

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

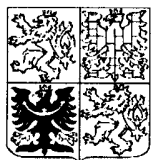
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1467-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18. 10. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **17.11.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/007372**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12. 08. 98**
(Věstník č. 8/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/16761**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/19068**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 295/08

A 61 K 31/495

A 61 K 31/445

(71) Přihlášovatel:

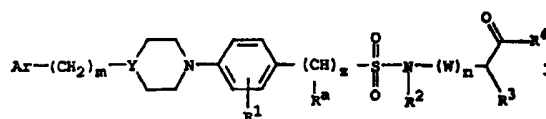
WARNER-LAMBERT COMPANY, Morris
Plains, NJ, US;

(72) Původce:

Ortwine Daniel Fred, Saline, MI, US;
Purchase Claude Forsey Jr., Ann Arbor, MI,
US;
White Andrew David, Pinckney, MI, US;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,
11000;



(54) Název přihlášky vynálezu:

**Sulfonamidové inhibitory matricových
metaloproteináz**

(57) Anotace:

Řešení se týká sulfonamidových sloučenin, které jsou použitelné jako inhibitory matricových metaloproteináz, zejména stromelysinu-1 a želatinázy A /72 kDa želatinázy/. Vynález rovněž popisuje způsoby léčení multiplexní sklerózy, protržení aterosklerotických plátů, aneurysmy aorty, poškození srdce, resteozy, periodontálních poruch, koeneální ulcerace, popálenin, dekubitálních vředů, chronických vředů nebo ran, rakovinných metastáz, nádorové angiogeneze, artritidy a dalších autoimunitních nebo zánětlivých poruch, závislých na napadení tkáně leukocyty nebo dalšími aktivovanými migrujícími buňkami.

12.05.98

1464-98

Sulfonamidové inhibitory matricových metaloproteináz

Oblast techniky

Vynález se týká sulfonamidových sloučenin, které inhibují matricové metaloproteinázy farmaceutických kompozic, které zahrnují tyto sloučeniny, a farmaceutických způsobů léčby za použití těchto sloučenin.

Dosavadní stav techniky

Nové sloučeniny podle vynálezu představují inhibitory matricových metaloproteináz, například stromelysinu-1 a želatinázy A (72 kDa želatinázy). Sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné zejména při léčení protržení aterosklerotických plátů, aneurysmy aorty, poškození srdce, restenózy, periodontálních poruch, korneální ulcerace, popálenin, dekubitálních vředů, chronických vředů nebo ran, rakovinových metastáz, nádorové angiogeneze, artritidy, multiplexní sklerózy a dalších autoimunitních nebo zánětlivých poruch, závislých na napadení tkáně leukocyty nebo dalšími aktivovanými migrujícími buňkami.

Stromelysin-1 a želatináza A jsou členy rodiny matričních metaloproteináz (MMP) (Woessner J.F., FASEB J. 1991;5:2145 až 2154). Dalšími členy této skupiny jsou fibroblastická kolagenáza, neutrofilová kolagenáza, želatináza B (92 kDa želatináza), stromelysin-2, stromelysin-3, matrilysin, kolagenáza 3 (Freije J.M., Diez-Itza I., Balbin M., Sanchez L.M., Blasco R., Tolivia J. a Lopez-Otin C., J. Biol. Chem., 1994;269:16766 až 16773) a

nově objevené matriční metaloproteinázy, spojené s membránou (Sato H., Takino T., Okada Y., Cao J., Shinagawa A., Yamamoto E., a Seiki M., Nature, 1994;370:61 až 65).

Katalytický zinek v matricových metaloproteinázách je místo, na které se zaměřuje výzkum při navrhování vhodného inhibitoru. Modifikací substrátů zaváděním chelatuujících skupin se generovaly potenciální inhibitory, například peptidové hydroxamáty a peptidy, obsahující thiol. Peptidové hydroxamáty a přirozené endogenní inhibitory MMP (TIMP) se úspěšně používají při léčení zvířecích modelů rakoviny a zánětu.

Schopnost matricových metaloproteináz degradovat různé složky pojivové tkáně z nich činí potenciální cíle při kontrole patologických procesů. Například protržení aterosklerotických plátů je nejběžnější událostí, zahajující koronární trombózu. Destabilizace a degradace extracelulární matrice, obklopující tyto pláty pomocí MMP, byly navrženy jako způsob štěpení plátů. Ramena a oblasti akumulace pěnových buněk v lidských aterosklerotických plátech ukazují lokální zvýšení exprese želatinázy B, stromelysinu-1 a intersticiální kolagenázy. Zymografie této tkáně in situ poskytla zvýšenou želatinolytickou a kaseinolytickou aktivitu (Galla, Z.S., Sukhova G.K., Lark M.W. a Libby P., „Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques“, J. Clin. Invest., 1994;94:2494 až 2503). Kromě toho se ukázalo, že vysoké hladiny stromelysinového RNA přenosu jsou lokalizovány do jednotlivých buněk v aterosklerotických plátech, vyjmutých během operace pacientům, kteří podstoupili transplantaci srdce. (Henney A.M., Wakeley P.R., Davies M.J., Foster K., Hembry R., Murphy G.

a Humphries S., „Localization of stromelysin gene expression in atherosclerotic plaques by in situ hybridization“, Proc. Nat'l. Acad. Sci., 1991;88:8154 až 8158).

Inhibitory matricových metaloproteináz najdou uplatnění při léčení degenerativních aortálních poruch, doprovázených ztenčením mediální aortální stěny. Zvýšené úrovně proteolytických aktivit MMP byly pozorovány u pacientů trpících aortálními aneurysmy a aortální stenózou (Vine N. a Powel J.T., „Metalloproteinases in degenerative aortic diseases“, Clin. Sci., 1991;81:233 až 239).

Charakteristickým poškozením srdce, vzniklým v důsledku celé řady různých diverzních etiologií, je rozšíření srdce, které bylo označeno jako nezávislý rizikový faktor pro úmrtí (Lee T.H., Hamilton M.A., Stevenson L.W., Moriguchi J.D., Fonarow G.C., Child J.S., Laks H. a Walden J.A., „Impact of left ventricular size on the survival in advanced heart failure“, Am. J. Cardiol., 1993;72:672 až 676). Zdá se, že přemodelování poškozeného srdce zahrnuje porušení extracelulární matrice. Množství matricových metaloproteináz se zvyšuje u pacientů trpících jak idiopatickým, tak ischemickým poškozením srdce (Reddy H.K., Tyagi S.C., Thaja I.E., Voelker D.J., Campbell S.E. a Weber K.T., „Activated myocardial collagenase in idiopathic dilated cardiomyopathy“, Clin. Res., 1993;41:660A; Tyagi S.C., Reddy H.K., Voelker D., Thaja I.E. a Weber K.T., „Myocardial collagenase in failing human heart“, Clin. Res., 1993;41:681A). Zvířecí modely srdeční poruchy ukázaly, že indukce želatinázy je při rozšíření srdce důležitá (Armstrong P.W., Moe G.W., Howard R.J., Grima E.A. a Cruz T.F., „Structural remodeling in heart failure: gelatinase induction“ Can. J. Cardiol., 1994;10:214 až

220), přičemž rozšíření srdce předchází vážným poruchám srdeční činnosti (Sabbah H.N., Kono T., Stein P.D., Mancini G.B. a Goldstein S., „Left ventricular shape changes during the course of evolving heart failure“, Am. J. Physiol., 1992;263:H266 až H270).

Neointimová proliferace, způsobující restenózu, se často vyvine po implantaci koronárního angioplastu. Migrace buněk vaskulární hladké svaloviny (VSMC) z obalového prostředí do neointimy je klíčovou událostí ve vývoji a progresi celé řady vaskulárních chorob a velmi pravděpodobně vede k mechanickému poškození cévy (Bendeck M.P., Zempo N., Clowes A.W., Galardy R.E. a Reidy M., „Smooth muscle cell migration and matrix metalloproteinase expression after arterial injury in the rat“, Circulation Research, 1994;75:539 až 545). Northernovým přenosem a zymografickou analýzou se ukázalo, že želatináza A byla hlavní MMP, exprimovanou a vyměšovanou těmito buňkami. Navíc antiséra, schopná selektivně neutralizovat aktivitu želatinázy A, rovněž inhibovala VSMC migraci přes spodní membránový nosič. Po poranění cévy se aktivita želatinázy A zvýší více než dvacetkrát, protože VSCM podstoupily přechod od klidového stavu k proliferujícímu pohyblivému fenotypu (Pauly R.R., Passaniti A., Bilato C., Monticone R., Cheng. L., Papadopoulos N., Gluzband Y.A., Smith L., Weinstein C., Lakatta E. a 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 až 54).

Aktivita kolagenázy a stromelysinu byla zjištěna ve fibroblastech, izolovaných ze zanícené dásně (Uitto V.J., Applegren R. a Robinson P.J., „Collagenase and neutral

metalloproteinase activity in extracts from inflamed human gingiva", J. Periodontal Res., 1981;16:417 až 424), a hladiny enzymů se promítly ve vážném poškození měkké tkáně (Overall C.M., Wiebkin O.W. a Thonard J.C., „Demonstrations of tissue collagenase activity in vivo and its relationship to inflammation severity in human gingiva", J. Periodontal Res., 1987;81 až 88).

Proteolytická degradace extracelulární matrice byla pozorována v korneální ulceraci, vznikající po popálení alkáliemi (Brown S.I., Weller C.A. a Wasserman H.E., „Collagenolytic activity of alkali burned corneas", Arch. Ophthalmol., 1969;91:370 až 373). Peptidy, obsahující thiol, inhibují kolagenázu, izolovanou z králičích rohovek, popálených alkálií (Burns F.R., Stack M.S., Gray R.D. a Paterson C.A. Invest. Ophthalmol., 1989;30:1569 až 1575).

Stromelysin je produkován bazálními keratinocyty v celé řadě chronických vředů (Saarialho-Kere U.K., Ulpur K., Pentland A.P., Birkedal-Hansen H., Parks W.C., Welgus H.G., „Distinct populations of basal keratinocytes express stromelysin-1 and stromelysin-2 in chronic wounds", J. Clin. Invest., 1994;94:79 až 88).

Stromelysin-1 mRNA a protein se detekovaly v bazálních keratinocytech, nacházejících se v místech blízkých nebo vzdálených od hrany poranění, která pravděpodobně představuje místa proliferujícího epidermu. Stromelysin-1 může tedy bránit léčbě rány.

Davies a kol. (Cancer Res., 1993;53:2087 až 2091) uvádí, že peptidový hydroxamát, BB-94, redukoval nádorové obtíže a prodloužil přežití myší, nesoucích xenotransplantáty karcinomu lidského vaječníku. Peptid

zachované MMP propeptidové sekvence byl slabým inhibitorem želatinázy A a inhiboval průnik lidských nádorových buněk vrstvou rekonstituované spodní membrány (Melchiori A., Albili A., Ray J.M. a Stetler-Stevenson W.G., Cancer Res., 1992;52:2353 až 2356) a přirozený tkáňový inhibitor metaloproteinázy-2 (TIMP-2) rovněž vykazoval blokaci průniku nádorových buněk v in vitro modelech (DeClerck Y.A., Perez N., Shimada H., Boone T.C., Langley K.E. a Taylor S.M., Cancer Res., 1992;52:701 až 708). Studie lidské rakoviny ukázaly, že želatináza A se aktivuje na invazní povrch nádorové buňky (Strongin A.Y., Marmer B.L., Grant G.A. a Goldberg G.I., J. Biol. Chem., 1993;268:14033 až 14039) a je zde zachycena v důsledku interakce s molekulou, připomínající receptor (Monsky W.L., Kelly T., Lin C.Y., Yeh Y., Stetler-Stevenson W.G., Mueller S.C. a Chen W.T., Cancer Res., 1993;53:3159 až 3164).

Inhibitory MMP vykazovaly účinnost v modelech nádorové angiogeneze (Taraboletti G., Garofalo A., Belotti D., Drudis T., Borscotti P., Scanziani E., Brown P.D. a Giavazzi R., Journal of the National Cancer Institute, 1995;87:293; a Benelli R., Adatia R., Ensoli B., Stetler-Stevenson W.G., Santi L. a Albini A., Oncology Research, 1994;6:251 až 257).

Několik vědců poukázalo na shodné zvýšení hladiny stromelysinu a kolagenázy v synoviálních tekutinách u revmatických a osteoartritických pacientů v porovnání se synoviálními tekutinami kontrolních jedinců (Walakovits L.A., Moore V.L., Bhardwaj N., Gallick G.S. a 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 až 42; Zafarullah M., Pelletier J.P., Cloutier J.M. a Marcel-

Pelletier J., „Elevated metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase mRNA in human osteoarthritic synovia“, J. Rheumatol., 1993;20:693 až 697). TIMP-1 a TIMP-2 zabraňují tvorbě kolagenových fragmentů, ale nezabraňují tvorbě proteoglykanových fragmentů při degradaci hovězího nazálního a prasečího umělého chrupavkového modelu artritidy, zatímco syntetický peptidový hydroxamát by mohl zabránit tvorbě obou fragmentů (Andrews H.J., Pluympton T.A., Harper G.P. a Cawston T.E., Agents Actions, 1992;37:147 až 154; Ellis A.J., Curry V.A., Powell E.K. a Cawston T.E., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1994;201:94 až 101).

Gijbels a kol. (J. Clin. Invest., 1994;94:2177 až 2182) nedávno popsal, že peptidový hydroxamát, GM6001, potlačil vývoj nebo reverzoval klinickou expresi experimentální alergické encefalomyelitidy (EAE) při dávkově dependentním způsobu. Tyto výsledky navrhuji použití MMP inhibitorů při ošetření autoimunitních zánětlivých chorob, například při ošetření multiplexní sklerózy.

Nedávné studie, prováděné Madrim, objasnily úlohu želatinázy A při výronu T-buněk z krevního řečiště během zánětu (Ramanic A.M. a 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 až 1178). Tato transmigrace skrze endotelové buněčné vrstvy je koordinována se zaváděním želatinázy A a je zprostředkována navázáním na vaskulární buněčnou adhezivní molekulu-1 (VCAM-1). Po ohrožení bariéry dojde v CNS ke vzniku edemu a zánětu. Je známo, že migrace leukocytů skrze hematocerebrální bariéru souvisí se zánětlivou odezvou v EAE. Inhibice metaloproteinázové želatinázy A by blokovala

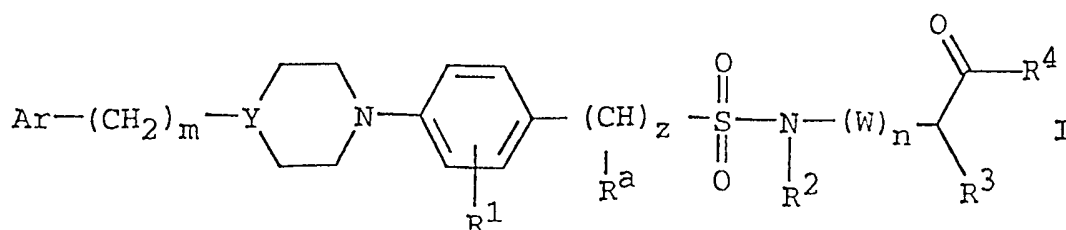
degradaci extracelulární matrice aktivovanými T-buňkami, které jsou nezbytné pro CNS pronikání.

Tyto studie byly základem přesvědčení, že inhibitor stromelysinu-1 a/nebo želatinázy A bude léčit nemoci, jejichž součástí je porušení extracelulární matrice, které má za následek vznik zánětu, vznikajícího v důsledku lymfocytové infiltrace, nevhodné migrace metastázových nebo aktivovaných buněk, nebo ztráty strukturní integrity, nezbytné pro funkci orgánu.

Nyní byla identifikována série sulfonamidových sloučenin, které představují inhibitory matricových metaloproteináz, zejména stromelysinu-1 a želatinázy A, a které jsou tedy použitelné jako účinné látky pro léčení multiplexní sklerózy, protržení aterosklerotických plátů, aneurysmy aorty, poškození srdce, restenózy, periodontálních poruch, korneální ulcerace, popálenin, dekubitálních vředů, chronických vředů nebo ran, rakovinových metastáz, nádorové angiogeneze, artritidy nebo dalších autoimunitních nebo zánětlivých poruch, závislých na napadení tkáně leukocyty nebo dalšími aktivovanými migrujícími buňkami.

