



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **310231**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 211/18, 295/08,
A 61 K 31/495, 31/445

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19982223	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	1998.05.15	søknadsnummer	1996.10.18, PCT/US96/16761
(24) Løpedag	1996.10.18	(85) Videreføringsdag	1998.05.15
(41) Alm. tilgj.	1998.05.15	(30) Prioritet	1995.11.17, US, 7372
(45) Meddelt dato	2001.06.11		

(71) Patenthaver	Warner-Lambert Co, 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950, US
(72) Oppfinner	Daniel Fred Ortwine, Saline, MI, US Claude Forsey Purchase Jr., Ann Arbor, MI, US Andrew David White, Pinckney, MI, US
(74) Fullmektig	Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) Benevnelse **Sulfonamid-inhibitorer av matriks-metalloproteinaser, anvendelse av disse og farmasøytiske preparater inneholdende dem**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Sulfonamid-forbindelser er beskrevet, som er inhibitorer av matriks-metalloproteinaser, spesielt stromelysin-1 og gelatinase A (72 kD gelatinase). Også beskrevet er metoder for behandling av multippel sklerose, aterosklerotisk plaque-ruptur, aorta-aneurisme, hjertesvikt, restenose, periodontal sykdom, korneal ulcerasjon, brannså, liggesår, kroniske ulcere eller sår, kreft-metastaser, tumor-angiogenese, artritt eller andre autoimmune eller inflammatoriske lidelser som skyldes vev-invasjon av leukocytter ved anvendelse av forbindelsene.

OPPFINNELSENS OMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse angår sulfonamid-forbindelser som hemmer matriks-metalloproteinaser, farmasøytiske preparater som omfatter disse
5 forbindelser og anvendelse av disse forbindelser.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

De nye forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er inhibitorer av
10 matriks-metalloproteinaser, f.eks. stromelysin-1 og gelatinase A (72 kDa gelatinase). Mer spesielt er forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse nyttige ved behandling av aterosklerotisk plaque-ruptur, aorta-aneurisme, hjertesvikt, restenose, periodontal sykdom, korneal ulcerasjon, brannså, liggesår, kroniske ulcere eller sår, kreft-metastaser, tumor-angiogenese, artritt,
15 multippel sklerose og andre autoimmune eller inflammatoriske lidelser som skyldes vev-invasjon av leukocytter eller andre aktiverte migrerende celler.

Stromelysin-1 og gelatinase A er medlemmer av matriks-metalloproteinase- (MMP) familien (Woessner J.F., FASEB J. 1991;5:2145-2154). Andre medlemmer omfatter fibroblast-kollagenase, neutrofil
20 kollagenase, gelatinase B (92 kDa gelatinase), stromelysin-2, stromelysin-3, matrilysin, kollagenase 3 (Freije J.M., Diez-Itza I., Balbin M., Sanchez L.M., Blasco R., Tolivia J. og Lopez-Otin C., J. Biol. Chem., 1994;269:16766-16773) og de nyoppdagede membran-assosierte matriks-metalloproteinaser (Sato H., Takino T., Okada Y., Cao J., Shinagawa A., Yamamoto E. og Seiki M.,
25 Nature, 1994;370:61-65).

Katalytisk sink i matriks-metalloproteinaser er det fokale punkt for inhibitor-design. Modifisering av substrater ved innføring av chelaterende grupper har generert kraftige inhibitorer, så som peptid-hydroksamater og tiol-inneholdende peptider. Peptid-hydroksamater og de naturlige endogene

inhibitorer av MMP (TIMP) har vært anvendt med hell for behandling av dyremodeller av kreft og inflammasjon.

Evnen til matriks-metalloproteinaser til å nedbryte forskjellige komponenter av bindevev gjør dem til potensielle mål for kontroll av patologiske prosesser. For eksempel er ruptur av aterosklerotisk plaque den mest vanlige årsak til koronar trombose. Destabilisering og degradering av ekstracellulær matriks rundt disse plaque av MMP har vært indikert som en årsak for plaque-fissur. Skuldrene og områdene med skum-celle-akkumulering i humant aterosklerotisk plaque viser lokalt øket ekspresjon av gelatinase B, stromelysin-1 og interstitial kollagenase. In situ zymografi av dette vev viste øket gelatinolytisk og kaseinolytisk aktivitet (Galla Z.S., Sukhova G.K., Lark M.W. og Libby P., "Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaque", J. Clin. Invest., 1994;94:2494-2503). I tillegg er høye nivåer av stromelysin RNA-budbringer funnet å være lokalisert til individuelle celler i aterosklerotisk plaque fjernet fra hjerte-transplanterte pasienter på tidspunktet for operasjon (Henney A.M., Wakeley P.R., Davies M.J., Foster K., Hembry R., Murphy G. og Humphries S., "Localization of stromelysin gene expression in atherosclerotic plaque by in situ hybridization", Proc. Nat'l. Acad. Sci., 1991;88:8154-8158).

Inhibitorer av matriks-metalloproteinaser vil være anvendelige for behandling av degenerativ aorta-sykdom forbundet med fortynning av den mediale aorta-veggen. Økede nivåer av de proteolytiske aktiviteter til MMP er identifisert hos pasienter med aorta-aneurismer og aorta- stenose (Vine N. og Powell J.T., "Metalloproteinases in degenerative aortic diseases", Clin. Sci., 1991;81:233-239).

Hjertesvikt oppstår fra en rekke forskjellige etiologier, men en felles karakteristikk er hjerte-dilatasjon som er definert som en uavhengig risiko-faktor for dødelighet (Lee T.H., Hamilton M.A., Stevenson L.W., Moriguchi J.D., Fonarow G.C., Child J.S., Laks H. og Walden J.A., "Impact of left ventricular

- size on the survival in advanced heart failure", Am. J. Cardiol., 1993;72:672-676). Denne remodelering av hjertesvikt synes å involvere nedbrytning av ekstracellulær matriks. Matriks-metalloproteinaser er øket hos pasienter både med idiopatisk og ischemisk hjertesvikt (Reddy H.K., Tyagi S.C., Tjaha I.E.,
- 5 Voelker D.J., Campbell S.E. og Weber K.T., "Activated myocardial collagenase in idiopathic dilated cardiomyopathy", Clin. Res., 1993;41:660A; Tyagi S.C., Reddy H.K., Voelker D., Tjaha I.E. og Weber K.T., "Myocardial collagenase in failing human heart", Clin. Res., 1993;41:681A). Dyremodeller av hjertesvikt har vist at tilførsel av gelatinase er viktig for hjerte-dilatasjon (Armstrong P.W.,
- 10 Moe G.W., Howard R.J., Grima E.A. og Cruz T.F., "Structural remodeling in heart failure: gelatinase induction", Can. J. Cardiol., 1994;10:214-220) og hjerte-dilatasjon går foran sterk svikt i hjerte- funksjon (Sabbah H.N., Kono T., Stein P.D., Mancini G.B. og Goldstein S., "Left ventricular shape changes during the course of evolving heart failure", Am. J. Physiol.,
- 15 1992;263:H266-H270).

- Neointimal proliferasjon, som fører til restenose, utvikles ofte etter koronar angioplastikk. Migreringen av vaskulære glattmuskel-celler (VSMC) fra tunica media til neointima er en nøkkel-begivenhet for utvikling og progresjon av mange vaskulære sykdommer og en meget forutsigbar konsekvens av
- 20 mekanisk skade på blodkarene (Bendeck S.M.P., Zempo N., Clowes A.W., Galaray R.E. og Reidy M., "Smooth muscle cell migration and matrix metalloproteinase expression after arterial injury in the rat", Circulation Research, 1994;75:539-545). Northern blotting- og zymografiske analyser indikerte at gelatinase A var den vesentligste MMP uttrykt og utskilt av disse
- 25 cellene. Videre hemmet antisera som selektivt kunne nøytralisere gelatinase A-aktivitet også VSMC- migrering over basalmembran-barrieren. Etter skade på blodkaret øket gelatinase A-aktivitet mer enn 20 ganger når VSCM undergikk overgang fra hvile-tilstand til en prolifererende, motil fenotype (Pauly R.R., Passaniti A., Bilato C., Monticon R., Cheng L., Papadopoulos N.,
- 30 Gluzband Y.A., Smith L., Weinstein C., Lakatta E. og Crow M.T., "Migration of

cultured vascular smooth muscle cells through a basement membrane barrier requires type IV collagenase activity and is inhibited by cellular differentiation", Circulation Research, 1994;75:41-54).

Kollagenase- og stromelysin-aktiviteter er vist i fibroblaster isolert fra
5 betent tannkjøtt (Uitto V.J., Applegren R. og Robinson P.J., "Collagenase and
neutral metalloproteinase activity in extracts from inflamed human gingiva",
J. Periodontal Res., 1981;16:417-424) og enzym- nivåer er korrelert til
alvorlighetsgraden av tannkjøtt-sykdommen (Overall C.M., Wiebkin O.W. og
Thonard J.C., "Demonstrations of tissue collagenase activity in vivo and its
10 relationship to inflammation severity in human gingiva", J. Periodontal Res.,
1987;22:81-88). Proteolytisk nedbrytning av ekstracellulær matriks er observert
ved korneal ulcerasjon etter alkalisk etsing (Brown S.I., Weller C.A. og
Wasserman H.E., "Collagenolytic activity of alkali burned corneas", Arch.
Ophthalmol., 1969;81:370-373). Tiol-inneholdende peptider hemmer
15 kollagenase isolert fra alkali-etsede kanin-hornhinner (Burns F.R., Stack M.S.,
Gray R.D. og Paterson C.A., Invest. Ophthalmol., 1989;30:1569-1575).

Stromelysin blir produsert av basale keratinocytter i en rekke kroniske
ulcere (Saarialho-Kere U.K., Ulpu K., Pentland A.P., Birkedal-Hansen H.,
Parks W.C., Welgus H.G., "Distinct populations of basal keratinocytes express
20 stromelysin-1 og stromelysin-2 in chronic wounds", J. Clin. Invest.,
1994;94:79-88).

Stromelysin-1 mRNA og protein ble detektert i basale keratinocytter nær,
men fjernet fra sårkanten i det som sannsynligvis representerer setene for
prolifererende epidermis. Stromelysin-1 kan således forhindre at epidermis
25 heles.

Davies, et al., (Cancer Res., 1993;53:2087-2091) angir at et peptid-
hydroksamat, BB-94, nedsatte tumor- byrden og forlenget overlevelsen hos
mus med humane ovarie-carcinom-xenograft. Et peptid av den konserverte
MMP-propeptid-sekvens var en svak inhibitor av gelatinase A og hemmet
30 human-tumorcelle-invasjon gjennom et lag av rekonstituert basalmembran

- (Melchiori A., Albili A., Ray J.M. og Stetler-Stevenson W.G., Cancer Res., 1992;52:2353-2356) og den naturlige vev-inhibitor av metalloproteinase-2 (TIMP-2) viste også blokkering av tumorcelle-invasjon i in vitro modeller (DeClerck Y.A., Perez N., Shimada H., Boone T.C., Langley K.E. og Taylor S.M., Cancer Res., 1992;52:701-708). Undersøkelser av human kreft har vist at gelatinase A blir aktivert på invasiv tumorcelle-overflate (Strongin A.Y., Marmer B.L., Grant G.A. og Goldberg G.I., J. Biol Chem., 1993;268:14033-14039) og blir holdt der gjennom interaksjon med et reseptor-lignende molekyl (Monsky W.L., Kelly T., Lin C.-Y., Yeh Y., Stetler-Stevenson W.G., Mueller S.C. og Chen W.-T., Cancer Res., 1993;53:3159-3164).

- Inhibitorer av MMP har vist aktivitet i modeller av tumor-angiogenese (Taraboletti G., Garofalo A., Belotti D., Drudis T., Borsotti P., Scanziani E., Brown P.D. og Giavazzi R., Journal of the National Cancer Institute, 1995;87:293; og Benelli R., Adatia R., Ensoli B., Stetler-Stevenson W.G., Santi L. og Albini A., Oncology Research, 1994;6:251-257).

- Mange forskere har demonstrert konsistent forhøyelse av stromelysin og kollagenase i leddvæske fra reumatoid- og osteoartritt-pasienter sammenlignet med kontroller (Walakovits L.A., Moore V.L., Bhardwaj N., Gallick G.S. og Lark M.W., "Detection of stromelysin and collagenase in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and post-traumatic knee injury", Arthritis Rheum., 1992;35:35-42; Zafarullah M., Pelletier J.P., Cloutier J.M. og Marcel-Pelletier J., "Elevated metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase mRNA in human osteoarthritic synovia", J. Rheumatol., 1993;20:693-697). TIMP-1 og TIMP-2 forhindret dannelse av kollagenfragmenter, men ikke proteoglykan-fragmenter, fra nedbrytning av både bovint nasal- og svin-artikulær-brusk-modeller for artritt, mens et syntetisk peptid-hydroksamat kunne hindre dannelsen av begge fragmenter (Andrews H.J., Plumpton T.A., Harper G.P. og Cawston T.E., Agents Actions, 1992;37:147-

154; Ellis A.J., Curry V.A., Powell E.K. og Cawston T.E., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1994;201:94-101).

Gijbels, et al., (J. Clin. Invest., 1994;94:2177-2182) har i det senere beskrevet et peptid-hydroksamat, GM6001, som undertrykket utviklingen eller
5 reverserte den kliniske ekspresjon av eksperimentell allergisk encefalomyelitt (EAE) på en dose-avhengig måte, hvilket indikerer anvendelse av MMP-inhibitorer ved behandling av autoimmune inflammatoriske lidelser så som multippel sklerose.

