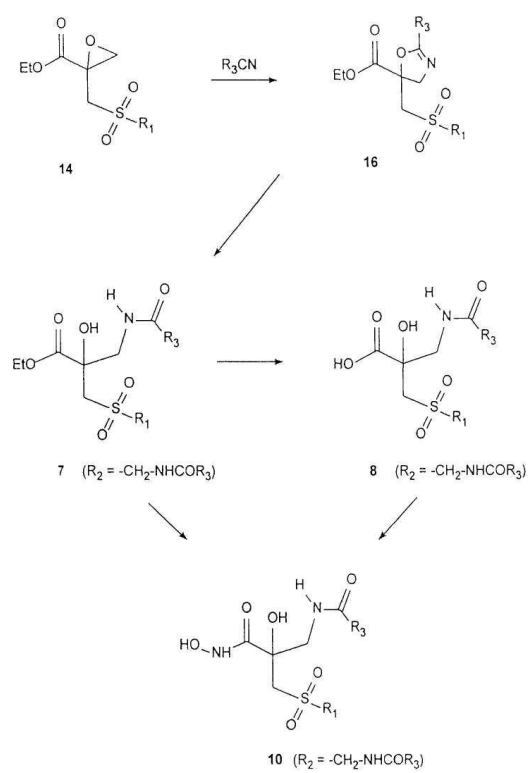
# CXEMA II



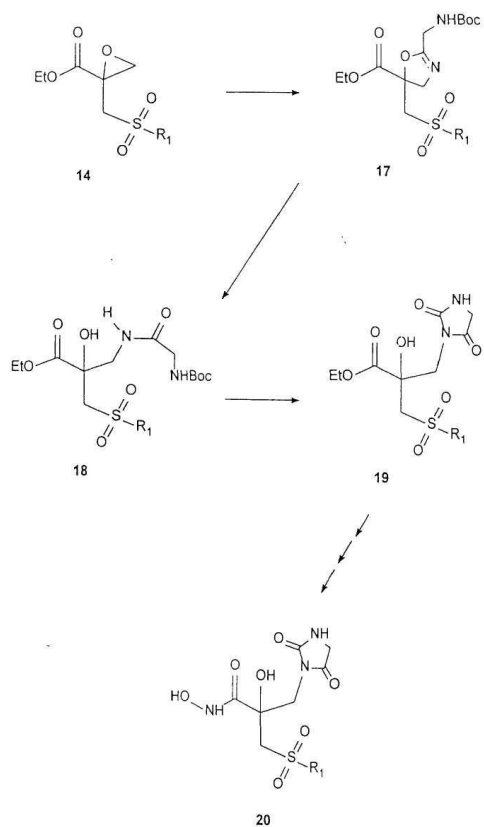
### CXEMA III



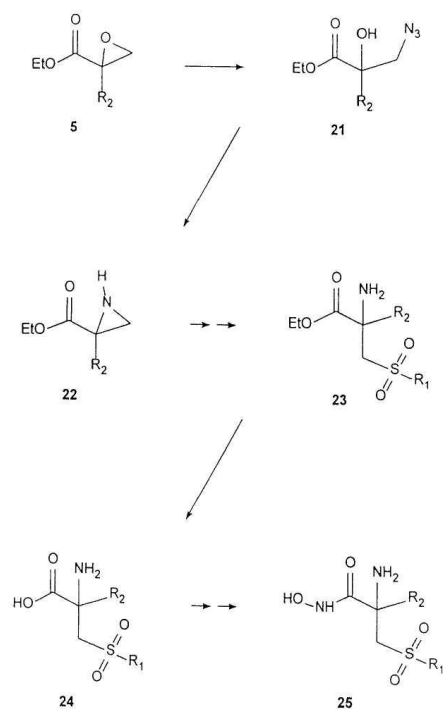
### CXEMA IV



# **CXEMA V**



# **CXEMA VI**



## CXEMA VII