Podstata vynálezu

Vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém:

Ar se zvolí z fenylové skupiny;

fenylové skupiny substituované alkylovou skupinou, nitroskupinou, atomem halogenu, $-OR^5$, kyanoskupinou, $-CO_2R^5$, $-SO_3R^5$, $-CHO$, $-COR^5$, $-CONHR^5$, $-NHR^5$ nebo $-NHCOR^5$; heteroarylové skupiny; nebo 2-naftylové skupiny;

R^1 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, nitroskupinu, atom chloru, aminoskupinu, $-NHCO_2CH_3$, hydroxylovou skupinu nebo $-CO_2H$;

R^2 , R^3 a R^a jsou shodná nebo odlišná a nezávisle se zvolí z atomu vodíku, alkylové skupiny, $-(CH_2)_v$ -arylové skupiny, $-(CH_2)_v$ -heteroarylové skupiny, $-(CH_2)_v$ -cykloalkylové skupiny, $-(CH_2)_p$ -X- $(CH_2)_q$ -arylové skupiny, $-(CH_2)_p$ -X- $(CH_2)_q$ -heteroarylové skupiny, $-(CH_2)_tNR^6R^{6a}$, $-(CH_2)_vR^7$, $-(CH_2)_vCO_2R^5$, $-(CH_2)_vCONR^6R^{6a}$ nebo $-(CH_2)_vSR^5$;

m znamená 0 nebo 1;

Y znamená CH nebo N, za předpokladu, že pokud m znamená 1, potom Y neznámá N;

z znamená 0 nebo 1;

W znamená $-CHR^8$;

n znamená 0 nebo 1;

R^4 znamená $-OH$, $-NR^6R^{6a}$ nebo $-NHOR^9$;

R^5 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu;

v znamená 1 až 5;

X znamená atom kyslíku nebo atom síry;

p a q znamenají nezávisle 1 až 5, za předpokladu, že $p + q$ není větší než 5;

t znamená 1 až 9;

R^6 a R^{6a} jsou stejné nebo rozlišné a znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu;

12.05.98

R^7 znamená 1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl nebo 1,3-dihydro-1,3-dioxo-benzo[f]isoindol-2-yl;

R^8 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu; a

R^9 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu nebo benzylovou skupinu; nebo

jejich farmaceuticky přijatelnou sůl.

Ve výhodném provedení vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém:

Ar znamená fenylovou skupinu;

m znamená 0 nebo 1;

Y znamená CH nebo N;

R^1 znamená atom vodíku;

Z znamená 0;

R^2 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu;

R^3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, $-(CH_2)_n$ -arylovou skupinu nebo $-(CH_2)_n$ -heteroarylovou skupinu;

R^4 znamená -OH nebo -NHOH;

n znamená 0 nebo 1; a

W znamená $-CH_2-$; nebo

jejich farmaceuticky přijatelnou sůl.

Další výhodná provedení vynálezu se týkají sloučenin obecného vzorce I, ve kterém Z znamená 0 nebo Ar znamená fenylovou skupinu, nebo Y znamená atom dusíku, nebo m znamená 0, nebo R^2 znamená atom vodíku, nebo R^1 znamená atom vodíku, nebo n znamená 0, nebo R^4 znamená -OH, a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin za předpokladu, že pokud m znamená 1, potom Y neznámá atom dusíku.

V nejvýhodnějším provedení se vynález týká sloučenin obecného vzorce I, kterými jsou:

kyselina [4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonyl-
amino]octová;

N-hydroxy-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzen-
sulfonylamino]acetamid;

kyselina 3-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonyl-
amino]propionová;

kyselina (R)-4-methyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-
benzensulfonylamino]pentanová;

kyselina (S)-4-methyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-
benzensulfonylamino]pentanová;

kyselina (S)-3-fenyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-
benzensulfonylamino]propionová;

kyselina (R)-3-fenyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-
benzensulfonylamino]propionová;

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

kyselina (±)-5-fenyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-
benzensulfonylamino]pentanová;

kyselina [4-(4-fenylpiperazin-1-yl)benzensulfonyl-
amino]octová;

kyselina {isobutyl-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-
benzensulfonyl]amino}octová;

kyselina (S)-4-fenyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-
benzensulfonylamino]butyrová;

sodná sůl kyseliny (R)-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-
benzensulfonylamino]-3-tritylsulfanylpropionové;

monohdrát disodné soli kyseliny (R)-3-(1H-indol-3-
yl)-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonylamino]-
propionové;

kyselina (S)-2-{4-[-4-(4-hydroxyfenyl)piperazin-1-
yl]benzensulfonylamino}-3-fenylpropionová;

hydrochlorid, kyselina (S)-2-{4-[-4-(4-chlorofenyl)-piperazin-1-yl]benzensulfonylamino}-3-fenylpropionová;

sůl kyseliny trifluoroctové a kyseliny (R)-3-merkapt-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonylamino]-propionová;

kyselina (S)-2-[4-(4-benzylpiperidin-1-yl)benzensulfonylamino]-3-fenylpropionová;

kyselina (S)-3-(4-benzyloxyfenyl)-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonylamino]propionová;

kyselina (S)-3-(4-hydroxyfenyl)-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonylamino]propionová;

kyselina (S)-3-fenyl-2-[4-(4-fenylpiperazin-1-yl)benzensulfonylamino]propionová;

kyselina (S)-2-{4-[-4-(3-methoxy-fenyl)piperazin-1-yl]benzensulfonylamino}-3-fenylpropionová;

hydrobromid, kyselina (S)-2-{4-[-4-(3-hydroxy-fenyl)-piperazin-1-yl]benzensulfonylamino}-3-fenylpropionová; a

kyselina (S)-2-{4-[-4-(4-methoxy-fenyl)piperazin-1-yl]benzensulfonylamino}-3-fenylpropionová.

Vynález rovněž poskytuje způsob inhibice matricových metaloproteináz, který zahrnuje podání inhibujícího množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi, který tuto inhibici potřebuje.

U výhodného provedení je matricovou metaloproteinázou stromelysin-1 nebo želatináza-A.

U dalšího provedení vynález poskytuje způsob prevence před protržením aterosklerotického plátu, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi, který trpí aterosklerotickým plátem.

12.05.98

U dalšího provedení vynález poskytuje způsob inhibice srdečnicové aneurysmy, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi se srdečnicovou aneurysmou.

U dalšího provedení vynález poskytuje způsob prevence restenózy, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi, který se podrobil implantaci transplantátu nebo umělé cévky, nebo aterektomií.

U dalšího provedení vynález poskytuje způsob léčení periodontální poruchy, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi, trpícímu touto chorobou.

U dalšího provedení vynález poskytuje způsob ošetření popálenin, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi s popáleninami.

U dalšího provedení vynález poskytuje způsob léčení dekubitálních vředů, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi, trpícímu těmito vředy.

U dalšího provedení vynález poskytuje způsob léčení chronických vředů nebo ran, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi, trpícímu těmito chorobami.

U dalšího provedení vynález poskytuje způsob léčení rakoviny, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi, trpícímu rakovinou.

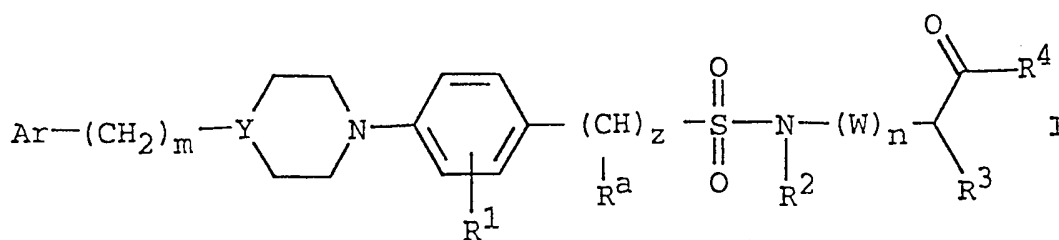
U dalšího provedení vynález poskytuje způsob léčení multiplexní sklerózy, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi, trpícímu touto chorobou.

U dalšího provedení vynález poskytuje způsob léčení artritidy, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi, trpícímu touto chorobou.

U dalšího provedení vynález poskytuje způsob léčení autoimunitní nebo zánětlivé choroby, způsobené napadením tkáně leukocyty, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi, trpícímu autoimunitní nebo zánětlivou chorobou, způsobenou napadením tkáně leukocyty.

U dalšího provedení vynález poskytuje farmaceutickou kompozici, obsahující sloučeninu obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelný nosič.

Vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém:

Ar se zvolí z fenylové skupiny;

fenylové skupiny substituované alkylovou skupinou, nitroskupinou, atomem halogenu, $-OR^5$, kyanoskupinou, $-CO_2R^5$, $-SO_3R^5$, $-CHO$, $-COR^5$, $-CONHR^5$, $-NHR^5$ nebo $-NHCOR^5$; heteroarylové skupiny; nebo 2-naftylové skupiny;

R^1 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, nitroskupinu, atom chloru, aminoskupinu, $-NHCO_2CH_3$, hydroxylovou skupinu nebo $-CO_2H$;

R^2 a R^3 jsou shodná nebo odlišná a nezávisle se zvolí z atomu vodíku, alkylové skupiny, $-(CH_2)_v$ -arylové skupiny, $-(CH_2)_v$ -heteroarylové skupiny, $-(CH_2)_v$ -cykloalkylové skupiny, $-(CH_2)_p$ -X- $(CH_2)_q$ -arylové skupiny, $-(CH_2)_p$ -X- $(CH_2)_q$ -heteroarylové skupiny, $-(CH_2)_tNR^6R^{6a}$, $-(CH_2)_vR^7$, $-(CH_2)_vCO_2R^5$, $-(CH_2)_vCONR^6R^{6a}$ nebo $-(CH_2)_vSR^5$;

m znamená 0 nebo 1;

Y znamená CH nebo N, za předpokladu, že pokud m znamená 1, potom Y neznámá N;

z znamená 0 nebo 1;

W znamená $-CHR^8$;

n znamená 0 nebo 1;

R^4 znamená $-OH$, $-NR^6R^{6a}$ nebo $-NHOR^9$;

R^5 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu;

v znamená 1 až 5;

X znamená atom kyslíku nebo atom síry;

p a q znamenají nezávisle 1 až 5, za předpokladu, že $p + q$ není větší než 5;

t znamená 1 až 9;

R^6 a R^{6a} jsou stejné nebo rozlišné a znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu;

R⁷ znamená 1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl nebo 1,3-dihydro-1,3-dioxo-benzo[f]isoindol-2-yl;
R⁸ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu; a
R⁹ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu nebo benzylovou skupinu; nebo
jejich farmaceuticky přijatelnou sůl.

Ve výhodném provedení vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém:

Ar znamená fenylovou skupinu;

m znamená 0 nebo 1;

Y znamená CH nebo N;

R¹ znamená atom vodíku;

Z znamená 0;

R² znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu;

R³ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, -(CH₂)_n-arylovou skupinu nebo -(CH₂)_n-heteroarylovou skupinu;

R⁴ znamená -OH nebo -NHOH;

n znamená 0 nebo 1; a

W znamená -CH₂-; nebo

jejich farmaceuticky přijatelnou sůl, za předpokladu, že pokud m znamená 1, potom Y neznámá atom dusíku.

Výraz „alkylová skupina“, jak je zde použit, znamená uhlovodíkový radikál s 1 až 8 atomy uhlíku a s přímým nebo větveným řetězcem. Reprezentativními příklady alkylových skupin jsou například methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina, sek.-butylová skupina, terc.-butylová skupina, isobutylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina, n-heptylová skupina a n-oktylová skupina.

Výraz „alkoxyskupina“ a výraz „thioalkoxyskupina“, jak jsou zde použity, znamenají O-alkylovou skupinu, resp.

S-alkylovou skupinu, mající 1 až 6 atomů uhlíku. Příklady alkoxy skupin zahrnují neomezeným způsobem methoxy skupinu, ethoxy skupinu, propoxy skupinu, isopropoxy skupinu a butoxy skupinu.

Výraz „cykloalkylová skupina“, jak je zde použit, znamená nasycený uhlovodíkový kruh s 3 až 8 atomy uhlíku. Příklady cykloalkylových skupin zahrnují neomezuji-
cím způsobem cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, cykloheptylovou skupinu a cyklooktylovou skupinu.

Výraz „arylová skupina“, jak je zde použit, znamená aromatický radikál. Arylovou skupinou může být například fenylová skupina nebo fenylová skupina, substituovaná 1 až 4 substituenty (zkratkou fenylové skupiny je „Ph“). Substituenty mohou být stejné nebo odlišné a mohou být zvoleny ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxy skupinu, thioalkoxy skupinu, hydroxy skupinu, atom halogenu, trifluorometylovou skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ -alkylovou skupinu, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CO}$ -alkylovou skupinu, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}$ -alkylovou skupinu, $-\text{CONHR}^5$, $-\text{CON}(\text{alkyl})_2$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$, ve kterém n znamená 1 až 5, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}$ -alkylovou skupinu, $-\text{HNR}^5$ nebo $-\text{HNCOR}^5$.

Výraz „heteroarylová skupina“, jak je zde použit, znamená aromatickou sloučeninu, která zahrnuje jeden nebo více heteroatomů. Těmito heteroatomy mohou být atom kyslíku, atom síry a atom dusíku. Příklady heteroarylových skupin jsou 2-thienyl nebo 3-thienyl, 2-furanyl nebo 3-furanyl, 2-pyrrolyl nebo 3-pyrrolyl, 2-piridinyl, 3-piridinyl nebo 4-piridinyl, 2-pyrazinyl, 1H-indol-6-yl,

1H-indol-5-yl, 1H-benzimidazol-5-yl nebo 1H-benzimidazol-6-yl.

Výraz „atom halogenu“, jak je zde použit, znamená atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu.

Některé sloučeniny obecného vzorce I jsou schopny dále tvořit farmaceuticky přijatelné kyselinové adiční a/nebo bazické soli. Všechny tyto formy spadají do rozsahu vynálezu.

Farmaceuticky přijatelné kyselinové adiční soli sloučenin obecného vzorce I zahrnují soli, odvozené z netoxických anorganických kyselin, například kyseliny chlorovodíkové, kyseliny dusičné, kyseliny fosforové, kyseliny sírové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny jodovodíkové, kyseliny fluorovodíkové, kyseliny fosforečné, a rovněž soli, odvozené z netoxických organických kyselin, například alifatických monokarboxylových a dikarboxylových kyselin, fenylem substituovaných alkánových kyselin, hydroxyalkánových kyselin, alkándiových kyselin, aromatických kyselin a alifatických a aromatických sulfonových kyselin. Tyto soli tedy zahrnují síran, pyrosíran, hydrogensíran, siřičitan, hydrogensířičitan, dusičnan, fosforečnan, monohydrogenfosforečnan, dihydrogenfosforečnan, metafosforečnan, pyrofosforečnan, chlorid, bromid, jodid, octan, trifluoroctan, propionát, kaprylát, isobutyrylát, oxalát, malonát, sukcinát, suberát, sebakát, fumarát, maleinát, mandelát, benzoát, chlorobenzoát, methylbenzoát, dinitrobenzoát, ftalát, benzensulfonát, toluensulfonát, fenylacetát, citrát, laktát, vinan, methansulfonát apod.. Rovněž přijatelné jsou soli aminokyselin, například arginát a glukonát, galakturonát

(viz například Berge S.M. a kol., „Pharmaceutical Salts“, J. of Pharma Sci., 1977;66:1).

Kyselinové adiční soli uvedených bazických sloučenin se připraví uvedením volné bazické formy do kontaktu s dostatečným množstvím požadované kyseliny pro přípravu soli, přičemž toto zavedení se provádí běžným způsobem. Volnou bazickou formu lze regenerovat uvedením solné formy do kontaktu s bází a izolování této volné báze běžným způsobem. Volné bazické formy se od svých solných forem poněkud liší, pokud jde o jejich určité fyzikální vlastnosti, například rozpustnost v polárních rozpouštědlech, ale pro účely vynálezu lze tyto soli považovat za ekvivalent jim odpovídajících volných bází.

Pro přípravu farmaceuticky přijatelných bazických adičních solí se používají kovy nebo aminy, například alkalické kovy, kovy alkalických zemin nebo organické aminy. Příkladem kovů, používaných jako kationty jsou sodík, draslík, hořčík, vápník apod.. Příklady vhodných aminů zahrnují N,N'-dibenzylethyldiamin, chloroprokain, cholin, dietha-nolamin, dicyklohexylamin, ethyldiamin, N-methylglukamin a prokain (viz například Berge S.M. a kol., „Pharmaceutical Salts“, J. of Pharma Sci., 1977;66:1).

Bazické adiční soli uvedených kyselinových sloučenin se připraví uvedením volné kyselinové formy do kontaktu s dostatečným množstvím báze žádané pro přípravu soli, prováděným běžným způsobem. Volnou kyselinovou formu lze regenerovat uvedením solné formy do kontaktu s kyselinou a izolováním volné kyseliny běžným způsobem. Volné kyselinové formy se od svých příslušných solných forem poněkud liší, pokud jde o určité fyzikální vlastnosti, například

rozpustnost v polárních rozpouštědlech, ale pro účely vynálezu lze tyto soli považovat za ekvivalenty odpovídající volné kyseliny.

Některé ze sloučenin podle vynálezu mohou existovat v nerozpuštěné formě, stejně jako v rozpuštěné, včetně hydratovaných forem. Rozpuštěné formy včetně hydratovaných forem jsou ekvivalentem nerozpuštěných forem a spadají tedy do rozsahu vynálezu.

Některé ze sloučenin podle vynálezu mají jeden nebo několik chirálních středů a každý z těchto středů může existovat v R nebo S konfiguraci. Do rozsahu vynálezu spadají všechny diastereomerní, enantiomerní a epimerní formy, stejně jako jejich příslušné směsi. Kromě toho sloučeniny podle vynálezu mohou existovat jako geometrické isomery, přičemž vynález zahrnuje všechny cis, trans, syn, anti, (E) a (Z) isomery a rovněž jejich příslušné směsi.

Vynález rovněž poskytuje způsob inhibice matricových metaloproteináz, který zahrnuje podání inhibujícího množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi, který tuto inhibici potřebuje. U výhodného provedení je matricovou metaloproteinázou stromelysin-1 nebo želatináza-A.