En nyere undersøkelse av Madri har belyst den rolle gelatinase A spiller
10 ved uttredelse av T-celler fra blodstrømmen ved inflammasjon (Ramanic A.M. og Madri J.A., "The Induction of 72-kD Gelatinase in T Cells upon Adhesion to Endothelial Cells is VCAM-1 Dependent", J. Cell Biology, 1994;125:1165-1178). Denne transmigriering forbi endotel-cellelaget blir koordinert med fremkalling av gelatinase A og blir mediert ved binding til vaskulær celle-adhesjon-molekyl-1
15 (VCAM-1). Når barrieren blir kompromittert, blir ødem og inflammasjon produsert i CNS. Leukocytisk migrering gjennom blod-hjerne-barrieren er kjent å være forbundet med inflammatorisk respons i EAE. Hemning av metalloproteinase-gelatinase A ville blokkere nedbrytning av ekstracellulær matriks av aktiverte T-celler som er nødvendige for CNS-penetrering.

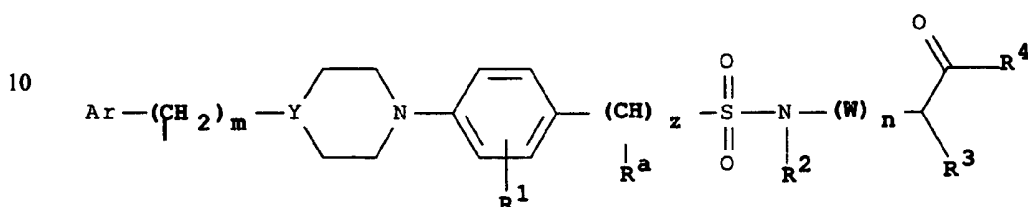
20 Disse undersøkelsene ga basis for antagelsen at en inhibitor for stromelysin-1 og/eller gelatinase A vil behandle sykdommer som involverer oppbrytning av ekstracellulær matriks, hvilket resulterer i inflammasjon på grunn av lymfocytt-infiltrering, upassende migrering av metastasiske eller aktiverte celler eller tap av strukturell integritet som er nødvendig for organ-
25 funksjon.

Vi har identifisert en rekke sulfonamid-forbindelser som er inhibitorer av matriks-metalloproteinaser, spesielt stromelysin-1 og gelatinase A og som således er nyttige som midler for behandling av multippel sklerose, aterosklerotisk plaque-ruptur, restenose, aorta-aneurisme, hjertesvikt,
30 periodontal sykdom, korneal ulcerasjon, brannså, liggesår, kroniske ulcere

eller sår, kreft-metastaser, tumor-angiogenese, artritt eller andre autoimmune eller inflammatoriske sykdommer som skyldes vev-invasjon av leukocytter.

5 OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser med formel I



hvor:

- 15 Ar er valgt fra fenyl;
 fenyl substituert med $-\text{OR}^5$,
 R^2 er hydrogen eller $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl;
 R^3 er hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-(\text{CH}_2)_v$ -fenyl, eventuelt substituert med $-\text{OR}^{10}$,
 eller $-(\text{CH}_2)_v$ -indolyl;
 20 m er null eller 1;
 Y er CH eller N; forutsatt at når $m = 1$ er Y ikke = N;
 W er $-\text{CHR}^8$;
 n er null eller 1;
 R^4 er $-\text{OH}$, eller $-\text{NHR}^9$;
 25 R^5 er hydrogen eller $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl;
 v er 1 til 5;
 R^8 er hydrogen; og
 R^9 er hydrogen,
 R^{10} er hydrogen eller $-(\text{CH}_2)_v$ -fenyl, eller
 30 et farmasøytisk godtagbart salt derav.

Ved en foretrukket utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I hvor:

Ar er fenyl;

R³ er hydrogen, alkyl, -(CH₂)_n-fenyl eller -(CH₂)_n-indolyl; eller

5 et farmasøytisk godtagbart salt derav.

Ved andre foretrukne utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse som omfatter forbindelsene med formel I, er Ar fenyl, eller Y er N forutsatt at m=0, eller m er null, eller R² er hydrogen, eller n er null eller R⁴ er -OH og farmasøytisk godtagbare salter av disse forbindelser.

10 En mest foretrukket utførelsesform er forbindelsene med formel I:

[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonyl-amino]-eddiksyre;

N-hydroksy-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-acetamid;

3-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonyl-amino]-propionsyre;

(R)-4-metyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-

15 pentansyre;

(S)-4-metyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-

pentansyre;

(S)-3-fenyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-

propionsyre;

20 (R)-3-fenyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-

propionsyre;

(S)-3-(1H-indol-3-yl)-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-

propionsyre;

(±)-5-fenyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-pentansyre;

25 [4-(4-fenyl-piperazin-1-yl)-benzensulfonyl-amino]-eddiksyre;

{isobutyl-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzen-sulfonyl]amino}-eddiksyre;

(S)-4-fenyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-smørsyre;

(R)-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonyl-

amino]-3-tritylsulfanyl-propionsyre-natriumsalt;

- (R)-3-(1H-indol-3-yl)-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-bensensulfonylamino]-propionsyre-dinatriumsalt-monohydrat;
- (S)-2-{4-[4-(4-hydroksy-fenyl)-piperazin-1-yl]-bensensulfonylamino}-3-fenyl-propionsyre;
- 5 (S)-2-{4-[4-(4-klor-fenyl)-piperazin-1-yl]-bensensulfonylamino}-3-fenyl-propionsyre-hydroklorid;
- (R)-3-merkpto-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-bensensulfonylamino]-propionsyre-trifluoreddiksyre-salt;
- (S)-2-[4-(4-benzyl-piperidin-1-yl)-bensensulfonylamino]-3-fenyl-
- 10 propionsyre;
- (S)-3-(4-benzyloksy-fenyl)-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-bensensulfonylamino]-propionsyre;
- (S)-3-(4-hydroksy-fenyl)-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-bensensulfonylamino]-propionsyre;
- 15 (S)-3-fenyl-2-[4-(4-fenyl-piperazin-1-yl)-benzen-sulfonylamino]-propionsyre;
- (S)-2-{4-[4-(3-metoksy-fenyl)-piperazin-1-yl]-benzen-sulfonylamino}-3-fenyl-propionsyre;
- (S)-2-{4-[4-(3-hydroksy-fenyl)-piperazin-1-yl]-bensensulfonylamino}-
- 20 3-fenyl-propionsyre-hydrobromid; og
- (S)-2-{4-[4-(4-metoksy-fenyl)-piperazin-1-yl]-bensensulfonylamino}-3-fenyl-propionsyre, samt forbindelsene
- (R)-4-metyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-bensensulfonylamino]-pentansyre;
- 25 (S)-4-metyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-bensensulfonylamino]-pentansyre;
- (S)-3-fenyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-bensensulfonylamino]-propionsyre;
- (R)-3-fenyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-bensensulfonylamino]-
- 30 propionsyre; og

(S)-3-(1H-Indol-3-yl)-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-propionsyre.

En matriks-metalloproteinase-hemmende mengde av en forbindelse med formel I kan gis til en pasient som har behov for matriks-metalloproteinase-hemning.

Ved en foretrukket utførelsesform er matriks-metalloproteinasen stromelysin-1 eller gelatinase-A.

For å forhindre aterosklerotisk plaque-ruptur kan en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I administreres til en pasient som lider av aterosklerotisk plaque.

Videre kan hemning av aorta-aneurisme oppnås ved administrering av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I til en pasient som har aorta-aneurisme.

For å forhindre restenose kan en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I administreres til en pasient etter ballong-angioplastikk, transplantasjon eller shunt-implantasjon eller aterektomi,.

For behandling av periodontal sykdom kan en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I administreres til en pasient som lider av dette.

For behandling av brannsåar kan en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I administreres til en pasient som lider av dette.

For behandling av liggesår kan en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I administreres til en pasient som lider av dette.

For behandling av kroniske ulcere eller sår kan en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I administreres til en pasient som lider av dette.

For behandling av kreft kan en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I administreres til en pasient som lider av dette.

For behandling av multippel sklerose kan en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I administreres til en pasient som lider av dette.

For behandling av artritt kan en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I administreres til en pasient som lider av dette.

For behandling av autoimmune eller inflammatoriske lidelser som skyldes vev-invasjon av leukocytter, kan en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse

5 med formel I administreres til en pasient som lider av en autoimmune eller inflammatorisk lidelse som skyldes vev-invasjon av leukocytter.

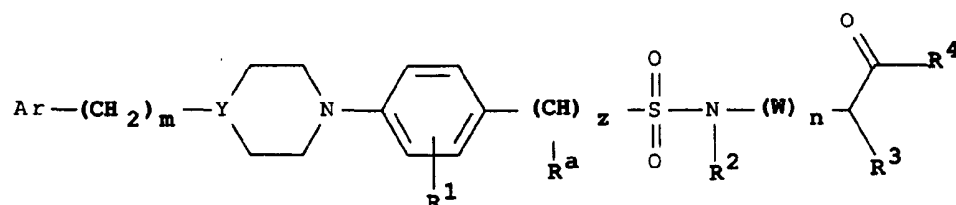
En annen gjenstand for foreliggende oppfinnelse er et farmasøytisk preparat som omfatter en forbindelse med formel I og en farmasøytisk godtagbar bærer.

10

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser som har formel I

15



20 hvor:

Ar er valgt fra fenyl;

fenyl substituert med $-OR^5$,

R^2 er hydrogen eller C_1 - C_6 alkyl;

R^3 er hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, $-(CH_2)_v$ -fenyl, eventuelt substituert med $-OR^{10}$,

25 eller $-(CH_2)_v$ -indolyl;

m er null eller 1;

Y er CH eller N; forutsatt at når $m = 1$ er Y ikke = N;

W er $-CHR^8$;

n er null eller 1;

30 R^4 er $-OH$, eller $-NHR^9$;

R^5 er hydrogen eller C_1 - C_6 alkyl;

v er 1 til 5;

R^8 er hydrogen; og

R^9 er hydrogen,

- 5 R^{10} er hydrogen eller $-(CH_2)_v$ -fenyl, eller
et farmasøytisk godtagbart salt derav.

Representative eksempler på alkyl-grupper omfatter, men er ikke begrenset til, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sek-butyl, tert-butyl, isobutyl, n-pentyl, n-heksyl.

- 10 Noen av forbindelsene med formel I kan videre danne både farmasøytisk godtagbare syreaddisjons- og/eller base- salter. Alle disse former omfattes av omfanget av foreliggende oppfinnelse.

- Farmasøytisk godtagbare syreaddisjonssalter av forbindelsene med formel I omfatter salter avledet fra ikke-toksiske uorganiske syrer så som
- 15 saltsyre, salpetersyre, fosforsyre, svovelsyre, bromhydrogensyre, jodhydrogensyre, fluorhydrogensyre, fosforsyring og lignende, så vel som saltene avledet fra ikke-toksiske organiske syrer, så som alifatiske mono- og dikarboksylsyrer, fenyl-substituerte alkansyrer, hydroksy- alkansyrer, alkandisyrrer, aromatiske syrer, alifatiske og aromatiske sulfonsyrer, etc. Slike
- 20 salter omfatter således sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfitt, bisulfitt, nitrat, fosfat, monohydrogenfosfat, dihydrogenfosfat, metafosfat, pyrofosfat, klorid, bromid, jodid, acetat, trifluoracetat, propionat, kaprylat, isobutytrat, oksalat, malonat, succinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, mandelat, benzoat, klorbenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, ftalat, benzensulfonat, toluensulfonat, fenylacetat,
- 25 citrat, laktat, maleat, tartrat, metansulfonat og lignende. Også anvendelige er salter av aminosyrer så som arginat og lignende og glukonat, galakturonat (se for eksempel Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts," J. of Pharma Sci., 1977;66:1).

- Syreaddisjonssaltene av nevnte basiske forbindelser blir fremstilt ved å
- 30 bringe den frie baseform i kontakt med en tilstrekkelig mengde av den ønskede

syre til å gi saltet på vanlig måte. Den frie baseform kan regenereres ved å bringe saltformen i kontakt med en base og isolere den frie base på vanlig måte. De frie base-formene skiller seg noe fra de respektive saltformene i visse fysiske egenskaper så som oppløselighet i polare oppløsningsmidler, men saltene er ellers ekvivalente med deres respektive frie baser for formålene med foreliggende oppfinnelse.

Farmasøytisk godtagbare base-addisjonssalter blir dannet med metaller eller aminer, så som alkali- og jordalkalimetaller eller organiske aminer.

Eksempler på metaller anvendt som kationer er natrium, kalium, magnesium,

kalsium og lignende. Eksempler på egnede aminer er

N,N'-dibenzyletylendiamin, klor-prokain, cholin, dietanolamin,

dicykloheksylamin, etylendiamin, N-metylglukamin og prokain (se for eksempel

Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts," J. of Pharma Sci., 1977;66:1).

Base-addisjonssaltene av nevnte sure forbindelser blir fremstilt ved å

bringe den frie syreform i kontakt med en tilstrekkelig mengde av den ønskede

base til å gi saltet på vanlig måte. Den frie syreform kan regenereres ved å

bringe saltformen i kontakt med en syre og isolere den frie syre på vanlig måte.