Výrazem „pacient“, jak je zde uveden, se rozumí člověk a zvířata. Pacient, u kterého je třeba provést inhibici matricové metaloproteinázy je pacient, který může trpět protržením aterosklerotických plátů, aneurysmou aorty, poškozením srdce, restenózou, periodontálními poruchami, korneální ulcerací, popáleninami, dekubitálními vředy, chronickými vředy nebo ranami, rakovinovými metastázami, nádorovou angiogenezí, artritidou, multiplexní sklerózou a

dalšími autoimunitními nebo zánětlivými poruchami, souvisejícími s napadením tkáně leukocyty nebo dalšími aktivovanými migrujícími buňkami.

U dalšího provedení vynález poskytuje způsob prevence proti protržení aterosklerotického plátu, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi, který trpí aterosklerotickým plátem.

U dalšího provedení vynález poskytuje způsob inhibice srdečnicové aneurysmy, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi se srdečnicovou aneurysmou.

U dalšího provedení vynález poskytuje způsob prevence restenózy, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi, který se podrobil implantaci štěpu nebo zkratu, nebo aterektomií.

U dalšího provedení vynález poskytuje způsob léčení periodontální poruchy, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi, trpícímu touto chorobou.

U dalšího provedení vynález poskytuje způsob ošetření popálenin, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi s popáleninami.

U dalšího provedení vynález poskytuje způsob léčení dekubitálních vředů, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi, trpícímu těmito vředy.

U dalšího provedení vynález poskytuje způsob léčení chronických vředů nebo ran, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi, trpícímu těmito chorobami.

U dalšího provedení vynález poskytuje způsob léčení rakovinových metastáz, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi, trpícímu rakovinou.

U dalšího provedení vynález poskytuje způsob léčení artritidy, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi, trpícímu touto chorobou.

U dalšího provedení vynález poskytuje způsob léčení multiplexní sklerózy, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi, trpícímu touto chorobou.

U dalšího provedení vynález poskytuje způsob léčení autoimunitní nebo zánětlivé choroby, související s napadením tkáně leukocyty, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi, trpícímu autoimunitní nebo zánětlivou chorobou, způsobenou napadením tkáně leukocyty.

Sloučeniny podle vynálezu lze připravit a podávat v celé řadě orálních a parenterálních dávkových formách. Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány formou injekce, tj. intravenózně, intramuskulárně, subkutánně, intrakutánně, intraduodenálně nebo intraperitoneálně. Sloučeniny podle vynálezu lze rovněž podávat formou inhalace, například intranazálně. Sloučeniny podle vynálezu

lze dále podávat transdermálně. Odborníkům v daném oboru je zřejmé, že následující dávkové formy mohou jako účinnou složku obsahovat buď sloučeninu obecného vzorce I nebo odpovídající farmaceuticky přijatelnou sůl sloučeniny obecného vzorce I. Pro přípravu farmaceutických kompozic ze sloučenin podle vynálezu lze použít farmaceuticky přijatelné nosiče v pevné nebo kapalně formě. Pevné formy preparátu zahrnují prášky, tablety, pilule, kapsle, oplatky, čípky a dispergovatelné granule. Pevný nosič může být tvořen jednou nebo více látkami, které mohou rovněž působit jako ředidla, ochucovadla, solubilizační činidla, maziva, suspendační činidla, pojiva, konzervační činidla, činidla desintegrující tablety nebo zapouzdřující materiál.

V prášcích je nosičem jemně dělená pevná látka, která tvoří směs s jemně dělenou účinnou složkou.

V tabletách je účinná složka smísená ve vhodném poměru s nosičem, majícím nezbytné vazebné vlastnosti a tato směs je zpracována do požadovaného tvaru a velikosti.

Prášky a tablety výhodně obsahují 5 nebo 10 až přibližně 70 % účinné složky. Vhodnými nosiči jsou uhličitán hořečnatý, stearát hořečnatý, mastek, cukr, sacharóza, pektin, dextrin, škrob, želatina, tragant, methylcelulóza, natrium karboxymethylcelulóza, vosk s nízkou tavnou teplotou, kakaové máslo apod.. Výraz „přípravek“, jak je zde použit, zahrnuje formulaci účinné sloučeniny se zapouzdřujícím materiálem jako nosičem, poskytujícím kapsli, ve které je účinná složka případně s dalšími nosiči obklopena zmíněným nosičem, který je s ní tímto způsobem spojen. Výraz přípravek rovněž zahrnuje oplatky a pastilky. Tablety, prášky, kapsle, pilule,

oplatky a pastilky mohou být použity jako pevné dávkové formy, vhodné pro orální podání.

Při přípravě čípků se vosk s nízkou teplotou tání, například směs glyceridů mastných kyselin nebo kakaové máslo, nejprve roztaví a do takto roztaveného vosku se vmícháním homogenně disperguje účinná složka. Roztavená homogenní směs se následně vlije do forem, majících běžné rozměry a nechá ochladit, čímž se převede do pevného stavu.

Kapalné přípravky zahrnují roztoky, suspenze a emulze, například vodu nebo roztoky vody a propylenglykolu. Pro účely parenterálních injekcí mohou být kapalné přípravky formulovány ve vodném roztoku polyethylenglykolu.

Vhodné vodné roztoky pro orální aplikaci lze připravit rozpuštěním účinné složky ve vodě a přidáním vhodných barviv, ochucovadel, stabilizačních a zahušťovacích činidel.

Vhodné vodné suspenze pro orální aplikaci lze připravit dispergováním jemně dělené účinné složky ve vodě s viskózním materiálem, například přírodními nebo syntetickými pryžemi, pryskyřicemi, methylocelulózou, natrium karboxymethylcelulózou a dalšími, dobře známými, suspenzačními činidly.

Do rozsahu vynálezu rovněž spadají pevné formy přípravků, které lze krátce před použitím převést na kapalnou formu přípravku, vhodnou pro orální podání. Tyto kapalné formy zahrnují roztoky, suspenze a emulze. Popsané přípravky mohou obsahovat, kromě účinné složky, barviva, ochucovadla, stabilizátory, pufry, umělá a přírodní

sladidla, dispergační činidla, zahušťovadla, solubilizační činidla apod..

Farmaceutický přípravek se výhodně nachází v jednotkové dávkové formě. V této formě je přípravek rozdělen do jednotkových dávek, obsahujících příslušná množství účinné složky. Jednotkovou dávkovou formou může být balený přípravek, balení, obsahující diskrétní množství přípravku, například balené tablety, kapsle a prášky v lahvičkách nebo ampulích. Jednotkovou dávkovou formou může rovněž být samotná kapsle, tableta, oplatka nebo pastilka, nebo jejich libovolný počet v balené formě.

Množství účinné složky v jednotkové dávce se může lišit v rozsahu od 1 mg do 1000 mg, výhodně od 10 mg do 100 mg, v závislosti na možné účinnosti účinné složky. Kompozice může, pokud je to žádoucí, rovněž obsahovat další slučitelná terapeuticky účinná činidla.

Při terapeutickém použití jako účinných látek při léčení multiplexní sklerózy, protržení aterosklerotických plátů, aneurysmy aorty, poškození srdce, restenózy, periodontálních poruch, korneální ulcerace, popálenin, dekubitálních vředů, chronických vředů nebo ran, rakovinových metastáz, nádorové angiogeneze, artritidy a dalších autoimunitních nebo zánětlivých poruch, závislých na napadení tkáně leukocyty nebo dalšími aktivovanými migrujícími buňkami, se sloučeniny aplikují při použití sloučeniny podle vynálezu v počáteční dávce, obsahující přibližně 1 mg až 100 mg této sloučeniny na kilogram a den. Denní dávka se výhodně pohybuje přibližně od 25 mg do 75 mg na kilogram. Nicméně tyto dávky se mohou lišit v závislosti na požadavcích pacienta, vážnosti choroby, která má být léčena a druhu použité sloučeniny. Stanovení správné dávky

v konkrétní situaci je zcela v kompetenci odborníka v daném oboru. Léčení se zpravidla zahajuje aplikací menších dávek, které jsou menší než optimální dávka sloučeniny. Postupně se dávka aplikované sloučeniny zvyšuje v malých přírůstcích až do dosažení optimálního účinku za daných podmínek. Celková denní dávka může být v případě potřeby rozdělena a podávána v průběhu dne po dávkách.

Následující příklady mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen přiloženými patentovými nároky.

Příklady provedení vynálezu

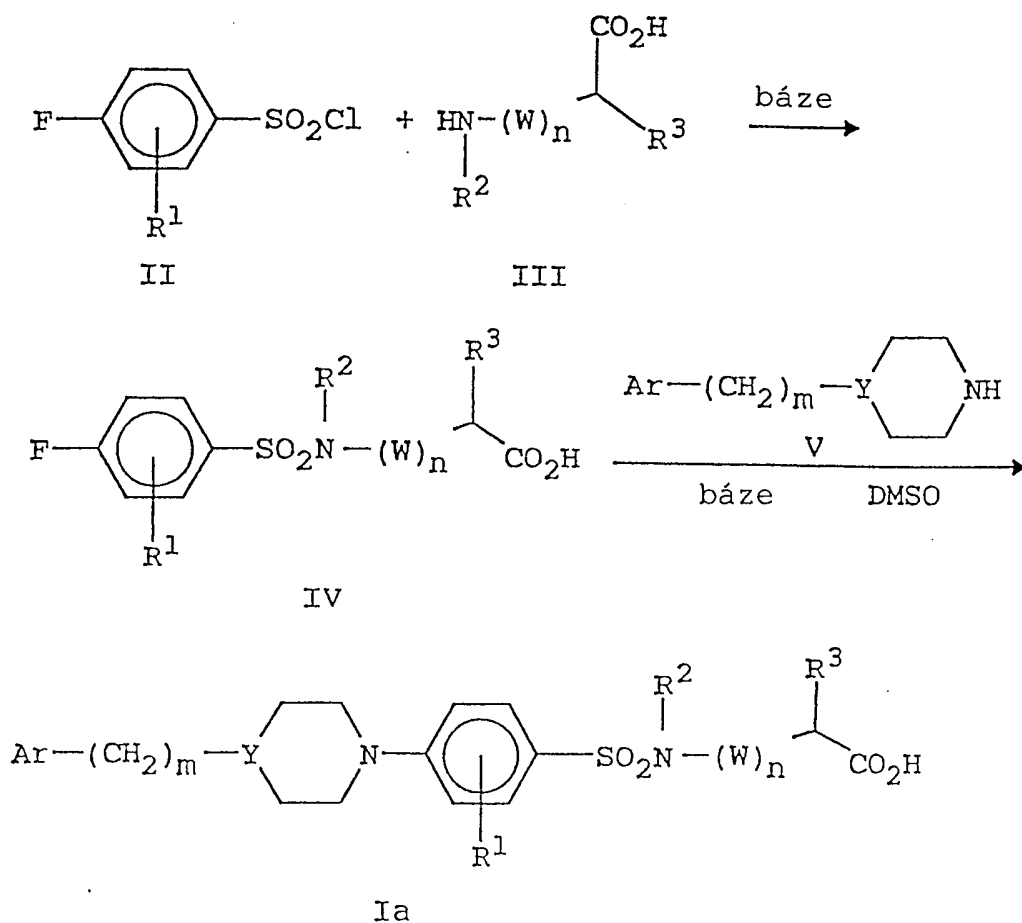
Sloučeniny obecného vzorce I mohou být připraveny běžným způsobem, podle níže uvedeného reakčního schéma I.

Pokud jde o reakční schéma I, sloučenina obecného vzorce II se uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce III (komerčně dostupnou od společnosti Sigma Chemical Company, St. Louis Missouri, nebo sloučeninou, kterou lze syntetizovat podle reakčních schémat V a VI) v přítomnosti vhodné báze, například triethylaminu, uhličitanu sodného nebo uhličitanu draselného ve vhodném rozpouštědle, například vodě, methanolu, tetrahydrofuranu nebo jejich určité kombinace při teplotách, pohybujících se v teplotním rozmezí od 0°C do 50°C za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV. Sloučenina obecného vzorce IV se následně uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce V v přítomnosti přebytku vhodné báze, jakou je například uhličitán sodný nebo uhličitán draselný, ve vhodném rozpouštědle, jakým je například dimethylsulfoxid (DMSO)

nebo dimethylformamid (DMF) při teplotách, pohybujících se v rozmezí od 25°C do 180°C za vzniku sloučeniny obecného vzorce Ia, jehož proměnné jsou definovány v předcházející části přihlášky vynálezu s tou výjimkou, že z znamená 0 a R^4 znamená OH.

Konkrétní sloučeniny podle vynálezu lze připravit různými způsoby, přičemž všechny tyto způsoby jsou v daném oboru známy.

REAKČNÍ SCHÉMA I



[Z = O, R^4 = OH]

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých Z odpovídá n , které znamená 0, R^1 a R^2 znamenají atom vodíku, Y znamená CH , R^4 znamená OH a Ar , m a R^3 jsou definovány v souvislosti s obecným vzorcem I, lze připravit postupem, který charakterizuje níže popsané reakční schéma II.

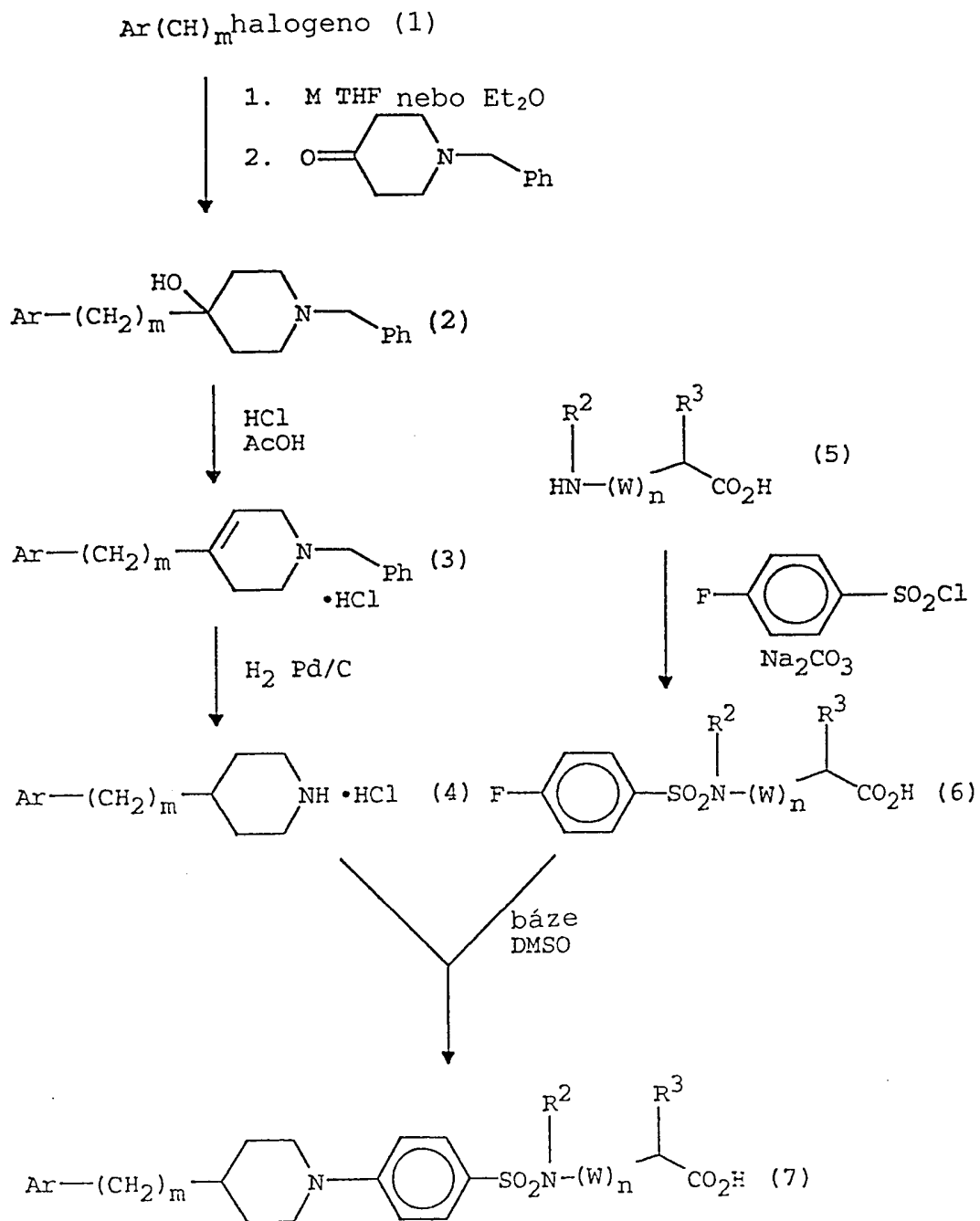
Pokud jde o reakční schéma II se halogenid obecného vzorce (1), ve kterém je halogenoskupina definována jako jod, brom nebo chlor, uvede do reakce s vhodným metalačním činidlem (M), například alkyllithiem, zejména n -butyllithiem, sek.-butyllithiem nebo terc.-butyllithiem, nebo kovovým hořčíkem ve vhodném rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu (THF) nebo diethyletheru (Et_2O), při teplotách, pohybujících se v rozmezí od $-80^\circ C$ do $60^\circ C$ a následně s 1-(fenylmethyl)-4-piperidinonem při teplotách mezi $-80^\circ C$ a $25^\circ C$ za vzniku 4-piperidinolu (2). 4-piperidinol (2) se dehydratoval mícháním ve vhodném rozpouštědle, například v kyselině octové ($AcOH$) se silným kyselinovým katalyzátorem, například s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (HCl), při teplotách, pohybujících se v rozmezí od $0^\circ C$ do refluxní teploty za vzniku 1,2,5,6-tetrahydropyridinu (3) jako kyselinové soli. 1,2,5,6-tetrahydropyridin (3) se redukoval katalytickou redukcí za použití vhodného katalyzátoru, například 10% paládía na uhlíku (Pd/C) a plynného vodíku (H_2), při tlaku $67,9 \times 10^{-3}$ MPa až 679×10^{-3} MPa ve vhodném rozpouštědle, jakým je například absolutní ethanol, kyselina octová nebo tetrahydrofuran, za vzniku piperidinhydrochloridu (4).

Sulfonamid (6), ve kterém R^3 je definován v obecném vzorci I, může být připraven uvedením do reakce s aminokyselinou (5), která je komerčně dostupná z různých

zdrojů, například od společnosti Sigma Chemical Company, St. Louis, Missouri, nebo syntetizována standardními, v daném oboru dobře známými, metodami (naznačen v níže uvedených reakčních schématech V a VI) s 4-fluorobenzensulfonylchloridem, v přítomnosti vhodné báze, například v triethylaminu, uhličitanu sodném (Na_2CO_3) nebo uhličitanu draselném ve vhodném rozpouštědle, například vodě, methanolu, tetrahydrofuranu, při teplotách, pohybujících se v rozmezí od 0°C do 50°C .

Piperidinhydrochlorid (4) se uvedl do reakce se sulfonamidem (6) v přítomnosti přebytku vhodné báze, například uhličitanu sodného nebo uhličitanu draselného ve vhodném rozpouštědle, například v dimethylsulfoxidu nebo dimethylformamidu, při teplotách, v pohybujících se v rozmezí od 25°C do 180°C , za vzniku kyseliny (sulfonylamino)karboxylové (7).

REAKČNÍ SCHÉMA II

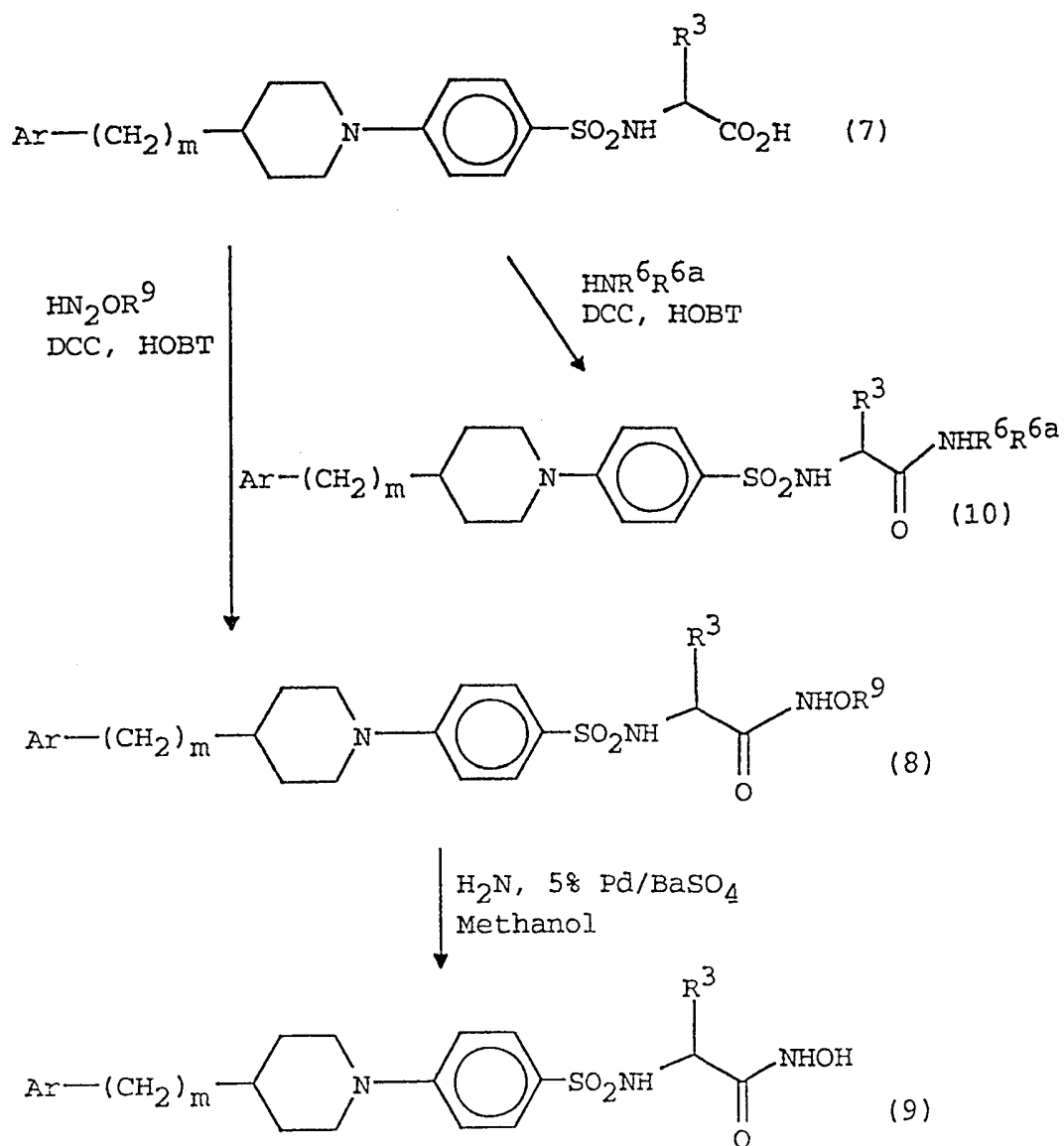


Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých z odpovídá n , které znamená 0, R^1 a R^2 znamenají atom vodíku, Y znamená CH, R^4 znamená NHOR⁹ nebo NR⁶R^{6a} a Ar, m a R^3 jsou definovány v souvislosti s obecným vzorcem I, lze připravit postupem, naznačeným v níže uvedeném reakčním schéma III.

Pokud jde o reakční schéma III, kyselinu (sulfonylamino)karboxylovou lze uvést do reakce s vhodným O-substituovaným hydroxylaminhydrochloridem obecného vzorce H₂NOR⁹.HCl v přítomnosti vhodné báze, například triethylaminu (Et₃N) nebo N,N-diisopropyl-N-ethylaminu a vhodného vazebného činidla, například 1,1'-karbonyldiimidazolu (CDI) nebo N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) a 1-hydroxybenzotriazolu (HOBT) ve vhodném rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu (THF), dichloromethanu nebo N,N-dimethylformamidu (DMF), při teplotách, pohybujících se v rozmezí od 0°C do 100°C za vzniku O-substituované kyseliny hydroxamové (8). Pokud je R⁹ definováno jako benzylo (R⁹ = CH₂Ph), potom lze O-substituovanou kyselinu hydroxamovou (8) redukovat katalytickou redukcí za použití plynného vodíku, při tlaku 67,9 x 10⁻³ MPa až 679 x 10⁻³ MPa, za vzniku kyseliny hydroxamové (9), vhodného katalyzátoru, například 5% nebo 10% paládiumu na síranu barnatém ve vhodném rozpouštědle, například v THF nebo ethanolu. Alternativně lze kyselinu (sulfonylamino)karboxylovou (7) uvést do reakce s různými aminy obecného vzorce R⁶R^{6a}NH v přítomnosti vhodného vazebného činidla, například 1,1'-karbonyldiimidazolu (CDI) nebo N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) a 1-hydroxybenzotriazolu (HOBT) ve vhodném rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu, dichloromethanu nebo N,N-dimethylformamidu, při teplotách,

pohybujičich se v rozmezí od 0°C do 100°C, za vzniku (sulfonylamino)karboxamidů (10).

REAKČNÍ SCHÉMA III

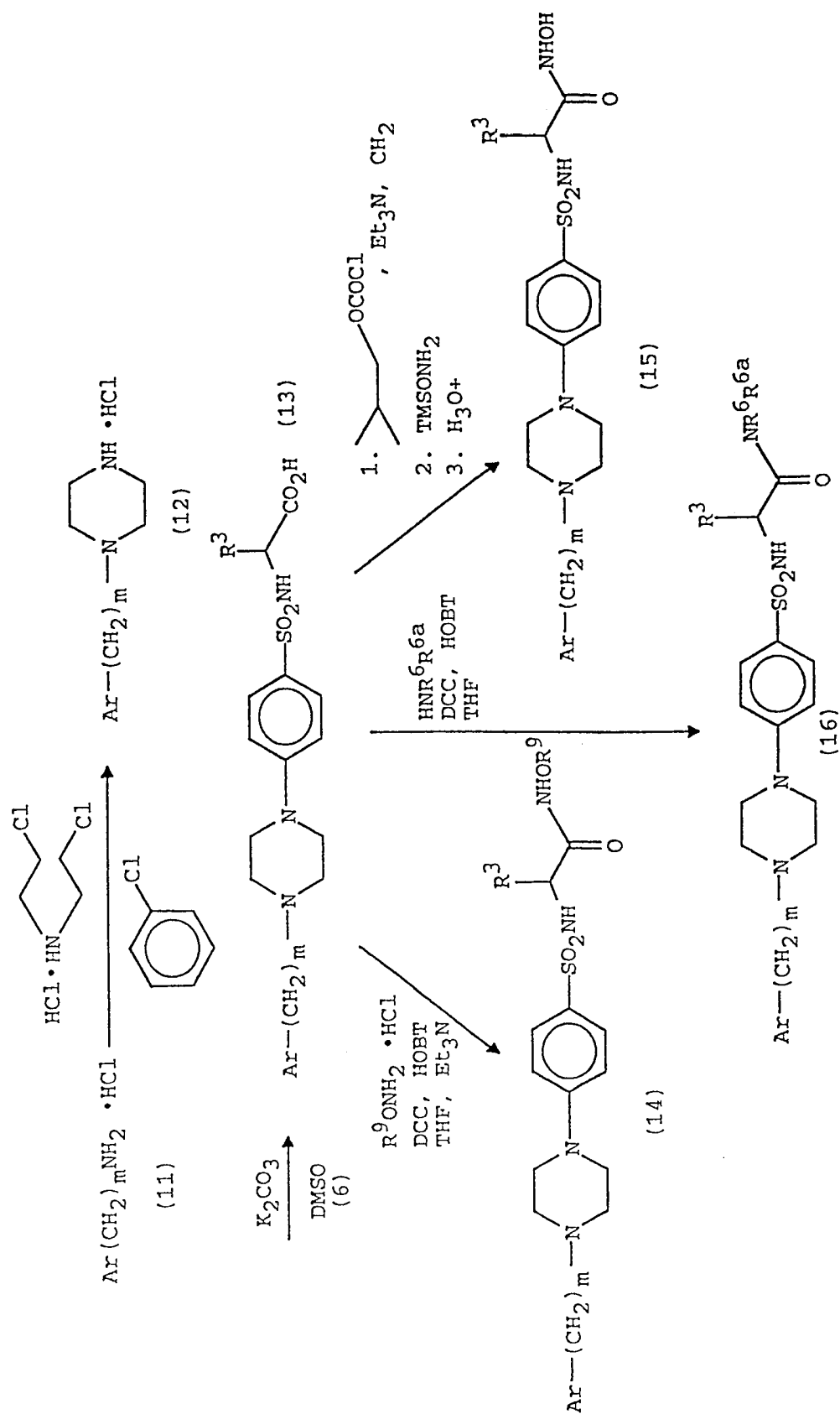


Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých $z = m = n = 0$, R^1 a R^2 znamenají atom vodíku, Y znamená atom dusíku a Ar, R^3 a R^4 jsou definovány v souvislosti s obecným vzorcem I, lze připravit syntézou, naznačenou v níže uvedeném reakčním schéma IV.

Pokud jde o reakční schéma IV, amin (11) se uvede do reakce s bis(2-chloroethyl)aminhydrochloridem obecného vzorce $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2 \cdot \text{HCl}$ ve vhodném rozpouštědle, například chlorobenzenu, při teplotách, pohybujících se v rozmezí od 25°C do 180°C za vzniku piperazinhydrochloridu (12). Piperazinhydrochlorid (12) se uvede do reakce s sulfonamidem (6), podobným způsobem jako v případě přípravy sloučeniny (7), za vzniku odpovídající piperazinkarboxylové kyseliny (13). Piperazinkarboxylová kyselina (13) může být uvedena do reakce s vhodným O-substituovaným hydroxylaminhydrochloridem obecného vzorce $\text{H}_2\text{NOR}^9 \cdot \text{HCl}$ v přítomnosti vhodné báze, například triethylaminu (Et_3N) nebo N,N-diisopropyl-N-ethylaminu a vhodného vazebného činidla, například 1,1'-karbonyldiimidazolu (CDI) nebo N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) a 1-hydroxybenzotriazolu (HOBT) ve vhodném rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu (THF), dichloromethanu nebo N,N-dimethylformamidu (DMF), při teplotách, pohybujících se v rozmezí od 0°C do 100°C za vzniku O-substituované kyseliny hydroxamové (14). Alternativně lze piperazinkarboxylovou kyselinu (13) konvertovat na volnou kyselinu hydroxamovou (15) nejprve uvedením do reakce s vhodným aktivačním činidlem, například isobutylchloroformátem obecného vzorce $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{COCl}$, v přítomnosti vhodné báze, například triethylaminu nebo N,N-diisopropyl-N-ethylaminu ve vhodném rozpouštědle, jakým je například dichloromethan nebo

tetrahydrofuran, při teplotách, pohybujících se v rozmezí od -78°C do $+25^{\circ}\text{C}$ a následně uvedením do reakce s vhodným O-substituovaným hydroxylaminem, například s O-(trimethylsilyl)hydroxylaminem obecného vzorce $\text{H}_2\text{NOSi}(\text{CH}_3)_3$ (TMSONH_2) nebo O-(terc.-butyldimethylsilyl)hydroxylaminem obecného vzorce $\text{H}_2\text{NOSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, a následným prudkým ochlazením reakční směsi vodnou kyselinou. Alternativně lze kyselinu piperazinkarboxylovou (13) uvést do reakce s různými aminy obecného vzorce $\text{HNR}^6\text{R}^{6a}$ v přítomnosti vhodného vazebného činidla, například 1,1'-karbonyldiimidazolu (CDI) nebo N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) a 1-hydroxybenzotriazolu (HOBT) ve vhodném rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu, dichloromethanu nebo N,N-dimethylformamidu, při teplotách, pohybujících se v rozmezí od 0°C do 100°C , za vzniku piperazinkarboxamidů (16).

REAKČNÍ SCHÉMA IV



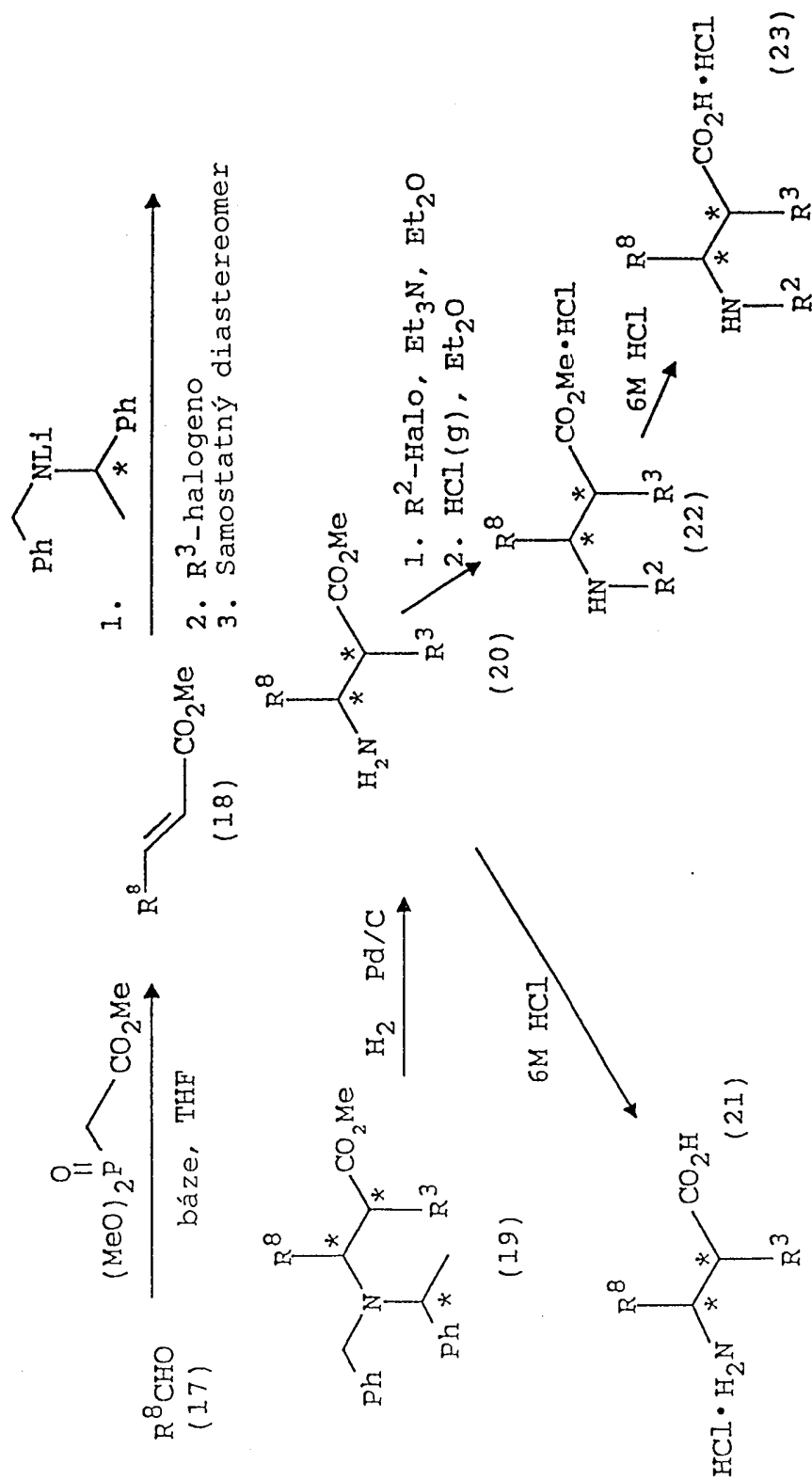
Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém z znamená 0, n znamená 1, R^1 znamená atom vodíku a Ar , Y , R^2 , R^3 , R^4 a R^8 jsou definovány v souvislosti s obecným vzorcem I, mohou být připraveny postupem, naznačeným v níže uvedeném reakčním schéma V.