De frie syreformer skiller seg noe fra de respektive saltformer i visse fysiske

egenskaper så som oppløselighet i polare oppløsningsmidler, men saltene er

ellers ekvivalente med deres respektive frie syrer for formålene ifølge

foreliggende oppfinnelse.

Visse av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan forelige i

usolvaterte former så vel som solvaterte former, omfattende hydratiserte

former. Generelt er de solvaterte former, omfattende hydratiserte former,

ekvivalente med usolvaterte former og omfattes av omfanget av foreliggende

oppfinnelse.

Visse av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse har ett eller flere

chirale sentere og hvert senter kan eksistere i R- eller S-konfigurasjon.

Foreliggende oppfinnelse omfatter alle diastereomere, enantiomere og epimere

former, så vel som passende blandinger derav. Videre kan forbindelsene ifølge

foreliggende oppfinnelse eksistere som geometriske isomerer. Foreliggende oppfinnelse omfatter alle cis, trans, syn, anti, motsatt (E) og sammen (Z) isomerer så vel som passende blandinger derav.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles og
5 administreres i en rekke orale og parenterale doseformer. Således kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse administreres ved injeksjon, dvs. intravenøst, intramuskulært, intrakutant, subkutant, intraduodenalt eller intraperitonealt. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også administreres ved inhalering, for eksempel intranasalt. Videre kan
10 forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse administreres transdermalt. Det vil være klart for fagfolk på området at de følgende doseformer kan omfatte som aktiv bestanddel, enten en forbindelse med formel I eller et tilsvarende farmasøytisk godtagbart salt av en forbindelse med formel I.

For fremstilling av farmasøytiske preparater fra forbindelsene ifølge
15 foreliggende oppfinnelse, kan farmasøytisk godtagbare bærere være enten faste eller flytende. Faste preparater omfatter pulvere, tabletter, piller, kapsler, pulverkapsler, suppositorier og dispergerbare granuler. En fast bærer kan være én eller flere substanser som også kan virke som fortynningsmidler, smaksgivende midler, solubiliseringsmidler, smøremidler, suspenderingsmidler,
20 bindemidler, konserveringsmidler, tablett-desintegreringsmidler eller et innkapslende materiale.

I pulvere er bæreren et findelt, fast stoff som er blandet med den findelte, aktive bestanddel.

I tabletter blir den aktive komponent blandet med bæreren som har de
25 nødvendige bindingsegenskaper i egnede forhold og presses til den ønskede form og størrelse.

Pulvere og tabletter inneholder fortrinnsvis fra fem eller ti til omtrent sytti prosent av den aktive forbindelse. Egnede bærere er magnesiumkarbonat, magnesiumstearat, talk, sukker, laktose, pektin, dekstrin, stivelse, gelatin,
30 tragakant, metylcellulose, natrium- karboksymetylcellulose, en lavtsmeltende

voks, kakaosmør og lignende. Betegnelsen "preparat" skal omfatte formuleringen av den aktive forbindelse med innkapslende materiale som en bærer som gir en kapsel hvor den aktive komponent, med eller uten andre bærere, er omgitt av en bærer, som således er i forbindelse med den. På
5 samme måte omfattes pulverkapsler og pastiller. Tabletter, pulvere, kapsler, piller, pulverkapsler og pastiller kan anvendes som faste doseformer egnet for oral administrering.

For fremstilling av suppositorier blir en lavtsmeltende voks, så som en blanding av fettsyre-glycerider eller kakaosmør, først smeltet og den aktive
10 bestanddel blir dispergert homogent deri, f.eks. ved omrøring. Den smeltede, homogene blandingen blir deretter hellet i former med hensiktsmessig størrelse, får avkjøles og derved stivne.

Flytende preparater omfatter løsninger, suspensjoner og emulsjoner, for eksempel vann- eller vann-propylenglykol-løsninger. For parenteral injeksjon
15 kan flytende preparater formuleres i løsning i en vandig polyetylenglykol-løsning.

Vandige løsninger egnet for oral anvendelse kan fremstilles ved å oppløse den aktive bestanddel i vann og tilsette egnede färvemidler, smaksmidler, stabiliseringsmidler og färvkningsmidler som ønsket.

20 Vandige suspensjoner egnet for oral anvendelse kan fremstilles ved dispergering av den findelte aktive bestanddel i vann med et viskøst materiale, så som naturlige eller syntetiske gummier, harpikser, metylcellulose, natrium-karboksymetylcellulose og andre velkjente suspenderingsmidler.

Også faste preparater som skal omdannes, kort før anvendelse, til
25 flytende preparater for oral administrering er omfattet. Slike flytende former omfatter løsninger, suspensjoner og emulsjoner. Disse preparatene kan, i tillegg til den aktive bestanddel, inneholde färvemidler, smaksmidler, stabiliseringsmidler, buffere, kunstige og naturlige søtningsmidler, dispergeringsmidler, tykningsmidler, solubiliseringssmidler og lignende.

Det farmasøytiske preparatet er fortrinnsvis i enhetsdoseform. I slik form blir preparatet oppdelt i enhetsdoser inneholdende passende mengder av den aktive bestanddel. Enhetsdoseformen kan være et pakket preparat, idet pakken kan inneholde adskilte mengder av preparatet, så som pakkede
5 tabletter, kapsler og pulvere i medisinglass eller ampuller. Enhetsdoseformen kan også være en kapsel, tablett, pulverkapsel eller pastill selv, eller den kan være et passende antall av hvilke som helst av disse i pakket form.

Mengden av aktiv bestanddel i et enhetsdose-preparat kan varieres eller reguleres fra 1 mg til 1000 mg, fortrinnsvis 10 mg til 100 mg i henhold til den
10 spesielle anvendelsen og styrken av den aktive bestanddel. Preparatet kan, om ønsket også inneholde andre kompatible terapeutiske midler.

Ved terapeutisk anvendelse som midler for behandling av multipel sklerose, aterosklerotisk plaque-ruptur, aorta-aneurisme, hjertesvikt, restenose, periodontal sykdom, korneal ulcerasjon, brannså, liggesår, kroniske ulcere
15 eller sår, kreft, multipel sklerose, artritt eller andre autoimmune eller inflammatoriske lidelser som skyldes vev-invasjon av leukocytter, blir forbindelsene anvendt ved den farmasøytiske metoden ifølge foreliggende oppfinnelse administrert med en begynnelsesdose på omtrent 1 mg til omtrent 100 mg pr. kg daglig. En daglig dose i området på omtrent 25 mg til omtrent
20 75 mg pr. kg er foretrukket. Dosene kan imidlertid varieres avhengig av behovene til pasienten, alvorlighetsgraden av lidelsen som behandles og forbindelsen som anvendes. Bestemmelse av den riktige dosen for en spesiell situasjon gjøres av fagfolk på området. Generelt blir behandling startet med doser som er mindre enn den optimale dose av forbindelsen. Deretter blir
25 dosen øket med små økninger inntil den optimale effekt under forholdene er nådd. Av praktiske grunner kan den totale daglige dose om ønsket bli oppdelt og administrert i porsjoner i løpet av dagen.

De følgende eksempler illustrerer spesielle utførelsesformer ifølge foreliggende oppfinnelse og skal ikke begrense beskrivelsen, inkludert kravene,
30 på noen måte.

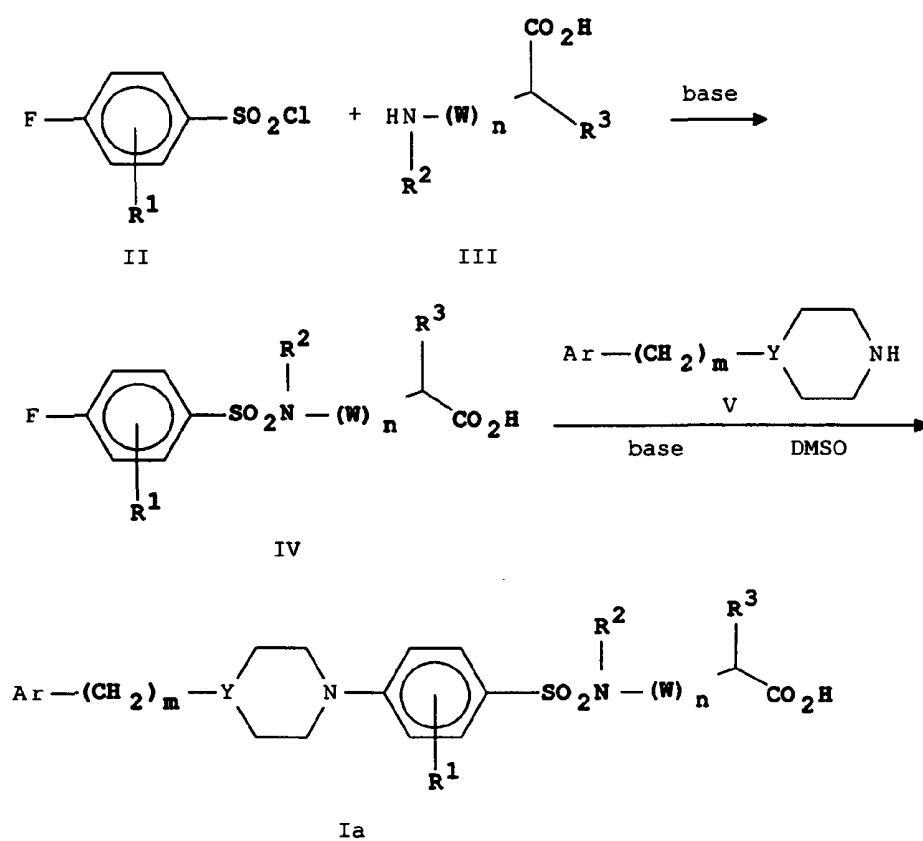
EKSEMPLER

En forbindelse med formel I kan fremstilles ved den generelle metode angitt i Skjema I nedenfor.

- Med referanse til Skjema I omsettes en forbindelse med formel II med en
- 5 forbindelse med formel III (kommersielt tilgjengelig fra Sigma Chemical Company, St. Louis, Missouri eller kan syntetiseres i henhold til Skjema V og VI) i nærvær av en egnet base så som trietylamin, natriumkarbonat eller kaliumkarbonat i et egnet oppløsningsmiddel så som vann, metanol, tetrahydrofuran eller en kombinasjon derav, ved temperaturer mellom 0°C og
- 10 50°C, hvilket gir en forbindelse med formel IV. Forbindelsen med formel IV blir deretter omsatt med en forbindelse med formel V i nærvær av et overskudd av en egnet base så som natriumkarbonat eller kaliumkarbonat i et egnet oppløsningsmiddel så som dimetylsulfoksyd (DMSO) eller dimetylformamid (DMF) ved temperaturer mellom 25°C og 180°C, hvilket gir en forbindelse med
- 15 formel Ia, hvor variablene er definert som ovenfor, bortsett fra at $z = 0$ og $R^4 = OH$.

Spesifikke forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved forskjellige metoder, som alle er velkjent innen fagområdet.

SKJEMA I



Forbindelser med formel I hvor $n = 0$, R^1 og R^2 er hydrogen, $Y = CH$, $R^4 = OH$ og Ar , m og R^3 er som definert i Formel I, kan fremstilles i henhold til sekvensen beskrevet i Skjema II nedenfor.