Pokud jde o reakční schéma V, aldehyd (17) se uvede do reakce s trimethylfosfonoacetátem obecného vzorce $(CH_3O)_2P(O)CH_2CO_2CH_3$ v přítomnosti vhodné báze, jakou je například hydrid sodný nebo diisopropylamid lithný (LDA) ve vhodném rozpouštědle, například tetrahydrofuranu, při teplotách, pohybujících se v rozmezí od $-78^\circ C$ do $+60^\circ C$ za vzniku nenasyceného esteru (18). Nenasycený ester (18) se uvede do reakce s lithium (R)-(+)-N-benzyl-N- α -methylbenzylaminem, připraveným in situ pozvolným přidáním n-butyllithia k (R)-(+)-N-benzyl-N- α -methylbenzylaminu ve vhodném rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu (THF) při $-78^\circ C$, a následně se přidá R^3 -halogenoskupina, ve které halogenový substituent je definován jako chlor, brom nebo jod, a pozvolným zvýšením teploty z $-78^\circ C$ na $+25^\circ C$, prováděným přes noc, za vzniku aminoesteru (19) (* označuje chirální uhlík). Diastereomery aminoesteru (19) lze od sebe oddělit sloupcovou chromatografií. Doplnkový diastereomer aminoesteru (19) lze připravit již popsáním postupem a nahrazením (R)-(+)-N- α -methylbenzylaminu (S)-(-)-N- α -benzyl-N- α -methylbenzylaminem. Jednotlivé stereoisomery aminoesteru (19) lze redukovat samostatně, uvedením do reakce s plynným vodíkem v přítomnosti vhodného katalyzátoru, například 5% až 30% paládia na uhlíku ve vhodném rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu, kyselině octové, methanolu nebo jejich směsích při tlaku, pohybujícím se v rozmezí od atmosférického tlaku do

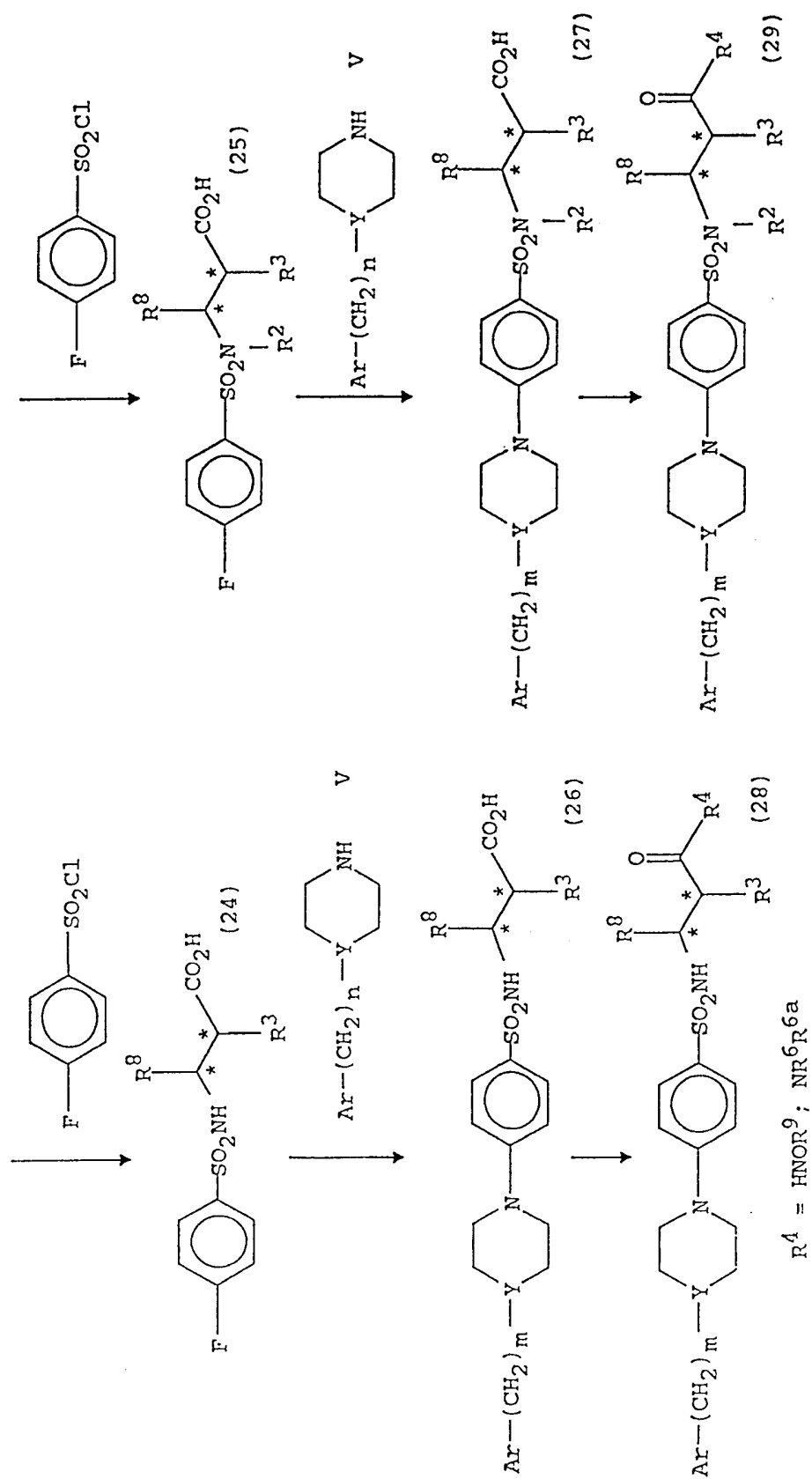
679 x 10⁻³ MPa a teplotách, pohybujících se v rozmezí 25°C až 100°C, za vzniku aminoesteru (20). Aminoester (20) se následně redukuje ve vhodné vodné kyselinové směsi, například 6M kyselině chlorovodíkové, při teplotách, pohybujících se v rozmezí 25°C až refluxní teplotě za vzniku hydrochloridu aminokyseliny (21). Alternativně lze aminoester (20) uvést do reakce s alkylhalogenidem obecného vzorce R²-halogeno, ve kterém R² je definováno stejně jako v obecném vzorci I a halogenoskupina je definována jako chlor, brom nebo jod, v přítomnosti vhodné báze, například triethylaminu nebo N,N-diisopropyl-N-ethylaminu v rozpouštědle, jakým je například diethylether nebo tetrahydrofuran, při teplotách, pohybujících se v rozmezí 0°C až 50°C a následnou konverzí volného aminoesteru na aminoesterhydrochlorid (22). Aminoesterhydrochlorid (22) se nechá následně zreagovat ve vhodné vodné kyselinové směsi, například 6M kyselině chlorovodíkové způsobem popsaným výše, za vzniku hydrochloridu aminokyseliny (23). Pokud v postupu, popsaném v reakčním schéma II hydrochloridy aminokyselin (21) nebo (23) nahradí aminokyselinu (5) a zreagují s 4-fluorobenzensulfonylchloridem, potom lze připravit sulfonamid (24), resp. (25). Pokud v reakčním schéma II a IV sulfonamidy (24) nebo (25) nahradí sulfonamid (6) a zreagují s piperidinhydrochloridem (4), resp. piperazinhydrochloridem (12) (obecně reprezentovaného V), potom lze připravit kyselinu (sulfonylamino)karboxylovou (26), resp. (27). Pokud v reakčním schéma III a IV kyselina (sulfonylamino)karboxylová (26), resp. (27) nahradí (sulfonylamino)karboxylovou kyselinu (7), resp. (13) a dodrží se vhodná metodologie pro piperidiny (reakční schéma III) nebo piperaziny (reakční schéma IV),

potom lze připravit sloučeniny (28), resp. (29).

REAKČNÍ SCHÉMA V



REAKČNÍ SCHÉMA V (pokračování)



12.05.98

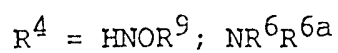
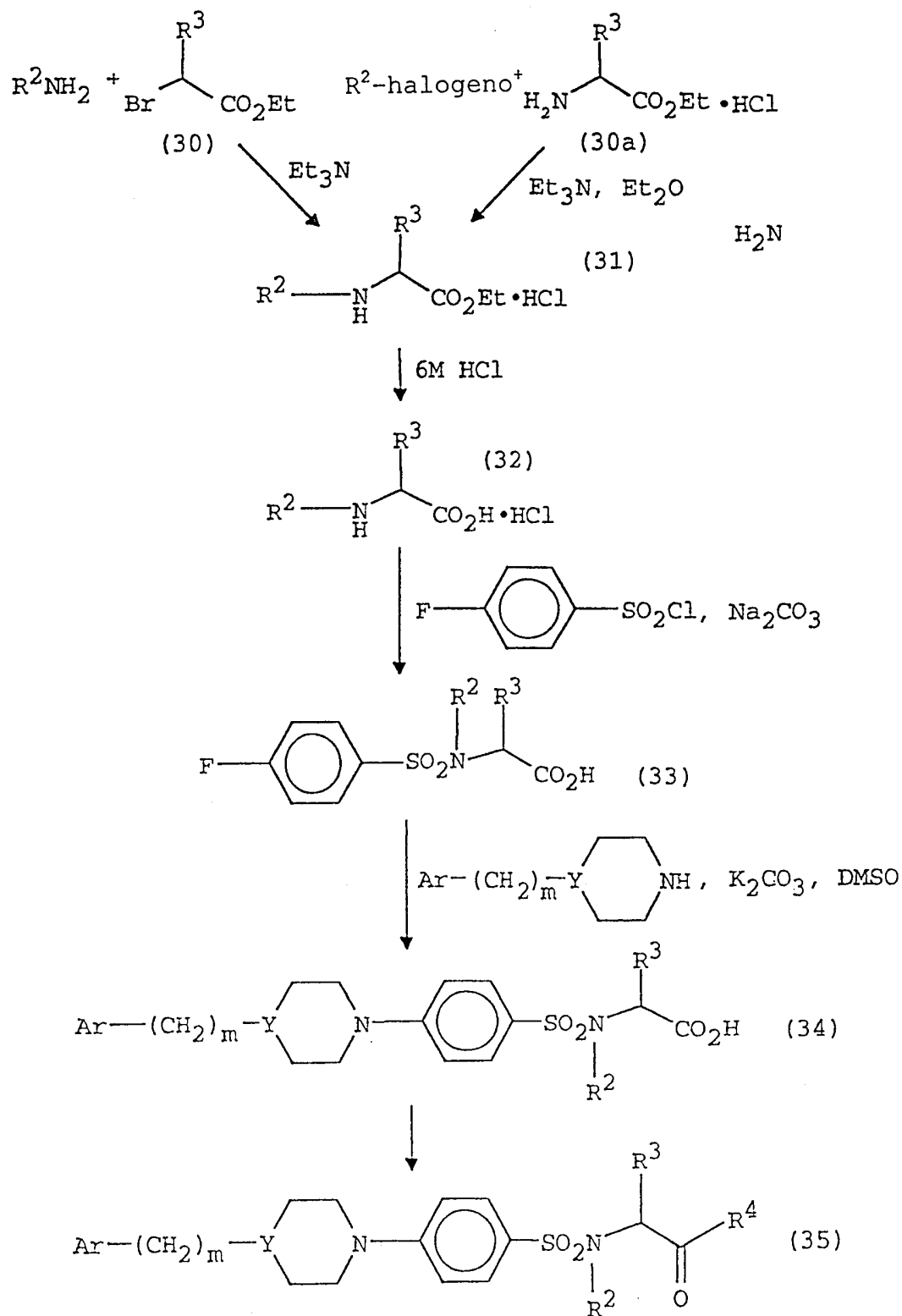
Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém $z = n = 0$, R^1 znamená atom vodíku a Ar, m, Y, R^2 , R^3 a R^4 jsou definovány v obecném vzorci I, lze syntetizovat způsobem, popsáným v níže uvedeném reakčním schéma VI.

Pokud jde o reakční schéma VI, amin obecného vzorce R^2NH_2 , ve kterém R^2 je definován stejným způsobem jako v obecném vzorci I, se uvede do reakce s bromoesterem (30), ve kterém R^3 je definován stejně jako v případě obecného vzorce I, v přítomnosti vhodné báze, například triethylaminu (Et_3N) nebo N,N-diisopropyl-N-ethylaminu v rozpouštědle, jakým je například diethylether nebo tetrahydrofuran, při teplotách v rozmezí od $-10^\circ C$ do $50^\circ C$, za vzniku volného aminoesteru, který se převede na aminoesterhydrochlorid (31). Alternativně lze aminoesterhydrochlorid (31) připravit uvedením do reakce s alkylhalogenidem obecného vzorce R^2 -halogeno, ve kterém R^2 je definováno stejně jako v případě obecného vzorce I a halogenoskupina je definována jako chlor, brom nebo jod, s aminoesterhydrochloridem (30a), ve kterém R^3 je definováno stejně jako v případě obecného vzorce I způsobem, naznačeným pro sloučeninu (31). Aminoesterhydrochlorid (31) se uvede do reakce ve vhodné vodné kyselinové směsi, například 6M kyselině chlorovodíkové, postupem popsáným v reakčním schéma V za vzniku hydrochloridu aminokyseliny (32). Pokud v postupu popsáném v reakčním schéma II hydrochlorid aminokyseliny (32) nahradí aminokyselinu (5) a zreaguje s 4-fluorobenzensulfonylchloridem, potom se získá sulfonamid (33). Pokud v postupech popsáných v reakčním schéma II a IV sulfonamid (33) nahradí sulfonamid (6) a zreaguje s piperidinhydrochloridem (4) resp. piperazinhydrochloridem (12), potom lze připravit kyselinu (sulfonylamino)karboxylovou (34). Pokud v postupech

12.05.98

popsaných v reakčním schéma III a IV kyselina (sulfonyl-amino)karboxylová (34) nahradí kyselinu (sulfonyl-amino)karboxylovou (7) nebo (13), a pokud se použije metodologie vhodná pro piperidiny (reakční schéma III) nebo piperaziny (reakční schéma IV), potom lze připravit sloučeninu (35), ve které je R^4 je definováno jako $NHOR^9$ nebo NR^6R^{6a} .

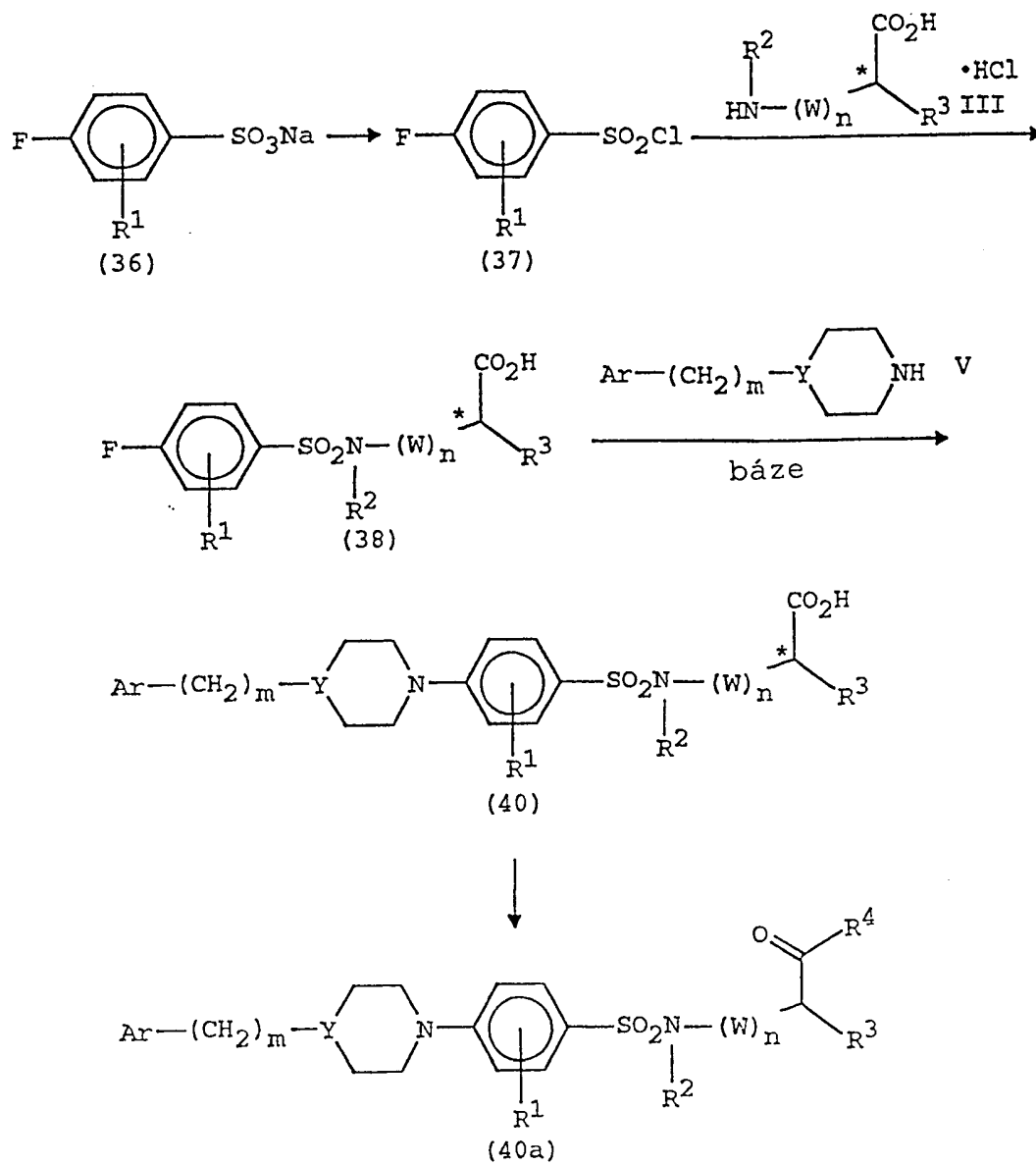
REAKČNÍ SCHÉMA VI



Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých z znamená 0, Ar, Y, m, n, R^1 , R^2 a R^3 jsou definovány v souvislosti s obecným vzorcem I, a R^4 znamená OH, lze syntetizovat způsobem, naznačeným v níže uvedeném reakčním schéma VII.

Komerčně dostupné fluorosulfonové kyseliny (36) ve formě svých sodných solí se uvedou do reakce s vhodným halogenačním činidlem, například se směsí chloridu fosforečného (PCl_5) v oxychloridu fosforečném ($POCl_3$), při teplotách, pohybujících se v rozmezí od -20°C do 50°C , za vzniku sulfonylchloridu (37). Sulfonylchlorid (37) se uvede do reakce s aminokyselinou (5) z reakčního schéma II, s hydrochloridem aminokyseliny (21) z reakčního schéma V, s hydrochloridem aminokyseliny (23) z reakčního schéma V nebo hydrochloridem aminokyseliny (32) z reakčního schéma VI, které mohou být vyjádřeny obecným vzorcem III reakčního schéma I, v přítomnosti vhodné báze, jakou je například triethylamin, uhličitán sodný nebo uhličitán draselný ve vhodném rozpouštědle, například ve vodě, methanolu, tetrahydrofuranu nebo v některé jejich kombinaci, při teplotách, pohybujících se v rozmezí od 0°C do 50°C za vzniku kyseliny (sulfonylamino)karboxylové (38). Pokud se v postupech naznačených v reakčním schéma II a IV sulfonamid (38) nahradí sulfonamidem (6) a zreaguje s piperidinhydrochloridem (4) nebo piperazinhydrochloridem (12), vyjádřených pomocí obecného strukturního vzorce (V), potom lze připravit kyselinu (sulfonylamino)karboxylovou (40). Pokud v postupech popsáných v reakčním schéma III a IV kyselina (sulfonylamino)karboxylová (40) nahradí kyselinu (sulfonylamino)karboxylovou (7) nebo (13) a pokud se dodrží vhodná metodologie pro piperidiny (reakční schéma III) nebo piperaziny (reakční schéma IV), potom lze připravit sloučeninu (40a), ve které R^4 znamená $NHOR^9$ nebo NR^6R^{6a} .

REAKČNÍ SCHÉMA VII



Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém z znamená 1, R^1 znamená atom vodíku a Ar, Y, R^2 , R^3 , R^4 , W, m a n jsou definovány v souvislosti s obecným vzorcem I, lze syntetizovat způsobem, naznačeným níže uvedeném reakčním schéma VIII.

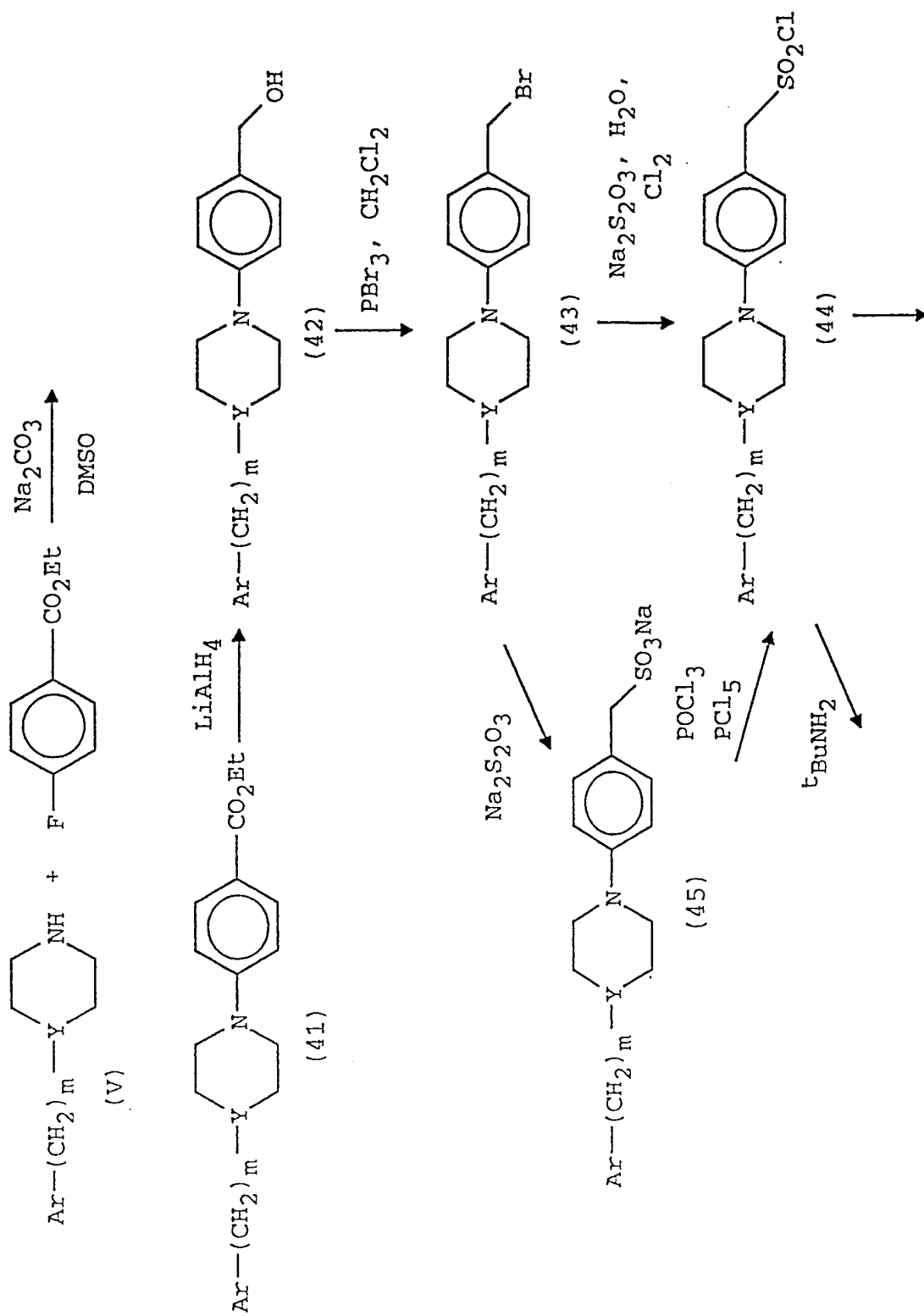
Pokud jde o reakční schéma VIII, sloučenina obecného vzorce V se uvede do reakce s ethylesterem kyseliny 4-fluorobenzoové v přítomnosti přebytku vhodné báze, například uhličitanu sodného (Na_2CO_3) nebo uhličitanu draselného ve vhodném rozpouštědle, například dimethylsulfoxidu (DMSO) nebo dimethylformamidu, při teplotách, pohybujících se v rozmezí 25°C až 180°C , za vzniku esteru (41). Ester (41) se redukuje vhodným redukčním činidlem, například hydridem lithnohlinitým (LiAlH_4) ve vhodném rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu, při teplotách, pohybujících se v rozmezí 0°C až 60°C , za vzniku alkoholu (42). Alkohol (42) se uvede do reakce s vhodným halogenačním činidlem, například bromidem fosforečným (PBr_3) v dichloromethanu, při teplotách, pohybujících se v rozmezí -40°C až 40°C , za vzniku halogenidu (43). Tento halogenid (43) se uvede do reakce s thiosíranem sodným ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) ve vodě, případně s činidlem fázového přenosu, například N-methyl-N,N,N-tri(n-oktyl)-amoniumchloridem při teplotách, pohybujících se v rozmezí od 0°C do 100°C v přítomnosti plynného chloru (Cl_2) za vzniku sulfonylchloridu (44). Alternativně lze halogenid (43) uvést do reakce s thiosíranem sodným ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) ve vodě, případně s činidlem fázového přenosu, například N-methyl-N,N,N-tri(n-oktyl)amoniumchloridem, při teplotách v rozmezí od 25°C do 100°C , za vzniku sulfonátu (45). Získaný sulfonát (45) se následně uvedl do reakce s vhodným halogenačním činidlem, například směsí chloridu

fosforečného (PCl_5) v oxochloridu fosforečném (POCl_3), při teplotách -20°C až 150°C za vzniku sulfonylchloridu (44). Sulfonylchlorid (44) se uvede do reakce s aminokyselinou (5) z reakčního schéma II s hydrochloridem aminokyseliny (21) z reakčního schéma V, s hydrochloridem aminokyseliny (23) z reakčního schéma V, nebo s hydrochloridem aminokyseliny (32) z reakčního schéma VI, přičemž všechny tyto sloučeniny mohou být vyjádřeny pomocí obecného vzorce I, v přítomnosti vhodné báze, jako je například triethylamin, uhličitan sodný nebo uhličitan draselný ve vhodném rozpouštědle, jakým je voda, methanol, tetrahydrofuran nebo některá jejich kombinace, při teplotách pohybujících se v rozmezí od 0°C do 50°C za vzniku kyseliny (sulfonylamino)karboxylové (46). Alternativně lze sulfonylchlorid (44) uvést do reakce s terc.-butylaminem ve vhodném rozpouštědle, například diethyletheru nebo tetrahydrofuranu v přítomnosti přebytku báze, například terc.-butylaminu nebo triethylaminu za vzniku sulfonamidu (48). Sulfonamid (48) může být uveden do reakce s ekvivalenty silné báze, jakou je například n-butyllithium, sec.-butyllithium nebo terc.-butyllithium ve vhodném rozpouštědle, například tetrahydrofuranu, při teplotách, pohybujících se v rozmezí od -78°C do $+25^\circ\text{C}$, a následně přidáním alkylhalogenidu obecného vzorce R^2 -halogeno, ve kterém R^2 je definováno stejně jako v případě obecného vzorce I a halogenoskupina je definována jako chlor, brom nebo jod za vzniku sulfonamidu (49). Sulfonamid (49) lze uvést do reakce se silnou kyselinou, jakou je například kyselina trifluorooctová (TFA) buď čistá nebo ve vhodném rozpouštědle, jakým je například dichloromethan, za vzniku sulfonamidu (50). Sulfonamid (50) lze uvést do reakce s vhodnou bází, například s hydridem

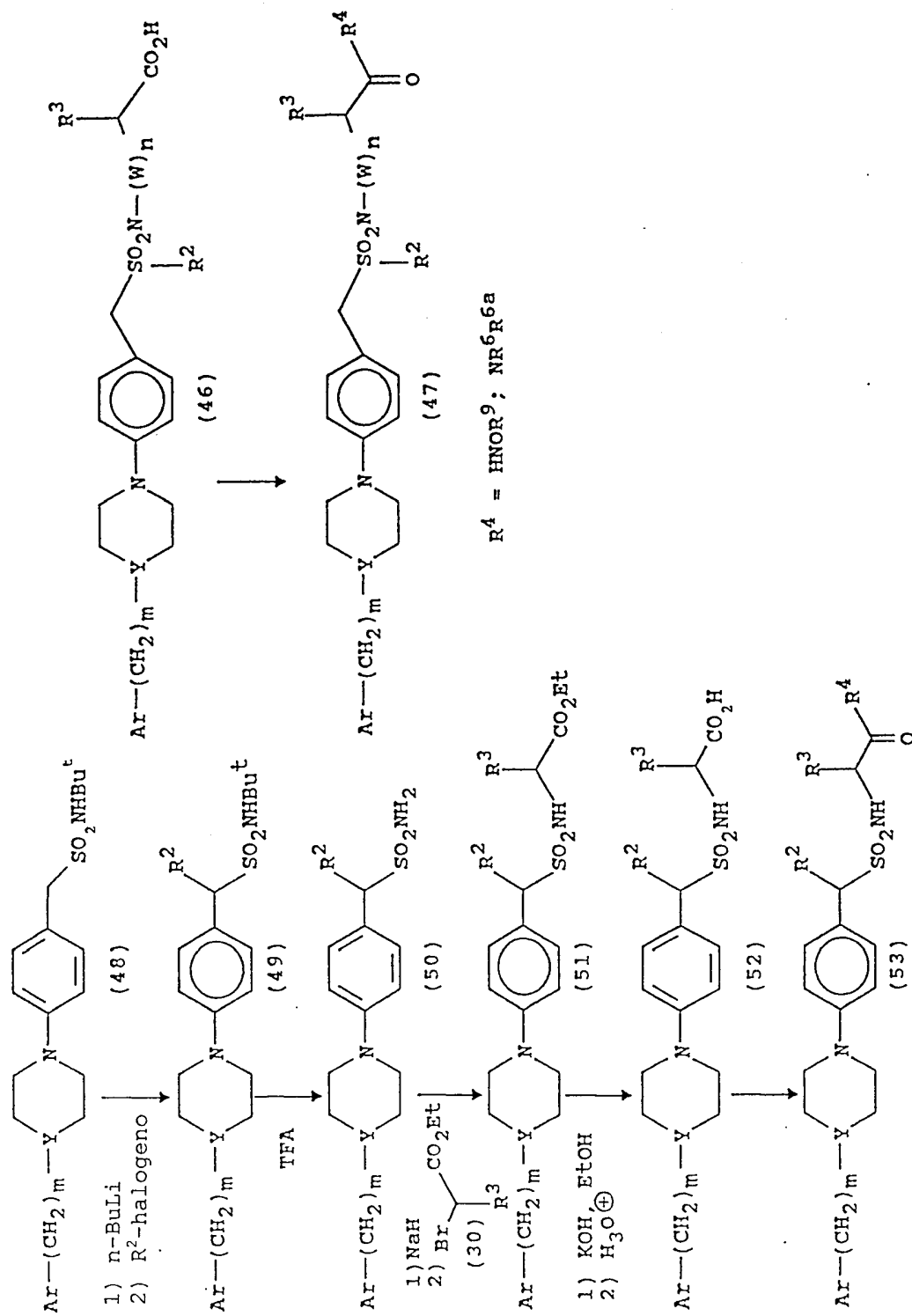
sodným (NaH) v tetrahydrofuranu nebo ethoxidu sodném v ethanolu, přičemž následným přidáním bromoesteru (30), ve kterém R^3 je definováno stejně jako v případě obecného vzorce I, se získá (sulfonylamino)ester (51). (Sulfonylamino)ester (51) se může uvést do reakce s hydroxidem lithným, hydroxidem sodným nebo hydroxidem draselným ve vhodném rozpouštědle, jakým je například ethanol, a následným okyselením za vzniku kyseliny (sulfonylamino)karboxylové (52).

Pokud v postupech popsaných v obecném schéma III a IV kyselina (sulfonylamino)karboxylová (46) nebo (52) nahradí kyselinu (sulfonylamino)karboxylovou (7) nebo (13) a použije se vhodná metodologie pro piperidiny (reakční schéma III) nebo piperaziny (reakční schéma IV), potom lze připravit sloučeniny obecného vzorce (47) a (53), ve kterých R^4 znamená $NHOR^9$ nebo NR^6R^{6a} .