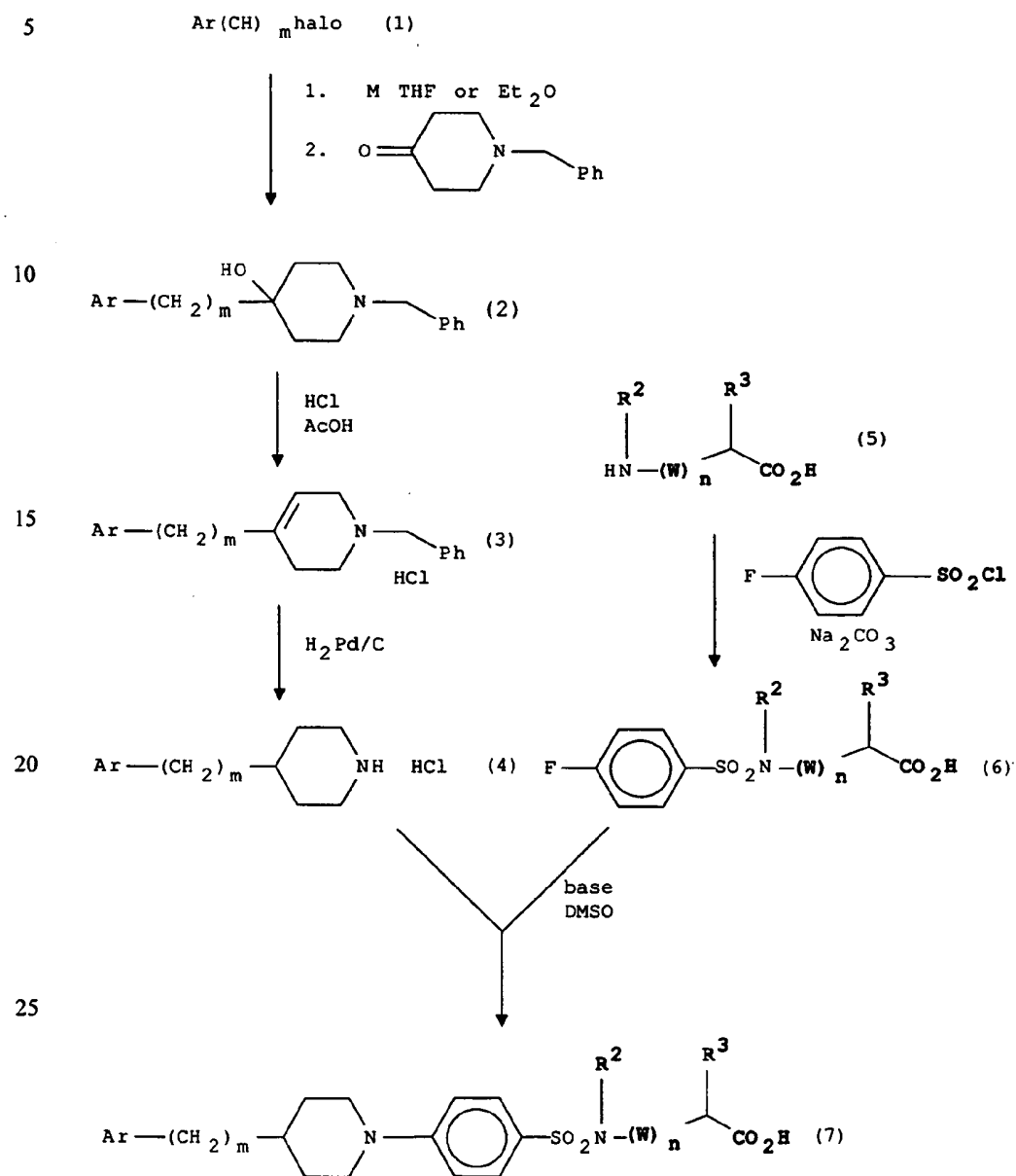
Med hensyn til Skjema II, blir halogenidet (1), hvor halogen er definert
5 som jod, brom eller klor, omsatt med et egnet metallerende middel (M), så som alkyl-litium, for eksempel n-butyl-litium, sek-butyl-litium eller tert-butyl-litium eller magnesium-metall, i et egnet oppløsningsmiddel så som tetrahydrofuran (THF) eller dietyleter (Et_2O) ved temperaturer mellom $-80^\circ C$ og $60^\circ C$, fulgt av 1-(fenylmetyl)-4-piperidinon ved temperaturer mellom $-80^\circ C$ og $25^\circ C$ for å få
10 4-piperidinol (2). 4-piperidinolen (2) blir dehydratisert ved omrøring i et egnet oppløsningsmiddel så som eddiksyre ($AcOH$) med en sterk syre-katalysator så som konsentrert saltsyre (HCl) ved temperaturer mellom $0^\circ C$ og tilbakeløp, hvilket gir 1,2,5,6-tetrahydropyridinet (3) som et syresalt. 1,2,5,6-tetrahydropyridinet (3) blir redusert ved katalytisk reduksjon ved anvendelse av
15 en egnet katalysator så som 10% palladium på karbon (Pd/C) og hydrogen-gass (H_2) ved trykk mellom $0,7 \text{ kg/cm}^2$ og 7 kg/cm^2 i et egnet oppløsningsmiddel så som absolutt etanol, eddiksyre eller tetrahydrofuran, hvilket gir piperidin-hydrokloridet (4).

Sulfonamidet (6) hvor R^3 er som definert i Formel I, kan fremstilles ved
20 omsetning av aminosyren (5) som er kommersielt tilgjengelig fra en rekke produsenter, f.eks. Sigma Chemical Company, St. Louis, Missouri eller kan syntetiseres ved standard metoder velkjent innen området (vist i Skjema V & VI nedenfor), med 4-fluor-benzensulfonylchlorid i nærvær av en egnet base så som trietylamin, natriumkarbonat (Na_2CO_3) eller kaliumkarbonat i et egnet
25 oppløsningsmiddel så som vann, metanol, tetrahydrofuran, ved temperaturer mellom $0^\circ C$ og $50^\circ C$.

Piperidin-hydrokloridet (4) blir omsatt med sulfonamidet (6) i nærvær av et overskudd av en egnet base så som natriumkarbonat eller kaliumkarbonat i et egnet oppløsningsmiddel så som dimetyl-sulfoksyd eller dimetylformamid

ved temperaturer mellom 25°C og 180°C, hvilket gir (sulfonylamino)-
karboksylsyren (7).

SKJEMA II

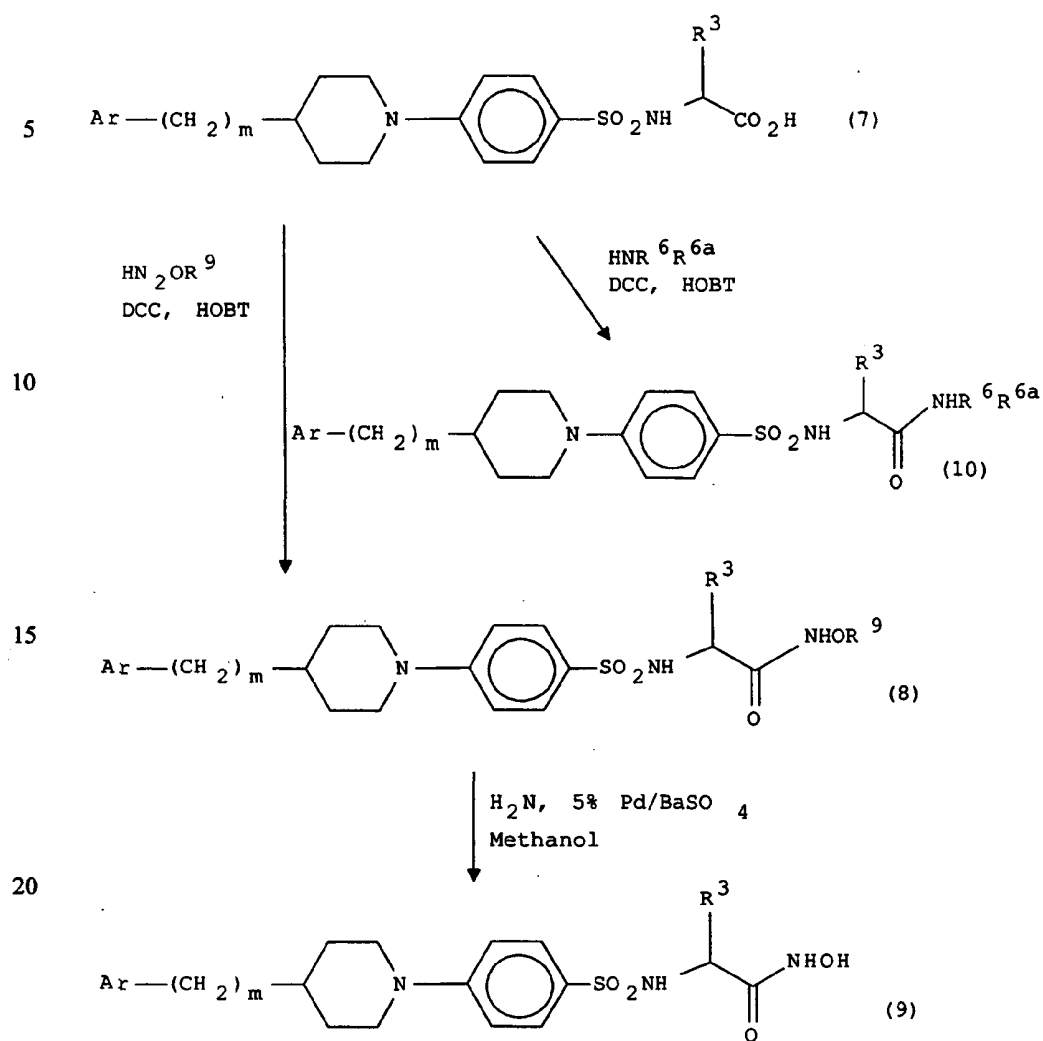


Forbindelser med formel I hvor $n = 0$, R^1 og R^2 er hydrogen, $Y = CH$, $R^4 = NHOR^9$ eller NR^6R^{6a} og Ar , m og R^3 er som definert i Formel I, kan fremstilles i henhold til sekvensen beskrevet i Skjema III.

Med hensyn til Skjema III kan (sulfonylamino)-karboksylsyren (7)

- 5 omsettes med et egnet O-substituert hydroksylamin-hydroklorid med formelen $H_2NOR^9 \cdot HCl$ i nærvær av en egnet base så som trietylamin (Et_3N) eller N,N-diisopropyl-N-etylamin og et egnet koblingsmiddel så som 1,1'-karbonyldiimidazol (CDI) eller N,N'-dicykloheksylkarbodiimid (DCC) og 1-hydroksybenzotriazol (HOBT) i et egnet oppløsningsmiddel så som tetrahydrofuran (THF),
- 10 diklormetan eller N,N-dimetyl-formamid (DMF) ved temperaturer mellom $0^\circ C$ og $100^\circ C$ hvilket gir den O-substituerte hydroksamsyren (8). Når R^9 er definert som benzyl ($R^9 = CH_2Ph$), kan den O-substituerte hydroksamsyren (8) reduseres, hvilket gir hydroksamsyren (9) ved katalytisk reduksjon ved anvendelse av hydrogen-gass ved trykk mellom $0,7 \text{ kg/cm}^2$ og 7 kg/cm^2 og en
- 15 egnet katalysator så som 5% eller 10% palladium på barium sulfat i et egnet oppløsningsmiddel så som THF eller etanol. Alternativt kan (sulfonylamino)-karboksylsyre (7) kan omsettes med forskjellige aminer med formelen $R^6R^{6a}NH$ i nærvær av et egnet koblingsmiddel så som 1,1'-karbonyldiimidazol (CDI) eller N,N'-dicykloheksylkarbodiimid (DCC) og 1-hydroksy-benzotriazol (HOBT) i et
- 20 egnet oppløsningsmiddel så som tetrahydrofuran, diklormetan eller N,N-dimetyl-formamid ved temperaturer mellom $0^\circ C$ og $100^\circ C$ hvilket gir (sulfonylamino)-karboksamidene (10).

SKJEMA III



Forbindelser med formel I hvor $m = n = 0$, R^1 og R^2 er hydrogen, $Y = N$ og Ar , R^3 og R^4 , er som definert i Formel I, kan syntetiseres i henhold til sekvensen beskrevet i Skjema IV nedenfor.

Med hensyn til Skjema IV blir aminet (11) omsatt med bis(2-

- 5 kloretyl)amin-hydroklorid med formelen $HN(CH_2CH_2Cl)_2 \cdot HCl$, i et egnet oppløsningsmiddel så som klorbenzen, ved temperaturer mellom $25^\circ C$ og $180^\circ C$ hvilket gir piperazin-hydrokloridet (12). Piperazin-hydrokloridet (12) blir omsatt med sulfonamidet (6) på lignende måte som tidligere beskrevet for forbindelse (7) for å oppnå den tilsvarende piperazin-karboksytsyre (13).
- 10 Piperazin-karboksytsyren (13) kan omsettes med et egnet O-substituert hydroksylamin-hydroklorid med formelen $H_2NOR^9 \cdot HCl$ i nærvær av en egnet base så som trietylamin (Et_3N) eller N,N-diisopropyl-N-etylamin og et egnet koblingsmiddel så som 1,1'-karbonyldiimidazol (CDI) eller N,N'-dicykloheksyl-karbodiimid (DCC) og 1-hydroksybenzotriazol (HOBt) i et egnet
- 15 oppløsningsmiddel så som tetrahydrofuran (THF), diklormetan eller N,N-dimetylformamid (DMF) ved temperaturer mellom $0^\circ C$ og $100^\circ C$ hvilket gir O-substituert-hydroksamsyre (14). Alternativt kan piperazin-karboksytsyren (13) omdannes til den frie hydroksamsyre (15) først ved omsetning med et egnet aktiveringsmiddel så som isobutyl-klorformiat med formel
- 20 $(CH_3)_2CHCH_2COCl$ i nærvær av en egnet base så som trietylamin eller N,N-diisopropyl-N-etylamin i et egnet oppløsningsmiddel så som diklormetan eller tetrahydrofuran ved temperaturer mellom $-78^\circ C$ og $+25^\circ C$ fulgt av et egnet O-substituert-hydroksylamin så som O-(tri-metylsilyl)-hydroksylamin med formel $H_2NOSi(CH_3)_3$ (TMSOH₂) eller O-(tert-butyldimetylsilyl)-hydroksylamin med
- 25 formel $H_2NOSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ og deretter stanse reaksjonen med vandig syre. Alternativt kan piperazin-karboksytsyren (13) omsettes med forskjellige aminer med formelen HNR^{6a} i nærvær av et egnet koblingsmiddel så som 1,1'-karbonyldiimidazol (CDI) eller N,N'-dicykloheksyl-karbodiimid (DCC) og 1-hydroksy-benzotriazol (HOBt) i et egnet oppløsningsmiddel så som

tetrahydrofuran, diklor-metan eller N,N-dimetyl-formamid ved temperaturer mellom 0°C og 100°C, hvilket gir piperazin-karboksamider (16).

$$\begin{array}{c}
 \text{HCl} \quad \text{HCl} \\
 | \quad | \\
 \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---} \\
 | \quad | \\
 \text{HCl} \quad \text{HCl}
 \end{array}
 \xrightarrow{\text{HCl}}
 \begin{array}{c}
 \text{HCl} \quad \text{HCl} \\
 | \quad | \\
 \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---} \\
 | \quad | \\
 \text{HCl} \quad \text{HCl}
 \end{array}
 \quad (11)$$

$$\text{Ar}(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2 \xrightarrow{\text{HCl}} \text{Ar}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{H})\text{HCl} \quad (12)$$

$$\text{Ar}(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{DMSO}]{\text{K}_2\text{CO}_3} \text{Ar}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{H} \quad (13)$$

$$\text{Ar}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{H} \xrightarrow[\text{DMSO}]{\text{K}_2\text{CO}_3} \text{Ar}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{R}^3 \quad (14)$$

$$\text{Ar}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{R}^3 \xrightarrow[\text{THF}]{\text{HNR}^6\text{6a}, \text{DCC}, \text{HOBT}} \text{Ar}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^6\text{6a}) \quad (15)$$

$$\text{Ar}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^6\text{6a}) \xrightarrow[\text{THF}]{\text{R}^9\text{ONH}_2, \text{HCl}, \text{DCC}, \text{HOBT}} \text{Ar}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^9) \quad (16)$$

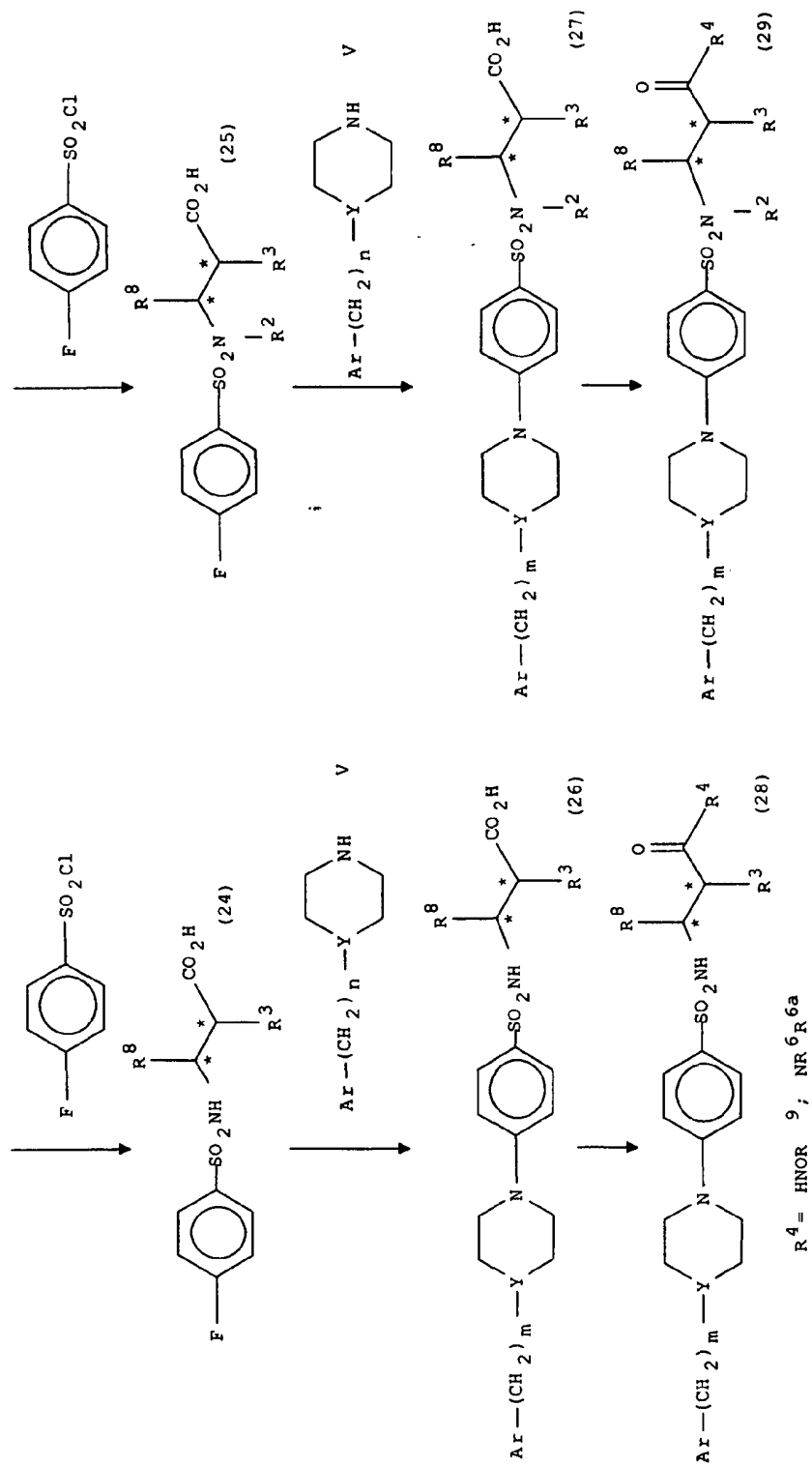
Forbindelser med formel I hvor $n = 1$, R^1 er hydrogen og Ar, Y, R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er som definert i Formel I kan fremstilles som angitt i Skjema V nedenfor.

Med hensyn til Skjema V blir et aldehyd (17) omsatt med trimetylfosfonoacetat med formel $(CH_3O)_2P(O)CH_2CO_2CH_3$ i nærvær av en egnet base så som natriumhydrid eller litium-diisopropylamid (LDA) i et egnet oppløsningsmiddel så som tetrahydrofuran ved temperaturer mellom $-78^\circ C$ og $+60^\circ C$ hvilket gir den umettede ester (18). Den umettede ester (18) blir omsatt med litium (R)-(+)-N-benzyl-N- α -metylbenzylamin, fremstilt in situ ved langsom tilsetning av n-butyl-litium til (R)-(+)-N-benzyl-N- α -metylbenzylamin, i et egnet oppløsningsmiddel så som tetrahydrofuran ved $-78^\circ C$ fulgt av tilsetning av R^3 -halogen hvor halogen er definert som klor, brom eller jod og R^3 er som definert i Formel I og temperaturen får langsomt stige $-78^\circ C$ til $+25^\circ C$ natten over, hvilket gir aminoesteren (19). (* betegner et chiralt karbon.) Diastereomerene av aminoesteren (19) kan separeres ved kolonnekromatografi. Den komplementære diastereomer av aminoesteren (19) kan fremstilles ved å følge fremgangsmåten beskrevet tidligere og erstatte (R)-(-)-N-benzyl-N- α -metylbenzylamin med (S)-(+)-N-benzyl-N- α -metylbenzylamin. De enkelte stereoisomerer av aminoesteren (19) kan reduseres separat ved omsetning med hydrogen-gass i nærvær av en egnet katalysator så som 5% til 30% palladium på karbon i et egnet oppløsningsmiddel så som tetrahydrofuran, eddiksyre, metanol eller blandinger derav ved trykk mellom atmosfærisk og 7 kg/cm^2 og temperaturer mellom $25^\circ C$ og $100^\circ C$, hvilket gir aminoesteren (20). Aminoesteren (20) blir deretter omsatt i en egnet vandig syreblanding så som 6M saltsyre ved temperaturer mellom $25^\circ C$ og tilbakeløp hvilket gir aminosyrehydrokloridet (21). Alternativt kan aminoesteren (20) omsettes med et alkylhalogenid med formel R^2 -halogen, hvor R^2 er som definert i Formel I og halogen er definert som klor, brom eller jod, i nærvær av en egnet base så som trietylamin eller N,N-diisopropyl-N-etylamin i et oppløsningsmiddel så som dietyleter eller tetrahydrofuran ved temperaturer mellom $0^\circ C$ og $50^\circ C$ fulgt av omdannelse av den frie aminoester til aminesterhydrokloridet (22). Aminoesterhydrokloridet (22) blir deretter omsatt i en egnet vandig syre-

blanding så som 6 M saltsyre ved fremgangsmåten beskrevet ovenfor, hvilket gir aminosyre-hydrokloridet (23). Når i fremgangsmåten beskrevet i Skjema II, aminosyre-hydrokloridene (21) eller (23) blir anvendt istedenfor aminosyren (5) og omsatt med 4-fluor-benzensulfonylchlorid, fremstilles henholdsvis sulfonamideter (24) og (25). Når i fremgangsmåtene beskrevet i Skjema II og IV, sulfonamideter (24) eller (25) blir anvendt istedenfor sulfonamidet (6) og omsatt med henholdsvis enten piperidin-hydrokloridet (4) eller piperazin-hydrokloridet (12) (generisk representert ved V), fremstilles henholdsvis (sulfonylamino)-karboksylsyrene (26) og (27). Når i fremgangsmåtene beskrevet i Skjema III og IV, (sulfonylamino)-karboksylsyrer (26) og (27) blir anvendt istedenfor (sulfonylamino)-karboksylsyrene (7) eller (13) og den passende metode for enten piperidiner (Skjema III) eller piperaziner (Skjema IV) blir fulgt, fremstilles henholdsvis forbindelsene (28) og (29).

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^8\text{CHO} \quad (17) \\
 \xrightarrow[\text{base, THF}]{\text{(MeO)}_2\text{P(=O)CH}_2\text{CO}_2\text{Me}} \\
 \text{R}^8\text{CH=CHCO}_2\text{Me} \quad (18) \\
 \xrightarrow[\text{3. Separate diastereomer}]{\begin{array}{l} \text{1. } \text{Ph-CH(Ph)-NLi} \\ \text{2. R}^3\text{-Halo} \end{array}} \\
 \begin{array}{c}
 \text{R}^8\text{CH(R}^3\text{)CH(R}^3\text{)CO}_2\text{Me} \quad (19) \\
 \xrightarrow{\text{H}_2\text{Pd/C}} \\
 \text{R}^8\text{CH(R}^3\text{)CH(R}^3\text{)NHCH(Ph)CH(Ph)CH}_3 \quad (20) \\
 \xrightarrow{\text{6M HCl}} \\
 \text{R}^8\text{CH(R}^3\text{)CH(R}^3\text{)NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \quad (21) \\
 \xrightarrow{\text{6M HCl}} \\
 \text{R}^8\text{CH(R}^3\text{)CH(R}^3\text{)NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \quad (22) \\
 \xrightarrow{\text{6M HCl}} \\
 \text{R}^8\text{CH(R}^3\text{)CH(R}^3\text{)NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \quad (23)
 \end{array}
 \end{array}$$

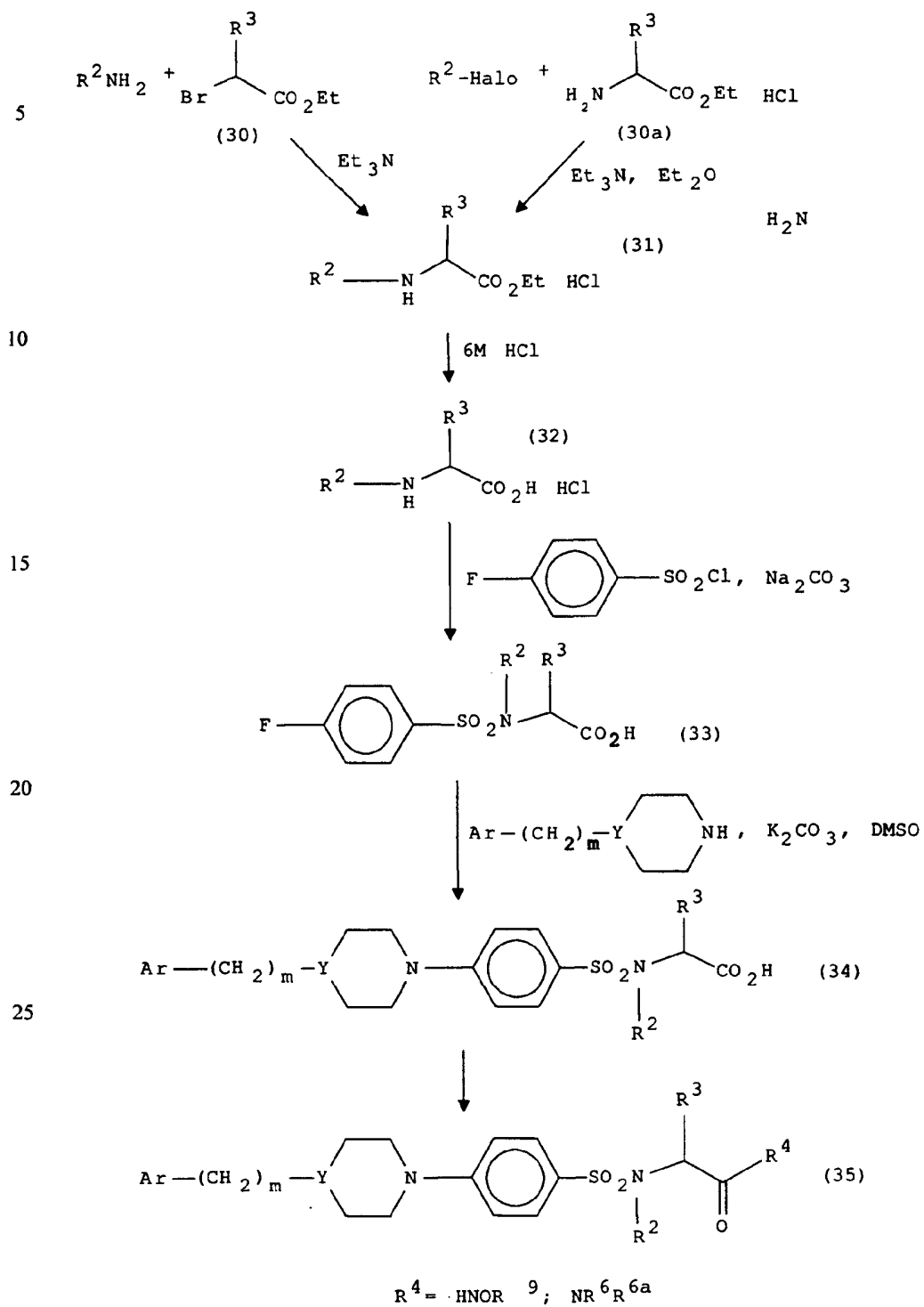
SKJEMA V (fortsatt)



Forbindelser med formel I hvor $n = 0$, R^1 er hydrogen og Ar, m, Y, R^2 , R^3 og R^4 er som definert i Formel I, kan syntetiseres i henhold til sekvensen beskrevet i Skjema VI nedenfor.

- 5 Med hensyn til Skjema VI, blir et amin med formel R^2NH_2 , hvor R^2 er som definert i Formel I, omsatt med en brom-ester (30), hvor R^3 er som definert i Formel I, i nærvær av en egnet base så som trietylamin (Et_3N) eller N,N-diisopropyl-N-etylamin i et oppløsningsmiddel så som dietyleter eller tetrahydrofuran ved temperaturer mellom $-10^\circ C$ og $50^\circ C$, hvilket gir den frie
- 10 aminoester som blir omdannet til aminoester-hydrokloridet (31). Alternativt kan aminoester-hydrokloridet (31) fremstilles ved omsetning av et alkyl-halogenid med formelen R^2 -halogen, hvor R^2 er som definert i Formel I og halogen er definert som klor, brom eller jod, med et amino-ester-hydroklorid (30a), hvor R^3 er som definert i Formel I, ved fremgangsmåten beskrevet for (31).
- 15 Aminoester-hydrokloridet (31) blir omsatt i en egnet vandig syre- blanding så som 6 M saltsyre ved fremgangsmåten beskrevet tidligere for Skjema V, hvilket gir aminosyre-hydrokloridet (32). Når i fremgangsmåten beskrevet for Skjema II, aminosyre-hydrokloridet (32) blir anvendt istedenfor aminosyren (5) og omsatt med 4-fluor-benzensulfonylchlorid blir sulfonamidet (33) oppnådd.
- 20 Når i fremgangsmåtene beskrevet for Skjema II og IV, sulfonamidet (33) blir anvendt istedenfor sulfonamidet (6) og omsatt med henholdsvis enten piperidin-hydrokloridet (4) eller piperazin-hydrokloridet (12), fremstilles (sulfonylamino)-karboksylsyren (34). Når i fremgangsmåten beskrevet for Skjema III og IV, (sulfonylamino)-karboksylsyren (34) blir anvendt istedenfor enten
- 25 (sulfonylamino)-karboksylsyren (7) eller (13) og den passende metode for enten piperidiner (Skjema III) eller piperaziner (Skjema IV) blir fulgt, fremstilles forbindelsen (35), hvor R^4 er definert som $NHOR^9$ eller NR^6R^{6a} .

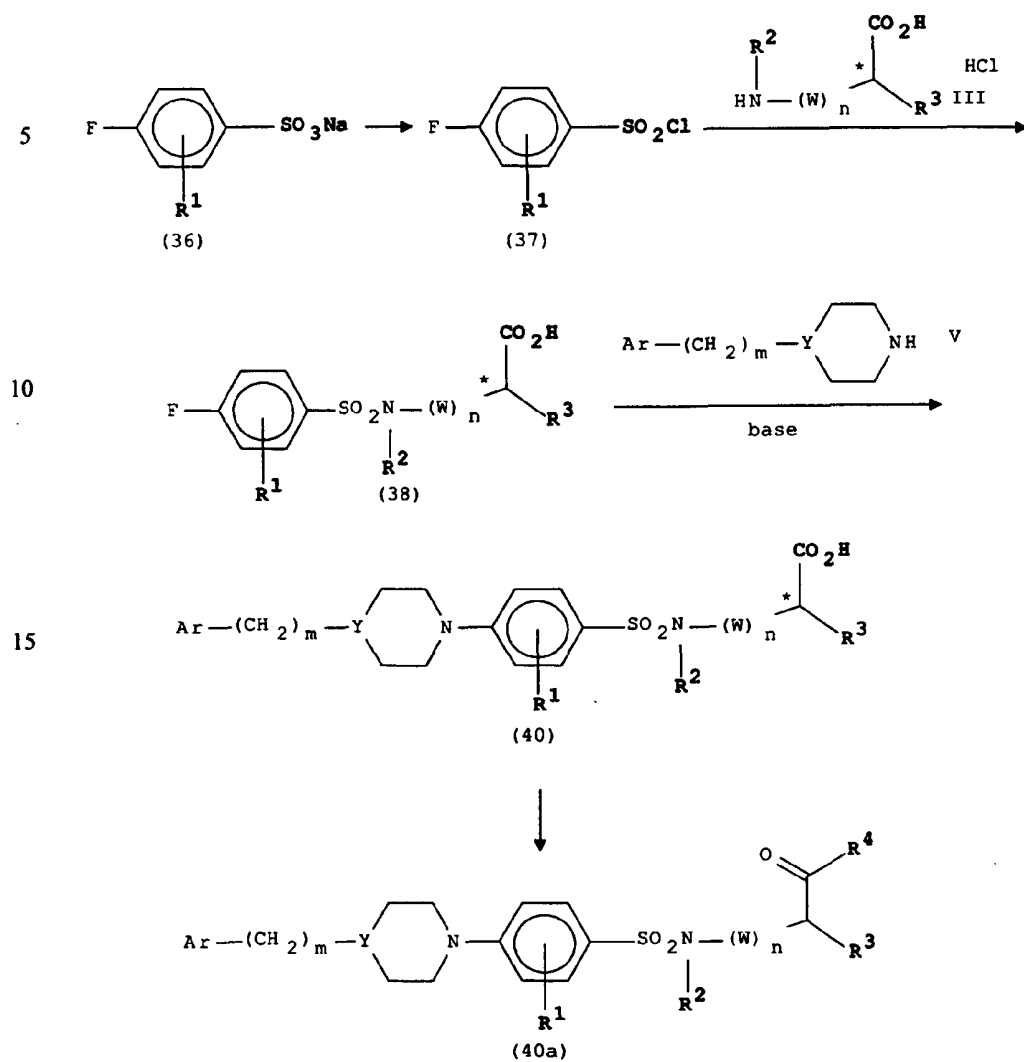
SKJEMA VI



Forbindelser med formel I hvor Ar, Y, m, n, R¹, R² og R³ er som definert i Formel I og R⁴ er OH, kan syntetiseres i henhold til sekvensen beskrevet i Skjema VII nedenfor.

- 5 De kommersielt tilgjengelige fluorsulfonsyrer (36) som deres natriumsalter blir omsatt med et egnet halogeneringsmiddel så som en blanding av fosfor- pentaklorid (PCl₅) i fosforoksyklorid (POCl₃) ved temperaturer mellom -20°C og 50°C, hvilket gir sulfonylkloridet (37). Sulfonylkloridet (37) blir omsatt med enten aminosyren (5) fra Skjema II, aminosyre-hydrokloridet (21) fra
- 10 Skjema V, aminosyre-hydrokloridet (23) fra Skjema V eller aminosyre-hydrokloridet (32) fra Skjema VI, som alle kan være representert ved den generelle struktur betegnet Formel III i Skjema I, i nærvær av en egnet base så som trietylamin, natriumkarbonat eller kaliumkarbonat i et egnet oppløsningsmiddel så som vann, metanol, tetrahydrofuran eller en kombinasjon
- 15 derav, ved temperaturer mellom 0°C og 50°C, hvilket gir (sulfonylamino)-karboksylsyren (38). Når i fremgangsmåtene beskrevet for Skjema II og IV sulfonamidet (38) blir anvendt istedenfor sulfonamidet (6) og omsatt med henholdsvis enten piperidin-hydrokloridet (4) eller piperazin-hydrokloridet (12), representert ved den generelle struktur V, fremstilles (sulfonylamino)-
- 20 karboksylsyre (40). Når i fremgangsmåtene beskrevet for Skjema III og IV, (sulfonylamino)-karboksylsyre (40) blir anvendt istedenfor enten (sulfonylamino)-karboksylsyren (7) eller (13) og den passende metode for enten piperidiner (Skjema III) eller piperaziner (Skjema IV) blir fulgt, fremstilles forbindelsen (40a), hvor R⁴ er definert som NHOR⁹ eller NR⁶R^{6a}.

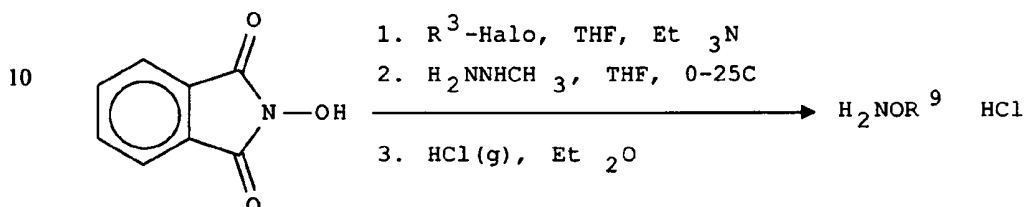
SKJEMA VII



De O-substituerte hydroksylamin-hydroklorider med formelen $H_2NOR^9 \cdot HCl$ kan anskaffes fra kommersielle kilder eller fremstilles som angitt i Skjema IX.

5

SKJEMA IX



15

EKSEMPEL 1

[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-eddiksyre(a) (4-fluor-benzensulfonylamino)-eddiksyre

En blanding av 4-fluor-benzensulfonylchlorid (9,68 g, 0,497 mol), glycin (4,48 g, 0,0598 mol) og natriumkarbonat (16,99 g, 0,160 mol) i vann (60 ml) ble
 20 omrørt ved romtemperatur i 42 timer. Blandingen ble forsiktig surgjort til pH 8 til 9 med konsentrert saltsyre og vasket 2 ganger med diklormetan. Det vandige laget ble surgjort videre til pH 2 og den resulterende hvite suspensjonen ble ekstrahert to ganger med etylacetat. Ekstraktene ble samlet, vasket med mettet natriumklorid-løsning og tørret over magnesiumsulfat. Den
 25 tørrede løsning ble rotasjonsinndampet, hvilket ga et hvitt, fast stoff, som ble tørret i vakuum; utbytte 4,7 g (41%), Sm.p. = 154,0-155,5°C.

(b) [4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)benzensulfonyl-amino]eddiksyre

En omrørt blanding av (4-fluor-benzensulfonyl-amino)-eddiksyre
 30 (0,0895 g, 0,000384 mol), 4-fenyl-piperidin (0,618 g, 0,000383 mol) og

kaliumkarbonat (0,109 g, 0,000789 mol) i tørr dimetylsulfoksyd (0,10 ml) i et godt lukket medisinglass ble plassert i et varmt sand-bad (115°C). Etter 21 timer ble reaksjonsblandingen avkjølt og fordelt mellom etylacetat og vann.

5

Blandingen ble surgjort med 1M saltsyre (3,2 ml, 0,0032 mol) og lagene ble separert. Det vandige laget ble vasket med ytterligere etylacetat. De organiske lag ble samlet, tørret (MgSO₄) og rotasjonsinndampet, hvilket ga et glass.

Glasset ble oppløst i metanol, silikagel ble tilsatt (4,2 g, 230-400 mesh), og

- 10 blandingen ble rotasjons-inndampet til tørrhet. Det resulterende pulver ble hellet på en kolonne av silikagel (14 g, 230-400 mesh) og eluert med en blanding av heksaner-etylacetat-eddiksyre (15:15:1, 11 x 15 ml). Fraksjoner inneholdende produktet ble samlet og rotasjonsinndampet. Residuet ble krystallisert fra metanol-vann (1:1) etter varm filtrering, hvilket ga
- 15 tittelforbindelsen som et blekgult, fast stoff; utbytte 0,070 g (49%),
Sm.p. = 154,5-155,5°C.

EKSEMPEL 2

N-hydroksy-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzen-sulfonylamino]-acetamid

- 20 (a) N-[(fenylmetyl)oksy]-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-acetamid

En suspensjon av O-benzylhydroksylamin-hydroklorid (0,110 g, 0,000689 mol) i en blanding av trietylamin (0,096 ml, 0,00069 mol) i vannfri tetrahydrofuran (7 ml) ble oppvarmet på et dampbad og dimetylformamid (≈ 5

25 ml) ble tilsatt inntil alle faste stoffer var oppløst. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur. De faste stoffene som var utfelt ble filtrert fra og satt til side.

Til en separat kolbe inneholdende en kjølig (5°C), omrørt løsning av [4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-eddiksyre (0,2307 g, 0,0006161 mol) og 1-hydroksy-benzo-1,2,3-triazol (0,0842 g, 0,000623 mol) i

30 vannfri tetrahydrofuran (10 ml) ble i én porsjon satt 1,3-dicykloheksyl-

karbodiimid (0,1449 g, 0,000702 mol). Blandingen ble omrørt i 30 minutter ved 5°C og ble deretter oppvarmet til romtemperatur. Etter 3 timer ved romtemperatur ble blandingen i én porsjon satt til filtratet inneholdende O-
5 benzyldiisocyanat. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer, og

deretter tilbakeløpskokt (74°C) i 1 time. Flyktig stoff ble rotasjonsavdampet og residuet ble fordelt mellom etylacetat og vann. Det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat. De organiske lag ble samlet, vasket med 0,1 M NaOH, vann,
10 0,1 M HCl, vann og mettet natriumklorid. Det organiske laget ble tørret (MgSO₄) og rotasjonsinndampet. Residuet ble oppløst i kloroform og kromatografert på silikagel (34 g, 230-400 mesh) under eluering med diklormetan-aceton (9:1, 10 x 30 ml). Fraksjoner inneholdende produkt ble rotasjonsinndampet, hvilket ga et hvitt, fast stoff. Det faste stoffet ble tørret i
15 vakuum; utbytte 0,1448 g (49%), Sm.p. = 163-165°C.

(b) N-hydroksy-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzen-sulfonylamino]-acetamid

En blanding av N-[fenyl-metyl]-oksy-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonyl-amino]-acetamid (0,1115 g, 0,0002325 mol) i metanol-
20 tetrahydrofuran (1:1, 25 ml) ved romtemperatur ble hydrogenert ved 3,5 kg/cm² over 5% palladium på bariumsulfat (0,018 g) i omtrent 10 timer. Ytterligere katalysator (0,020 g) ble tilsatt, og blandingen ble igjen hydrogenert i omtrent 10 timer. Blandingen ble filtrert gjennom celite og filtratet ble rotasjonsinndampet, hvilket ga et glass. Glasset ble oppløst i kloroform-
25 metanol, silikagel (1,6 g, 230-400 mesh) ble tilsatt, og blandingen ble rotasjonsinndampet til tørrhet. Pulveret ble hellet på en kolonne av silikagel (10 g, 230-400 mesh) og eluert med heksan-etylacetat-eddiksyre (10:20:1, 16 x 10 ml og 10:20:2, 16X10 ml). Fraksjoner inneholdende produkt ble rotasjonsinndampet og residuet ble utgitt med kloroform. Kloroform-

suspensjonen ble filtrert og filterkaken ble tørret i vakuum; utbytte 0,0054 g (6,0%), Sm.p. = 164-166°C.

5 EKSEMPEL 3

3-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-bensensulfonylamino]-propionsyre

10 (a) 3-[4-fluor-(bensensulfonylamino)]-propionsyre- natriumsalt

En blanding av 4-fluor-bensensulfonylklorid (1,920 g, 0,009866 mol), 3-amino-propionsyre (0,980 g, 0,0110 mol) og natriumkarbonat (2,33 g, 0,0220 mol) i vann (15 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 28 timer, og deretter kort oppvarmet på et dampbad. Blandingen fikk avkjøles og ble deretter omrørt ved
15 romtemperatur natten over. Blandingen ble påny oppvarmet på et dampbad, fallfiltrert varm og fikk avkjøles. Filtratet ble surgjort til omtrent pH 5 med konsentrert saltsyre. Et hvitt bunnfall ble filtrert fra og tørret i vakuum; utbytte 1,907 g (78%).
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,85 (m, 2H), 7,80 (br s, 1H), 7,45 (m, 2H), 2,93 (t, 2H),
20 2,35 (t, 2H).

(b) 3-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-bensensulfonyl-amino]-propionsyre

En omrørt blanding av 3-[4-fluor-(bensensulfonylamino)]-propionsyre-natriumsalt (0,248 g, 0,00100 mol), 4-fenyl-piperidin-hydroklorid (0,218 g, 0,00110 mol) og natriumkarbonat (0,317 g, 0,00299 mol) i tørr dimetylsulfoksyd
25 (3 ml) ble oppvarmet i et sandbad (130°C) under nitrogen i 22 timer. Blandingen ble avkjølt og fordelt mellom etylacetat og 1 M saltsyre. Det vandige laget ble ekstrahert med ytterligere etylacetat. De organiske lag ble samlet, vasket med mettet natriumklorid, tørret (MgSO₄) og
30 rotasjonsinndampet. Residuet ble oppløst i diklor-metan og kromatografert på

silikagel (14 g, 230-400 mesh) under eluering med diklormetan-metanol (15:1, 10X15 ml). Fraksjoner inneholdende produkt ble samlet, rotasjonsinndampet og igjen kromatografert, hvilket ga tittelforbindelsen som et ferskenfarget, fast stoff; utbytte 0,082 g (21%), Sm.p. = 145-147°C.

EKSEMPEL 4

(R)-4-metyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzen-sulfonylamino]-pentansyre

10 (a) (R)-2-(4-fluor-benzensulfonylamino)-4-metyl-pentansyre

En blanding av 4-fluor-benzensulfonylchlorid (1,65 g, 0,00848 mol), (R)-2-amino-4-metyl-pentansyre (1,233 g, 0,009398 mol) og natriumkarbonat (1,91 g, 0,0180 mol) i vann (15 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 5 dager. Løsningen ble filtrert og filtratet ble surgjort med konsentrert saltsyre til pH = 4. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstrakten ble vasket med mettet natriumklorid, tørret (MgSO₄) og rotasjonsinndampet til en gul olje. Oljen ble kromatografert på silikagel (320 g, 230-400 mesh) under eluering med diklormetan-metanol (10:1, 10X300 ml). Fraksjoner inneholdende produkt ble samlet og rotasjonsinndampet, hvilket ga en blekgul olje. Oljen ble tørret i vakuum; utbytte 1,44 g (59%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,1 (br s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 3,55 (t, 1H), 3,33 (br s, H₂O), 1,56 (m, 1H), 1,36 (dd, 2H), 0,75 (dd, 6H).

25 (b) (R)-4-metyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-pentansyre

På lignende måte som i Eksempel 3(b) ble 4-fenyl-piperidin-hydroklorid kondensert med (R)-2-(4-fluor-benzensulfonylamino)-4-metyl-pentansyre, hvilket ga tittelforbindelsen, Sm.p. = 163-165°C.

EKSEMPEL 5

(S)-4-metyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzen-sulfonylamino]-pentansyre

(a) (S)-2-(4-fluor-benzensulfonylamino)-4-metyl-pentansyre

På lignende måte som i Eksempel 4(a) ble (S)-2-amino-4-metyl-
5 pentansyre anvendt istedenfor (R)-2-amino-4-metyl-pentansyre; utbytte 14,0 g (55%).

300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,17 (br s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 3,64 (t, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,38 (m, 2H), 0,76 (dd, 6H).

10 (b) (S)-4-metyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-pentansyre.

På lignende måte som i Eksempel 3(b) ble 4-fenyl-piperidin-hydroklorid kondensert med (S)-2-(4-fluor-benzensulfonylamino)-4-metyl-pentansyre, hvilket ga tittelforbindelsen, %C,H,N funnet: 63,96, 6,96, 6,44.

15

EKSEMPEL 6

(S)-3-fenyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzen-sulfonylamino]-propionsyre

(a) (S)-2-(4-fluor-benzensulfonylamino)-3-fenyl-propionsyre-natriumsalt

På lignende måte som i Eksempel 4(a) ble 4-fluor-benzensulfonylklorid
20 og (S)-2-amino-3-fenyl-propionsyre kondensert, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff, Sm.p. = 108-111°C.

(b) (S)-3-fenyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-propionsyre

På lignende måte som i Eksempel 3(b) ble (S)-2-(4-fluor-
25 benzensulfonylamino)-3-fenyl-propionsyre-natriumsalt og 4-fenyl-piperidin-hydroklorid kondensert, hvilket ga tittelforbindelsen, Sm.p. = 167-169°C.

EKSEMPEL 7

(R)-3-fenyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzen-sulfonylamino]-propionsyre

30 (a) (R)-2-(4-fluor-benzensulfonylamino)-3-fenyl-propionsyre-dinatriumsalt

På lignende måte som i Eksempel 4(a) ble (R)-2-amino-3-fenyl-propionsyre kondensert med 4-fluor-benzensulfonylchlorid, hvilket ga tittelforbindelsen, Sm.p. = 246-248°C.

5

(b) (R)-3-fenyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-propionsyre

På lignende måte som i Eksempel 3(b) ble (R)-2-(4-fluor-benzensulfonylamino)-3-fenyl-propionsyre-dinatriumsalt kondensert med 4-fenyl-piperidin-hydroklorid, hvilket ga tittelforbindelsen, Sm.p. = 168-170°C.

10

EKSEMPEL 8

(S)-3-(1H-indol-3-yl)-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-propionsyre

15 (a) (S)-2-(4-fluor-benzensulfonylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionsyre

På lignende måte som i Eksempel 4 (a) ble 4-fluor-benzen-sulfonylchlorid kondensert med (S)-2-amino-3-(1H-Indol-3-yl)-propionsyre, hvilket ga tittelforbindelsen, Sm.p. = 57-60°C.

20 (b) (S)-3-(1H-indol-3-yl)-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-propionsyre

På lignende måte som i Eksempel 3(b) ble (S)-2-(4-fluor-benzensulfonylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionsyre kondensert med 4-fenyl-piperidin-hydroklorid, hvilket ga tittelforbindelsen, Sm.p. = 103-107°C.

25

EKSEMPEL 9

(±)-5-fenyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-pentansyre

(a) (±)-2-amino-5-fenyl-pentansyre

En omrørt suspensjon av (±)-2-(acetylamino)-5-fenyl-pentansyre (0,5003 g, 0,002126 mol) i 2,8 M saltsyre ble tilbakeløpskokt i 2 timer, og den

30

resulterende brune løsningen fikk avkjøles. Et gyldenbrunt bunnfall ble dannet etter avkjøling. De faste stoffene ble filtrert fra og filtratet ble rotasjonsinndampet, hvilket ga en gul gummi. Gummien ble oppløst i varmt vann, fall-filtrert og fikk avkjøles. Blandingen ble gjort basisk med 1 M natriumhydroksyd til pH = 5. Det resulterende utfelte stoff ble filtrert fra, vasket med vann og tørret i vakuum, hvilket ga et gult, fast stoff; utbytte 0,205 g (50%), Sm.p. = 213-215°C.

10 (b) (±)-2-(4-fluor-benzensulfonylamino)-5-fenyl-pentansyre

En blanding av (±)-2-amino-5-fenyl-pentansyre (0,188 g, 0,000973 mol), 4-fluor-benzensulfonylchlorid (0,189 g, 0,000971 mol) og natriumkarbonat (0,208 g, 0,00196 mol) i vann (4 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 4 dager. Blandingen ble oppvarmet kort på et dampbad, hvilket ga en uklar løsning. Løsningen ble fall-filtrert varm og filtratet fikk avkjøles. Det resulterende faste stoff som krystalliserte, ble filtrert fra, vasket med vann og tørret i vakuum; utbytte 0,131 g, (38%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,81 (m, 2H), 7,37 (t, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,14 (m, 4H), 3,34 (br s, H₂), 3,04 (t, 1H), 2,46 (m, 2H), 1,6-1,4 (m, 4H).

20 (c) (±)-5-fenyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-pentansyre

På lignende måte som i Eksempel 3(b) ble (±)-2-(4-fluor-benzensulfonylamino)-5-fenyl-pentansyre kondensert med 4-fenyl-piperidin-hydroklorid, hvilket ga tittelforbindelsen, Sm.p. = 59-62°C.

25 EKSEMPEL 10

[4-(4-fenyl-piperazin-1-yl)-benzensulfonylamino]-eddisyre

På lignende måte som i Eksempel 3(b) ble (4-fluor-benzensulfonylamino)-eddisyre kondensert med 4-fenyl-piperazin, hvilket ga tittelforbindelsen, Sm.p. = 120-124°C.

EKSEMPEL 11

{Isobutyl-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzen-sulfonyl]amino}-eddiksyre(a) Isobutylamino-eddiksyre-etyler-ester-hydroklorid

5

En blanding av isobutylamin (0,90 ml, 0,0091 mol), bromeddiksyre-etyler-ester (1,0 ml, 0,0090 mol) og trietylamin (1,28 ml, 0,00918 mol) i dietyleter (15 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Den resulterende suspensjon ble filtrert fra og vasket med dietyleter. Filtratet og vaskevæskene ble samlet og rotasjonsinndampet til en olje. Oljen ble kromatografert på silikagel (150 g, 230-400 mesh) under eluering med diklormetan-dietyleter (19:1, 8 x 125 ml; 15:1, 7 x 125 ml; 10:1, 15 x 125 ml). Fraksjoner inneholdende produkt ble samlet og rotasjonsinndampet, hvilket ga en olje. Oljen ble oppløst i dietyleter, konsentrert saltsyre (0,52 ml, 0,0063 mol HCl) ble tilsatt, og de flyktige stoffene ble rotasjonsavdampet, hvilket ga et hvitt, fast stoff. Det faste stoffet ble tørret i vakuum; utbytte 1,0 g (59%).

10

15

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

20

(b) [(4-fluor-benzensulfonyl)-isobutyl-amino]-eddiksyre

25

30

En blanding av isobutylamino-eddiksyre-etyler-ester- hydroklorid (0,359 g, 0,00183 mol) i 6 M saltsyre (10 ml) ble tilbakeløpskokt i 20 timer og fikk avkjøles. Blandingen ble gjort basisk med 50% vekt/vekt natriumhydroksyd og 1 M natriumhydroksyd til pH = 5 og de flyktige stoffene ble rotasjonsavdampet. Residuet ble utgnidd 3 ganger med kokende metanol og trituratene ble samlet og rotasjonsinndampet. Residuet ble utgnidd 3 ganger med varm eddiksyre og trituratene ble samlet og rotasjonsinndampet. Residuet ble oppløst i vann og fryse-tørret, hvilket ga et hvitt, fast stoff. Dette faste stoffet ble blandet med 4-fluor-benzensulfonylchlorid (0,3334 g, 0,001713 mol) og natriumkarbonat

(0,547 g, 0,00516 mol) i vann og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 dager. Blandingen ble surgjort med konsentrert saltsyre og ekstrahert med etylacetat. Ekstrakten ble tørret (MgSO_4) og rotasjonsinndampet til et hvitt, fast stoff. Det faste stoffet ble kromatografert på silikagel (15 g, 230-400 mesh) under eluering med diklormetan-metanol (10:1, 10x15 ml). Fraksjoner

inneholdende produkt ble samlet og rotasjonsinndampet, hvilket ga et hvitt, fast stoff. Det faste stoffet ble tørret i vakuum; utbytte 0,32 g (64% totalt).

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

(c) {Isobutyl-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzen-sulfonyl]amino}-eddiksyre

På lignende måte som i Eksempel 3(b) ble [(4-fluor-benzensulfonyl)-isobutyl-amino]-eddiksyre kondensert med 4-fenyl-piperidin-hydroklorid, hvilket ga tittel-forbindelsen, Sm.p. = 140-143°C.

EKSEMPEL 12

(S)-2-[4-(4-benzyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-3-fenyl-propionsyre

På lignende måte som i Eksempel 3(b) ble (S)-2-(4-fluor-benzensulfonylamino)-3-fenyl-propionsyre-natriumsalt og 4-benzyl-piperidin kondensert, hvilket ga tittel-forbindelsen, Sm.p. = 164-165°C.

EKSEMPEL 13

(S)-3-(4-benzylloxy-fenyl)-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-propionsyre

(a) (S)-3-(4-benzylloxy-fenyl)-2-(4-fluor-benzensulfonylamino)-propionsyre

En blanding av (S)-2-amino-3-(4-benzylloxy-fenyl)-propionsyre (2,7 g, 0,010 mol), 4-fluor-benzensulfonylklorid (2,0 g, 0,010 mol) og natriumkarbonat (2,2 g, 0,020 mol) i en blanding av tetrahydrofuran (20 ml) og vann (20 ml) ble

omrørt ved romtemperatur i 3 dager. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og 1 M saltsyre. Det organiske laget ble vasket med mettet natriumklorid-løsning, tørret (MgSO_4) og rotasjonsinndampet under redusert trykk, hvilket ga en olje. Oljen ble kromatografert på silikagel (445 g, 230-400 mesh) under eluering med diklormetan-metanol (20:1) og fraksjonene inneholdende produkt ble rotasjonsinndampet, hvilket ga et fast stoff. Det faste stoffet ble omkrystallisert fra toluen, hvilket ga tittelforbindelsen som et lysegult, fast stoff; utbytte 0,22 g (5%), Sm.p. = 138-139°C.

(b) (S)-3-(4-benzyloksy-fenyl)-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-bensensulfonylamino]-propionsyre

På lignende måte som i Eksempel 3(b) ble (S)-3-(4-benzyloksy-fenyl)-2-(4-fluor-bensensulfonylamino)-propionsyre kondensert med 4-fenyl-piperidin-hydroklorid, hvilket ga tittelforbindelsen, Sm.p. = 75-78°C.

EKSEMPEL 14

(S)-3-(4-hydroksy-fenyl)-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-bensensulfonylamino]-propionsyre

Til en ved romtemperatur omrørt blanding av (S)-3-(4-benzyloksy-fenyl)-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-bensensulfonylamino]-propionsyre (0,033 g, 0,000058 mol) i tioanisol (0,34 ml) ble satt trifluoreddiksyre (1 ml), og blandingen ble omrørt i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørret (Na_2SO_4) og rotasjonsinndampet under redusert trykk for å fjerne flyktige stoffer. Den resulterende gule løsningen ble kromatografert på silikagel (5,5 g) under eluering med diklormetan (10 x 5 ml) fulgt av diklormetan-metanol (14:1). Fraksjoner inneholdende produkt ble rotasjonsinndampet. Residuet ble

suspendert i vann og omrørt, hvilket ga tittelforbindelsen som et grå-hvitt, fast stoff; utbytte 0,0079 g (28%), Sm.p. = 108-110°C.

5 EKSEMPEL 15

(S)-3-fenyl-2-[4-(4-fenyl-piperazin-1-yl)-benzensulfonylamino]-propionsyre

På lignende måte som i Eksempel 3(b) ble (S)-2-(4-fluor-benzensulfonyl-amino)-propionsyre-natrium salt og 4-fenyl-piperazin kondensert, hvilket ga tittel-forbindelsen som et beige, fast stoff, Sm.p. = 192-193°C.

10 EKSEMPEL 16

(S)-2-[4-[4-(3-metoksy-fenyl)-piperazin-1-yl]-benzen-sulfonylamino]-3-fenyl-propionsyre

På lignende måte som i Eksempel 3(b) ble (S)-2-(4-fluor-benzensulfonyl-amino)-propionsyre-natriumsalt og 4-(3-metoksy-fenyl)-piperazin kondensert, hvilket ga tittelforbindelsen som et blekt, rødbrunt, fast stoff, Sm.p. = 137-139°C.

 EKSEMPEL 17

20 (S)-2-[4-[4-(3-hydroksy-fenyl)-piperazin-1-yl]-benzensulfonylamino]-3-fenyl-propionsyre-hydrobromid

Til en omrørt suspensjon av (S)-2-[4-[4-(3-metoksy-fenyl)-piperazin-1-yl]-benzensulfonylamino]-3-fenylpropionsyre (0,103 g, 0,000208 mol) i diklormetan (2 ml) ved -78°C under nitrogen ble dråpevis satt en 1,0 M løsnings av borttribromid i diklormetan (1,0 ml, 0,0010 mol). Blandingen ble omrørt i 15 minutter ved -78°C og fikk deretter oppvarmes til +3°C. Etter 6 timer ble reaksjonsblandingen fortynnet med vann. Den resulterende suspensjonen ble omrørt natten over. De faste stoffene ble filtrert fra, vasket med ytterligere vann og tørret i vakuum, hvilket ga tittelforbindelsen som et grå-hvitt, fast stoff; utbytte 0,069 g (69%), Sm.p. = 229-230°C.

EKSEMPEL 18

(S)-2-{4-[4-(4-metoksy-fenyl)-piperazin-1-yl]-benzensulfonylamino}-3-fenyl-propionsyre

- 5 På lignende måte som i Eksempel 3(b) ble (S)-2-(4-fluor-benzensulfonyl-amino)-propionsyre-natriumsalt og 4-(4-metoksy-fenyl)-piperazin dihydroklorid kondensert, hvilket ga tittelforbindelsen som et brunt, fast stoff, Sm.p. = 203-205°C.

10

HEMNINGS-UNDERSØKELSER

Det ble utført forsøk som demonstrerer effektiviteten til forbindelsene med formel I som kraftige inhibitorer av stromelysin-1 og gelatinase A.

Eksperimenter ble utført med katalytisk domene. Tabell 1 viser aktiviteten til

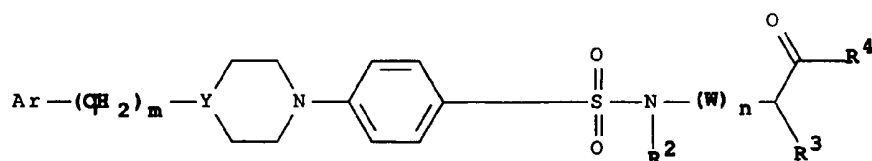
- 15 Eksempler 1-12 versus GCD (rekombinant gelatinase A katalytisk domene); SCD (stromelysin-1 katalytisk domene). IC₅₀-verdier ble bestemt ved anvendelse av et tiopeptolid-substrat, Ac-Pro-Leu-Gly-tioester-Leu-Leu-Gly-OEt (Ye Q.-Z., Johnson L.L., Hupe D.J. og Baragi V., "Purification and Characterization of the Human Stromelysin Catalytic Domain Expressed in
- 20 *Escherichia coli*", Biochemistry, 1992;31:11231-11235).

TABELL 1

Forbindelse nummer	IC ₅₀ µM/SCD	IC ₅₀ µM/GCD
1	0,02	0,21
2	0,019	0,81
3	1,24	4,8
4	0,036	0,93
5	0,011	0,084
6	0,014	0,22
7	0,012	0,12
8	0,01	0,32
9	0,30	0,40
10	0,05	0,50
11	0,17	3,3
12	0,60	3,2
13	0,19	5,3
14	0,015	0,13
15	0,021	0,088
16	0,062	0,33
17	0,077	0,18
18	0,014	0,033

1. Forbindelse, karakteriseret ved formel I

5



10 Ar er valgt fra fenyl;
fenyl substituert med $-OR^5$,
 R^2 er hydrogen eller C_1-C_6 alkyl;
 R^3 er hydrogen, C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_v$ -fenyl, eventuelt substituert med $-OR^{10}$,
eller $-(CH_2)_v$ -indolyl;
15 m er null eller 1;
Y er CH eller N; forutsatt at når $m = 1$ er Y ikke = N;
W er $-CHR^8$;
n er null eller 1;
 R^4 er $-OH$, eller $-NHOR^9$;
20 R^5 er hydrogen eller C_1-C_6 alkyl;
v er 1 til 5;
 R^8 er hydrogen; og
 R^9 er hydrogen,
 R^{10} er hydrogen eller $-(CH_2)_v$ -fenyl, eller
25 et farmasøytisk godtagbart salt derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at

Ar er fenyl;

R³ er hydrogen, alkyl, -(CH₂)_n-fenyl eller -(CH₂)_n-indolyl; eller

30 et farmasøytisk godtagbart salt derav.

3. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at Ar er fenyl, eller et farmasøytisk godtagbart salt derav.

5

4. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at Y er N, eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, forutsatt at $m = 0$.

10

5. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at m er null, eller et farmasøytisk godtagbart salt derav.

6. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at R^2 er hydrogen, eller et farmasøytisk godtagbart salt derav.

15

7. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at n er null, eller et farmasøytisk godtagbart salt derav.

8. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at R^4 er -OH.

20

9 Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den er
[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-eddiksyre;
N-hydroksy-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-acetamid;
3-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-propionsyre;
(R)-4-metyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-

25

pentansyre;
(S)-4-metyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-
pentansyre;
(S)-3-fenyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-
propionsyre;

30

(R)-3-fenyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-
propionsyre;

(S)-3-(1H-indol-3-yl)-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-
5 propionsyre;

(±)-5-fenyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-pentansyre;

[4-(4-fenyl-piperazin-1-yl)-benzen-sulfonylamino]-eddiksyre;

{Isobutyl-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonyl]amino}-eddiksyre;

10 (S)-4-fenyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-smørsyre;

(R)-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-
3-tritylsulfanyl-propionsyre-natriumsalt;

(R)-3-(1H-Indol-3-yl)-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-
propionsyre-dinatriumsalt-monohydrat;

15 (S)-2-{4-[4-(4-hydroksy-fenyl)-piperazin-1-yl]-benzensulfonylamino}-
3-fenyl-propionsyre;

(S)-2-[4-(4-benzyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-3-fenyl-
propionsyre;

(S)-3-(4-benzyloksi-fenyl)-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-
20 benzensulfonylamino]-propionsyre;

(S)-3-(4-hydroksy-fenyl)-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-
benzensulfonylamino]-propionsyre;

(S)-3-fenyl-2-[4-(4-fenyl-piperazin-1-yl)-benzensulfonylamino]-
propionsyre;

25 (S)-2-[4-[4-(3-metoksy-fenyl)-piperazin-1-yl]-benzensulfonylamino]-
3-fenyl-propionsyre;

(S)-2-[4-[4-(3-hydroksy-fenyl)-piperazin-1-yl]-benzensulfonylamino]-
3-fenyl-propionsyre-hydrobromid; og

(S)-2-[4-[4-(4-metoksy-fenyl)-piperazin-1-yl]-benzensulfonylamino]-
30 3-fenyl-propionsyre.

10. Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er
(R)-4-metyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-
pentansyre;
5 (S)-4-metyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-
pentansyre;
(S)-3-fenyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-
propionsyre;
(R)-3-fenyl-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-
10 propionsyre; og
(S)-3-(1H-Indol-3-yl)-2-[4-(4-fenyl-piperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-
propionsyre.
11. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 til fremstilling av et
15 farmsøytisk preparat for hemming av matriks-metalloproteinase.
12. Anvendelse ifølge krav 11, hvori matriks- metalloproteinasen er
stromelysin-1.
- 20 13. Anvendelse ifølge krav 11, hvor matriks- metalloproteinasen er
gelatinase-A.
- 14.. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 til fremstilling av et
farmasøytisk preparat for forhindring av aterosklerotisk plaque-tutur.
25
15. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 til fremstilling av et
farmasøytisk preparat for hemning av aorta-aneurisme.
16. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 til fremstilling av et
30 farmasøytisk preparat for forhindring av restenose.

17. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av periodontal sykdom.
- 5 18. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av brannsårl.
19. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av liggesår .
- 10 20. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av kroniske ulcere eller sårl.
21. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av kreft .
- 15 22. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av artritt.
- 20 23. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av autoimmune eller inflammatoriske lidelser som skyldes vev-invasjon av leukocytter.
24. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av multipel sklerose. .
- 25 25. Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en forbindelse ifølge krav 1 og en farmasøytisk godtagbar bærer.