REAKČNÍ SCHÉMA VIII

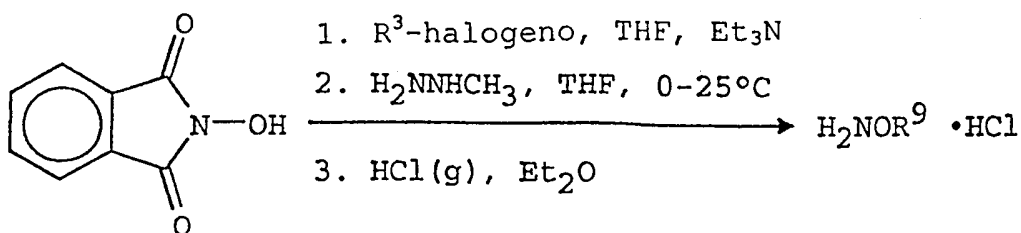


REAKČNÍ SCHÉMA VIII (pokračování)



O-substituované hydroxylaminhydrochloridy obecného vzorce $\text{H}_2\text{NOR}^9 \cdot \text{HCl}$ lze získat z komerčních zdrojů nebo je připravit podle následujícího reakčního schéma IX.

REAKČNÍ SCHÉMA IX



Příklad 1

Kyselina [4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonyl-
amino]octová

(a) Kyselina (4-fluorobenzensulfonylamino)octová

Směs 4-fluorobenzensulfonylchloridu (9,68 g, 0,497 molu), glycinu (4,48 g, 0,0598 molu) a uhličitanu sodného (16,99 g, 0,160 molu) ve vodě (60 ml) se míchala 42 hodin při pokojové teplotě. Směs se opatrně okyselila koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 8 až 9 a dvakrát promyla dichloromethanem. Vodná vrstva se okyselila na pH 2 a výsledná bílá suspenze se dvakrát extrahovala ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty se sloučily, promyly nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušily nad bezvodým síranem hořečnatým. Vysušený roztok po odpaření rozpouštědla na rotační odparce poskytl bílou pevnou látku, která se sušila ve vakuu; výtěžek 4,7 g (41%), t.t. = $154,0$ až $155,5^\circ\text{C}$.

(b) Kyselina [4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonyl-
amino]octová

Míchaná směs kyseliny (4-fluorobenzensulfonylamino)-octové (0,0895 g, 0,000384 molu), 4-fenylpiperidinu (0,618 g, 0,000383 molu) a uhličitanu draselného (0,109 g, 0,000789 molu) v suchém dimethylsulfoxidu (0,10 ml) se v těsně uzavřené lahvičce umístila do horké pískové lázně (115°C). Po 21 hodinách se reakční směs okyselila 1M kyselinou chlorovodíkovou (3,2 ml, 0,0032 molu) a provedla se separace vrstev. Vodná vrstva se promyla dalším ethylacetátem. Organické vrstvy se sloučily a vysušily (MgSO₄) a po odpaření rozpouštědla na rotační odparce poskytly sklo. Získané sklo se rozpustilo v methanolu, přidal se silikagel (4,2 g, 230 až 400 mesh), a směs se odpařila na rotační odparce do sucha. Výsledný prášek se vsypal do sloupce silikagelu (14 g, 230 až 400 mesh) a eluoval směsí hexanů, ethylacetátu a kyseliny octové (15:15:1, 11 x 15 ml). Frakce, obsahující produkt, se sloučily a zbavily rozpouštědla na rotační odparce. Zbytek se krystalizoval ze směsi methanolu a vody (1:1) a po filtraci za horka poskytl titulní sloučeninu ve formě bledě žluté pevné látky; výtěžek 0,070 g (49%), t.t. = 154,5 až 155,5°C.

Příklad 2N-hydroxy-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-benzensulfonyl-
amino]acetamid(a) N-[(fenylmethyl)oxy]-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-
benzensulfonylamino]acetamid

Suspenze O-benzylhydroxylaminhydrochloridu (0,110 g, 0,000689 molu) ve směsi triethylaminu (0,096 ml, 0,00069 molu) v bezvodém tetrahydrofuranu (7 ml) se ohřála na parní lázni, a přidával se dimethylformamid (≈5 ml) až do okamžiku, kdy se veškerá pevná látka rozpustila. Směs se ochladila na pokojovou teplotu. Pevná látka, která se vysrážela, se přefiltrovala a dala stranou.

Do samostatné baňky, obsahující studený (5°C) míchaný roztok kyseliny [4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonylamino]octové (0,2307 g, 0,0006161 molu) a 1-hydroxybenzo-1,2,3-triazolu (0,0842 g, 0,000623 molu) v bezvodém tetrahydrofuranu (10 ml), se přidal najednou 1,3-dicyklohexylkarbodiimid (0,1449 g, 0,000702 molu). Směs se míchala 30 minut při 5°C a potom se nechala ohřát na pokojovou teplotu. Po 3 hodinách při pokojové teplotě se směs přidala najednou do filtrátu obsahujícího O-benzylhydroxylamin. Tato směs se míchala 16 hodin při pokojové teplotě a následně vařila (74°C) 1 hodinu pod zpětným chladičem. Těkavé podíly se odpařily na rotační odparce a zbytek se rozdělil mezi ethylacetát a vodu. Vodná vrstva se extrahovala ethylacetátem. Organické vrstvy se sloučily, promyly 0,1M NaOH, vodou, 0,1M HCl, vodou a nasyceným chloridem sodným. Organická vrstva se vysušila (MgSO₄) a těkavé podíly se odpařily na rotační odparce.

Zbytek se rozpustil v chloroformu a chromatografoval na silikagelu (34 g, 230 až 400 mesh) eluací dichloromethanem a acetonem (9:1, 10 x 30 ml). Frakce, obsahující produkt, se odpařovaly na rotační odparce a poskytly bílou, pevnou látku. Pevná látka se vysušila ve vakuu; výtěžek 0,1448 g (49%), t.t. = 163 až 165°C.

(b) N-hydroxy-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonyl-
amino]acetamid

Směs N-[(fenylmethyl)oxy]-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonylamino]acetamidu (0,1115 g, 0,0002325 molu) v methanoltetrahydrofuranu (1:1, 25 ml), mající pokojovou teplotu, se hydrogenovala při 339×10^{-3} MPa nad 5% paládiem na síranu barnatém (0,018 g) po dobu přibližně 10 hodin. Přidal se další katalyzátor (0,020 g) a směs se opět hydrogenovala dalších přibližně 10 hodin. Směs se filtrovala přes celit a filtrát po odpařování na rotační odparce poskytl glazuru. Tato glazura se rozpustila ve směsi chloroformu a methanolu, do získaného roztoku se přidal silikagel (1,6 g, 230 až 400 mesh) a směs se odpařila na rotační odparce do sucha. Prášek se nasypal do sloupce na silikagel (10 g, 230 až 400 mesh) a eluoval hexany-ethylacetátem-kyselinou octovou (10:20:1, 16 x 10 ml a 10:20:2, 16 x 10 ml) Frakce, obsahující produkt, se zbavily na rotační odparce těkavých podílů a zbytek se trituroval chloroformem. Suspenze chloroformu se přefiltrovala a filtrační koláč se vysušil ve vakuu; výtěžek 0,0054 g (6,0%), t.t. = 164 až 166°C.

Příklad 3Kyselina 3-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonyl-
amino]propionová(a) Sodná sůl kyseliny 3-[4-fluoro-(benzensulfonyl-
amino)]propionové

Směs 4-fluorobenzensulfonylchloridu (1,920 g, 0,009866 molu), kyseliny 3-aminopropionové (0,980 g, 0,0110 molu) a uhličitanu sodného (2,33 g, 0,020 molu) ve vodě (15 ml) se míchal při pokojové teplotě 28 hodin, následně zběžně ohřál na parní lázni. Směs se nechala ochladit a následně se míchala přes noc, při pokojové teplotě. Směs se opět ohřála v parní lázni, přefiltrovala za horka a nechala ochladit. Filtrát se okyselil koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH přibližně 5. Bílá sraženina se odfiltrovala a vysušila ve vakuu; výtěžek 1,907 g (78%).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,85 (m, 2H), 7,80 (široké s, 1H), 7,45 (m, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,35 (t, 2H).

(b) Kyselina 3-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonyl-
amino]propionová

Míchaná směs sodné soli kyseliny 3-[4-fluoro-(benzensulfonylamino]propionové (0,248 g, 0,00100 molu), hydrochloridu 4-fenylpiperidinu (0,218 g, 0,00110 molu) a uhličitanu sodného (0,317 g, 0,00299 molu) v suchém dimethylsulfoxidu (3 ml) se ohřívala 22 hodin v pískové lázni (130°C) pod dusíkem. Směs se ochladila a rozdělila mezi ethylacetát a 1M kyselinu chlorovodíkovou. Vodná vrstva se extrahovala dalším ethylacetátem. Organické

extrakty se sloučily, promyly nasyceným chloridem sodným, vysušily (MgSO_4) a zbavily těkavých podílů na rotační odparce. Zbytek se rozpustil v dichloromethanu a podrobil chromatografii na silikagelu (14 g, 230 až 400 mesh) za použití eluční soustavy, tvořené dichloromethanem a methanolem (15:1, 10 x 15 ml). Frakce, obsahující produkt, se sloučily, zbavily těkavých podílů na rotační odparce a opakovaně podrobily chromatografii za vzniku titulní sloučeniny ve formě broskvově zbarvené pevné látky; výtěžek 0,082 g (21%). t.t. = 145 až 147°C.

Příklad 4

Kyselina (R)-4-methyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-benzen-sulfonylamino]pentanová

(a) Kyselina (R)-2-(4-fluorobenzensulfonylamino)4-methyl-pentanová

Směs 4-fluorobenzensulfonylchloridu (1,65 g, 0,00848 molu), kyseliny (R)-2-amino-4-methylpentanové ((1,233 g, 0,009398 molu) a uhličitanu sodného (1,91 g, 0,0180 molu) ve vodě (15 ml) se míchala při pokojové teplotě 5 dní. Roztok se přefiltroval a filtrát se okyselil koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH = 4. Směs se extrahovala ethylacetátem. Získaný extrakt se promyl nasyceným chloridem sodným, vysušil (MgSO_4) a zbavil na rotační odparce těkavých podílů, čímž se získal žlutý olej. Olej se chromatografoval na silikagelu (320 g, 230 až 400 mesh), eluoval dichloromethanem a methanolem (10:1, 10 x 300 ml). Frakce, obsahující produkt, se sloučily a zbavily na rotační odparce těkavých podílů, čímž poskytly

bledě žlutý olej. Olej se vysušil ve vakuu; výtěžek 1,44 g (59%).

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

(b) Kyselina (R)-4-methyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]pentanová

Stejným způsobem jako v příkladu 3(b) hydrochlorid 4-fenylpiperidinu kondenzoval s kyselinou (R)-2-(4-fluorobenzensulfonylamino)-4-methylpentanovou za vzniku titulní sloučeniny, t.t. = 163 až 165°C.

Příklad 5

Kyselina (S)-4-methyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonylamino]pentanová

(a) Kyselina (S)-2-(4-fluorobenzensulfonylamino)-4-methylpentanová

Použil se podobný způsob jako v příkladu 4(a) s tou výjimkou, že kyselina (S)-2-amino-4-methylpentanová nahradila kyselinu (R)-2-amino-4-methylpentanovou; výtěžek 14,0 g (55%).

300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,17 (široké 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).

(b) Kyselina (S)-4-methyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]pentanová

Použil se podobný způsob jako v příkladu 3(b) s tou výjimkou, že hydrochlorid 4-fenylpiperidinu zkondenzoval s kyselinou (S)-2-(4-fluorobenzensulfonylamino)-4-methylpentanovou za vzniku titulní sloučeniny, %C, H, N nalezeno: 63,96, 6,96, 6,44.

Příklad 6

Kyselina (S)-3-fenyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]propionová

(a) Sodná sůl kyseliny (S)-2-(4-fluorobenzensulfonylamino)-3-fenylpropionové

Podobným způsobem jako v příkladu 4(a) 4-fluorobenzensulfonylchlorid a kyselina (S)-2-amino-3-fenylpropionová zkondenzovaly za vzniku titulní sloučeniny ve formě bílé pevné látky, t.t. = 108 až 111°C.

(b) Kyselina (S)-3-fenyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]propionová

Podobným způsobem jako v příkladu 3(b) sodná sůl kyseliny (S)-2-(4-fluorobenzensulfonylamino)-3-fenylpropionové a 4-fenylpiperidinhydrochlorid zkondenzovaly za vzniku titulní sloučeniny, t.t. = 167 až 169°C.

Příklad 7

Kyselina (R)-3-fenyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-benzen-sulfonylamino]propionová

(a) Disodná sůl kyseliny (R)-2-(4-fluoro-benzensulfonylamino)-3-fenylpropionové

Podobným způsobem jako v příkladu 4(a) kyselina (R)-2-amino-3-fenylpropionová zkondenzovala s 4-fluoro-benzensulfonylchloridem za vzniku titulní sloučeniny, t.t. = 246 až 248°C.

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

Podobným způsobem jako v příkladu 3(b) disodná sůl kyseliny (R)-2-(4-fluorobenzensulfonylamino)-3-fenylpropionové zkondenzovala s 4-fenylpiperidinhydrochloridem za vzniku titulní sloučeniny, t.t. = 168 až 170°C.

Příklad 8

Kyselina (S)-3-(1H-indol-3-yl)-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]propionová

(a) Kyselina (S)-2-(4-fluorobenzensulfonylamino)-3-(1H-indol-3-yl)propionová

Podobným způsobem jako v příkladu 4(a) 4-fluoro-benzensulfonyl chloridu zkondenzoval s kyselinou (S)-2-amino-3-(1H-indol-3-yl)propionovou za vzniku titulní sloučeniny, t.t. = 57 až 60°C.

12.05.98

(b) Kyselina (S)-3-(1H-indol-3-yl)-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]propionová

Podobným způsobem jako v příkladu 3(b) kyselina (S)-2-(4-fluorobenzensulfonylamino)-3-(1H-indol-3-yl)propionová zkondenzovala s 4-fenylpiperidinhydrochloridem za vzniku titulní sloučeniny, t.t. = 103 až 107°C.

Příklad 9

Kyselina (±)-5-fenyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-benzen-sulfonylamino]pentanová

(a) Kyselina (±)-2-amino-5-fenylpentanová

Míchaná suspenze kyseliny (±)-2-(acetylamino)-5-fenylpentanové (0,5003 g, 0,002126 molu) v 2,8M kyselině chlorovodíkové se vařila 2 hodiny pod zpětným chladičem a výsledný hnědý roztok se nechal ochladit. Pevné látky se odfiltrovaly a filtrát se zbavil těkavých podílů na rotační odparce za vzniku žluté pryže. Získaná pryž se rozpustila v horké vodě, přefiltrovala a nechala ochladit. Finální směs se alkalizovala 1M hydroxidem sodným na pH = 5. Výsledná sraženina se odfiltrovala, promyla vodou a vysušila ve vakuu za vzniku žluté pevné látky; výtěžek 0,205 g (50%), t.t. = 213 až 215°C.

(b) Kyselina (±)-2-(4-fluorobenzensulfonylamino)-5-fenylpentanová

Směs kyseliny (±)-2-amino-5-fenylpentanové (0,188 g, 0,000973 molu), 4-fluorobenzensulfonylchloridu (0,198 g,

0,000971 molu) a uhličitanu sodného (0,208 g, 0,00196 molu) ve vodě (4 ml) se míchala 4 dny při pokojové teplotě. Směs se zběžně ohřála na parní lázni a poskytla zakalený roztok. Rostok se přefiltroval za horka a filtrát se nechal vychladnout. Výsledná pevná látka, která zkrystalizovala, se promyla vodou a vysušila ve vakuu; výtěžek 0,131 g (38%).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,81 (m, 2H), 7,37 (t, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,14 (m, 4H), 3,34 (široké s, H_2), 3,04 (t, 1H), 2,46 (m, 2H), 1,6 až 1,4 (m, 4H).

(c) Kyselina ($\pm$)-5-fenyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]pentanová

Podobným způsobem jako v příkladu 3(b) kyselina ($\pm$)-2-(4-fluorobenzensulfonylamino)-5-fenylpentanová zkondenzovala s 4-fenylpiperidinhydrochloridem za vzniku titulní sloučeniny, t.t. = 59 až 62°C.

Příklad 10

Kyselina [4-(4-fenylpiperazin-1-yl)-benzensulfonylamino]-octová

Podobným způsobem jako v příkladu 3(b) kyselina (4-fluorobenzensulfonylamino)octová zkondenzovala s 4-fenylpiperazinem za vzniku titulní sloučeniny, t.t. = 120 až 124°C.

Příklad 11Kyselina {isobutyl-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonyl]amino}octová(a) Kyselina isobutylaminooctová, ethylesterhydrochlorid

Směs isobutylaminu (0,90 ml, 0,0091 molu), kyseliny bromooctové, ethylesteru (1,0 ml, 0,0090 mol) a triethylaminu (1,28 ml, 0,00918 molu) v diethyletheru (15 ml) se míchala 24 hodin při pokojové teplotě. Výsledná suspenze se odfiltrovala a promyla diethyletherem. Filtrát a průplachy se sloučily a zbavily těkavých podílů za vzniku oleje. Olej se podrobil chromatografii na silikagelu (150 g, 230 až 400 mesh) za použití eluční soustavy tvořené dichloromethanem a diethyletherem (19:1, 8 x 125 ml; 15:1, 7 x 125 ml; 10:1, 15 x 125 ml). Frakce, obsahující produkt, se sloučily a zbavily těkavých podílů na rotační odparce za vzniku oleje. Získaný olej se rozpustil v diethyletheru, přidala se koncentrovaná kyselina chlorovodíková (0,52 ml, 0,0063 molu HCl) a po odpaření těkavých podílů na rotační odparce se získala bílá, pevná látka. Získaná pevná látka se vysušila ve vakuu; výtěžek 1,0 g (59%).

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

(b) Kyselina [(4-fluorobenzensulfonyl)isobutylamino]octová

Směs kyseliny isobutylaminooctové, ethylesterhydrochloridu (0,359 g, 0,00183 molu) v 6M kyseliny chlorovodíkové (10 ml) se vařila 20 hodin pod zpětným

chladičem a potom nechala ochladit. Směs se alkalizovala 50% hm./hm. hydroxidem sodným a 1M hydroxidem sodným na hodnotou pH = 5 a zbavila se těkavých podílů na rotační odparce. Zbytek se třikrát trituroval vařícím methanolem, a trituráty se sloučily a zbavily těkavých podílů na rotační odparce. Zbytek se třikrát trituroval horkou kyselinou octovou a trituráty se po sloučení zbavily těkavých podílů na rotační odparce. Finální zbytek se rozpustil ve vodě a vysušil ze zmrzlé fáze za vzniku bílé pevné látky. Tato pevná látka se sloučila s 4-fluorobenzensulfonylchloridem (0,3334 g, 0,001713 molu) a uhličitanem sodným (0,547 g, 0,00516 molu) ve vodě a směs se míchala tři dny při pokojové teplotě. Získaná směs se okyselila koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahovala ethylacetátem. Extrakt se sušil (MgSO_4) a bílá, pevná látka, získaná po odpaření těkavých podílů na rotační odparce, se podrobila chromatografické analýze na silikagelu (15 g, 230 až 400 mesh) za použití eluční soustavy, tvořené dichloromethanem a methanolem (10:1, 10 x 15 ml). Frakce, obsahující produkt, se sloučily a po odpařování na rotační odparce poskytly bílou, pevnou látku. Tato pevná látka se vysušila ve vakuu; výtěžek 0,32 g (64% celkem).

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

(c) Kyselina {isobutyl-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzen-sulfonyl]amino}octová

Podobným způsobem jako v příkladu 3(b) kyselina [(4-fluorobenzensulfonyl)isobutylamino]octová zkondenzovala s

4-fenylpiperidinhydrochloridem za vzniku titulní sloučeniny, t.t. = 140 až 143°C.

Příklad 12

Kyselina (S)-2-[4-(4-benzylpiperidin-1-yl)-benzen-sulfonylamino]-3-fenylpropionová

Podobným způsobem jako v příkladu 3(b) kyselina (S)-2-(4-fluorobenzensulfonylamino)-3-fenylpropionová, zkondenzovala se sodnou solí a 4-benzylpiperidinem za vzniku titulní sloučeniny, t.t. = 164 až 165°C.

Příklad 13

Kyselina (S)-3-(4-benzyloxyfenyl)-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]propionová

(a) Kyselina (S)-3-(4-benzyloxyfenyl)-2-(4-fluorobenzensulfonylamino)propionová

Směs kyseliny (S)-2-amino-3-(4-benzyloxyfenyl)propionové (2,7 g, 0,010 molu), 4-fluorobenzensulfonylchloridu (2,0 g, 0,010 molu) a uhličitanu sodného (2,2 g, 0,020 molu) ve směsi tetrahydrofuranu (20 ml) a vody (20 ml) se míchala při pokojové teplotě 3 dny. Reakční směs se rozdělila mezi ethylacetát a 1M kyselinu chlorovodíkovou. Organická vrstva se promyla nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušila (MgSO_4) a po odpaření těkavých podílů na rotační odparce poskytl olej. Získaný olej se chromatografoval na silikagelu (445 g, 230 až 400 mesh) za použití eluční soustavy, obsahující

dichloromethan a methanol (20:1) a frakce, obsahující produkt, po odpaření těkavých podílů na rotační odparce poskytly pevnou látku. Tato pevná látka se rektystalizovala z toluenu za vzniku titulní sloučeniny ve formě světle žluté pevné látky; výtěžek 0,22 g (5%), t.t. = 138 až 139°C.

(b) Kyselina (S)-3-(4-benzyloxyfenyl)-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]propionová

Podobným způsobem jako v příkladu 3(b) kyselina (S)-3-(4-benzyloxyfenyl)-2-(4-fluorobenzensulfonylamino)-propionová zkondenzovala s 4-fenylpiperidinhydrochloridem za vzniku titulní sloučeniny, t.t. = 75 až 78°C.

Příklad 14

Kyselina (S)-3-(4-hydroxyfenyl)-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonylamino]propionová

Do míchané směsi kyseliny (S)-3-(4-benzyloxyfenyl)-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonylamino]propionové (0,033 g, 0,000058 molu) v thioanisolu (0,34 ml) se za pokojové teploty přidala kyselina trifluorooctová (1 ml) a směs se míchala 18 hodin. Po uplynutí této doby se reakční směs nalila do vody a extrahovala ethylacetátem. Organická vrstva se vysušila (Na_2SO_4) a na rotační odparce se za sníženého tlaku zbavila těkavých látek. Výsledný žlutý roztok se chromatografoval na silikagelu (5,5 g) za použití dichloromethanu jako elučního činidla (10 x 5 ml) a následně dichloromethanu a methanolu (14:1). Frakce,

obsahující produkt, se odpařovaly na rotační odparce. Získaný zbytek se suspendoval ve vodě a míchal za vzniku titulní sloučeniny ve formě ne zcela bílé, pevné látky; výtěžek 0,0079 g (28%), t.t. = 108 až 110°C.

Příklad 15

Kyselina (S)-3-fenyl-2-[4-(4-fenylpiperazin-1-yl)-benzen-sulfonylamino]propionová

Podobným způsobem jako v příkladu 3(b) kyselina (S)-2-(4-fluorobenzensulfonylamino)propionová zkondenzovala se sodnou solí a 4-fenylpiperazinem za vzniku titulní sloučeniny ve formě béžové, pevné látky, t.t. = 192 až 193°C.

Příklad 16

Kyselina (S)-2-{4-[-4-(3-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-benzensulfonylamino}-3-fenylpropionová

Podobným způsobem jako v příkladu 3(b) kyselina (S)-2-(4-fluorobenzensulfonylamino)propionová zkondenzovala se sodnou solí a 4-(3-methoxyfenyl)piperazinem za vzniku titulní sloučeniny ve formě bledě červeno-hnědé, pevné látky, t.t. = 137 až 139°C.

Příklad 17

Hydrobromid, kyselina (S)-2-{4-[-4-(3-hydroxyfenyl)-piperazin-1-yl]benzensulfonfylamino}-3-fenylpropionová

Do míchané suspenze kyseliny (S)-2-{4-[-4-(3-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]benzensulfonfylamino}-3-fenylpropionové (0,103 g, 0,000208 molu) v dichloromethanu (2 ml) se při -78°C pod dusíkem přidal po kapkách 1,0M roztok bromidu boritého v dichloromethanu (1,0 ml, 0,0010 molu). Směs se míchala 15 minut při -78°C a potom nechala ohřát na +3°C. Po šesti hodinách se reakční směs naředila vodou. Výsledná suspenze se míchala přes noc. Pevné látky se odfiltrovaly, promyly dalším množstvím vody a vysušily ve vakuu za vzniku titulní sloučeniny ve formě ne zcela bílé, pevné látky; výtěžek 0,069 g (69%), t.t. = 229 až 230°C.

Příklad 18

Kyselina (S)-2-{4-[-4-(4-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]-benzensulfonfylamino}-3-fenylpropionová

Podobným způsobem jako v příkladu 3(b) kyselina (S)-2-(4-fluorobenzensulfonfylamino)propionová zkondenzovala se sodnou solí a 4-(4-methoxyfenyl)piperazindihydrochloridem za vzniku titulní sloučeniny ve formě hnědé, pevné látky, t.t. = 203 až 205°C.

INHIBIČNÍ STUDIE

Provedly se experimenty, které ukázaly účinnost sloučenin obecného vzorce I jako potencionálních inhibitorů stromelysinu-1 a želatinázy A. K experimentům se použily katalytické domény. Tabulka 1 ukazuje účinnost sloučenin z příkladů 1 až 12 proti GCD (katalytické doméně rekombinantní želatinázy A), resp. SCD (katalytické doméně stromelysinu-1). IC_{50} hodnoty se stanovily za použití thiopeptidového substrátu, Ac-Pro-Leu-Gly-thioester-Leu-Leu-Gly-OEt (Ye Q.Z., Johnson L.L., Hupe D.J. a Baragi V., „Purification and Characterization of the Human Stromelysin Catalytic Domain Expressed in *Escherichia coli*“, Biochemistry, 1992;31:11231-11235).

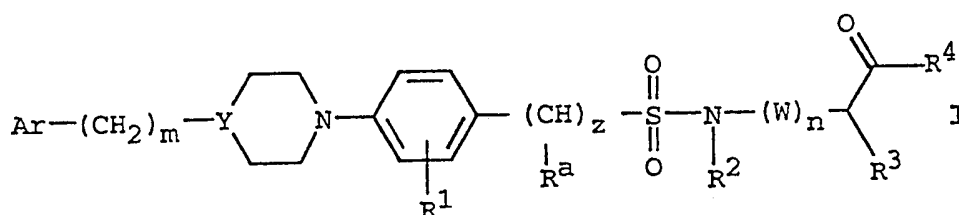
12.05.98

TABULKA 1

Sloučenina číslo	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

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



ve kterém:

Ar se zvolí z fenylové skupiny;

fenylové skupiny substituované alkylovou skupinou, nitroskupinou, atomem halogenu, $-OR^5$, kyanoskupinou, $-CO_2R^5$, $-SO_3R^5$, $-CHO$, $-COR^5$, $-CONHR^5$, $-NHR^5$ nebo $-NHCOR^5$; heteroarylové skupiny; nebo

2-naftylové skupiny;

R^1 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, nitroskupinu, atom chloru, aminoskupinu, $-NHCO_2CH_3$, hydroxylovou skupinu nebo $-CO_2H$;

R^2 , R^3 jsou shodná nebo odlišná a nezávisle se zvolí z atomu vodíku, alkylové skupiny, $-(CH_2)_v$ -arylové skupiny, $-(CH_2)_v$ -heteroarylové skupiny, $-(CH_2)_v$ -cykloalkylové skupiny, $-(CH_2)_p$ -X- $(CH_2)_q$ -arylové skupiny, $-(CH_2)_p$ -X- $(CH_2)_q$ -heteroarylové skupiny, $-(CH_2)_tNR^{6a}$, $-(CH_2)_vR^7$, $-(CH_2)_vCO_2R^5$, $-(CH_2)_vCONR^{6a}$ nebo $-(CH_2)_vSR^5$;

m znamená 0 nebo 1;

Y znamená CH nebo N, za předpokladu, že pokud m znamená 1, potom Y neznámá N;

z znamená 0 nebo 1;

W znamená $-CHR^8$;

n znamená 0 nebo 1;

R⁴ znamená -OH, -NR⁶R^{6a} nebo -NHOR⁹;

R⁵ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu;

v znamená 1 až 5;

X znamená atom kyslíku nebo atom síry;

p a q znamenají nezávisle 1 až 5, za předpokladu, že p + q není větší než 5;

t znamená 1 až 9;

R⁶ a R^{6a} jsou stejné nebo rozlišné a znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu;

R⁷ znamená 1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl nebo 1,3-dihydro-1,3-dioxo-benzo[f]isoindol-2-yl;

R⁸ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu; a

R⁹ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu nebo benzylovou skupinu; nebo

jejich farmaceuticky přijatelnou sůl.

2. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že

Ar znamená fenylovou skupinu;

m znamená 0 nebo 1;

Y znamená CH nebo N; za předpokladu, že pokud m znamená 1, potom Y neznámá N;

z znamená 0 nebo 1;

R¹ znamená atom vodíku;

Z znamená 0;

R² znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu;

R³ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, -(CH₂)_n-arylovou skupinu nebo -(CH₂)_n-heteroarylovou skupinu;

R⁴ znamená -OH nebo -NHOH;

n znamená 0 nebo 1; a

W znamená $-\text{CH}_2-$; nebo
jejich farmaceuticky přijatelnou sůl.

3. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á
t í m , že Z znamená 0 nebo jejich farmaceuticky
přijatelnou sůl.

4. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á
t í m , že Ar znamená fenylovou skupinu nebo jejich
farmaceuticky přijatelnou sůl.

5. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á
t í m , že Y znamená atom dusíku nebo jejich farmaceuticky
přijatelnou sůl za předpokladu, že m znamená 0.

6. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á
t í m , že m znamená 0 nebo jejich farmaceuticky
přijatelnou sůl.

7. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á
t í m , že R^2 znamená atom vodíku nebo jejich
farmaceuticky přijatelnou sůl.

8. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á
t í m , že R^1 znamená atom vodíku nebo jejich
farmaceuticky přijatelnou sůl.

12.05.98

9. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á
t í m , že n znamená 0 nebo jejich farmaceuticky
přijatelnou sůl.

10. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á
t í m , že R^4 znamená -OH.

11. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á
t í m , že znamená

kyselinu [4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonyl-
amino]octovou;

N-hydroxy-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonyl-
amino]acetamid;

kyselinu 3-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonyl-
amino]propionovou;

kyselinu (R)-4-methyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-
benzensulfonylamino]pentanovou;

kyselinu (S)-4-methyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-
benzensulfonylamino]pentanovou;

kyselinu (S)-3-fenyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-
benzensulfonylamino]propionovou;

kyselinu (R)-3-fenyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-
benzensulfonylamino]propionovou;

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

kyselinu ($\pm$)-5-fenyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-
benzensulfonylamino]pentanovou;

kyselinu [4-(4-fenylpiperazin-1-yl)benzensulfonyl-
amino]octovou;

kyselínu {isobutyl-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]octovou;

kyselínu (S)-4-fenyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]butyrovou;

sodnou súľ kyseliny (R)-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-benzensulfonylamino]-3-tritylsulfanylpropionové;

monohydrát, disodné soli kyseliny (R)-3-(1H-indol-3-yl)-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonylamino]-propionové;

kyselínu (S)-2-{4-[-4-(4-hydroxyfenyl)piperazin-1-yl]-benzensulfonylamino}-3-fenylpropionovou;

hydrochlorid, kyselínu (S)-2-{4-[-4-(4-chlorofenyl)piperazin-1-yl]benzensulfonylamino}-3-fenylpropionovou;

trifluorooctovou kyselinovou súľ kyseliny (R)-3-merkaptó-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonylamino]-propionové;

kyselínu (S)-2-[4-(4-benzylpiperidin-1-yl)benzensulfonylamino]-3-fenylpropionovou;

kyselínu (S)-3-(4-benzylloxyfenyl)-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonylamino]propionovou;

kyselínu (S)-3-(4-hydroxyfenyl)-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonylamino]propionovou;

kyselínu (S)-3-fenyl-2-[4-(4-fenylpiperazin-1-yl)-benzensulfonylamino]propionovou;

kyselínu (S)-2-{4-[-4-(3-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-benzensulfonylamino}-3-fenylpropionovou;

hydrobromid, kyseliny (S)-2-{4-[-4-(3-hydroxyfenyl)piperazin-1-yl]benzensulfonylamino}-3-fenylpropionové; a

kyselínu (S)-2-{4-[-4-(4-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-benzensulfonylamino}-3-fenylpropionovou.

12. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že znamená

kyselinu (R)-4-methyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-benzensulfonfylamino]pentanovou;

kyselinu (S)-4-methyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-benzensulfonfylamino]pentanovou;

kyselinu (S)-3-fenyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-benzensulfonfylamino]propionovou;

kyselinu (R)-3-fenyl-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)-benzensulfonfylamino]propionovou; a

kyselinu (S)-3-(1H-indol-3-yl)-2-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)benzensulfonfylamino]propionovou.

13. Způsob inhibice matricových metaloproteináz, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje podání inhibujícího množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který tuto inhibici matricové metaloproteinázy potřebuje.

14. Způsob podle nároku 13, v y z n a č e n ý t í m , že matricovou metaloproteinázou je stromelysin-1.

15. Způsob podle nároku 13, v y z n a č e n ý t í m , že matricovou metaloproteinázou je želatináza-A.

16. Způsob prevence protržení aterosklerotických plátů, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje podání

terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který trpí aterosklerotickými pláty.

17. Způsob inhibice srdečnicové aneurysmy, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi se srdečnicovou aneurysmou.

18. Způsob prevence restenózy, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který se podrobil implantaci roztažitelného angioplastu, štěpu nebo zkratu, nebo aterektomii.

19. Způsob léčení periodontální poruchy, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, trpícímu touto chorobou.

20. Způsob ošetření popálenin, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, trpícímu popáleninami.

21. Způsob léčení dekubitálních vředů, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje podání terapeuticky účinného

množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, trpícímu těmito vředy.

22. Způsob léčení chronických vředů nebo ran, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, trpícímu těmito chorobami.

23. Způsob léčení rakoviny, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, trpícímu rakovinou.

24. Způsob léčení artritidy, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, trpícímu touto chorobou.

25. Způsob léčení autoimunitních nebo zánětlivých chorob, způsobených napadením tkáně leukocyty, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi, trpícímu autoimunitní nebo zánětlivou chorobou, způsobenou napadením tkáně leukocyty.

26. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m , že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

12.05.98

77

27. Způsob léčení multiplexní sklerózy, v y z n a -
č e n ý t í m , že zahrnuje podání terapeuticky účinného
množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi, trpícímu
touto chorobou.

Zastupuje: