

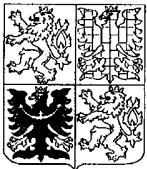
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 687

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25.08.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **31.08.1998 04.06.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/98402144 1999/99401351**

(33) Země priority: **EP EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/GB99/02801**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/12478**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 213/42 C 07 D 241/12
C 07 D 239/42 A 61 K 31/44
C 07 D 295/22 A 61 K 31/495
C 07 D 213/74
C 07 D 417/12
C 07 D 401/12
C 07 D 215/12
C 07 D 333/20

(71) Přihlašovatel:

ASTRAZENECA AB, Södertälje, SE;

(72) Původce:

Barlaam Bernard Christophe, Wilmington, DE, US;
Newcombe Nicholas John, Macclesfield, GB;
Tucker Howard, Macclesfield, GB;
Waterson David, Macclesfield, GB;

(74) Zástupce:

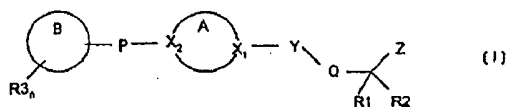
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Arylpiperaziny a jejich použití jako činidel
inhibujících metaloproteinázu (MMP)**

(57) Anotace:

Arylpiperaziny obecného vzorce I jsou užitečné jako
inhibitory metaloproteinázy, zejména inhibitory MMP 13.



CZ 2001 - 687 A3

Arylpiperaziny a jejich použití jako činidel inhibujících metaloproteinázu (MMP)

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká sloučenin, které jsou užitečné k inhibici metaloproteináz, zejména farmaceutických prostředků které je obsahují a jejich použití.

Dosavadní stav techniky

Sloučeniny podle vynálezu jsou inhibitory jednoho nebo více metaloproteinázových enzymů. Metaloproteinázy jsou superrodinou proteináz (enzymů), jejichž počet se v poslední době výrazně zvyšuje. Podle své struktury a funkčních činitelů jsou tyto enzymy klasifikovány do rodin a subrodin, jak popsal N.M. Hooper (1994) FEBS Letters 354: 1-6. Příklady metaloproteináz zahrnují matricové metaloproteinázy (MMP) jako jsou kolagenázy (MMP1, MMP8, MMP13), gelatinázy (MMP2, MMP9), stromelysiny (MMP3, MMP10, MMP11), matrilysin (MMP7), metaloelastáza (MMP12), enamelysin (MMP19), MT-MMP (MMP14, MMP15, MMP16, MMP17); reprolysin nebo adamalysin nebo rodina MDC, která zahrnuje sekretázy a sheddázy, jako enzymy konvertující TNF (ADAM10 a TACE); astacinová rodina, která zahrnuje enzymy jako proteináza zpracovávající prokolagen (PCP); a jiné metaloproteinázy, jako agrekanáza, rodina enzymů konvertujících endothelin a rodina enzymů konvertujících angiotensin.

Má se za to, že metaloproteinázy jsou důležité ve velkém množství fyziologických procesů, které zahrnují přeměnu tkání, jako je zárodečný vývoj, tvorba kostí a přeměna v děloze během menstruace. To je založeno na schopnosti metaloproteináz štěpit široký rozsah matricových substrátů, jako je kolagen, proteoglykan a fibronectin. Má se za to, že metaloproteinázy jsou rovněž důležité při zpracování nebo vylučování biologicky důležitých buněčných mediátorů, jako faktor nekrózy nádorů (TNF); a post translační proteolytické zpracování nebo uvolňování biologicky důležitých membránových proteinů, jako nízkoafinitní IgE receptor CD23 (úplnější seznam viz N. M. Hooper a kol., (1997) Biochem J. 321: 265-279).

Metaloproteinázy jsou spojovány s řadou chorobných stavů. Inhibice aktivity jedné nebo více metaloproteináz může být velmi příznivá při těchto chorobných stavech, například: různé zánětlivé a alergické nemoci, jako zánět kloubu (zeměna revmatická artritida, osteoartritida a dna), zánět gastrointestinálního traktu (zejména zánětlivá choroba tlustého střeva, ulcerativní kolitida a gastritida), zánět kůže (zejména psoriáza, ekzém, dermatitida); invaze nebo metastázy nádorů; nemoc spojená s neregulovanou degradací extracelulární matrice, jako je osteoartritida; nemoc resorpce kostí (jako je osteoporóza a Pagetova nemoc)); nemoc spojená s aberantní angiogenézí; zvýšená přeměna kolagenu spojená s diabetem, periodontální nemoc (jako je gingivitida), korneální ulcerace, ulcerace kůže, postoperační stavy (jako střevní anastomóza) a hojení poranění kůže; demyelinizační nemoci centrálního a periferního nervového systému (jako je násobná skleróza); Alzheimerova choroba; a extracelulární matricová přestavba pozorovaná při kardiovaskulárních nemocech, jako je restenóza a ateroskleróza.

Je známa řada inhibitorů metaloproteinázy; různé třídy sloučenin mají různé stupně síly a selektivity pro inhibici různých metaloproteináz. Objevili jsme novou třídu sloučenin, které jsou inhibitory metaloproteinázy a jsou zvláště zajímavé při inhibici MMP-13 a rovněž MMP-9. Sloučeniny podle vynálezu mají užitečnou sílu a/nebo farmakokinetické vlastnosti.

MMP13 nebo kolagenáza 3 byly původně klonovány z knihovny cDNA odvozené od rakoviny prsu [J. M. P. Freije a kol. (1994) *Journal of Biological Chemistry* 269(24): 16766-16773]. PCR-RNA analýza RNA z širokého rozsahu tkání indikovala, že exprese MMP13 je omezena na rakovinové nádory prsu, jelikož nebyla nalezena ve fibroadenomech prsu, normálních nebo klidových prsních žláz, placenty, jater, vaječníku, dělohy, prostaty nebo parotických žláz nebo v buněčných liniích rakoviny prsu (T47-D, MCF-7 a ZR75-1). Posléze byla MMP13 nalezena v transformovaných epidermálních keratinocytech [N. Johansson a kol., (1997), *Cell Growth Differ.* 8(2): 243-250], nádorech plochých buněk [N. Johansson a kol., (1997) *Am. J. Pathol.* 151(2): 499-508] a nádorech kůže [K. Airola a kol., (1997) *J. Invest. Dermatol.* 109(2): 225-231]. Tyto výsledky naznačují, že MMP13 je vylučována transformovanými epitheliálními buňkami a může být zapojena v degradaci extracelulární matrice a interakci buňka-matrice spojené s metastázami, zejména jak

bylo pozorováno v invazních lézích rakoviny prsu a maligním epitheliálním růstu v karcinogézi kůže.

Nedávno publikované publikace naznačují, že MMP13 hraje úlohu v přeměně dalších pojivových tkáních. Například v souladu se specifičností substrátové MMP13 a preferencí pro degradaci kolagenu typu II [P. G. Mitchell a kol., (1996) *J. Clin. Invest.* 97(3): 761-768; V. Knauper a kol., (1996) *The Biochemical Journal* 271: 1544-1550] se předpokládá že MMP13 hraje úlohu během primární osifikace a přestavby kostry [M. Stahle-Backdahl a kol., (1997) *Lab. Invest.* 76(5): 717-728; N. Johansson a kol., (1997) *Dev. Dyn.* 208(3): 387-397], v chorobách destrukce kloubů, jako je revmatická osteoartritida [D. Wernicke a kol., (1996) *J. Rheumatol.* 23: 590-595; P. G. Mitchell a kol., (1996) *J. Clin. Invest.* 97(3): 761-768; O. Lindy a kol., (1997) *Arthritis Rheum* 40(8): 1391-1399]; a během aseptického uvolňování kyčelních náhrad [S. Imai a kol., (1998) *J. Bone Joint Surg. Br.* 80(4): 701-710]. MMP13 je také spojována s chronickou periodontitidou dospělých, vzhledem k tomu, že byla lokalizována v epithelu chronicky zanícené mukózní lidské gingivální tkáně [V. J. Uitto a kol., (1998) *Am. J. Pathol.* 152(6): 1489-1499] a v přestavbě kolagenní matrice v chronických ránách [M. Vaalamo a kol., (1997) *J. Invest. Dermatol.* 109(1): 96-101].

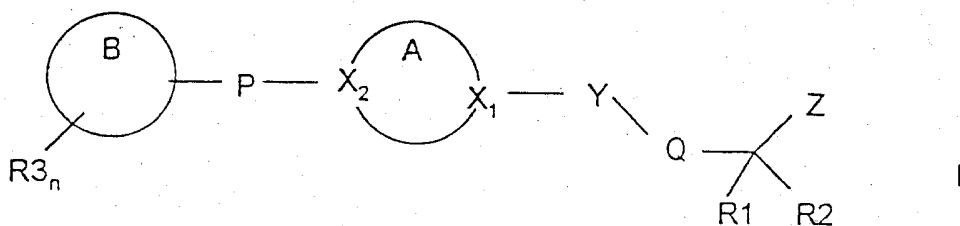
MMP9 (gelatináza B; 92kDa kolagenáza typ IV; 92kDa gelatináza) je vylučovaný protein, který se nejprve čistil a potom klonoval a sekvencoval, v 1989 (S. M. Wilhelm a kol. (1989) *J. Biol. Chem.* 264 (29): 17213-17221. Publikovaná oprava v *J. Biol. Chem.* (1990) 265 (36): 22570.). Nedávny přehled o MMP6 poskytuje vynikající zdroj pro podrobné informace a odkazy o této proteáze: T.H. Vu & Z. Werb (v: *Matrix Metalloproteinases*. 1998. Vydavatel W.C. Parks & R.P. Mecham. str. 115-148. Academic Press. ISBN 0-12-545090-7). Z tohoto přehledu T.H. Vu & Z. Werb-a (1998) jsou důležité následující body.

Expresí MMP9 je obvykle omezena na několik buněčných typů, zahrnujících trofoblasty, osteoklasty, neutrofilů a makrofágy. Nicméně, její exprese může být indukována ve stejných buňkách a v jiných buněčných typech několika mediátory, včetně vystavení buněk faktorům růstu nebo cytokinům. Jedná se o stejné mediátory, které jsou často implikovány v zánětlivé odezvě. Jako v případě jiných vylučovaných MMP, MMP9 je uvolňována jako inaktivní Pro-enzym, který se následně štěpí za vzniku enzymaticky aktivního enzymu. Proteázy požadované pro tuto aktivaci in vivo

nejsou známy. Vyrovnání aktivní MMP9 vůči inaktivnímu enzymu je dále regulováno in vivo interakcí s TIMP-1 (tkáňový inhibitor metalloproteinázy-1), v přírodě se vyskytující protein. TIMP-1 se váže k C-terminální oblasti MMP9, vedoucí k inhibici katalytické domény MMP9. Kombinace vyrovnání indukované exprese ProMMP9, štěpení Pro- na aktivní MMP9 a přítomnost TIMP-1 určuje množství katalyticky aktivní MMP9, která je přítomná na určitém místě. Proteolyticky aktivní MMP9 atakuje substráty, které zahrnují želatinu, elastin a přírodní kolageny typu IV a typu V; nemá žádnou aktivitu vůči přírodnímu kolagenu typu I, proteoglykanům nebo lamininům. Existuje soubor dat implikující úlohu MMP9 v různých fyziologických a patologických procesech. Fyziologické role zahrnují invazi zárodečných trofoblastů přes děložní epithel v ranném stadiu uhníždění oplozeného vajíčka; určitou úlohu v růstu a vývoji kostí; a migraci zánětlivých buněk z vaskulatury do tkání. Zvýšená exprese MMP9 byla také pozorována v určitých patologických stavech, a tím účast MMP9 v procesu nemoci jako je artritida, nádorové metastázy, Alzheimerova nemoc, násobná skleróza a přerušování plátů při ateroskleróze vedoucí k akutním koronárním stavům, jako je infarkt myokardu.

Podstata vynálezu

V prvním aspektu předkládaný vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce I



kde B je monocyklický nebo bicyklický alkyl, aryl, aralkyl, heteroarylový nebo heteroaralkylový kruh obsahující až 12 atomů v kruhu a obsahující jeden nebo více heteroatomů nezávisle vybraných ze souboru, který zahrnuje N, O a S; alternativně B může být bifenyly; kruh B může být případně vázán ke kruhu A alkylovým řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxylovým řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku, spojujícím 2-polohu kruhu B s atomem uhlíku v alfa poloze k X₂;

každé R3 se nezávisle zvolí ze souboru, který zahrnuje vodík, halogen, NO₂, COOR kde R je vodík nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, CN, CF₃, -S-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, -SO-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, -SO₂-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a aryloxy skupina s až 10 atomy uhlíku, n je 1, 2 nebo 3;

P je $-(CH_2)_n-$ kde n je 0, 1, 2 nebo P je alkenový nebo alkinový řetězec až do 6 atomů uhlíku; když X₂ je C, P může být -Het-, $-(CH[R_6])_n-$ Het-, -Het- $(CH[R_6])_n-$ nebo -Het- $(CH[R_6])_n-$ -Het, kde Het se zvolí z -CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR₆- nebo -O-, kde n je 1 nebo 2; nebo se P zvolí z -CO-N(R₆)-, -N(R₆)-CO-, -SO₂-N(R₆)- a N(R₆)-SO₂-, a R₆ je vodík, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, aralkylová skupina s až 10 atomy uhlíku a heteroalkylová skupina s až 9 atomy uhlíku;

kruh A je 5-7 členný alifatický kruh a může být případně mono- nebo disubstituován případně substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, kde každý substituent se nezávisle zvolí se souboru, který zahrnuje halogen, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo oxoskupinu;

X₁ a X₂ se nezávisle zvolí z N a C, kde kruhový substituent na kruhu A je oxoskupina a je výhodně v sousedství kruhového atomu dusíku;

Y je -SO₂- a -CO-;

Z je -CONHOH, Y je -CO- a Q se zvolí z -C(R₆)(R₇)-, -C(R₆)(R₇)-CH₂-, -N(R₆)- a -N(R₆)-CH₂-, kde R₆ má význam uvedený shora a pouze ve vztahu ke Q, jak je zde definováno, R₆ může také představovat aryl až s 10 atomy uhlíku, heteroaryl s až 9 atomy uhlíku, a R₇ je H, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo společně s R₆ tvoří karbocyklický nebo heterocyklický spiro 5, 6 nebo 7 členný kruh, přičemž heterocyklický kruh obsahuje alespoň jeden heteroatom vybraný z N, O nebo S;

Z je -CONHOH, Y je -SO₂- a Q se zvolí z -C(R₆)(R₇)-, a -C(R₆)(R₇)-CH₂-; nebo Z je -N(OH)CHO a Q se zvolí z -CH(R₆)-, -CH(R₆)-CH₂-, a -N(R₆)-CH₂-;

R₁ je H, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina s 5 až 7 atomy uhlíku, arylová skupina s až 10 atomy uhlíku, heteroarylová skupina s až 10 atomy uhlíku, aralkylová skupina s až 12 atomy uhlíku nebo heteroaralkylová skupina s až 12 atomy uhlíku, přičemž všechny tyto skupiny jsou případně substituovány až

třemi skupinami, nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje NO₂, CF₃, halogen, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylovou skupinu s až 6 atomy uhlíku, -OR₄, -SR₄, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou -OR₄, -SR₄ (a jejími oxidovanými analogy), -NR₄, -N-Y-R₄, nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku-Y-NR₄, s tím, že když R₁ je -OH, -OR₄, -SR₄ nebo -NR₄ nebo -N-Y-R₄, pak Z není -N(OH)CHO, nebo R₁ je 2,3,4,5,6-pentafluorfenyl;

R₄ je vodík, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, arylová skupina s až 10 atomy uhlíku, heteroarylová skupina s až 10 atomy uhlíku, aralkylová skupina s až 9 atomy uhlíku, přičemž každá tato skupina je případně substituována substituentem, vybraným ze souboru, který zahrnuje halogen, NO₂, CN, CF₃, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, S-alkyl skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, -SO-alkyl skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, -SO₂-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R₂ je H, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo společně s R₁ tvoří karbocyklický nebo heterocyklický spiro 5, 6 nebo 7 členný kruh, přičemž heterocyklický kruh obsahuje alespoň jeden heteroatom vybraný z N, O a S;

skupina Q také může být vázána k R₁ nebo R₂ za vzniku 5, 6 nebo 7 členného alkylového nebo heteroalkylového kruhu obsahujícího jeden nebo více O, S a N.

Kterákoliv ze shora uvedených alkylových skupin může být s přímým řetězcem nebo může být rozvětvená.

Konvenční hodnoty pro shora uvedené skupiny zahrnují následující:

kruh A je 5-6 členný alifatický kruh, jako piperazinový kruh a může být případně mono- nebo disubstituován případně substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž každý substituent se nezávisle zvolí ze souboru, který zahrnuje halogen, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo oxoskupinu;

R₃ je vodík, halogen, NO₂, CF₃, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, n je 1 nebo 2, jako 4-fluor, CF₃, 4-chlor a 3,4-dichlor;

kruh B je monocyklická nebo bicyklická arylová skupina, aralkylová nebo heteroarylová skupina s až 10 atomy uhlíku, zejména monocyklická arylová,

aralkylová nebo heteroarylová skupina obsahující až 7 atomů uhlíku, výhodněji monocyklická arylová nebo heteroarylová skupina obsahující až 6 atomů uhlíku, jako fenylový nebo pyridylový kruh;

P je $-(CH_2)_n-$, kde n je 0 nebo 1 nebo $-O-$ nebo $-CO-NR_6-$;

jedno nebo obě z X_2 a X_1 jsou N nebo X_1 je N nebo X_2 je C;

Y je $-SO_2-$, nebo $-CO-$;

Q je $-CH(R_6)-$, $-CH(R_6)-CH_2-$ a $-N(R_6)-CH_2-$, kde R_6 je vodík nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku; také když se Q váže k R_1 nebo R_2 vznikne alkylový nebo heteroalkylový kruh s 5 až 7 atomy uhlíku, jako je cykolhexylový kruh;

R_1 je vodík, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina s 5 až 7 atomy uhlíku, aralkylová skupina s až 12 atomy uhlíku, heteroarylalkylová skupina s až 11 atomy uhlíku, arylová nebo heteroarylová skupina s až 10 atomy uhlíku, jako arylová skupina s až 6 atomy uhlíku, přičemž všechny skupiny jsou případně substituovány až třemi atomy halogenu nebo CF_3 ;

R_2 je vodík nebo společně s R_1 představuje karbocyklický nebo heterocyklický spiro 5- nebo 6-členný kruh, jako je tetrahydropyranový kruh;

R_4 je arylová skupina s až 10 atomy uhlíku, případně substituovaná halogenem, NO_2 , CN , CF_3 , alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, $-S-$ alkyl skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, $-SO-$ alkyl skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, $-SO_2-$ alkyl skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku;

Z je $-CONHOH-$, Z je $-N(OH)CHO$.

Výhodné hodnoty pro shora uvedené skupiny zahrnují:

R_3 je vodík, halogen, jako chlor, brom nebo fluor, NO_2 , CF_3 , methyl, ethyl, methoxyskupina, ethoxyskupina, zejména methoxyskupina nebo fluor;

kruh B je monocyklická arylová, aralkylová nebo heteroarylová skupina obsahující do 7 atomů uhlíku, jako je fenylyl, bifenylyl, naftyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl a pyridazinyl, zejména fenylyl, pyridyl a pyrimidinyl, obzvláště fenylyl, 2-pyridyl nebo 2,4-pyrimidinyl;

P je přímá vazba;

obě X_2 a X_1 jsou N;

Y je $-SO_2-$;

Q je $-CH_2-$

R1 je fenyl, 4-trifluormethylfenyl, fenethyl, fenpropyl, isobutyl, cyklopentyl, benzyloxymethyl, 3,4-dichlorfenyl, pyridyl, pyridylethyl, thiofenylpropyl, bromthiofenyl, pyrimidinylethyl, pyrimidinylpropyl, pyridylethyl, pyridylpropyl nebo společně s R2 je spirocyklohexan nebo spiro-4-pyran; R2 je vodík;

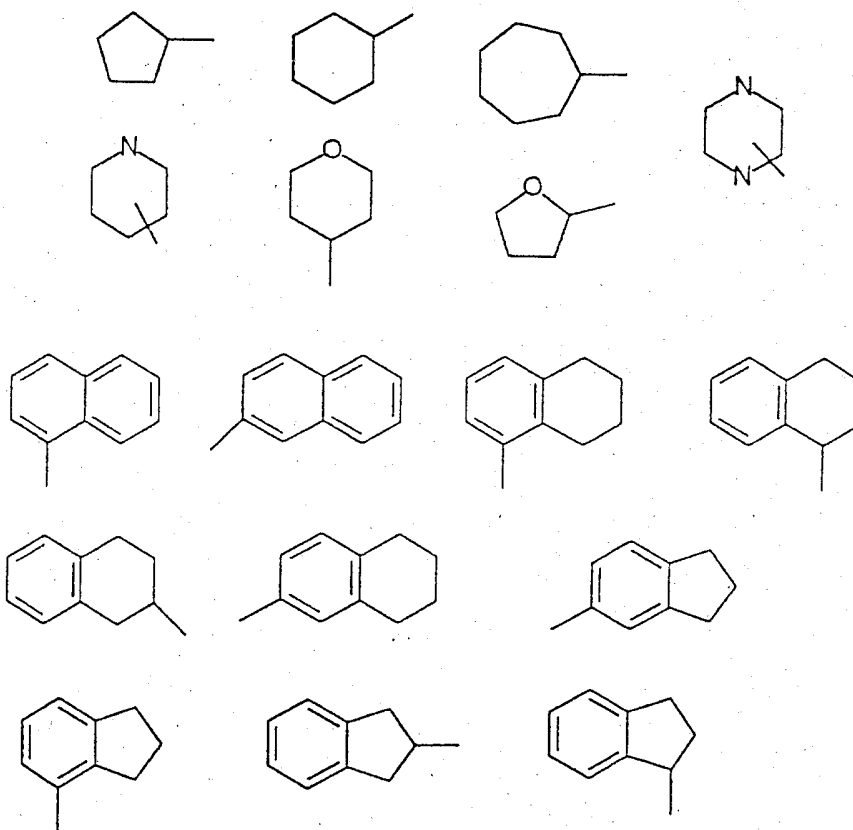
Z je $-N(OH)CHO$

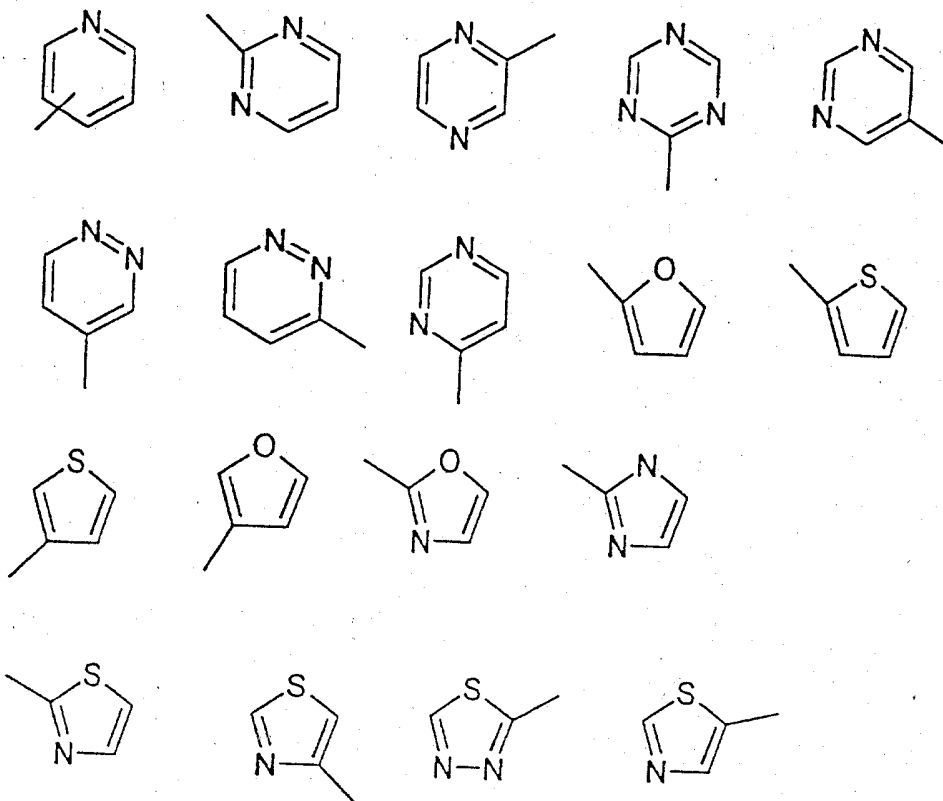
Výhodnější hodnoty pro R3 zahrnují halogen, kde substituent je výhodně v meta nebo para poloze k připojení kruhu a kde kruh B je arylový nebo heteroarylový kruh, když kruh B je fenyl, je zejména 4-fluor a když kruh B je pyridyl, potom je 3- nebo 4-chlor (jak je to vhodné);

Q = $-CH_2-$

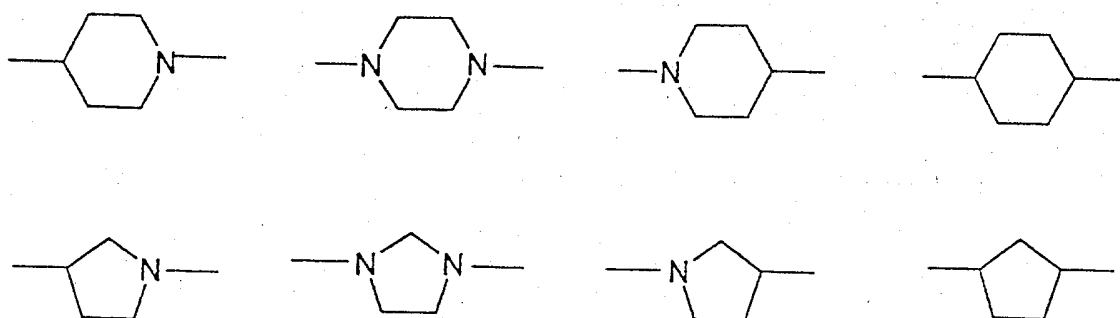
Výhodné kombinace kruhů B a A zahrnují fenyl a piperazinyl; pyridyl a piperazinyl, respektive pyrimidin a piperazinyl.

Alicyklické, kondenzované a heterocyklické kruhy pro kruh B zahrnují zejména kterýkoliv z následujících kruhů:





Kruhy pro kruh A zahrnují zejména kterýkoliv z následujících kruhů:

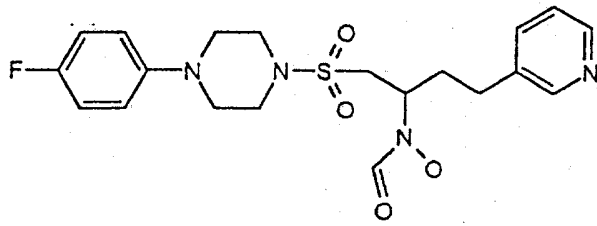


a jejich odpovídající sedmičlenné analogy.

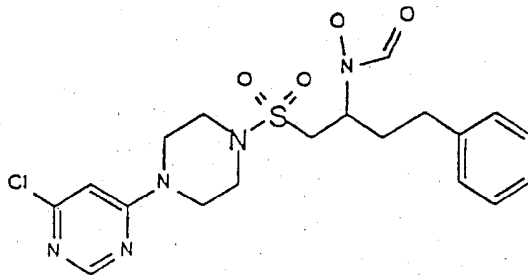
Je třeba si uvědomit, že zvláštní substituenty a počet substituentů na kruzích A a B jsou vybrány tak, aby nedošlo k nežádoucím sterickým kombinacím. Tento přístup se také aplikuje u kruhů, pokud mohou být tvořeny R1 a Q, R2 a Q a rovněž R6 a R7.

Pokud ve sloučenině obecného vzorce I existují aktivní centra, pak jsou všechny jednotlivé opticky aktivní formy a kombinace těchto jednotlivých specifických provedení vynálezu a jejich odpovídající racemáty zahrnuty do předkládaného vynálezu.

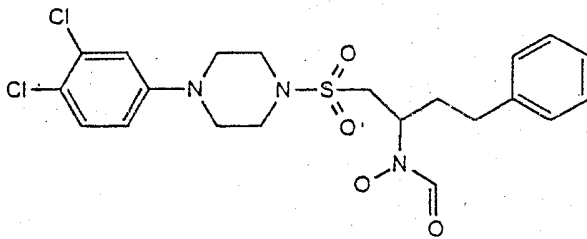
Specifické sloučeniny zahrnují



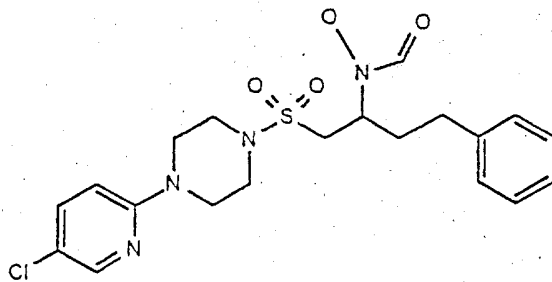
M/Z M+1 (ESP+) 438



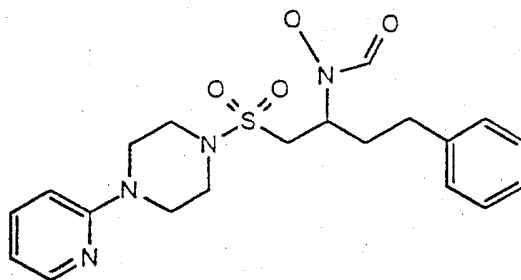
M/Z M+1 (ESP+) 455



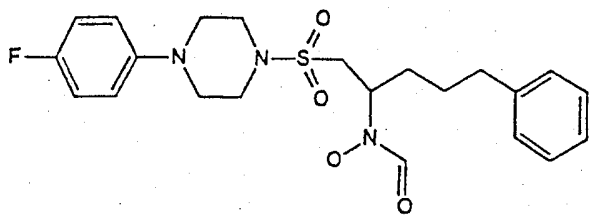
M/Z M+1 (ESP+) 487



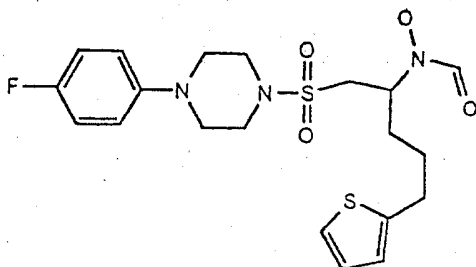
M/Z M+1 (ESP+) 454



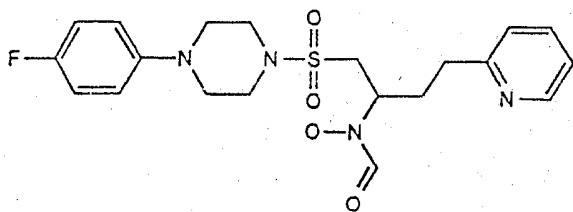
M/Z M+1 (ESP+) 420



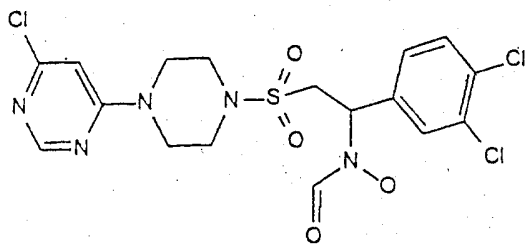
M/Z M+1 (ESP+) 451



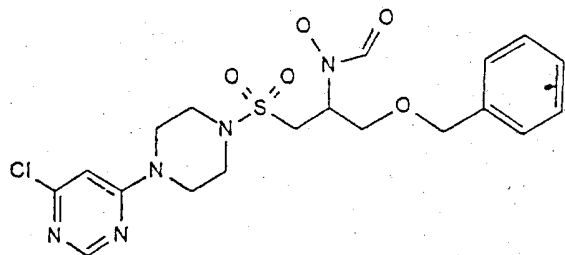
M/Z M+1 (ESP+) 457



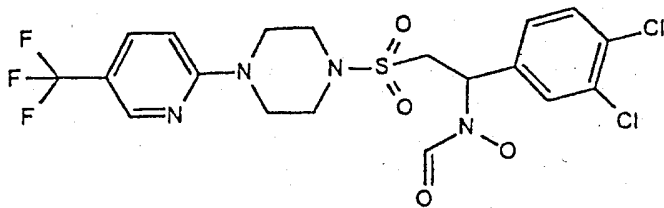
M/Z M+1 (ESP+) 438



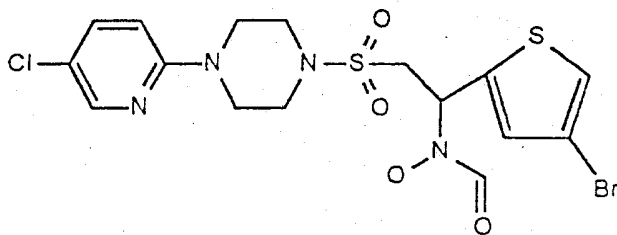
M/Z M+1 (ESP+) 496



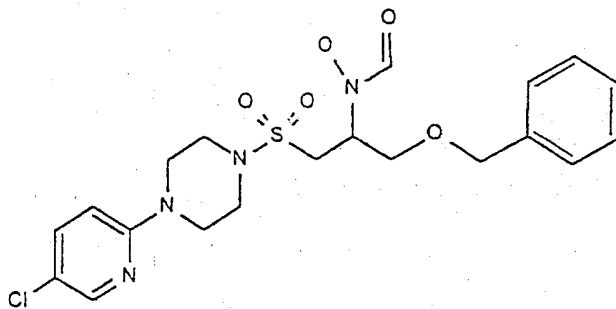
M/Z M+1 (ESP+) 471



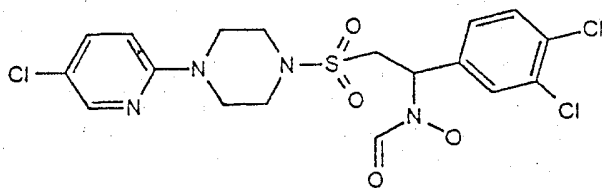
M/Z M+1 (ESP+) 528



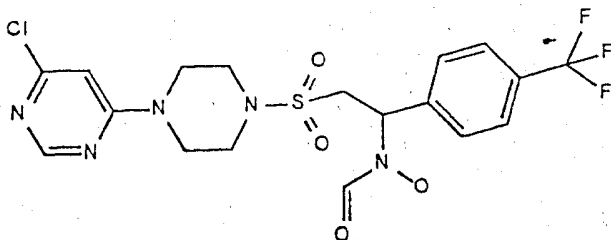
M/Z M+1 (ESP+) 511



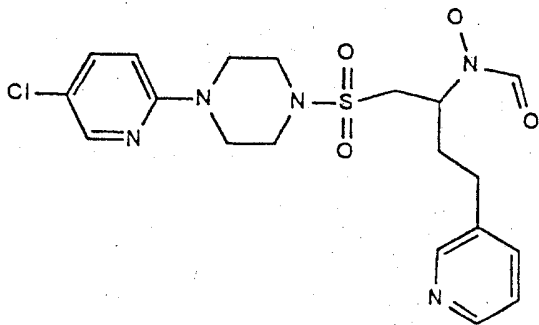
M/Z M+1 (ESP+) 470



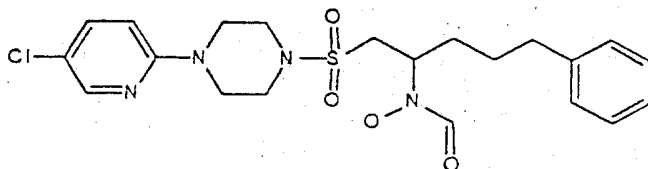
M/Z M+1 (ESP+) 495



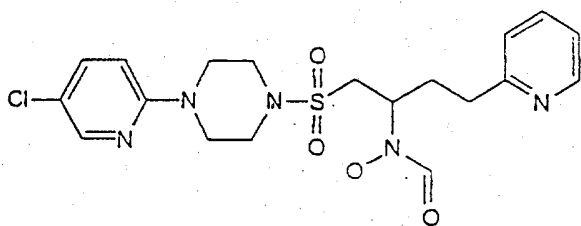
M/Z M+1 (ESP+) 495



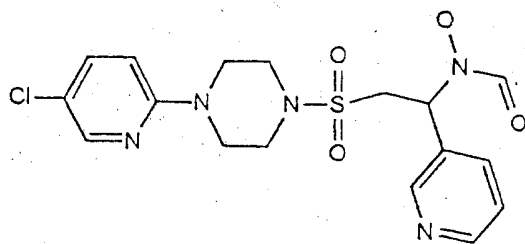
M/Z M+1 (ESP+) 455



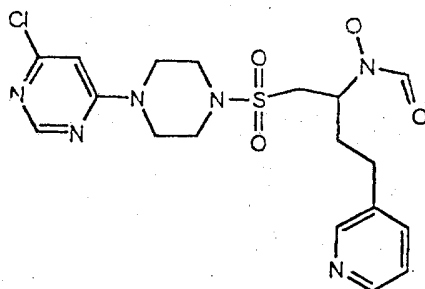
M/Z M+1 (ESP+) 468



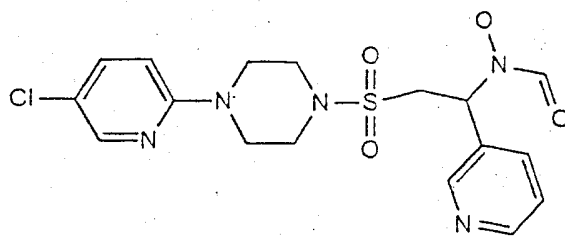
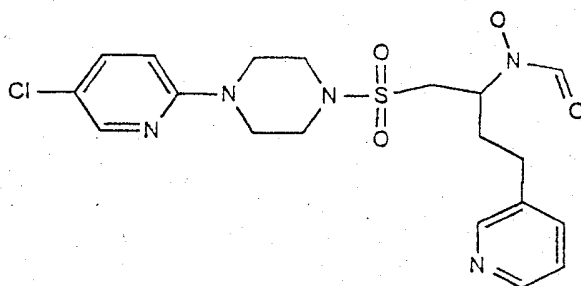
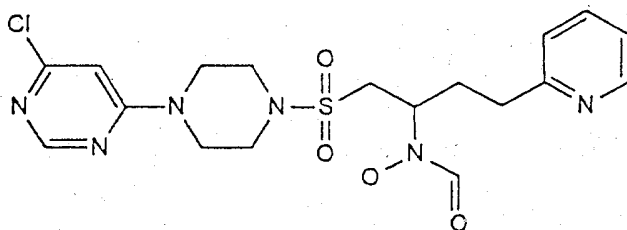
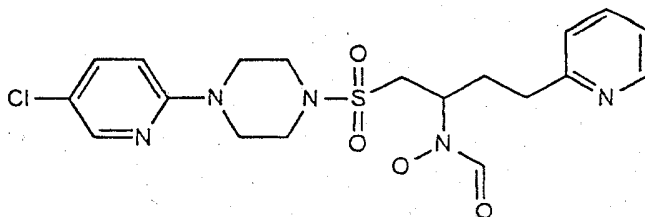
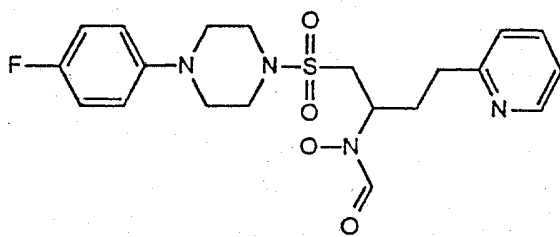
M/Z M+1 (ESP+) 455

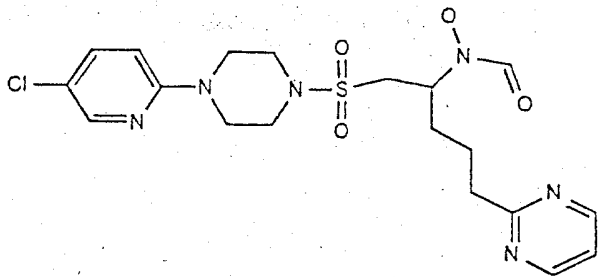
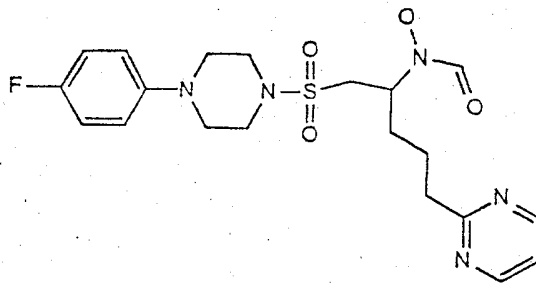
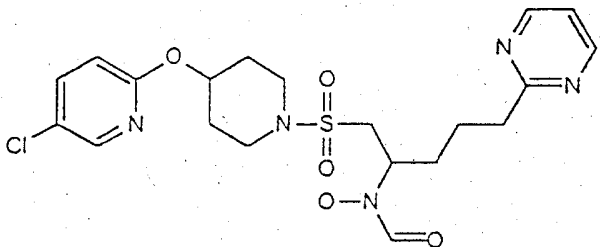
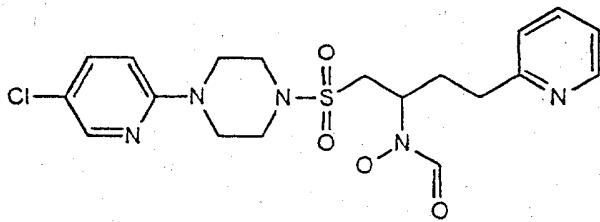
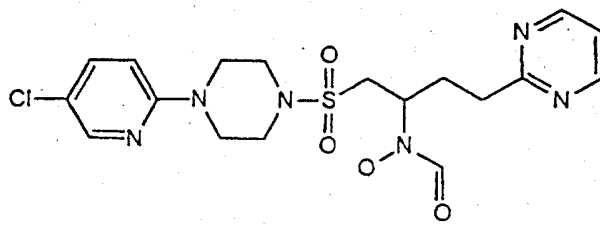


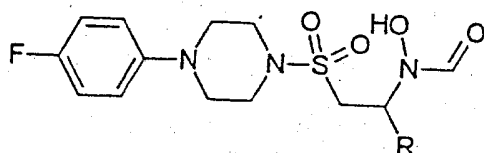
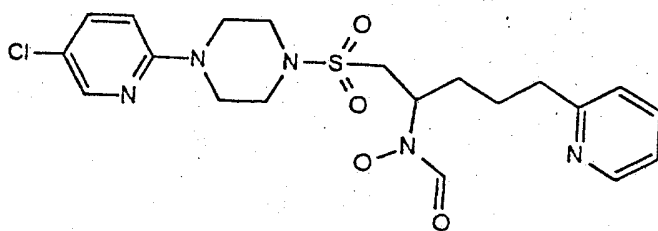
M/Z M+1 (ESP+) 427



M/Z M+1 (ESP+) 456

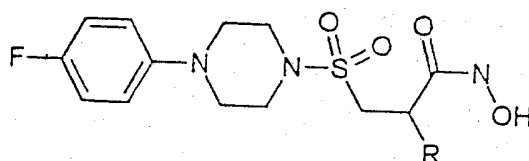






kde R = fenyl nebo fenethyl

a



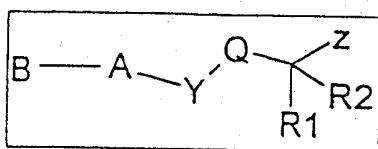
kde R = isobutyl nebo spiro-4-pyranový kruh.

Jak bylo uvedeno shora, sloučeniny podle vynálezu jsou inhibitory metaloproteinázy, zejména jsou inhibitory MMP 13. Každá ze shora uvedených indikací pro sloučeniny obecného vzorce I představuje nezávislé a jednotlivé provedení předkládaného vynálezu. Aniž bychom se vážali na teorii, má se za to, že sloučeniny podle vynálezu vykazují selektivní inhibici pro kteroukoliv ze shora uvedených indikací vztahených ke kterékoliv inhibiční aktivitě MMP1, prostřednictvím neomezujícího příkladu mohou vykazovat 100 až 1000 násobnou selektivitu vůči inhibiční aktivitě kterékoliv MMP1.

Dále jsme zjistili, že sloučeniny obecného vzorce 1, kde B je fenylový, pyridylový (jako 2-pyridylový nebo 3-pyridylový, zejména 2-pyridylový) kruh, případně mono nebo disubstituovaný, výhodně monosubstituovaný atomem halogenu (například chlorem), P je přímá vazba; kruh A je piperazinylový nebo piperidinylový kruh; Y je $-SO_2-$ a Q je alkylenová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (například $-CH_2-$), zejména $-CH_2-$; R1 má význam definovaný pro sloučeninu I a je zejména 2-fenylpropyl, 2-(2-pyridyl)propyl, 2-(3-pyridyl)propyl, 2-(4-pyridyl)propyl, fenyl, benzyloxymethyl, 4-fenylbutyl, 2-fenylbutyl nebo 2-(2-thienyl)propyl; a Z je –

N(OH)CHO; jsou zvláště užitečné jako agrekanázové inhibitory tj. inhibitory agrekanové degradace. Zvláště významné jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde kruh B je fenyl, 3-methylfenyl, 4-fluorfenyl, 3-chlorfenyl, 4-chlorfenyl nebo 3,4-dichlorfenyl nebo 5-chlor-2-pyridyl; P je přímá vazba; kruh A je piperidinyl nebo piperazinyl, zejména piperazinyl, Y je SO₂, Q je -CH₂-, Z je -N(OH)CHO a R₁ je fenyl, fenylobutylen, fenylišopropylen, 2-pyridylethylen, 2-pyridylisopropylen, 3-pyridylisopropylen, 4-pyridylisopropylen nebo 4-chlorfenyloxydimethylmethylen. Rovněž se uvádějí sloučeniny obecného vzorce I, kde kruh B je fenyl monosubstituovaný chlorem nebo fluorem, zejména 4-chlorfenyl a 4-fluorfenyl; P je přímá vazba; A je piperidinyl, Y je SO₂, Q je -CH₂-, Z je -CONHOH a R₁ je vodík, isobutyl nebo spiro-tetrahydropyranyl.

Zvláštní sloučeniny zahrnují



B	A	Y	Q	R ₁	Z
4-F-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	CH ₂ CH(CH ₃)Ph	RH
4-F-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	RH
3-Cl-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	PhCH ₂ OCH ₂	RH
4-F-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	4-PyridylCH(CH ₃)CH ₂	RH
4-F-Ph	Piperidinyl	SO ₂	CH ₂	PhCH(CH ₃)CH ₂	RH
4-F-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	(R)-2-PhCH(CH ₃)CH ₂	RH
3-Cl-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	3-PyridylCH(CH ₃)CH ₂	RH
3-CH ₃ -Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
4-F-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	CH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)Ph	RH
5-Cl-2-Pyridyl	PIP	SO ₂	CH ₂	3-PyridylCH(CH ₃)CH ₂	RH
4-F-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	2-ThiofenylCH(CH ₃)CH ₂	RH
4-F-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	2-CH ₃ PhCH ₂ CH ₂	RH
4-F-Ph	Piperidinyl	SO ₂	CH ₂	3-PyridylCH(CH ₃)CH ₂	RH
4-Br-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	PhCH(CH ₃)CH ₂	RH
4-F-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	4-F-PhCH(CH ₃)CH ₂	RH
4-F-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	2-PyrazinylCH(CH ₃)CH ₂	RH

kde PIP je piperazinyl

RH je reverzní hydroxamátová skupina

R₂ je vodík

Sloučeniny podle vynálezu mohou být poskytovány jako farmaceuticky přijatelné soli. Tyto soli zahrnují kyselé adiční soli, jako hydrochloridy, hydrobromidy, citrátové a maleátové soli a soli tvořené s kyselinou fosforečnou a kyselinou sírovou. V dalším aspektu vhodné soli jsou báze soli, jako soli s alkalickým kovem, například sodíkem nebo draslíkem, soli s kovy vzácných zemin, například s vápníkem nebo hořčíkem nebo aminové soli, například s triethylaminem.

Sloučeniny mohou být také poskytovány jako in vivo hydrolyzovatelné estery. Jsou to farmaceuticky přijatelné estery, které se hydrolyzují v lidském těle za vzniku rodičovské sloučeniny. Takové estery mohou být identifikovány podáním, například intravenózně testovanému živočichovi, sloučeniny která se testuje a následně zkoumáním tělesné tekutiny testovaného živočicha. Vhodné in vivo hydrolyzovatelné estery pro karboxylovou skupinu zahrnují methoxymethylovou skupinu a pro hydroxyskupinu zahrnují formyl a acetyl, zejména acetyl.

Obvykle je sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo in vivo hydrolyzovatelný ester pro použití k terapeutickému ošetření (včetně profylaktického ošetření) savců, včetně lidí, formulována podle standardní farmaceutické praxe jako farmaceutický prostředek.

Další aspekt předkládaného vynálezu poskytuje farmaceutický prostředek, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo in vivo hydrolyzovatelný ester a farmaceuticky přijatelný nosič.

Farmaceutický prostředek podle předkládaného vynálezu může být podáván standardním způsobem pro nemocný stav který je žádoucí léčit, například orálně, místně, parenterálně, bukálně, nazálně, vaginálně nebo rektálně nebo inhalací. Pro tyto účely mohou být sloučeniny podle předkládaného vynálezu formulovány způsoby známými ve stavu techniky do formy například tablet, kapslí, vodných nebo olejových roztoků, suspenzí, emulzí, krémů, mastí, gelů, nazálních sprejů, čípků, jemně rozmělněných prášků nebo aerosolů pro inhalaci a pro parenterální podání (včetně intravenózního, intramuskulárního podání nebo infuzí) sterilních vodných nebo olejových roztoků nebo suspenzí nebo sterilních emulzí.

Dále, sloučeniny podle předkládaného vynálezu a farmaceutický prostředek podle předkládaného vynálezu mohou také obsahovat nebo mohou být podávány spolu (současně nebo následně) s jedním nebo více farmaceutickými činidly, které jsou hodnotné pro léčbu jednoho nebo více chorobných stavů uvedených shora.



Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu budou normálně podávány lidem tak, že například denní dávka bude činit 0,5 až 75 mg/kg tělesné hmotnosti, výhodně 0,5 až 30 mg/kg tělesné hmotnosti. Tato denní dávka může být rozdělena do několika dávek, pokud to je nezbytné, přičemž přesné množství podané sloučeniny a cesta podání budou závislé na hmotnosti, věku a pohlaví pacienta který má být léčen a na konkrétní povaze a vážnosti onemocnění které má být léčeno, podle principů známých ve stavu techniky.

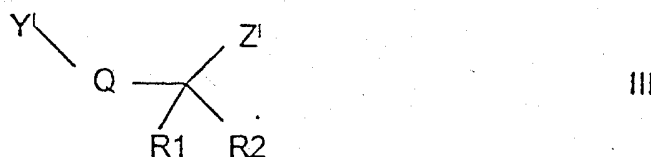
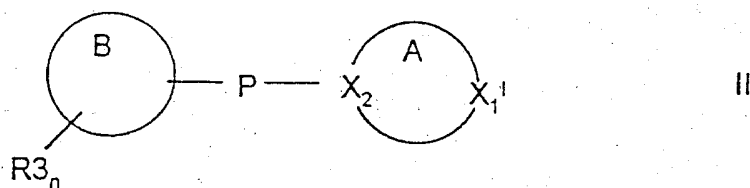
Typické jednotkové dávkové formy budou obsahovat okolo 1 mg až 500 mg sloučeniny podle předkládaného vynálezu.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je poskytnutí sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího in vivo hydrolyzovatelného esteru pro použití ve způsobu terapeutického ošetření lidského nebo zvířecího těla.

Ještě v dalším aspektu předkládaný vynález poskytuje způsob ošetření nemocného stavu zprostředkovaného metaloproteinázou, který zahrnuje podání teplokrevnému živočichovi terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího in vivo hydrolyzovatelného esteru.

Ještě v dalším aspektu předkládaný vynález poskytuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího in vivo hydrolyzovatelného esteru, kde způsob zahrnuje

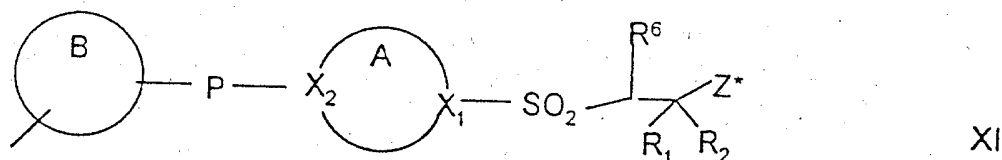
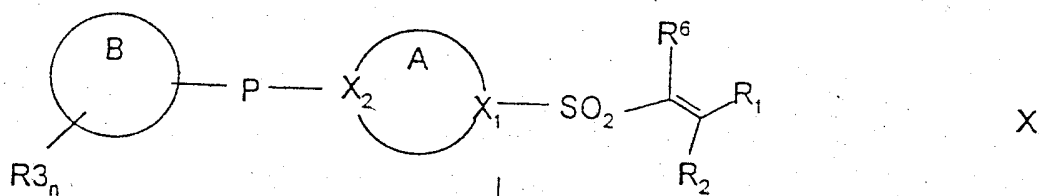
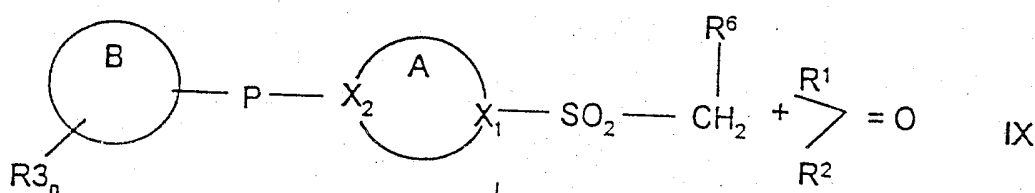
a) reakci sloučeniny obecného vzorce II nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo in vivo hydrolyzovatelného esteru se sloučeninou obecného vzorce III



kde X_1^1 znamená X nebo prekursor odvozený od X (ať modifikací nebo vytěsněním) nebo aktivovanou formu X vhodnou pro reakci s Y_1 ;

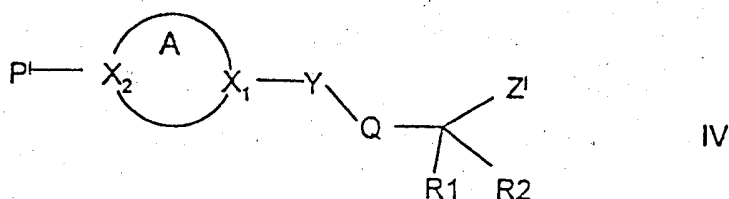
Y_1 znamená Y, prekursor odvozený od Y nebo aktivovanou formu Y vhodnou pro reakci s X_1^1 ; jako neomezující příklad, když X je C, potom může být X_1^1 derivatizován aby zahrnoval prekursor odvozený od Y pro reakci se sloučeninou obecného vzorce III, kde Y^1 je prekursor odvozený od Y; Z^1 znamená chráněnou formu Z, prekursor odvozený od Z (ať modifikací nebo vytěsněním Z^1) nebo aktivovanou formu Z;

a když Q je $-(CH_2)(R^6)-$, potom reakci sloučeniny obecného vzorce IX s vhodnou sloučeninou obecného vzorce R^1-CO-R^2 za získání alkenu obecného vzorce X, který se potom převede na sloučeninu obecného vzorce XI, kde Z^* je hydroxylaminový prekursor skupiny Z a potom konverzi skupiny Z^* jak je uvedeno dále:



nebo

b) reakci sloučeniny obecného vzorce IV nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího in vivo hydrolyzovatelného esteru se sloučeninou obecného vzorce V



kde B¹ znamená vhodnou funkci na kruhu nebo substituent pro reakci s P¹; Z¹ má význam uvedený shora; a

P¹ znamená vhodnou aktivovanou formu linkeru P pro reakci s B¹

nebo když X₂ je N, potom P¹ může být přítomno na kruhu A spíše než kruhu B

nebo jak je požadováno, linker P může vzniknout vhodnou reakcí prekurzorových skupin P'' a P''' nacházejících se na kruzích B¹ nebo A, nebo opačně.

Sloučenina obecného vzorce II se konvenčně připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce VII



kde B¹ znamená vhodnou funkci kruhu nebo substituent, X₂¹ znamená X nebo prekurzor odvozený od X (ať modifikací nebo vytěsněním) nebo aktivovanou formu X vhodnou pro reakci B¹ a kde B¹ a X₂¹ když spolu reagují, společně poskytují linker P

mezi kruhem A a B ve sloučenině obecného vzorce II. Jako neomezující se příklad, když X_2 je N, potom kruh B je vhodně derivatizován k zavedení linkeru P přes B^1 a když X_2 je C, oba kruhy A a B jsou vhodně derivatizovány za poskytnutí linkeru P reakcí B^1 a X_2^1 .

Je třeba vzít v úvahu, že řada z relevantních výchozích materiálů je komerčně dostupná. Dále, následující tabulka ukazuje podrobnosti aldehydových meziproductů a jejich odpovídající registrační čísla Chemical Abstracts.

RCHO	Registrační číslo Chemical Abstracts
2-methyl-2-(4-chlorfenoxy)propionaldehyd	6390-87-0
2-methyl-2-(4-chlorfenylthio)propionaldehyd	56421-90-0
4-fenoxybutyraldehyd	19790-62-6
cyklohexylacetaldehyd	5664-21-1
3-cyklohexylpropionaldehyd	4361-28-8
4-cyklohexylbutyraldehyd	1860-41-9
3-(3-pyridyl)butyraldehyd	79240-21-4
3-(2-pyridyl)propionaldehyd	2057-32-1
5-fenylvaleraldehyd	36884-28-3
6-fenylhexanal	16387-61-4
3-fenylvaleraldehyd	34097-95-5
3-(2-thienyl)butyraldehyd	63362-02-7
3-(2-methylfenyl)propionaldehyd	19564-40-0
3-fenyl-4-methylvaleraldehyd	54784-84-8
3-(2-pyrazinyl)butyraldehyd	177615-94-0
furan-2-karboxaldehyd	221525-60-6
3-(4-chlorfenyl)propionaldehyd	75677-02-0
3-(4-fluorfenyl)propionaldehyd	63416-70-6
3-(4-pyridyl)propionaldehyd	120690-80-4
4-fenylbutyraldehyd	170650-98-3
2-pyridylkarboxaldehyd	1121-60-40
3-(3-pyridyl)propionaldehyd	1802-16-0
3-(2-furyl)propionaldehyd	4543-51-5

4-(2-pyridyl)butyraldehyd	90943-32-1
4-bromthiofen-2-karboxaldehyd	18971-75-8
cyklopentankarboxaldehyd	872-53-7
Benzoxazol, 2-(1-piperaziny)-(9Cl)	111628-39-8
Benzothiazol, 2-(1-piperaziny)-(9Cl)	55745-83-0
Benzoxazol, 5-chlor-2-(1-piperaziny)-(9Cl)	140233-44-9
Benzothiazol, 6-chlor-2-(1-piperaziny)-(9Cl)	153025-29-7
3-pyridyl-5-bromkarboxaldehyd	113118-81-3

Aldehydy bez registračních čísel Chemical Abstracts

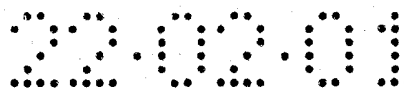
3-(2-pyrimidyl)propionaldehyd. K roztoku 2-brompyrimidinu (7,95 g, 0,05 M) v acetonitrilu (150 ml) se přidá propargylalkohol (4,2 g, 0,075 M), bis(trifenylfosfin)palladium(II)chlorid (750 mg, 1 mM), jodid měďný (100 mg, 0,5 mM) a triethylamin (25 ml, 0,25 M) a směs se míchá a zahřívá na 70 °C po dobu 2 hodin. Potom se přidá další množství propargylalkoholu (2,1 g, 0,038 M), bis(trifenylfosfin)palladium(II)chloridu (375 mg, 0,5 mM), a jodidu měďného (50 mg, 0,25 mM) a reakční směs se míchá a zahřívá při 70 °C další 1 hodinu.

Reakční směs se odpaří do sucha a zbytek, který se předadsorbuje na silikagelu a chromatografuje. Eluováním s ethylacetátem se získá 3-(2-pyrimidyl)prop-2-in-3-ol jako žlutá pevná látka ve výtěžku 4,45 g (66 %). NMR (CDCl₃) 2,9 (1H, t), 4,5 (2H, d), 7,3 (1H, d), 8,8 (2H, t), MS nalezeno MH⁺ 135

3-(2-pyrimidyl)prop-2-in-1-ol (4,45 g, 0,033 M) se rozpustí v ethylacetátu (140 ml), přidá se 10% Pd/C (890 mg) a směs se míchá pod atmosférou vodíku 6 hodin. Reakční směs se filtruje přes celit a filtrát se odpaří a získá se 3-(2-pyrimidyl)propan-1-ol jako žlutý olej, ve výtěžku 4,15 g (91 %). NMR (CDCl₃) 2,1 (2H, m), 3,2 (2H, t), 3,8 (2H, t), 7,2 (1H, t), 8,7 (2H, d) MS nalezeno MH⁺ 139.

3-(2-pyrimidyl)propan-1-ol se oxiduje za získání 3-(2-pyrimidyl)propionaldehydu ve formě žlutého oleje NMR (CDCl₃) 3,0 (2H, t), 3,4 (2H, t), 7,1 (1H, t), 8,7 (2H, d), 9,9 (1H, s), za použití Sewernovy oxidace popsané v tomto patentu.

Za použití postupu popsaném shora se připraví následující aldehydy: 4-(2-pyrimidyl)butyraldehyd za použití 3-butin-1-olu místo propargylalkoholu. NMR CDCl₃ 9,8 (1H, s), 8,6 (2H, m), 7,15 (1H, m), 3,0 (2H, m), 2,5 (2H, m), 2,2 (2H, m).



4-(5-pyrimidyl)butyraldehyd za použití 3-butin-1-olu místo propargylalkoholu a 5-brompyridinu místo 2-brompyrimidinu NMR CDCl_3 9,8 (1H, s), 9,1 (1H, s), 8,6 (2H, s), 2,7 (2H, t), 2,55 (2H, t), 2,0 (2H, m).

4-(2-pyridyl)butyraldehyd za použití 3-butin-1-olu místo propargylalkoholu a 2-brompyridinu místo 2-brompyrimidinu NMR CDCl_3 9,8 (1H, s), 8,6 (1H, s), 7,6 (1H, m), 7,1 (2H, m), 2,8 (2H, t), 2,55 (2H, t), 2,0 (2H, m).

Sloučeniny podle vynálezu se mohou hodnotit například v následujících zkouškách:

Zkoušky izolovaného enzymu

Rodina matricové metaloproteinázy zahrnující například MMP13

Rekombinantní lidská proMMP13 může být exprimována a čištěna jak popsal Knauper a kol. [V. Knauper a kol., (1996) *The Biochemical Journal* 271: 1544-1550 (1996)]. Ke sledování aktivity inhibitorů se může použít čištěný enzym následujícím způsobem: čištěná proMMP 13 se aktivuje za použití 1mM aminofenylrtuťnaté kyseliny (APMA), 20 hodin při 21 °C; aktivovaná MMP13 (11,25 ng na zkoušku) se inkubuje 4 až 5 hodin při 35 °C ve zkušebním pufru (0,1M Tris-HCl, pH 7,5 obsahující 0,1M NaCl, 20 mM CaCl_2 , 0,02 mM ZnCl_2 a 0,05 % (hmotn./objem) Brij 35) za použití syntetického substrátu 7-methoxykumarin-4-yl)acetyl.Pro.Leu.Gly.Leu.N-3-(2,4-dinitrofenyl)-L-2,3-diaminopropionyl.Ala.Arg.NH₂ v přítomnosti nebo nepřítomnosti inhibitorů. Aktivita se určí měřením fluorescence při λ_{exc} 328 nm a λ_{em} 393 nm. Procenta inhibice se počítají následovně: % inhibice = $[\text{fluorescence}_{\text{plus inhibitor}} - \text{fluorescence}_{\text{pozadí}}] / [\text{fluorescence}_{\text{minus inhibitor}} - \text{fluorescence}_{\text{pozadí}}]$.

Podobný postup se může použít pro jiné exprimované a čištěné pro MMP za použití substrátů a pufrů optimálních pro konkrétní MMP, například jak popsal v C. Graham Knight a kol., (1992) *FEBS Lett.* 296(3):263-266.

Adamalysinová rodina, zahrnující například konvertázu TNF

Schopnost sloučenin inhibovat pro TNF α konvertázový enzym může být zkoumána za použití zkoušky částečně čištěného, izolovaného enzymu, kde enzym se získá z membrán THP-1 jak popsal K. M. Mohler a kol., (1994) *Nature* 370: 218 až 220. Aktivita a inhibice čištěného enzymu se stanoví inkubací částečně čištěného

enzymu v přítomnosti nebo nepřítomnosti testovaných sloučenin za použití substrátu 4',5'-dimethoxyfluoresceinyl Ser.Pro.Leu.Ala.Gln.Ala.Val.Arg.Ser.Ser.Ser.Arg.Cys(4-(3-sukcinimid-1-yl)fluorescein)-NH₂ ve zkušebním pufru (50 mM Tris HCl, pH 7,4 obsahující 0,1% (hmotn./objem) Triton X-100m a 2mM CaCl₂) při 26 °C po dobu 18 hodin. Množství inhibice se určí jako pro MMP13, s tím, že se použije λ_{ex} 490 nm a λ_{em} 530 nm. Substrát se připraví následovně. Peptidická část substrátu se shromáždí na Fmoc-NH-Rink-MBHA-polystyrenové pryskyřici buď manuálně nebo na automatickém peptidovém syntetizátoru standardními metodami zahrnujícími použití Fmoc-aminokyseliny a O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorofosfátu (HBTU) jako kopulačního činidla s alespoň 4- nebo 5-násobným přebytkem Fmoc-aminokyseliny a HBTU. Ser¹ a Pro² byly kopulovány podvojně. Byly použity následující strategie pro chránění pobočného řetězce; Ser¹ (Bu^t), Gln⁵ (Trityl), Arg^{8,12} (Pmc nebo Pbf), Ser^{9,10,11} (Trityl), Cys¹³ (Trytyl). Po sestavení se N-terminálová Fmoc-chránící skupina odstraní působením Fmoc-peptidyl-pryskyřice v DMF. Takto získaná aminopeptidylová pryskyřice se acyluje tak, že se na ni působí po dobu 1,5 až 2 hodiny při 70 °C 1,5 až 2 ekvivalenty 4',5'-dimethoxyfluorescein-4(5)karboxylové kyseliny [Khanna & Ullmann, (1980) Anal Biochem. 108: 156-161) která byla předem aktivována diisopropylkarbodiimidem a 1-hydroxybenzotriazolem v DMF]. Z dimethoxyfluoresceinylpeptidu se potom současně odstraní chránící skupina a odštěpí se z pryskyřice zpracováním s kyselinou trifluoroctovou obsahující 5% vody a 5 % triethylsilanu. Dimethoxyfluoresceinylpeptid se izoluje odpařením, trituruje se s diethyletherem a filtruje se. Izolovaný peptid reaguje s 4-(N-maleinimido)fluoresceinem v DMF obsahujícím diisopropylethylamin, produkt se čistí RP-HPLC a nakonec se izoluje vymrazením z vodné kyseliny octové. Produkt se charakterizuje MALDI-TOF MS a aminokyselinovou analýzou.

Přírodní substráty

Aktivita sloučenin podle vynálezu jako inhibitorů agrekanové degradace se může zkoumat za použití metody založené například na objevech E. C. Arner-a a kol., (1998) Osteoarthritis and Cartilage 6: 214-228; (1999) Journal of Biological Chemistry, 274 (10), 6594-6601 a protilátkách zde popsaných. Síla sloučenin působit jako inhibitory proti kolagenéze může být stanovena jak je popsáno T. Cawston-em a A. Barrett-em (1979) Anal. Biochem. 99: 340-345.

Inhibice metaloproteinázové aktivity v aktivitě buňka/tkáň

Test schopnosti činidla inhibovat membránové sheddázy, jako je TNF konvertáza

Schopnost sloučenin podle vynálezu inhibovat buněčné postupy produkce $\text{TNF}\alpha$ se může zkoumat v buňkách THP-1 za použití ELISA ke stanovení uvolněného TNF, v podstatě jak popsal K. M. Mohler a kol., (1994) Nature 370: 218-220. Podobným způsobem může být testováno zpracování nebo ubývání jiných membránových molekul, jako jsou ty, které popsal N. M. Hooper a kol., (1997) Biochem. J. 321: 265-279 za použití vhodných buněčných linií a vhodných protilátek k detekci uvolněného proteinu.

Test schopnosti činidla inhibovat buněčné invaze

Schopnost sloučenin podle vynálezu inhibovat migraci buněk v invazní zkoušce se může určit jak popsal A. Albini a kol., (1987) Cancer Research 47: 3239-3245.

Test schopnosti činidla inhibovat aktivitu sheddázy TNF v úplné krvi

Schopnost sloučenin podle vynálezu inhibovat produkci $\text{TNF}\alpha$ se vyhodnocuje ve zkoušce celé lidské krve, kde se ke stimulaci uvolnění $\text{TNF}\alpha$ použije LPS. Heparinizovaná (10 U jednotek/ml) lidská krev získaná od dobrovolníků se zředí 1:5 s prostředím (RPMI1640 + hydrogenuhličitan, penicilin, streptomycin a glutamin) a inkubuje se (160 μl) s 20 μl testované sloučeniny (trojitě), v DMSO nebo vhodném vehikulu po dobu 30 minut při teplotě 37 °C ve zvlhčeném (5% CO_2 /95% vzduch) inkubátoru před přidáním 20 μl LPS (E. coli. 0111:B4; finální koncentrace 10 $\mu\text{g/ml}$). Každá zkouška zahrnuje kontroly zředěné krve inkubované samotným médiem (6 jamek/plotnu) nebo známým inhibítorem $\text{TNF}\alpha$ jako standardem. Plotny se potom inkubují po dobu 6 hodin při teplotě 37 °C (zvlhčený inkubátor), centrifugují (2000 ot./minutu po dobu 10 min.; 4 °C), plazma se sebere (50-100 μl) a uchová se v 96 jamkových plotnách při teplotě -70 °C před následnou analýzou na koncentraci $\text{TNF}\alpha$ pomocí ELISA.

Test schopnosti činidla inhibovat in vitro degradaci chrupavky

Schopnost sloučenin podle vynálezu inhibovat degradaci agrekanových nebo kolagenových složek chrupavky se zkoumá v podstatě jak popsal K. M. Bottomley a kol., (1987) *Biochem J* 323: 483-488.

Farmakodynamický test

K hodnocení clearance a biologické dostupnosti sloučenin podle vynálezu se používá *ex vivo* farmakodynamický test, který využívá syntetické substrátové zkoušky jak uvedeno shora nebo alternativně analýzu HPLC nebo hmotnostní spektroskopii. Toto je generická zkouška, která se může použít ke stanovení rychlosti clearance sloučenin u různých druhů. Zvířatům (například krysám, kosmanům) se dává i.v. nebo p.o. rozpustná formulace sloučeniny (jako je 20% hmotn./objem DMSO, 60% hmotn./objem PEG400) a následně v časových bodech (například 5, 15, 30, 60, 120, 240, 480, 720, 1220 min.) jsou odebrány krevní vzorky z vhodné žíly do 10 U heparinu. Plazmové frakce jsou získány následujícím odstředěním a plazmové proteiny se vysráží acetonitrilem (80% hmotn./objem finální koncentrace). Po 30 minutách při -20°C se plazmové proteiny sedimentují odstředěním a kapalina nad sedimentem se odpaří do sucha za použití vakua („Svant speed vac“). Sraženina se rozředí ve zkušebním pufru a následně se analyzuje na obsah sloučeniny za použití syntetické substrátové zkoušky. Krátce, křivka koncentrace sloučeniny – odezva se sestaví pro sloučeninu, která se hodnotí. Postupné zředování plazmových extraktů se zkoumá na aktivitu a vypočítá se množství sloučeniny přítomné v originálním vzorku plazmy za použití křivky koncentrace-odezva, přičemž se vezme v úvahu faktor ředění celkové plazmy.

In vivo zkouška

Test schopnosti činidla proti TNF

Schopnost sloučenin podle vynálezu jako *ex vivo* inhibitory $\text{TNF}\alpha$ se zkoumá u krys. Stručně, skupině samců Wistar Alderley Park (AP) krys (180-210 g) se dává sloučenina (6 krys) nebo lékové vehikulum (10 krys) vhodnou cestou, například perorálně (p.o.), intraperitoneálně (i.p.), subkutánně (s.c.). Po devadesáti minutách se krysy usmrtí za použití zvyšující se koncentrace CO_2 a nechají se vykrváct přes zadní dutou žílu do 5 jednotek heparinu sodného na ml krve. Vzorky krve se ihned umístí do ledu a odstředí se při 2000 ot./minutu po dobu 10 minut a při 4°C a

získané plazmy se zmrazí na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ pro následnou zkoušku na jejich účinek na produkci $\text{TNF}\alpha$ pomocí LPS-stimulované lidské krve. Vzorky krysí plazmy a $175\text{ }\mu\text{l}$ každého vzorku se přidá do sady formátovaných vzorků v 96U jamkové plotně. Potom se přidá do každé jamky $50\text{ }\mu\text{l}$ heparizované lidské krve, směs se promísí a plotna se inkubuje po dobu 30 minut při $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ (zvlhčený inkubátor). Do každé jamky se přidá LPS ($25\text{ }\mu\text{l}$; finální koncentrace $10\text{ }\mu\text{g/ml}$) a inkubace pokračuje dalších 5,5 hodiny. Kontrolní jamky se inkubují s $25\text{ }\mu\text{l}$ samotného média. Plotny se potom centrifugují po dobu 10 minut při 2000 otáčkách za minutu a $200\text{ }\mu\text{l}$ supernatantu se převede do 96 jamkové plotny a zmrazí se na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ pro následnou analýzu na koncentraci TNF pomocí ELISA.

Z dat získaných při analýze se pomocí jednoúčelového software vypočítá pro každou sloučeninu a dávku:

$$\text{Procenta inhibice TNF}\alpha = \frac{\text{Střední TNF}\alpha \text{ (kontroly)} - \text{střední TNF}\alpha \text{ (ošetřené)}}{\text{Střední TNF}\alpha \text{ (kontroly)}} \times 100$$

Test schopnosti činidla proti artritidě

Aktivita sloučeniny jako antiartritické činidlo se testuje v kolagenem indukované artritidě (CIA) jak definoval D. E. Trentham a kol., (1977) J. Exp. Med. 146: 857. V tomto modelu v kyselině rozpustný přírodní kolagen typu II způsobuje polyartritidu u krys, pokud se podá ve Freundsově neúplném adjuvantu. Podobné podmínky se mohou použít k indukování artritidy u myší a primátů.

Test schopnosti činidla proti rakovině

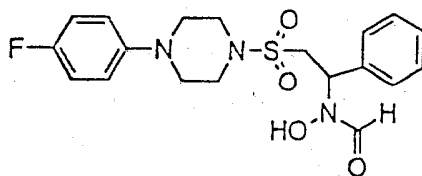
Aktivita sloučeniny jako činidla proti rakovině se může provést v podstatě jak je popsáno v I. J. Fidler (1978) Methods in Cancer Research 15: 399-439, za použití například buněčné linie B16 (popsal B. Hibner a kol., Abstract 283, str. 75 10. NCI-EORTC Symposium, Amsterodam, 16-19. června 1998).

Vynález bude dále ilustrován následujícími příklady, které v žádném případě neomezují rozsah vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

1-[2-(N-Formyl-N-hydroxyamino)-2-fenylethansulfonyl]-4-(4-fluorfenyl)piperazin



K roztoku 1-[2-(hydroxyamino)-2-fenylethansulfonyl]-4-(4-fluorfenyl)piperazinu (338 mg, 0,89 mmol) v THF (5 ml) a kyseliny mravenčí (2 ml) se přidá předem zpracovaná směs kyseliny mravenčí (2 ml) a acetanhydridu (0,5 ml). Směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Směs se odpaří ve vakuu, přidá se toluen (2 x 5 ml) a směs se odpaří ve vakuu. Zbytek se přenesse do směsi CH₂Cl₂-methanol (6 ml, 9 : 1) a přidá se silikagel (1 g). Směs se míchá 18 hodin. Silikagel se odfiltruje a promyje směsí CH₂Cl₂-methanol (9 : 1). Zbytek se čistí na silikagelu (eluent: CH₂Cl₂ – MeOH 4%) a získá se sloučenina uvedená v názvu jako světle oranžová pevná látka (220 mg, 61%).

¹H NMR (CDCl₃): 8,45 a 8,15 (s, 1H), 7,39 (m, 5H), 6,97 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 5,89 a 5,35 (m, 1H), 4,05 a 3,85 (m, 1H), 3,30 – 3,53 (m, 5H), 3,20 – 3,10 (m, 4H);

MS (ESI): 408 (MH⁺), 430 (MNa⁺); EA: vypočteno pro C₁₉H₂₂FN₃O₄S: C, 56,01, H, 5,44, N, 10,31, S, 7,87, nalezeno: C 56,01, H, 5,52, N 10,04, S, 7,39.

Výchozí materiál se připraví následovně:

i) K roztoku 1-(4-fluorfenyl)piperazinu (35 g, 194 mmol) a pyridinu (17,5 ml) v suchém dichlormethanu (200 ml) se při teplotě 0 °C po kapkách přidá methansulfonylchlorid (20 ml, 258 mmol). Směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Směs se promyje vodou a extrahuje dichlormethanem (2 x 100 ml). Organické vrstvy se suší nad MgSO₄ a odpaří ve vakuu. Zbytek se trituruje a promyje methanolem a získá se 1-(4-fluorfenyl)-4-(methansulfonyl)piperazin (39,35 g) jako bílé krystalky.

^1H NMR (CDCl_3): 7,00 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 2,83 (s, 3H).

ii) K roztoku LDA [8,5 mmol; připraven pomalým přidáváním n-butyl lithia (3,5 ml, 8,5 mmol., 2,5 M v hexanu) k roztoku diisopropylaminu (860 mg, 8,5 mmol) v suchém THF (5 ml) při teplotě -78°C] se při teplotě -78°C po kapkách přidá roztok 1-(4-fluorfenyl)-4-(methansulfonyl)piperazinu (1 g, 3,87 mmol) v THF (25 ml). Směs se míchá při teplotě -78°C 1 hodinu a přidá se roztok diethylchlorfosfátu (670 mg, 3,87 mmol) v THF (3 ml). Směs se míchá při teplotě -78°C 1 hodinu a přidá se benzaldehyd (450 mg, 4,24 mmol) v THF (3 ml). Směs se opatrně zahřívá při teplotě místnosti 18 hodin. Směs se promyje vodným chloridem amonným a extrahuje ethylacetátem. Organické vrstvy se promyjí vodou, solankou a suší nad MgSO_4 . Čištěním zbytku na silikagelu (eluent: dichlormethan) se získá 1-(4-fluorfenyl)-4-(trans- β -styrensulfonyl)piperazin jako bílý prášek (621 mg, 46 %).

^1H NMR (CDCl_3): 7,50 (m, 3H), 7,43 (m, 3H), 6,97 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,71 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz), 3,37 (m, 4H), 3,19 (m, 4H).

iii) K roztoku 1-(4-fluorfenyl)-4-(trans- β -styrensulfonyl)piperazinu (620 mg, 1,79 mmol) v THF (20 ml) se přidá hydroxylamin (3 ml, 50% vodný roztok). Směs se míchá 18 hodin. Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu a promyje vodou. Organická vrstva se suší nad MgSO_4 a získá se 1-[2-(hydroxyamino)2-fenylethansulfonyl]-4-(4-fluorfenyl)piperazin (730 mg).

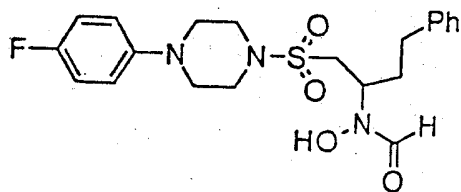
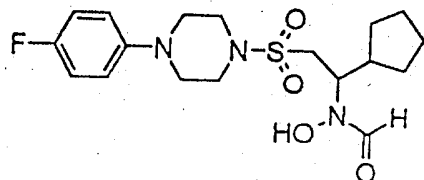
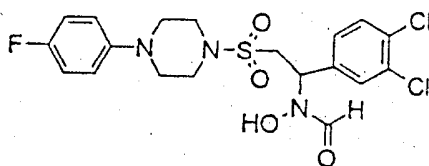
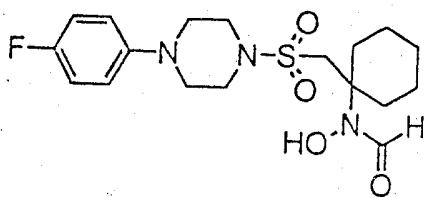
^1H NMR (CDCl_3): 7,4 – 7,1 (m, 5H), 6,97 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 5,95 (široký s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,60 (dd, 1H, $J = 4$ Hz, $J' = 8,8$ Hz), 3,56 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz, $J' = 14,3$ Hz), 3,40 (m, 4H), 3,19 (dd, 1H, $J = 4$ Hz, $J' = 14,3$ Hz), 3,12 (m, 4H).

Příklad 2

Podobně se získají následující sloučeniny:

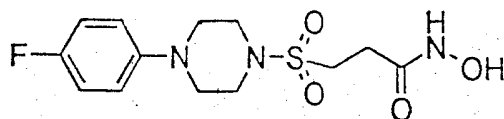
Sloučenina

Data

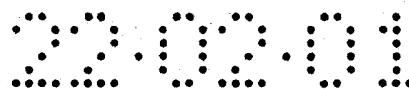
MS (ESI): 436 (MH⁺), 458 (MNa⁺)MS (ESI): 400 (MH⁺), 422 (MNa⁺)MS (ESI): 476 (MH⁺, ³⁵Cl); 498 (MNa⁺, ³⁵Cl)MS (ESI): 422 (MNa⁺)

Příklad 3

N-Hydroxy-3-[4-(4-fluorofenyl)piperazin-1-sulfonyl]propionamid



K roztoku N-(2,4-dimethoxybenzyloxy)-N-(2,4,6-trimethoxybenzyl)-3-[4-(4-fluorofenyl)piperazin-1-sulfonyl]propionamidu (125 mg, 0,19 mmol) v dichlormethanu (2 ml) se přidá triethylsilan (66 μ l, 0,42 mmol) a trifluoroctová kyselina (150 μ l). Směs se míchá při teplotě místnosti 4 hodiny. Rozpouštědla se odpaří ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu (eluent: dichlormethan, poté ethylacetát, poté dichlormethan – 10% MeOH) a získá se 35 mg sloučeniny uvedené v názvu.



^1H NMR (DMSO- d_6 + CF_3COOD): 7,16 (m, 4H), 3,36 (m, 6H), 3,25 (m, 4H), 2,45 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz); MS (ESI): 332 (MN^+), 354 (MNa^+).

Výchozí materiál se připraví následovně:

i) Roztok 3-merkaptopropionové kyseliny (20 g, 185 mmol) v kyselině octové (150 ml) a vodě (30 ml) reaguje při teplotě 0°C s plynným chlorem (výhodně kondensovaný při teplotě -78°C , 20 ml). Poté se chlor oddestiluje a rozpouštědla se odpaří ve vakuu; přidá se toluen a odpařením se získá 1,2-oxathiolan-5-on-2-dioxid (36,12 g). ^1H NMR (DMSO d_6): 2,70 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,50 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz).

ii) Roztok 1,2-oxathiolan-5-on-2-dioxidu (3,8 g, 28 mmol) v thionylchloridu (20 ml) a DMF (5 kapek) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Směs se zahřívá při teplotě 40°C 1 hodinu. Rozpouštědla se odpaří; přidá se toluen a odpařením se získá surový 3-chlorsulfonylpropionylchlorid (NMR čistota: 70%, 3,58 g).

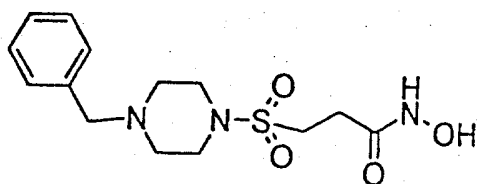
^1H NMR (CDCl_3): 4,02 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,63 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz).

iii) K roztoku 3-chlorsulfonylpropionylchloridu (500 mg, 1,83 mmol, 70% čistota) a diisopropylethylaminu (75 μl) v dichlormethanu (5 ml) se při teplotě -78°C přidá po kapkách během 2 hodin roztok O-dimethoxybenzyl-N-trimethoxybenzylhydroxylaminu^[Ref1] (664 mg, 1,83 mmol) a diisopropylethylaminu (320 μl , 1,83 ml) v dichlormethanu (5 ml). Po 30 minutách se k reakční směsi přidá roztok 1-(4-fluorfenyl)piperazinu (330 mg, 1,83 mmol) a diisopropylethylaminu (320 μl , 1,83 mmol) v dichlormethanu (5 ml). Roztok se ohřeje na teplotu místnosti a míchá 2 hodiny. Roztok se rozdělí mezi dichlormethan a 1N kyselinu chlorovodíkovou. Organické vrstvy se promyjí solankou a suší nad MgSO_4 . Chromatografií zbytku na silikagelu (eluent: ethylacetát – petrolether: gradient z 50/50 na 80/20) se získá N-(2,4-dimethoxybenzyloxy)-N-(2,4,6-trimethoxybenzyl)-3-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-sulfonyl]propionamid (260 mg).

MS (EI): 661 (M^+).

Příklad 4

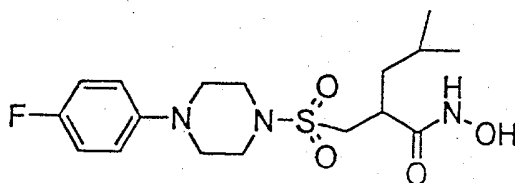
N-Hydroxy-3-[4-benzylpiperazin-1-sulfonyl]propionamid



Podle postupu analogického tomu, který je popsán v příkladě 3, se získá z 4-benzylpiperazinu a 3-chlorsulfonylpropionylchloridu sloučenina uvedená v názvu. ^1H NMR (DMSO d_6 + CF_3COOD): 7,50 (m, 5H), 4,41 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 2,43 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz); MS (ESI): 328 (MH^+).

Příklad 5

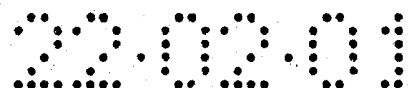
N-Hydroxy-3-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-sulfonyl]-2-isobutylpropionamid



K roztoku N-(2,4-dimethoxybenzyloxy)-3-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-sulfonyl]-2-isobutylpropionamidu (220 mg) v dichlormethanu (4 ml) se přidá trifluoroctová kyselina (200 μl) a triethylsilan (145 μl). Směs se míchá při teplotě místnosti 15 minut, odpaří ve vakuu a zbytek se čistí na silikagelu (eluent: dichlormethan-ether-methanol (80:20:0,5), poté dichlormethan-methanol (80:20)) a získá se sloučenina uvedená v názvu (88 mg, 56 %).

^1H NMR (DMSO d_6): 10,72 (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 3,37 (dd, 1H, $J = 8,4$ Hz, $J' = 14,3$ Hz), 3,27 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 3,00 (dd, 1H, $J = 4$ Hz, $J' = 14,3$ Hz), 2,62 (m, 1H), 1,6 – 1,2 (m, 3H), 0,89 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,85 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz); MS (ESI): 388 (MH^+), 410 (MNa^+).

Výchozí materiál se připraví následovně:



i) Roztok 3-acetylthio-2-isobutylpropiniové kyseliny [získaná Michaelovou adicí thiooctové kyseliny na 2-isobutylakrylovou kyselinu] (7 g, 34,3 mmol), benzylbromidu (4,29 ml, 36 mmol) a DBU (5,2 ml, 35 mmol) v toluenu (55 ml) se míchá při teplotě okolí 18 hodin. Rozpouštědla se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a 5% hydrogenuhličitan sodný. Organická vrstva se promyje solankou a suší nad MgSO_4 . Čištěním zbytku chromatografií na silikagelu (eluent: dichlormethan-ether (9:1)) se získá benzyl-3-acetylthio-2-isobutylpropionát (8,4 g). MS (ESI): 317 (MNa^+).

ii) Roztok benzyl-3-acetylthio-2-isobutylpropionátu (588 mg, 2 mmol) v kyselině octové (12 ml) a vodě (1,6 ml) reaguje s plynným chlorem při 0 °C (výhodně kondensovaný při teplotě -78 °C, 1,9 ml). Po oddestilování chloru se rozpouštědla odpaří ve vakuu a získá se surový benzyl-3-chlorsulfonyl-2-isobutylpropionát (630 mg).

MS (EI): 318 (M^+).

iii) Roztok benzyl-3-chlorsulfonyl-2-isobutylpropionátu (630 mg, 2 mmol), 1-(4-fluorbenzyl)piperazinu (378 mg, 2,1 mmol) a triethylaminu (340 μl , 2,4 mmol) v dichlormethanu (15 ml) se míchá při teplotě 0 °C 18 hodin. Po odpaření rozpouštědel se zbytek rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se promyje solankou a suší nad MgSO_4 . Po odpaření rozpouštědla ve vakuu se zbytek čistí chromatografií na silikagelu (eluent: dichlormethan-ether (9:1)) a získá se benzyl 3-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-sulfonyl]-2-isobutylpropionát (640 mg).

MS (EI): 462 (M^+)

iv) Roztok benzyl 3-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-sulfonyl]-2-isobutylpropionátu (630 mg) v methanolu (10 ml) se hydrogenuje pod tlakem 0,28 MPa za přítomnosti palladia na aktivním uhlí (63 mg, 10%) 18 hodin. Katalyzátor se odstraní filtrací a rozpouštědla se odstraní ve vakuu a získá se 3-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-sulfonyl]-2-isobutylpropiniová kyselina (460 mg).

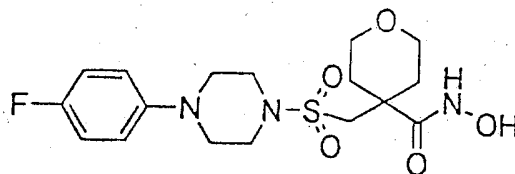
MS (ESI): 373 (MH^+), 395 (MNa^+).

v) K roztoku 3-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-sulfonyl]-2-isobutylpropionové kyseliny (230 mg, 0,62 mmol), 2,4-dimethoxybenzylhydroxylaminu^[Ref1] (124 mg, 0,68 mmol), DMAP (75 mg, 0,62 mmol) v DMF (1 ml) se přidá hydrochlorid N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (152 mg, 0,8 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti 2 dny. Reakční směs se vlije do vody a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje 5% hydrogenuhličitanem sodným, solankou a suší nad MgSO₄. Čištěním zbytku na silikagelu (eluent: dichlormethan-ether: gradient z 9/1 na 8/2) se získá N-(2,4-dimethoxybenzyloxy)-3-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-sulfonyl]-2-isobutylpropionamid (158 mg).

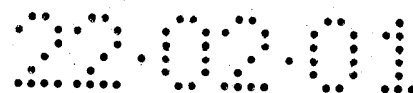
¹H NMR (CDCl₃): 8,21 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,46 (m, 2H), 4,95 (m, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,50 (dd, 1H, J = 9 Hz, J' = 14,2 Hz), 3,37 (m, 4H), 3,14 (m, 4H), 2,84 (dd, 1H, J = 14,2 Hz, J' = 2 Hz), 2,60 (m, 1H), 1,7 – 1,2 (m, 3H), 0,90 (m, 6H).

Příklad 6

4-[4-(4-Fluorfenyl)piperazin-1-sulfonylmethyl]tetrahydropyran-4-(N-hydroxykarboxamid)



K roztoku 4-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-sulfonylmethyl]tetrahydropyran-4-karboxylové kyseliny (470 mg, 1,21 mmol) v dichlormethanu (8 ml) se přidá oxalylchlorid (700 mg, 5,6 mmol) a DMF (18 µl). Směs se zahřívá při teplotě 35 °C 1 hodinu. Po odpaření rozpouštědel se surový chlorid kyseliny rozpustí v dichlormethanu (4 ml) a přidá k ledově ochlazenému roztoku hydroxylaminu (440 µl, 50% vodný roztok) v THF (8 ml). Směs se míchá 90 minut při teplotě místnosti. Po odpaření rozpouštědel se zbytek trituruje ve směsi dichlormethan-ether-methanol (80 : 20 : 5). Výsledná pevná látka se promyje vodou a ethylacetátem a suší a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bílé krystalky (230 mg, 47 %).



^1H NMR (DMSO d_6): 10,56 (široký s, 1H), 8,74 (široký s, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 1,99 (m, 2H), 1,72 (m, 2H);

MS (ESI): 402 (MH^+), 424 (MNa^+).

Výchozí materiál se připraví následovně:

(i) Kyselina thiooctová (760 μl , 10 mmol), a tributylfosfin (2,5, 10 mmol) v DMF (5 ml) se přidá po kapkách k ledově ochlazené suspenzi hydridu sodného (530 mg, 60% v oleji, 13 mmol) v DMF (1,5 ml) pod atmosférou argonu. Směs se míchá při teplotě 0 $^\circ\text{C}$ 30 minut. K roztoku uvedenému shora se přidá 2,7-dioxaspiro[3,5]nonan-1-on^[Ref2] (1,4 g, 10 mmol) v DMF (10 ml). Reakční směs se míchá při teplotě 0 $^\circ\text{C}$ po dobu 30 minut a potom při teplotě místnosti 18 hodin. Směs se zředí s diethyletherem.

Sraženina se odfiltruje a suší a získá se sodná sůl 4-

(acetylthiomethyl)tetrahydropyran-4-karboxylové kyseliny.

^1H NMR (DMSO d_6): 3,65 – 3,40 (m, 4H), 2,99 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,23 (m, 2H).

(ii) Za použití shodného postupu jako v příkladě 5 i), ii), iii), iv), v), s výjimkou, že DBU se v kroku 1 nepoužije, se ze sodné soli 4-(acetylthiomethyl)tetrahydropyran-4-karboxylové kyseliny získá 4-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-sulfonylmethyl]tetrahydropyran-4-karboxylová kyselina (490 mg).

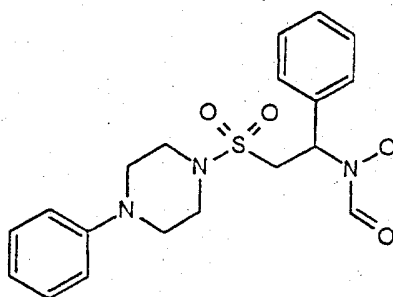
Benzylester 4-(acetylthiomethyl)tetrahydropyran-4-karboxylové kyseliny: MS (ESI): 331 (MNa^+); benzylester 4-(chlorsulfonylmethyl)tetrahydropyran-4-karboxylové kyseliny: MS (ESI): 354 (MNa^+); benzylester 4-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-sulfonylmethyl]tetrahydropyran-4-karboxylové kyseliny: MS (ESI): 477 (MH^+), 499 (MNa^+); 4-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-sulfonylmethyl]tetrahydropyran-4-karboxylová kyselina: MS (ESI): 387 (MH^+), 409 (MNa^+).

Ref 1: B. Barlaam, A. Hamon, M. Maudet; Tetrahedron Lett, 1998, 39, 7865.

Ref 2: F. Hoffmann-La Roche, Agouron Pharm; Eur. Patent Appl. EP 780386.

Příklad 7

1-[2-(N-Formyl-N-hydroxyamino)-2-fenylethansulfonyl]-4-fenylpiperazin



K roztoku 1-[2-(hydroxyamino)-2-fenylethansulfonyl]-fenylpiperazinu (140 mg) v THF (0,75 ml) a kyseliny mravenčí (0,25 ml) se přidá předzpracovaná směs kyseliny mravenčí (0,58 ml) a anhydridu kyseliny octové (0,29 ml). Roztok se míchá při teplotě okolí 18 hodin. Směs se odpaří ve vakuu, zředí dichlormethanem a promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, suší (Na_2SO_4) a odpaří. Zbytek se čistí chromatografií za použití 1% methanolu v dichlormethanu jako eluentu a získá se 1-fenyl-(4-trans-b-styrensulfonyl)piperazin (420 mg) jako pěna (105 mg).

^1H NMR (d_6 -DMSO při 100 °C): 9,60 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,75 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,15 (m, 4H) m/z: 390 (M+1).

Výchozí materiál se připraví následovně:

Roztok fenylpiperazinu (487 mg) v dichlormethanu (6 ml) obsahujícím triethylamin (0,63 ml) se přidá po kapkách během 5 minut k trans-b-styrensulfonylchloridu (638 mg) v dichlormethanu (4 ml). Roztok se míchá při teplotě okolí 18 hodin. Roztok se zředí dichlormethanem a promyje vodou, suší (Na_2SO_4) a odpaří. Zbytek se čistí chromatografií za použití 1% methanolu v dichlormethanu jako eluentu a získá se 1-fenyl-(4-trans-b-styrensulfonyl)piperazin (420 mg) jako pevná látka.

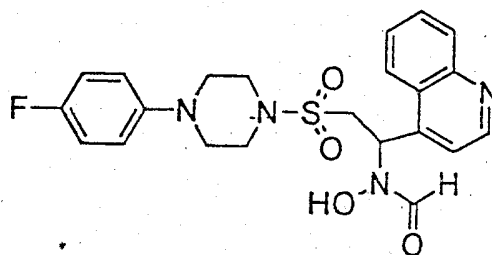
^1H NMR (d_6 -DMSO): 7,75 (m, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (dd, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 3,20 (s, 8H) m/z: 329 (M+1).

K roztoku 1-fenyl-4-(trans-b-styrensulfonyl)piperazinu (108 mg) v THF (3 ml) se přidá hydroxylamin (0,45 ml, 50% vodný roztok). Směs se míchá při teplotě okolí 18 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v dichlormethanu, promyje vodou, suší (Na_2SO_4) a odpaří a získá se produkt 1-[2-(hydroxyamino)-2-fenylethansulfonyl]-4-fenylpiperazin jako pěna (120 mg).

^1H NMR (d_6 -DMSO): 7,50 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 5H), 6,90 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 5,90 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,40 (dd, 1H), 3,20 (m, 4H), 3,10 (m, 4H) m/z: 362 (M+1).

Příklad 8

1-[2-(N-Formyl-N-hydroxyamino)-2-(chinolin-4-yl)ethan-1-sulfonyl]-4-(4-fluorfenyl)piperazin



K suspenzi 1-[2-(N-hydroxyamino)-2-(chinolin-4-yl)ethan-1-sulfonyl]-4-(4-fluorfenyl)piperazinu (148 mg, 0,34 mmol) v THF (2 ml) – CH_2Cl_2 (2 ml) se přidá 5-methyl-3-formyl-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thion⁽¹⁾ (140 mg, 0,87 mmol). Směs se míchá 3 hodiny. Po přidání methanolu (2 ml) a silikagelu (1 g) se reakční směs míchá 18 hodin. Pevné látky se odfiltrují. Filtráty se promyjí nasyceným NaHCO_3 a solankou. Odpařením rozpouštědel a následnou triturací s acetonitrilem – CH_2Cl_2 se získá výchozí materiál (60 ml). Chromatografií matečných louhů s acetonitrilem – CH_2Cl_2 (1:1) se získá sloučenina uvedená v názvu (20 mg, 13 %).

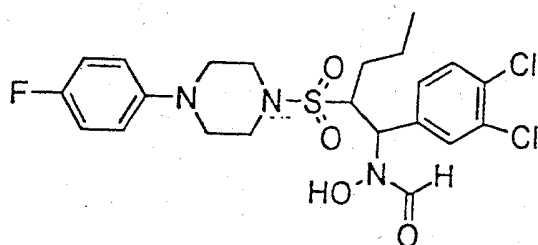
^1H NMR (CDCl_3): 8,97 (m, 1H), 8,21 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,8 – 7,65 (m, 3H), 6,97 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 5,66 (m, 1H), 3,55 – 3,1 (m, 10H);

MS (ESI): 459 (MH^+).

Výchozí materiál se připraví z chinolin-4-karboxaldehydu a 1-(fluorfenyl)-4-(methansulfonyl)piperazinu podobným způsobem jako v příkladě 1 ii-iii): 188 mg; MS (ESI): 431 (MH^+); HPLC t_R (kolona TSKgel super ODS 2 mm 4,6 mm x 5 cm, gradient methanol/voda 20 do 100% v 5 minutách, průtoková rychlost: 1,4 ml/min): 3,43 min (1) Yazawa, H; Goto, S. Tetrahedron Lett., 1985, 26, 3703.

Příklad 9

1-[1-(N-formyl-N-hydroxyamino)-1-(3,4-dichlorfenyl)pentan-2-sulfonyl]-4-(4-fluorfenyl)piperazin



Podobně jako v příkladě 1 se syn a anti diastereoizomery 1-[1-(N-hydroxyamino)-1-(3,4-dichlorfenyl)pentan-2-sulfonyl]-4-(4-fluorfenyl)piperazinu přemění na sloučeninu uvedenou v názvu (jako 2 diastereoizomery):

- diastereoizomer 1 z méně polárního hydroxylaminu: 36 mg, 70 %; 1H NMR ($CDCl_3$): 8,45 a 8,10 (s, 1H), 7,6 – 7,2 (m, 3H), 7,0 – 6,8 (m, 2H), 5,96 a 5,18 (m, 1H), 3,8 – 3,4 (m, 5H), 2,9 – 3,15 (m, 4H), 2,0 – 1,0 (m, 4H), 0,88 a 0,76 (t, 3H, $J = 7$ Hz); MS (ESI): 540 ($M\{^{35}Cl, ^{35}Cl\}Na^+$), 542 ($M\{^{37}Cl, ^{35}Cl\}Na^+$).

- diastereoizomer 2 z více polárního hydroxylaminu: 49 mg, 63 %; 1H NMR ($CDCl_3$): 8,28 a 8,13 (s, 1H), 7,6 – 7,2 (m, 3H), 7,0 – 6,85 (m, 2H), 5,54 a 5,02 (m, 1H), 3,45 – 3,9 (m, 5H), 3,15 (m, 4H), 1,7 – 1,2 (m, 4H), 0,76 (t, 3H, $J = 7$ Hz); MS (ESI): 540 ($M\{^{35}Cl, ^{35}Cl\}Na^+$), 542 ($M\{^{37}Cl, ^{35}Cl\}Na^+$).

Výchozí materiál se připraví následovně:

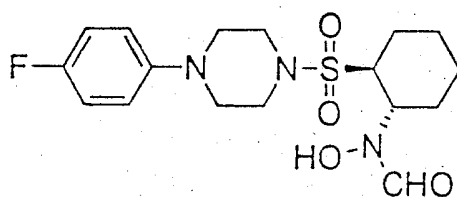
Podobně jako v příkladě 1 i), z 1-(4-fluorfenyl)piperazinu a 1-butansulfonylchloridu se získá 1-(4-fluorfenyl)-4-(butan-1-sulfonyl)piperazin (1,84 g); podobně jako v příkladě ii), reaguje s 3,4-dichlorbenzaldehydem a získá se 4-(4-fluorfenyl)-1-[1-(3,4-dichlorfenyl)pent-1-en-2-sulfonyl]piperazin jako směs Z/E izomerů (330 mg, 22 %): MS (ESI): 457 ($M\{^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}\}H^+$), 459 ($M\{^{37}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}\}H^+$); podobně jako v příkladě 1 iii), s tím, že se směs zahřívá při zpětném toku 3 dny a převede se na 1-[1-(N-hydroxyamino)-1-(3,4-dichlorfenyl)pentan-2-sulfonyl]-4-(4-fluorfenyl)piperazin jako syn a anti diastereoizomery.

Méně polární izomer (50 mg, 15 %) (TLC: eluent EtOAc – CH_2Cl_2 – petrolether (15-45-50)); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7,53 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 7,27 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,16 (m, 5H), 1,75 (m, 2H), 1,4 (m, 1H), 1,2 (m, 1H), 0,77 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

Více polární izomery (76 mg, 23 %); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7,52 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,27 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,41 (m, 1H), 3,14 (m, 4H), 1,6 (m, 2H), 1,25 (m, 4H), 0,76 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

Příklad 10

Trans 1-[2-(N-formyl-N-hydroxyamino)cyclohexan-1-sulfonyl]-4-(4-fluorfenyl)-piperazin



Podobně jako v příkladě 1 se z trans 1-[2-(N-hydroxyamino)cyclohexan-1-sulfonyl]-4-(4-fluorfenyl)piperazinu získá sloučenina uvedená v názvu (68 mg, 23 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8,39 a 8,02 (s, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 4,40 a 3,92 (m, 1H), 3,35 – 3,55 (m, 5H), 3,15 (m, 4H), 2,35 (m, 1H), 2,0 – 1,8 (m, 3H), 1,2 – 1,6 (m, 4H); MS (ESI): 408 (MNa^+).

Výchozí materiál se získá následovně:

i) K roztoku LDA (51 mmol, připravený pomalým přidáním n-butyllithia (20,4 ml, 2,5M v hexanu, 51 mmol) k roztoku diisopropylaminu (5,16 g, 51 mmol) v THF (30 ml) při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) se při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidá roztok 1-(4-fluorfenyl)-4-(methansulfonyl)-piperazinu (6 g, 23,2 mmol) v THF (150 ml). Směs se míchá 1 hodinu při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po kapkách se přidá roztok 5-chlorvalerylchloridu (4 g, 25,8 mmol) v THF (20 ml). Směs se míchá při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 hodinu a při teplotě místnosti 18 hodin. Roztok se zředí EtOAc a promyje nasyceným NH_4Cl a solankou a suší nad MgSO_4 .

Chromatografií zbytku na silikagelu (eluent: EtOAc – CH_2Cl_2 – petrolether (15:35:50)) a získá se 1-(6-chlor-2-hexanon-1-sulfonyl)-4-(4-fluorfenyl)piperazin (5,22 g, 60 %) jako bílé krystalky: MS (ESI): 399 (MNa^+).

ii) Směs této sloučeniny (5,22 g, 13,9 mmol) a NaI (42 g) v acetonu (90 ml) se zahřívá při zpětném toku 5 hodin. Po ochlazení a rozdělení mezi EtOAc a vodu se organická vrstva promyje 10% NaHSO_3 a solankou a suší nad MgSO_4 a získá se 1-(6-jod-2-hexanon-1-sulfonyl)-4-(4-fluorfenyl)piperazin (6,13 g, kvantitativní) jako nažloutlé krystalky:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 6,98 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,46 (t, 4H, $J = 4,8\text{ Hz}$), 3,19 (t, 2H, $J = 6,6\text{ Hz}$), 3,16 (t, 4H, $J = 4,8\text{ Hz}$), 2,79 (t, 2H, $J = 6,6\text{ Hz}$), 1,85 (m, 2H), 1,74 (m, 2H)

iii) Směs této sloučeniny (1,27 g, 4,85 mmol) a uhličitanu cesného (8 g, 24,5 mmol) v CH_2Cl_2 (90 ml) se míchá při teplotě místnosti 4 hodiny. Ke směsi se pomalu přidá voda a 2N HCl do pH cca 7. Směs se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická vrstva se suší nad MgSO_4 . Chromatografií na silikagelu (eluent: EtOAc – petrolether (4:6)) se získá 1-(cyklohexanon-2-sulfonyl)-4-(4-fluorfenyl)piperazin (880 mg, 53 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 6,97 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,48 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,81 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,2 – 2,0 (m, 3H), 1,75 (m, 2H); MS (ESI): 363 (MNa^+); IR: 1716.

Dalším eluováním (EtOAc – petrolether (6:4)) se získá 1-[(tetrahydropyran-2-yl)methylidensulfonyl]-4-(4-fluorfenyl)piperazin (630 mg, 38 %):

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 6,98 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 5,21 (s, 1H), 4,14 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,32 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,35 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 1,82 (m, 4H); MS (ESI): 363 (MNa^+).

iv) K roztoku 1-(cyklohexanon-2-sulfonyl)-4-(4-fluorfenyl)piperazinu (284 mg, 0,83 mmol) ve směsi methanolu a THF (16 ml, 3:1) se při teplotě 0°C přidá borohydrid sodný (3,7 mg, 1 mmol). Směs se míchá při teplotě 0°C 30 minut a při teplotě místnosti 1 hodinu a 30 minut. Rozpouštědla se odpaří. Přidá se nasycený NH_4Cl a voda. Sraženina se filtruje, promyje vodou a suší a získá se 1-(2-cyklohexanol-1-sulfonyl)-4-(4-fluorfenyl)piperazin (250 mg, 88 %): MS (ESI): 343 (MH^+).

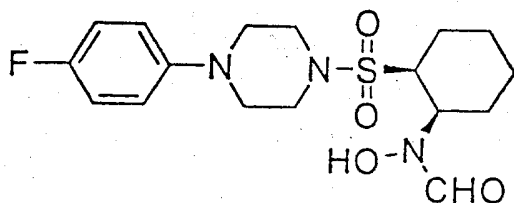
v) K roztoku 1-(2-cyklohexanol-1-sulfonyl)-4-(4-fluorfenyl)piperazinu (310 mg, 0,9 mmol) v THF (15 ml) se přidá po kapkách trifenyfosfin (1,18 g, 4,5 mmol) a DEAD (712 μl , 4,5 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Odpařením rozpouštědel a čištěním na silikagelu (eluent: EtOAc – petrolether, gradient z 2:8 na 3:7) se získá 1-[1-cyklohexen-1-sulfonyl]-4-(4-fluorfenyl)piperazin (285 mg, 98 %): MS (ESI): 325 (MH^+).

vi) Podobně jako v příkladu 1 iii) s výjimkou, že reakční směs se zahřívá při teplotě 65°C 30 hodin, se z 1-(1-cyklohexen-1-sulfonyl)-4-(4-fluorfenyl)piperazinu (280 mg, 0,86 mmol) získá trans 1-[2-(N-hydroxyamino)cyklohexan-1-sulfonyl]-4-(4-fluorfenyl)piperazin (270 mg, 88 %):

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 6,98 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 3,54 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,30 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,9 – 1,2 (m, 5H); MS (ESI): 358 (MH^+).

Příklad 11

Cis 1-[2-(N-formyl-N-hydroxyamino)cyklohexan-1-sulfonyl]-4-(4-fluorfenyl)-piperazin



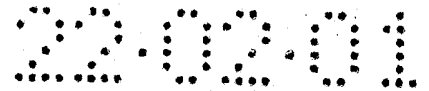
Podobně jako v příkladě 1 se z cis 1-[2-(N-hydroxyamino)cyklohexan-1-sulfonyl]-4-(4-fluorfenyl)piperazinu získá sloučenina uvedená v názvu (18 mg, 18 %):

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8,39 a 8,07 (s, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 4,77 a 4,25 (m, 1H), 3,48 (m, 5H), 3,13 (m, 4H), 2,25 – 1,3 (m, 8H); MS (ESI): 408 (MNa^+).

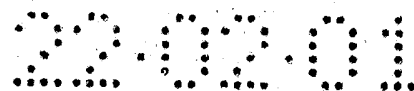
Výchozí materiál se připraví následovně:

i) Směs 1-(cyklohexanon-2-sulfonyl)-4-(4-fluorfenyl)piperazinu (50 mg, 0,14 mmol), hydroxylaminhydrochloridu (51 mg, 0,73 mmol) a octanu draselného (72 mg, 0,73 mmol) v methanolu (5 ml) se zahřívá při teplotě 70 °C 4 hodiny. Rozpouštědla se odpaří. Po rozdělení mezi EtOAc a vodu se organická vrstva promyje solankou a suší nad MgSO_4 a získá se 1-[2-(N-hydroxyimino)cyklohexan-1-sulfonyl]-4-(4-fluorfenyl)piperazin jako bílá pevná látka (48 mg, 94 %): MS (ESI): 356 (MH^+).

ii) K této sloučenině (210 mg, 0,6 mmol) ve směsi THF a kyseliny octové (7 ml, 1:1) se přidá kyanborhydrid sodný (276 mg, 4,4 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Přidá se voda a pH se upraví na 9. Směs se extrahuje EtOAc. Organická vrstva se promyje solankou a suší nad MgSO_4 . Chromatografií na silikagelu (eluent: EtOAc – petrolether, gradient z 1:1 na 8:2) se získá cis 1-[2-(N-hydroxyamino)cyklohexan-1-sulfonyl]-4-(4-fluorfenyl)piperazin (97 mg, 45%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 6,98 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,24 (dt, 1H, $J_d = 10,6$ Hz, $J_t = 3,5$ Hz), 3,15 (m, 4H), 2,2 – 1,2 (m, 8H); MS (ESI): 358 (MH^+).



tt. niz.	tt. vys.	M+H	B	A	Y	Q	R1	Z
69	70	389	Ph	4-Piperidinyl	SO2	CH2	Ph	RH
		456	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	c-HexylCH2CH2CH2	RH
		442	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	CyklohexylCH2CH2	RH
139	140	407	4-F-Ph	Piperidinyl	SO2	CH2	Ph	RH
172	172	516	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-Cl-PhSC(Me)2	RH
		517-519	5-Cl-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	4-Cl-PhOC(Me)2	RH
		516-518	3-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	4-Cl-PhOC(Me)2	RH
		505	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	N-PhCH2-4-Piperidinyl	RH
104	104	548	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-Cl-PhSO2C(Me)2	RH
135	135	451	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	3-PyridylCH(CH3)CH2	RH
100	100	451	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-PyridylCH(CH3)CH2	RH
65	65	451	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-PyridylCH(CH3)CH2	RH
69	70	449	4-F-Ph	Piperidinyl	SO2	CH2	PhCH(CH3)CH2	RH
54	55	436	4-F-Ph	Piperidinyl	SO2	CH2	2-PyridylCH2CH2	RH
66	67	449-501	4-F-Ph	Piperidinyl	SO2	CH2	4-Cl-PhOC(Me)2	RH
		480	3-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2CH2CH2	RH
50	55	480-482	4-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2CH2CH2	RH
		450	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	(S)-2-PhCH(CH3)CH2	RH
		450	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	(R)-2-PhCH(CH3)CH2	RH
		467	3-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	3-PyridylCH(CH3)CH2	RH
		464	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	CH2CH(CH2CH3)Ph	RH
160	163	428	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	CH2c-hexyl	RH
		468	5-Cl-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	3-PyridylCH(CH3)CH2	RH
		456	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-ThiofenylCH(CH3)CH2	RH
45	46	478	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2CH2CH2CH2	RH
67	68	450	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-CH3PhCH2CH2	RH
75	76	450	4-F-Ph	Piperidinyl	SO2	CH2	3-PyridylCH(CH3)CH2	RH
69	70	510-512	4-Br-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH(CH3)CH2	RH
133	135	346	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	CH3	RH
		465	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	CH2CH2CH(CH3)3-Pyr	RH
60	63	450	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	CH(CH3)CH2Ph	RH
		478	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	CH2CH(Pri)Ph	RH
		452	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	CH2CH(CH3)Pyrazinyl	RH

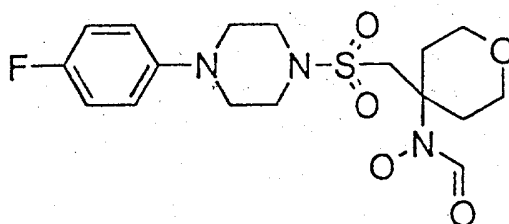


t.t. niz.	t.t. vys.	M+H	B	A	Y	Q	R1	Z
		420	2-Pyrimidinyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
155	157	454	6-Cl-4-Pyrimidinyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		452	4-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		452	3-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		486	3,4-di-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		453	5-Cl-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		453	3-Cl-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		466	4-Cl-Ph	Homopiperazin	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		419	2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		494	6-Cl-4-Pyrimidinyl	PIP	SO2	CH2	3,4-di-Cl-Ph	RH
		450	6-MeO-4-Pyrimidinyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
118	120	470	6-Cl-4-Pyrimidinyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2OCH2	RH
		493	6-Cl-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	3,4-di-Cl-Ph	RH
		527	5-CF3-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	3,4-di-Cl-Ph	RH
		562	3-Cl-5-CF3-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	3,4-di-Cl-Ph	RH
		469	5-Cl-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2OCH2	RH
		493	5-Cl-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	3,4-di-Cl-Ph	RH
		494	6-Cl-4-Pyrimidinyl	PIP	SO2	CH2	4-CF3-Ph	RH
		523	4-Me-2-chinolyl	PIP	SO2	CH2	3,4-di-Cl-Ph	RH
		468	3-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2OCH2	RH
		454	2-Cl-4-Pyrimidinyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		459	2-Benzoxazolyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		475	2-Benzthiazolyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		454	6-Cl-3-Pyridazinyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH

t.t. niz.	t.t. vys.	M+H	B	A	Y	Q	R1	Z
		460	2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	3,4-di-Cl-Ph	RH
		459	2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	4-CF3-Ph	RH
		435	2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2OCH2	RH
		420	2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	2-PyridylCH2CH2	RH
		509	7-Cl-2-Benzthiazolyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		461	2-Pyrazinyl	PIP	SO2	CH2	3,4-di-Cl-Ph	RH
		460	2-Pyrazinyl	PIP	SO2	CH2	4-CF3-Ph	RH
		436	2-Pyrazinyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2OCH2	RH
		421	2-Pyrazinyl	PIP	SO2	CH2	3-PyridylCH2CH2	RH
		420	2-Pyrazinyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		470	6-Cl-3-Pyridazinyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2OCH2	RH
136	138	420	4-Pyrimidinyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		421	2-Pyrazinyl	PIP	SO2	CH2	2-PyridylCH2CH2	RH
		417	5-Cl-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	c-Pentyl	RH
		484	5-CN-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	3,4-di-Cl-Ph	RH
		494	6-Cl-2-Benzoxazolyl	PIP	SO2	CH2	2-PyridylCH2CH2	RH
			4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-Furyl	RH
		437	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	3-PyridylCH2CH2	RH
		437	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-PyridylCH2CH2	RH
		492	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2CH2C (Me)2	RH
		470,472	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-Cl-PhCH2CH2	RH
		450	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2CH2	RH
		426	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-FurylCH2CH2	RH
		456	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-Thiophenyl CH2CH2CH2	RH
		468	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-F- PhCH2CH2CH2	RH
		454	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-F-PhCH2CH2	RH
		437	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-PyridylCH2CH2	RH
		509,511	5-Cl-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	4-Br-2-Thiophenyl	RH
		420	2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	3-PyridylCH2CH2	RH
		453,455	3-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	3-PyridylCH2CH2	RH
		487,489	3,4-di-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	3-PyridylCH2CH2	RH
		464	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2CH2C H2	RH
		454,456	5-Cl-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	3-PyridylCH2CH2	RH

t.t. níz.	t.t. vys.	M+H	B	A	Y	Q	R1	Z
		466,468	3-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2CH2	RH
		467,469	5-Cl-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2CH2	RH
		468,470	6-Cl-4-Pyrimidinyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2CH2	RH
		455,457	2-Cl-4-Pyrimidinyl	PIP	SO2	CH2	3-PyridylCH2CH2	RH
		455,457	6-Cl-4-Pyrimidinyl	PIP	SO2	CH2	3-PyridylCH2CH2	RH
		454,456	3-Cl-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	3-PyridylCH2CH2	RH
		433	2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2CH2	RH
		503	5-CF3-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2OCH2	RH
		468,470	2-Cl-4-Pyrimidinyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2CH2	RH
		453,455	3-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	2-PyridylCH2CH2	RH
		487,489	3,4-di-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	2-PyridylCH2CH2	RH
135	137	455,457	6-Cl-4-Pyrimidinyl	PIP	SO2	CH2	2-PyridylCH2CH2	RH
107	109	488	5-CF3-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	2-PyridylCH2CH2	RH
		451	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-PyridylCH2CH2CH2	RH
120	123	452	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-PyrimidinylCH2CH2CH2	RH
		452	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	5-PyrimidinylCH2CH2CH2	RH
119	121	468	5-Cl-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	2-PyridylCH2CH2CH2	RH
		469,471	5-Cl-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	5-PyrimidinylCH2CH2CH2	RH
131	134	469,471	5-Cl-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	2-PyrimidinylCH2CH2CH2	RH
		426,428	5-Cl-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	2-Pyridyl	RH

MS pro $C_{17}H_{24}FN_3O_5S$ (M + H) vypočteno 402, nalezeno 402.



Aryl/heteroarylpiperaziny a piperidiny použité jako výchozí materiály jsou obchodně dostupné, nebo jsou popsány v literatuře, například

4-(4-fluorfenyl)piperidin, CAS číslo 37656-48-7

1-[1,1'-Bifenyl]-4-yl-piperazin (180698-19-5)

1-[1,1'-Bifenyl]-3-yl-piperazin (115761-61-0)

1-(2-Naftalenyl)piperazin (57536-91-1)

1-Fenylpiperazinon (90917-86-5)

1-(4-Chlorfenyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin (41885-98-7)

4-Methyl-2-(1-piperazinyl)chinolin (50693-78-2)

1-(4-Fenoxyfenyl)piperazin (62755-61-7)

1-(3-Chlorfenyl)piperazin

2-Methyl-4-(4-fluorfenyl)-piperazin použitý jako výchozí materiál se připraví následovně:

terc.Butoxid sodný (4,1 g) se přidá k roztoku tri-tolyfosfinu (0,638 g) a acetátu palladia (0,319 g) v toluenu (250 ml) pod argonem a směs se míchá 20 minut. Přidá se 4-fluorbromobenzen (5 g) a 2-methylpiperazin (2,85 g) a směs se zahřívá při teplotě 110 °C 7 hodin, poté se nechá ochladit na teplotu okolí a udržuje při této teplotě 20 hodin. Reakční směs se filtruje přes Celite®, filtrační koláč se dvakrát promyje dichlormethanem (2 x 25 ml) a filtrát se odpaří do sucha. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití nejprve dichlormethanu a poté směsi dichlormethanu, methanolu a hydroxidu amonného (100:5:1) jako eluentu a získá se 2-methyl-4-(4-fluorfenyl)piperazin, 2,5 g.

Za použití stejného postupu a 2,6-dimethylpiperazinu jako výchozího materiálu se získá 2,6-dimethyl-4-(4-fluorfenyl)-piperazin.

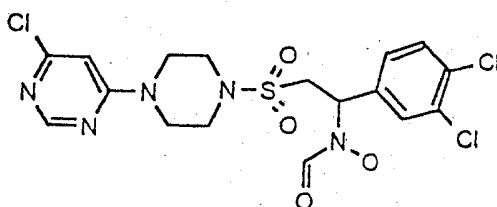
1-[1,1'-Bifenyl-4'-fluor]-4-ylhydrochloridpiperazin

1-[1,1'-Bifenyl-4'-fluor]-4-yl-terc.butoxykarbonylpiperazin (0,712 g) se míchá ve směsi dichlormethanu (10 ml) kyseliny trifluoroctové (1,0 ml) 18 hodin při teplotě okolí, odpaří ve vakuu na šedou pevnou látku a použije bez dalšího čištění. 1-[1,1'-bifenyl-4'-fluor]-4-yl-terc.butoxykarbonylpiperazin, použitý jako výchozí materiál, se připraví následovně:

terc.Butoxid sodný (1,35 g) se přidá k roztoku S-(-)-2,2'-bis(difenylofosfino)-1-1'-binaftylu (0,046 g) a bis(dibenzylidenaceton)palladia (0,023 g) v toluenu (25 ml) pod argonem a poté se přidá 4-bromo-4'-fluorbifenyl (2,51 g) a 1-terc.butoxykarbonylpiperazin (2,2 g) a směs se zahřívá při teplotě 80 °C 5 hodin. Reakční směs se filtruje, filtrát se odpaří ve vakuu na žlutou pevnou látku, která se trituruje a poté filtruje z diethyletheru (20 ml) a získá se 1-[1,1'-bifenyl-4'-fluor]-4-yl-terc.butoxykarbonylpiperazin, (2,67 g), t.t. = 165 až 166 °C.

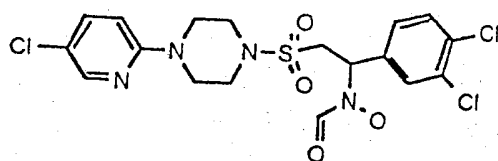
NMR (d6-DMSO) 1,42 (s, 9H), 3,15 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 7,02 (d, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,63 (m, 2H); m/z 357 (M+1).

Příklad 13



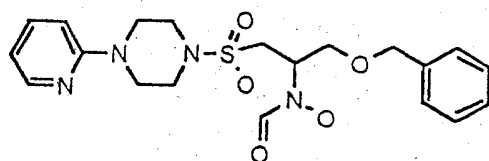
Acetanhydrid (0,23 ml) se přidá přímo do kyseliny mravenčí (0,9 ml). Roztok se míchá při teplotě místnosti 30 minut a poté se přidá roztok N-[2-{[4-(6-chloropyrimidin-4-yl)tetrahydropirazin-1-yl]sulfonyl}-1-(3,4-dichlorofenyl)ethyl]hydroxylaminu (0,227 g) v tetrahydrofuranu (5 ml). Roztok se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Roztok se odpaří (vodní lázeň při teplotě 30 °C) a výsledná guma se čistí chromatografií za použití 10g silikagelového izolátu eluováním CH₂Cl₂ a 3% směsí methanolu a CH₂Cl₂ a získá se N-[2-{[4-(6-chloropyrimidin-4-yl)piperazino]sulfonyl}-1-(3,4-dichlorofenyl)ethyl]-N-hydroxyformamid (0,178 g), 98 až 101 °C.

NMR (d6-DMSO 100 °C): 3,31 (m, 4H), 3,70 (dd, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,95 (dd, 1H), 5,61 (vbs, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,36 (s, 1H); m/z 494 (M+1).



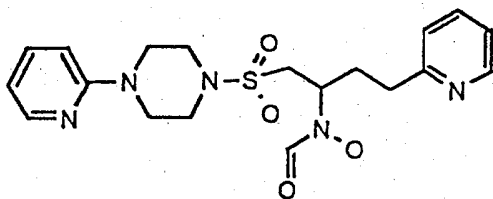
Acetanhydrid (0,63 ml) se přidá přímo do kyseliny mravenčí (2,48 ml). Roztok se míchá při teplotě místnosti 30 minut a poté se přidá roztok N-[2-[[4-(5-chlorpyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl]-1-(3,4-dichlorfenyl)ethyl]hydroxylaminu (0,61 g) v tetrahydrofuranu (10 ml). Roztok se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny a poté zředí ethylacetátem, pH se upraví na neutrální hodnotu nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného. Ethylacetátová vrstva se oddělí, suší (N₂SO₄) a odpaří do sucha. Zbytek se čistí chromatografií za použití 10 g silikagelového izolutu eluováním 10% směsí ethylacetát/hexan a 80% směsí ethylacetát/hexan a poté se odpaří do sucha. Výsledná bílá pevná látka se filtruje z diethyletheru a získá se N-[2-[[4-(5-chlorpyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl]-1-(3,4-dichlorfenyl)ethyl]-N-hydroxyformamid (0,431 g), 211 až 212 °C.

NMR (d₆-DMSO 100 °C): 3,30 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,85 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 5,58 (vbs, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,13 (s, 1H); m/z 493 (M+1).



Acetanhydrid (0,48 ml) se přidá přímo do kyseliny mravenčí (1,9 ml). Roztok se míchá při teplotě místnosti 30 minut a poté se přidá roztok N-(2-(benzyloxy)-1-[[4-(4-pyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl]methyl)ethyl)hydroxylaminu (0,42 g) v tetrahydrofuranu (5 ml). Roztok se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny a poté zředí ethylacetátem, pH se upraví na neutrální hodnotu nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného. Ethylacetátová vrstva se oddělí, suší (Na₂SO₄) a odpaří do sucha. Zbytek se čistí chromatografií za použití 10 g silikagelového izolutu eluováním CH₂Cl₂ a 25% směsí methanol/CH₂Cl₂ a získá se N-(2-(benzyloxy)-1-[[4-(4-pyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl]methyl)ethyl)-N-hydroxyformamid (0,233 g), 70 až 75 °C.

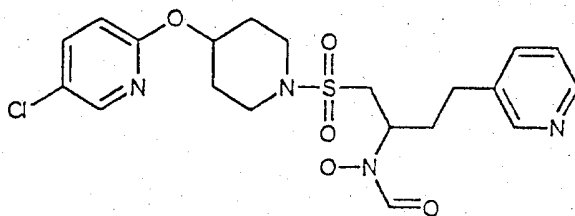
NMR (d₆-DMSO 100 °C): 3,25 (dd, 1H), 3,31 (m, 4H), 3,48 (dd, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,66 (dd, 1H), 3,70 (dd, 1H), 4,55 (vbs, 1H), 4,55 (s, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,28 (m, H), 7,32 (m, 4H), 7,58 (m, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,45 (bs, 1H); m/z 435 (M+1).



Acetanhydrid (0,48 ml) se přidá přímo do kyseliny mravenčí (1,9 ml). Roztok se míchá při teplotě místnosti 30 minut a poté se přidá roztok N-(3-pyridin-2-yl-1-((4-pyridin-2-yl)piperazin)sulfonyl)methylpropyl)hydroxylaminu (0,152 g) v tetrahydrofuranu (5 ml). Roztok se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny a poté zředí ethylacetátem, pH se upraví na neutrální hodnotu nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného. Ethylacetátová vrstva se oddělí, suší (Na_2SO_4) a odpaří do sucha. Zbytek se čistí chromatografií za použití 10 g silikagelového izolátu eluováním CH_2Cl_2 a 25% směsí methanol/ CH_2Cl_2 a získá se N-hydroxy-N-(3-pyridin-2-yl-1-((4-pyridin-2-yl)piperazin)sulfonyl)methylpropyl)formamid (0,039 g), 80 až 84 °C. NMR (d_6 -DMSO 100 °C): 2,10 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,25 (dd, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,50 (dd, 1H), 3,60 (m, 4H), 4,42 (vbs, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,10 (vbs, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 9,50 (vbs, 1H); m/z 420 (M+1).

Příklad 14

N-{1-[[4-[(5-Chlorpyridin-2-yl)oxy]piperidino]sulfonyl)methyl]-3-pyridin-3-ylpropyl}-N-hydroxyformamid



K roztoku 1-N-[2-(hydroxyamino)-2-(3-pyridinyl)butansulfonyl]-4-O-(5-chlor-2-pyridinyl)piperidinu (2,1 g, 4,18 mmol) v THF (36 ml) se přidá předformovaná směs kyseliny mravenčí (9,0 ml) a acetanhydridu (2,25 ml). Směs se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Před extrakcí roztoku s EtOAc (2x) se reakce neutralizuje za

použití nasyceného vodného roztoku NaHCO_3 . Spojené organické složky se suší nad Na_2SO_4 a odpaří ve vakuu. Zbytek se suší v MeOH při teplotě místnosti 20 hodin k odstranění bis-formylu. Zbytek se krystalizuje z EtOH a získá se bílá pevná látka (0,898 g), t.t. = 130 až 140 °C.

^1H NMR (DMSO-100 °C): 9,50 (široký s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,13 (široký s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,32 (široký s, 1H), 3,42 (m, 3H), 3,16 (m, 3H), 2,68 – 2,54 (m, 2H), 2,06 – 1,93 (m, 4H), 1,76 (m, 2H); MS (ES+): 469,2 (MH^+), 491,1 (MNa^+); EA: vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$: C 51,22, H 5,37, Cl 7,56, N 11,95, S 6,84, nalezeno C 50,92, H 5,30, Cl 7,55, N 11,90, S 6,75.

Výchozí materiál se připraví následovně:

i) NaH (2,88 g, 66 mmol, 55% disperze v minerálním oleji) se míchá v suchém DME (200 ml), pod argonem. Směs 2,5-dichlorpyridinu (8,87 g, 60 mmol) a 4-hydroxypiperidinu (6,67 g, 66 mmol), rozpuštěná v suchém DME (200 ml), se během 30 minut přidá po kapkách k suspenzi NaH. Po skončení přidávání se reakční směs zahřívá pod argonem při teplotě 82 °C 48 hodin. Reakce se pomalu zastaví před odstraněním většiny THF. Vodné vrstvy se extrahují DCM (3x). Organické vrstvy se suší nad Na_2SO_4 a odpaří ve vakuu a získá se 2-(4-piperidinyloxy)-5-chlorpyridin jako žlutý olej (12,7 g, kvantitativní).

^1H NMR (DMSO): 8,17 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,96 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,46 (m, 2H); MS (ES+): 213,3 (MH^+), 225,3 (MNa^+).

ii) K roztoku 2-(4-piperidinyloxy)-5-chlorpyridinu (12,9 g, 0,06 mol) a Et_3N (25,4 ml, 0,182 mol) v suchém dichlormethanu (400 ml) se při teplotě 0 °C pod argonem přidá po kapkách methansulfonylchlorid (5,3 ml, 0,067 mol) v suchém dichlormethanu (100 ml). Směs se míchá 20 hodin při teplotě místnosti. Směs se zředí dichlormethanem (250 ml), poté promyje vodou (3x) a poté solankou. Organické vrstvy se suší nad Na_2SO_4 a odpaří ve vakuu. Zbytek se trituruje a promyje diethyletherem a získá se 2-(N-methansulfonyl-4-piperidinyloxy)-5-chlorpyridin (15,1 g) jako světle žlutá pevná látka.

^1H NMR (DMSO): 8,20 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,09 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,75 (m, 2H); MS (ES+): 291,2 (MH⁺), 313,2 (MNa⁺).

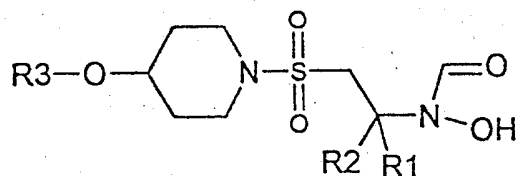
iii) 2-(N-Methansulfonyl-4-piperidinyloxy)-5-chlorpyridin (2,0 g, 6,89 mmol) se umístí do bezvodého THF (100 ml) pod argonem a před přidáním Li(TMSA) (13,8 ml 1,0M roztoku v THF, 13,8 mmol) se ochladí na teplotu $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Směs se míchá při teplotě $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 20 minut a přidá se roztok diethylchlorfosfátu (1,05 ml, 7,23 mmol). Směs se míchá při teplotě $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 1 hodinu a poté se přidá 3-pyridinylpropanal (1,12 g, 8,27 mmol) a směs se míchá při teplotě $-78\text{ }^\circ\text{C}$ další hodinu. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a poté promyje nasyceným chloridem amonným a extrahuje ethylacetátem. Organické vrstvy se promyjí vodou, solankou a suší nad Na_2SO_4 . Čištěním zbytku na silikagelu (eluent: gradient, DCM – 2% MeOH/DCM) se získá 2-{N-[E/Z-4(3-pyridyl)-but-1-enyl]sulfonyl}-4-piperidinyloxy)-5-chlorpyridin jako žlutý olej (2,09 g).

^1H NMR (DMSO): 8,45 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,88 – 6,27 (m, 2H, E/Z izomery), 5,00 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,83 (m, 5H), 2,61 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 2H); MS (ES+): 408,1 (MH⁺), 430,2 (MNa⁺).

iv) K roztoku 2-{N-[E/Z-4(3-pyridyl)-but-1-enyl]sulfonyl}-4-piperidinyloxy)-5-chlorpyridinu (2,09 g, 5,1 mmol) v THF (20 ml) se přidá hydroxylamin (3,4 ml, 50% vodný roztok). Směs se míchá 18 hodin. Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí v EtOAc a promyje vodou (4x). Organická vrstva se suší nad Na_2SO_4 a odpaří ve vakuu a získá se 2-(4-piperidinyloxy)-5-chlorpyridin 1-N-[2-(hydroxyamino)-2-(3-pyridinyl)butansulfonyl]-4-O-(5-chlor-2-pyridinyl)piperidin (730 mg).

^1H NMR (DMSO): 8,43 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,08 (m, 1H), 3,35 (m, 3H), 3,16 – 3,00 (široký m, 4H), 2,80 – 2,60 (široký m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,69 (m, 2H); MS (ES+): 441,2 (MH⁺), 463,2 (MNa⁺).

Za použití postupu, analogického tomu, který je popsán v příkladě X, aryl-4-O-piperidin reaguje s vhodným aldehydem a získají se sloučeniny uvedené níže.



R1	R2	R3	Mol.hm.	MS (ES ⁺)
Ph	H	4-chlorfenyl	438	439
PhCH ₂ CH ₂	H	3-chlorfenyl	466,99	468
PhCH ₂ CH ₂	H	3,4-dichlorfenyl	501,43	501
PhCH ₂ CH ₂	H	4-chlorfenyl	466,99	468
PhCH ₂ CH ₂	H	5-chlor-2-pyridyl	467,98	468
PhCH ₂ CH ₂	H	6-chlor-4-pyrimidinyl	468,96	469
Methyl	Methyl	5-chlor-2-pyridyl	391,88	392
PhCH ₂ CH ₂	H	2-pyridyl	433,53	434
3-pyridyl	H	5-chlor-2-pyridyl	440,91	441
3-pyridylCH ₂ CH ₂	H	5-chlor-2-pyridyl	468,96	469
2-pyridylCH ₂ CH ₂	H	5-chlor-2-pyridyl	468,96	469
PhCH ₂ OCH ₂	H	5-chlor-2-pyridyl	483,97	484

Následující aryl-4-O-piperidiny byly popsány dříve:

4-(3-Chlorfenoxy)-(9Cl)-piperidin, CAS (97840-40-9)

4-(4-Chlorfenoxy)-(9Cl)-piperidin, CAS (97839-99-1)

2-(4-Piperidinyloxy)-(9Cl)-pyridin, CAS (127806-46-6)

4-(3,4-Dichlorfenoxy)-(9Cl)-piperidin se připraví v následující alternativní cestě:

1) K míchanému roztoku 4-hydroxypiperidinu (3,5 g, 0,35 mol) v suchém methanolu (50 ml) se při teplotě 0 °C přidá po kapkách di-terc.butyldiuhličitan (9,2 ml, 0,042 mol) v suchém methanolu (50 ml). Směs se míchá 20 hodin při teplotě místnosti. Methanol se odstraní a výsledný roztok se převede do Et₂O, poté promyje 1M kyselinou citronovou (3x) a vodou (3x). Kombinované vodné extrakty se extrahují Et₂O, který se suší nad Na₂SO₄ a odpaří ve vakuu. Čištěním zbytku na silikagelu (eluent: gradient, DCM – 30% MeOH/DCM) se získá N-BOC-4-hydroxypiperidin jako žlutý olej (6,4 g).

^1H NMR (DMSO): 4,05 (m, 2H), 3,70 – 3,52 (široký m, 3H), 2,92 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,33 – 1,18 (široký m, 2H); MS (ES+): 201,3 (MH^+), 219,4 (MNH_4^+).

2) K míchanému roztoku N-BOC-4-hydroxypiperidinu (2,0 g, 0,01 mol), trifenyfosfinu (3,68 g, 0,014 mol) a 3,4-dichlorfenolu (1,96 g, 0,012 mol) v suchém toluenu (75 ml) [s molekulárními sítý, při teplotě 0 °C pod argonem] se přidá po kapkách diethylazodikarboxylát (2,52 ml, 0,016 mol). Směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě 0 °C. Roztok se filtruje a toluen se odstraní před intenzivním mícháním v isohexanu (100 ml) a výsledná suspenze se filtruje. Filtrát se promyje 2M vodným NaOH (8x), suší nad Na_2SO_4 a odpaří ve vakuu. Čištěním zbytku na silikagelu (eluent: 20% směs EtOAc a isohexanu) se získá 4-(3,4-dichlorfenoxy)-(9Cl) N-Boc-Piperidin jako žlutá pevná látka (1,96 g). ^1H NMR (DMSO): 7,52 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+): 346,3 (MH^+), 368,4 (MNa^+).

3) 50% vodná trifluoroctová kyselina (18 ml) se přidá k míchanému roztoku 4-(3,4-dichlorfenoxy)-(9Cl) N-Boc-piperidinu (1,96 g, 5,66 mmol). Po 3,5 hodinách se přidá toluen a odpaří se ve vakuu, toto se opakuje dvakrát. Zbytek se umístí do EtOAc a promyje nasyceným vodným NaHCO_3 (3x), suší nad Na_2SO_4 a odpaří ve vakuu a získá se 4-(3,4-dichlorfenoxy)-(9Cl) piperidin jako bílá pevná látka (1,3 g). ^1H NMR (DMSO): 7,54 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,80 (m, 2H); MS (ES+): 226,3 (MH^+).

4-(3,4-dichlorfenoxy)-(9Cl) piperidin se poté převede do kroků ii-iv, jak je popsáno shora.

Příklad 15

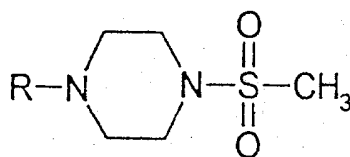
1-Mesyl-4-(5-methoxykarbonyl-2-pyridyl)piperazin

1-Mesylpiperazinhydrochlorid (4,24 g) se přidá k roztoku methyl 6-chlornikotinátu (1,7 g) a N,N-diisopropylethylaminu (6,3 ml) v dimethylacetamidu (20 ml) a směs se zahřívá při teplotě 120 °C 2 hodiny. Směs se nechá ochladit na teplotu okolí a vlije do směsi drceného ledu a vody (50 ml) k vysrážení nahnědlé pevné látky. Pevná

látku se sebere filtrací a suší při teplotě 80 °C 18 hodin ve vakuové peci a získá se 1-mesylyl-4-(5-methoxykarbonyl-2-pyridyl)piperazin (2,05 g), t.t. = 205 až 207 °C.

NMR (d6-DMSO): 2,90 (s, 3H), 3,20 (m, 4H), 3,78 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,92 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H); m/z 300 (M+1).

Za použití analogického postupu reaguje 1-mesylylpiperazinhydrochlorid, CAS (161357-89-7) s vhodným chlorpyridinem a získají se následující sloučeniny.



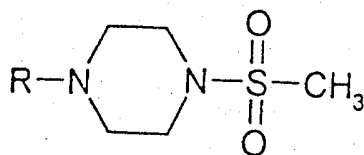
R	Mol. hm.	m/z (M+1).
6-Cl-2-pyridyl	275	276
5-Cl-2-pyridyl	275	276
5-CF ₃ -2-pyridyl	309	310
3-Cl-5-CF ₃ -2-pyridyl	343	344
5-CN-2-pyridyl	266	267
3-Cl-2-pyridyl	275	276
5-Br-2-pyridyl		320/322

1-(6-Chlorpyrimidin-4-yl)-4-mesylylpiperazin

Směs 4,6-dichlorpyrimidinu (39,4 g), 1-mesylylpiperazinhydrochloridu (55,7 g) a triethylaminu (116 ml) v ethanolu (500 ml) se míchá při zpětném toku 4 hodiny. Směs se poté míchá při teplotě místnosti 12 hodin. Pevná látka, která byla oddělena, se sebere filtrací, kaše se promyje ethanolem (2x80 ml, 160 ml) a poté diethyletherem (150 ml) a suší a získá se 1-(6-chlorpyrimidin-4-yl)-4-mesylylpiperazin jako krémová pevná látka (71,9 g), t.t. = 200 až 202 °C.

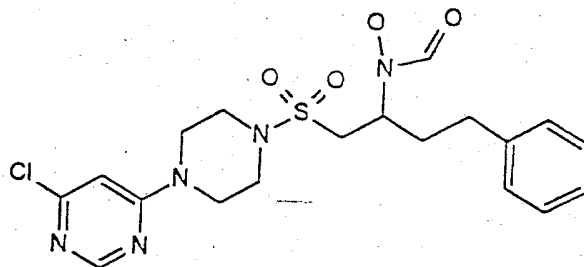
NMR (d6-DMSO): 2,88 (s, 3H), 3,18 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 7,04 (s, 1H), 8,38 (m, 1H); m/z 277,3 (M+1).

Za použití analogického postupu reaguje 1-mesylypiperazinhydrochlorid, CAS (161357-89-7) s vhodným chlorpyrimidinem nebo chlorpyridazinem a získají se následující sloučeniny.



R	Mol.hm.	m/z (M+1)
2-Cl-pyrimidin-4-yl	276	277
6-Cl-pyridazin-3-yl	276	277
pyrimidin-4-yl	242	243
6-metoxy-pyrimidin-4-yl		273,1

Příklad 16

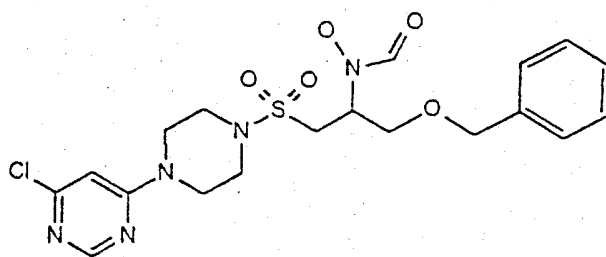


Acetanhydrid (19 ml) se přidá přímo do kyseliny mravenčí (76 ml). Roztok se míchá při teplotě místnosti 30 minut. K roztoku uvedenému shora se při teplotě 27 °C během 25 minut po částech přidá roztok 1-(6-chlorpyrimidin-4-yl)-4-[[2-(2-hydroxyamino)-4-fenylbutyl]sulfonyl]piperazinu (17,2 g) v tetrahydrofuranu (85 ml). Roztok se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Roztok se odpaří (vodní lázeň při teplotě 30 °C) a výsledná guma se rozpustí v ethylacetátu (500 ml). Na tento roztok se působí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (200 ml) a směs (pH 8) se míchá při teplotě místnosti 16 hodin. Ethylacetátová vrstva se oddělí,

promyje nasycenou solankou (100 ml), suší (Na_2SO_4) a odpaří do sucha. Výsledná pěna se rozpustí v ethanolu, pevná látka se oddělí a směs se míchá 2 dny. Pevná látka se sebere filtrací, kaše se promyje diethyletherem (100 ml) a suší a získá se N-[1-({[4-(6-chlorpyrimidin-4-yl)piperazino]sulfonyl}methyl)-3-fenylpropyl]-N-hydroxyformamid jako bezbarvá pevná látka (12,8 g), t.t. = 155 až 157 °C.

Nalezeno C, 50,29, H, 5,29, Cl, 7,82, N, 15,31, a S, 6,82 %. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$ vypočteno C, 50,27, H, 5,33, Cl, 7,81, N, 15,43, a S, 7,06 %.

NMR (d_6 -DMSO, 100 °C): 1,93 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 3,20 (dd, 1H), 3,26 (t, 4H), 3,48 (dd, 1H), 3,74 (t, 4H), 4,3 (v široký, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 8,1 (široký, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,5 (s, 1H); m/z 454,2 (M+1).



Acytanhydrid (31,5 ml) se přidá přímo do kyseliny mravenčí (126 ml). Roztok se míchá při teplotě místnosti 30 minut.

Roztok 1-{{[3-benzyloxy-2-(hydroxyamino)propyl]sulfonyl}-4-(6-chlorpyrimidin-4-yl)piperazinu (25,9 g) v tetrahydrofuranu (150 ml) a kyseliny mravenčí (25 ml) se přidá po částech k roztoku uvedenému shora při teplotě 25 °C během 25 minut.

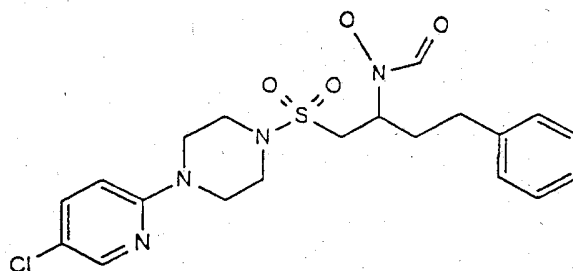
Roztok se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Roztok se odpaří (vodní lázeň při teplotě 30 °C) a výsledná guma se rozpustí v ethylacetátu (500 ml). Na tento roztok se působí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2x250 ml) a směs (pH 8) se míchá při teplotě místnosti 16 hodin. Ethylacetátová se odpaří, promyje nasycenou solankou (100 ml), suší (Na_2SO_4) a odpaří do sucha. Výsledná pěna se rozpustí v methanolu (70 ml) a roztok se míchá 16 hodin. Roztok se odpaří do sucha (vodní lázeň při teplotě 30 °C). Výsledná pěna se míchá v ethanolu (250 ml), pevná látka se oddělí a směs se míchá 18 hodin. Pevná látka se sebere filtrací, kaše se promyje diethyletherem (100 ml) a suší a získá se N-[2-(benzyloxy)-1-({[4-(6-

chlorpyrimidin-4-yl)piperazino]sulfonyl)methyl)ethyl]-N-hydroxyformamid (25,5 g), t.t.
= 118 až 120 °C.

Nalezeno C, 48,35, H, 5,09, Cl, 7,26, N, 14,73, a S, 6,78 %. $C_{19}H_{24}ClN_5O_5S$

vypočteno C, 48,56, H, 5,15, Cl, 7,54, N, 14,90, a S, 6,82 %.

NMR (d₆-DMSO, 100 °C): 3,23 (dd, 1H), 3,30 (t, 4H), 3,46 (dd, 1H), 3,57 (dd, 1H),
3,67 (dd, 1H), 3,72 (t, 4H), 4,50 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 7,35 (m, 5H), 8,15 (široký, 1H),
8,38 (s, 1H), 9,48 (široký, 1H); m/z 470,2 (M+1).

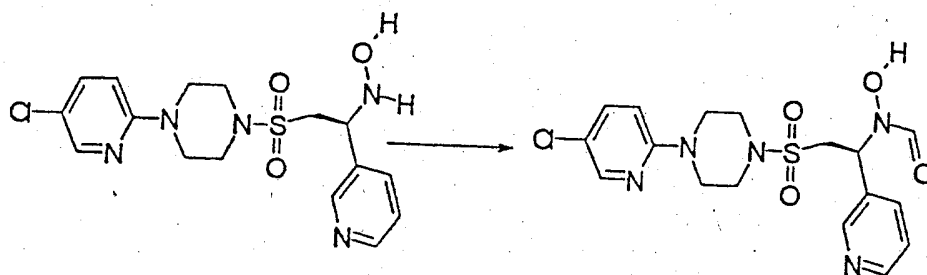


Acetanhydrid (0,8 ml) se přidá přímo do kyseliny mravenčí (3,2 ml). Roztok se míchá při teplotě místnosti 30 minut. Roztok 1-(5-chlor-2-pyridyl)-4-{{2-(hydroxyamino)-4-fenylbutyl}sulfonyl}piperazinu (0,72 g) v tetrahydrofuranu (5 ml) se přidá ke shora uvedenému roztoku při teplotě místnosti. Roztok se míchá při teplotě místnosti 2 dny. Roztok se odpaří (vodní lázeň teploty 40 °C).

Zbytek se rozpustí v 5% methanolu v dichlormethanu. K roztoku se přidá silikagel (5g Merck 9385), směs se míchá 21 hodin, a odpaří do sucha. Materiál (předadsorbován na silikagelu) se čistí chromatografií na silikagelu (Bond Elut 10 g), za použití 0 – 3% methanolu v dichlormethanu jako eluentu, a získá se N-[1-({[4-(5-chlor-2-pyridyl)piperazino]sulfonyl)methyl}-3-fenylpropyl]-N-hydroxyformamid jako oranžová pěna (0,17 g).

NMR (d₆-DMSO 100 °C): 1,92 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,64 (m, 1H),
3,20 (dd, 1H), 3,27 (m, 4H), 3,47 (dd, 1H), 3,58 (m, 4H), 4,35 (v široký, 1H), 6,88 (dd,
1H), 7,17 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,10 (široký, 1H), 9,5 (s,
1H); m/z = 453,3 (M+1).

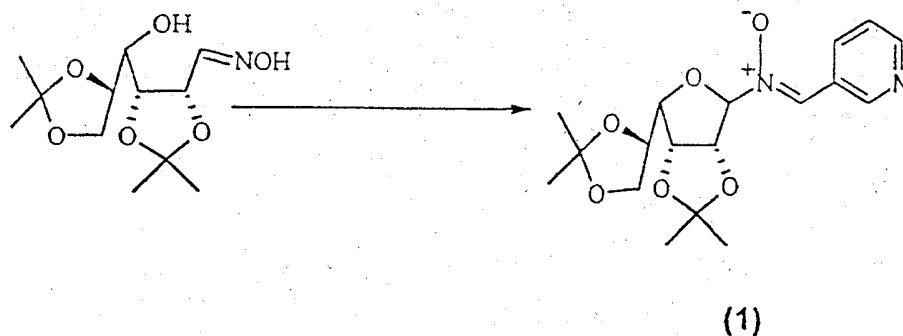
Příklad 17



Ke kyselině mravenčí (31,5 ml) se při teplotě 0 °C přidá acetanhydrid (7,9 ml). Po 20 minutách se směs přidá k hydroxylaminu (6,10 g) rozpuštěném v THF (80 ml) a kyselině mravenčí (40 ml) a výsledný roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v DCM (500 ml), promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2x500 ml), suší a odpaří do sucha. Ke zbytku rozpuštěnému v DCM (10 ml) se přidá diethylether (100 ml) a získá se produkt jako bílá pevná látka (5,60 g), která se sebere filtrací. t.t. = 168 až 170 °C. NMR DMSO_d6 : 10,2 (široký s, 1H)*; 9,8 (široký s, 1H)*; 8,7 (široký s, 1H)*; 8,6 (široký s, 1H)*; 8,5 (d, 1H); 8,3 (m, 1H); 8,1 (d, 1H); 7,9 – 7,8 (m, 1H); 7,6 (dd, 1H); 7,4 (dd, 1H); 6,9 (d, 1H); 5,8 (m, 1H)*; 5,5 (m, 1H)*; 4,1 – 3,6 (m, 2H); 3,6 (m, 4H); 3,2 (m, 4H). Analýza vypočtena pro C₁₇H₂₀ClN₅O₄S: C, 48,0; H, 4,7; Cl, 8,3; N, 16,5; S, 7,5. Nalezeno: C, 47,9; H, 4,7; Cl, 8,4; N, 16,3; S, 7,5. MS pro C₁₇H₂₀ClN₅O₄S (M+H) vypočteno 426, nalezeno 426.

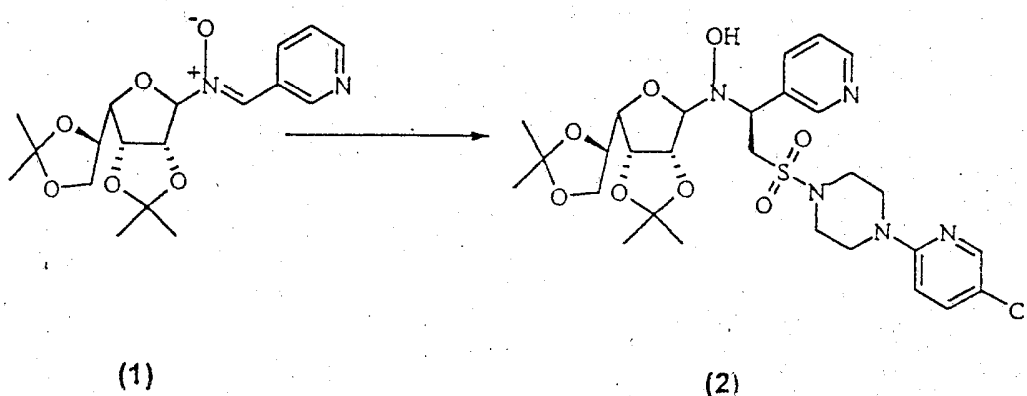
* rotamerické signály

Krok A



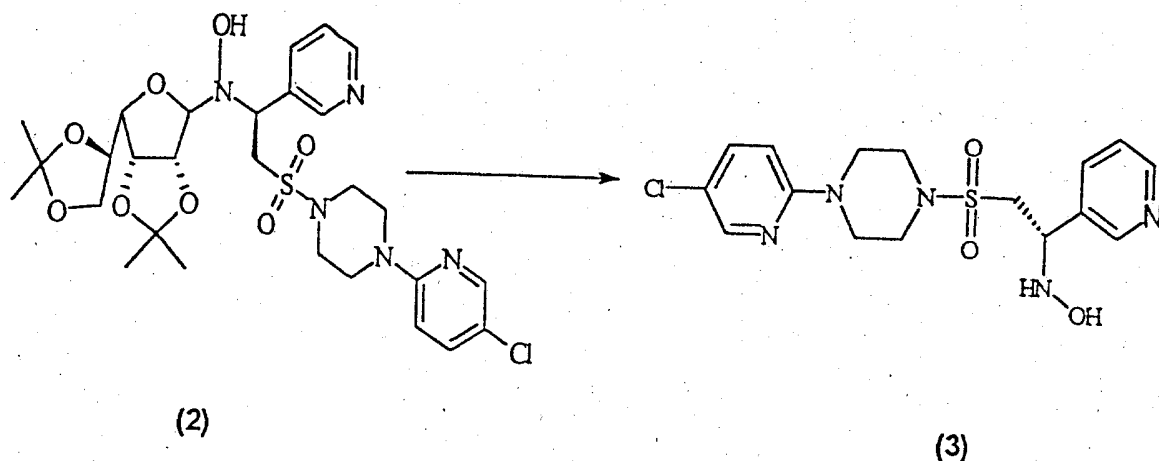
Oxim (31,05 g) [Tetrahedron Letters 1994, 35, 1011] se rozpustí v DCM (500 ml) a přidá se 3-pyridinkarboxaldehyd (12,09 g) a poté bezvodý síran hořečnatý (13,6 g). Po 2 dnech míchání při teplotě místnosti se ještě přidá síran hořečnatý (13,6 g) a míchání pokračuje další 3 dny. Směs se poté filtruje, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se trituruje s diethyletherem a získá se produkt (36,34 g) jako bílá pevná látka. t.t. = 174 až 175 °C. NMR CDCl₃ δ 9,0 (s, 1H); 8,9 (d, 1H); 8,7 (d, 1H); 7,7 (s, 1H); 7,4 (dd, 1H); 5,6 (s, 1H); 5,3 (d, 1H); 4,9 (dd, 1H); 4,6 (dd, 1H); 4,6 (dd, 1H); 4,4 (ddd, 1H); 4,2 (dd, 1H); 3,7 (dd, 1H); 1,5 (s, 3H); 1,4 (s, 3H); 1,4 (s, 3H); 1,3 (s, 3H).

Krok B



Methylsulfonamid (14,30 g) se rozpustí v THF (500 ml) a ochladí na teplotu $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a přidá se hexamethyldisylazid lithia (78 ml, 1,0M v THF). Po 30 minutách se roztok ochladí na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a přidá se nitron (18,00 g) rozpuštěný v THF (350 ml) a teplota se udržuje pod $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Výsledný roztok se míchá 3 hodiny při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a reakce se zastaví přidáním solanky (500 ml) a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (3x500 ml). Spojené organické vrstvy se suší a odpaří a získá se žlutá pevná látka, která se trituruje se směsí ethylacetátu a isohexanu (4:1) a potom se čistí mžikovou chromatografií eluováním směsí dichlormethan/methanol (97:3) a získá se **1** (16,40 g) jako bílá pevná látka. t.t. = 209 až 211 °C (rozklad). NMR CDCl₃ δ 8,6 (s, 1H); 8,4 (d, 1H); 8,1 (d, 1H); 7,8 (d, 1H); 7,5 (široký s, 1H); 7,4 (dd, 1H); 7,3 (dd, 1H); 6,6 (d, 1H); 4,9 (d, 1H); 4,8 (s, 1H); 4,7 – 4,6 (m, 2H); 4,2 – 4,1 (m, 3H); 3,8 (dd, 1H); 3,6 (dd, 1H); 3,5 – 3,4 (m, 5H); 3,3 – 3,2 (m, 4H); 1,4 (s, 3H); 1,3 (s, 3H); 1,3 (s, 3H); 1,3 (s, 3H).

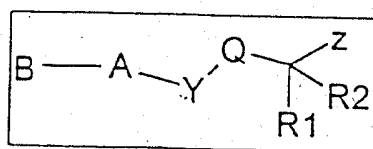
Krok C



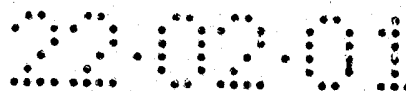
K roztoku hydroxylaminu **2** (14,90 g) v ethanolu (300 ml) se přidá voda (220 ml) a poté hydrochlorid O-benzylhydroxylaminu (13,91 g) a hydrogenuhličitan sodný (6,95 g). Zahříváním se získá roztok, který se míchá přes noc při teplotě 80 °C. Ethanol se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi vodu (500 ml) a ethylacetát (500 ml). Vodná vrstva se promyje ethylacetátem (2x500 ml) a spojené organické vrstvy se suší a odpaří a získá se zbytek, který se trituruje s dichlormethanem (100 ml) a získá se **3** (6,10 g) jako bílá pevná látka. Matečný louh se čistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití ethylacetátu a poté směsi dichlormethanu a methanolu (96:4) jako eluentu a získá se další **3** (0,85 g). t.t. = 170 až 173 °C. NMR DMSO_{d6} δ 8,6 (s, 1H); 8,5 (d, 1H); 8,1 (d, 1H); 7,8 (d, 1H); 7,6 (dd, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,3 (dd, 1H); 6,9 (d, 1H); 6,1 (široký s, 1H); 4,3 (široký s, 1H); 3,7 – 3,4 (m, 6H); 3,2 – 3,1 (m, 4H).

Příklad 18

Následující sloučeniny se získají za použití metod uvedených v příkladě 7.



t.t. níž.	t.t. vys.	M+H	B	A	Y	Q	R1	Z
		403	4-PhCH ₂	Piperidinyl	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		357	4-HCOO	Piperidinyl	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
			PhNCO	Piperidinyl	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
128	131	412	t-ButylNCO	Piperidinyl	SO ₂	CH ₂	Ph	RH



t.t. niz.	t.t. vys.	M+H	B	A	Y	Q	R1	Z
122	124	446	PhCH ₂ NCO	Piperidinyl	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
129	131	423	c-PentylNCO	Piperidinyl	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		390	Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		420	4-MeO-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		435	4-NO ₂ -Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		404	4-CH ₃ -Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		424	2-Cl-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		420	2-OMe-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		424	3-Cl-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		458	3-CF ₃ -Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		424	4-Cl-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		420	3-OMe-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		458	3,4-di-Cl-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		438	4-Cl-PhCH ₂	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		452	4-Cl-PhCO	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		472	4-F-PhSO ₂	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		436	5-NO ₂ -2-Pyridyl	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		432	PhCH ₂ CO	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		504	2-NaftylSO ₂	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		467	4-Ph-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		392	2-Pyrazinyl	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		391	2-Pyridyl	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		396	Cyklohexyl	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		466	3-Ph-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		458	4-CF ₃ -Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		467	4-Cl-PhNCO	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		440	2-Naftyl	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		356	n-Propyl	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		448	4-Piperonyl-CH ₂ -	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		460	4-t-Butyl-PhCH ₂ -	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
55	60	439	4-Cl-PhO	Piperidinyl	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		391	4-Pyridyl	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		484	4'-F-4-Ph-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		482	4-Ph-O-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		404	4-Ph	3-OxoPIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		449	5-CO ₂ Me-Pyridyl	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		501	2-PyridylNCO	Piperidinyl	SO ₂	CH ₂	3,4-di-Cl-Ph	RH
		535	5-Cl-2-PyridylNCO	Piperidinyl	SO ₂	CH ₂	3,4-di-Cl-Ph	RH
		534	4-Cl-PhNCO	Piperidinyl	SO ₂	CH ₂	3,4-di-Cl-Ph	RH
		500	PhNCO	Piperidinyl	SO ₂	CH ₂	3,4-di-Cl-Ph	RH

* = M-H

R2 = vodík

PIP = piperazinyl

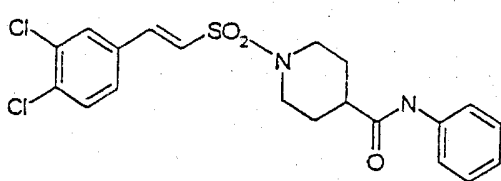
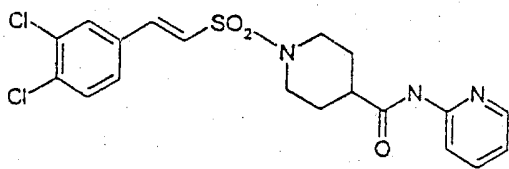
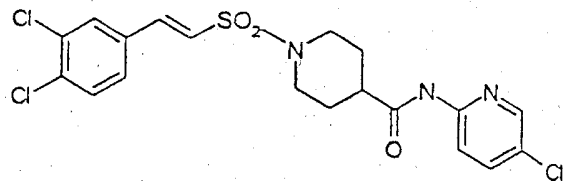
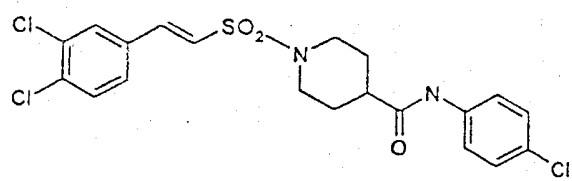
RH = reverzní hydroxamát

Výchozí materiál se připraví následovně:

Přidání hydroxylaminu k 1-trans- β -styrensulfonylpiperidin-4-(N-fenylkarboxamidu) a následná formylace materiálu se provede jak je popsáno v příkladě 7.

Dimethylformamid (2 kapky) se přidá k suspenzi 1-trans- β -styrensulfonylpiperidin-4-karboxylové kyseliny (0,75 g) a oxalylchloridu (0,23 ml) v dichlormethanu (10 ml) a míchá se 2 hodiny. Reakční směs se odpaří do sucha, znovu rozpustí v dichlormethanu (10 ml) a znovu odpaří do sucha. Získaný zbytek se rozpustí v dichlormethanu (4 ml) a po kapkách se přidá směs anilinu (0,23 ml) a triethylaminu (0,35 ml). Směs se míchá 20 hodin a promyje zředěnou 2M kyselinou chlorovodíkovou, vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou a suší. Odstraněním rozpouštědla se získá 1-trans- β -styrensulfonylpiperidin-4-(N-fenylkarboxamid), 0,89 g.

Za použití metody popsané shora se připraví následující 1-trans- β -styrensulfonylpiperidin-4-karboxamidy.

	438	437(M-1)
	439	440(M+1)
	473	472(M-1)
	472	471(M-1)

Roztok ethylpiperidin-4-karboxylátu (3,99 g) ve směsi THF (30 ml) a methanolu (6 ml) se zpracuje s vodným roztokem hydroxidu sodného (20 ml 2M NaOH) a směs se míchá 3 hodiny, odpaří na malý objem a okyselí na pH 5 zředěnou 2M kyselinou chlorovodíkovou. Získaná směs se extrahuje ethylacetátem (2x25 ml), ethylacetátové extrakty se promyjí vodou, suší a odpaří do sucha a získá se 1-trans- β -styrensulfonylpiperidin-4-karboxylová kyselina, 2,64 g.

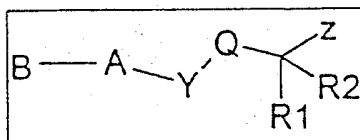
Roztok ethylpiperidin-4-karboxylátu (3,0 ml) a triethylaminu (2,7 ml) v dichlormethanu (10 ml) se po kapkách přidá k ochlazenému (ledová lázeň) roztoku trans- β -styrensulfonylchloridu (3,95 g) v dichlormethanu (10 ml). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchání pokračuje 20 hodin. Reakční směs se odpaří do sucha, zbytek se zředí vodou a extrahuje ethylacetátem (2x25 ml). Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí solankou a suší ($MgSO_4$) a získá se ethyl-(1-trans- β -styrensulfonyl)-piperidin-4-karboxylát, 5,76 g, M+H = 324.

Pro přípravu 1-trans- β -3,4-dichlorstyrensulfonyl-piperidin-4-karboxylové kyseliny může být také použit alternativní postup:

K roztoku 1-trans- β -3,4-dichlorstyrensulfonylchloridu (2,7 g) a hexahydropyridin-3-karboxylové kyseliny (1,41 g) v acetonitrilu (15 ml) se přidá 2M hydroxid sodný (11 ml) a roztok se míchá při teplotě okolí 1 hodinu. Reakční směs se okyselí na pH 3 s 2M kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se ethylacetátem (2x15 ml), ethylacetátové extrakty se suší (Na_2SO_4), filtrují a odpaří a získá se 1-trans- β -3,4-dichlorstyrensulfonyl-piperidin-4-karboxylát (2,67 g), m/z 364 (M+1).

Příklad 19

Připraví se následující sloučeniny



PIP = piperazinyl

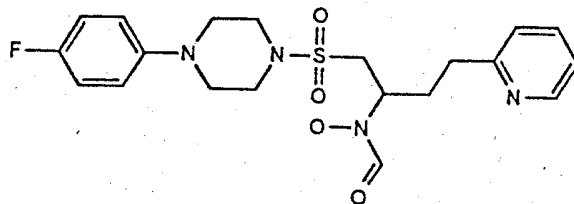
Z = reverzní hydroxamátová skupina

R2 = vodík

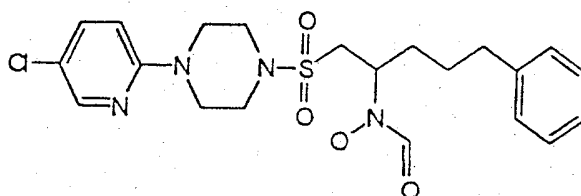
M+H	B	A	Y	Q	R1	Z
	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	i-Propyl	RH
360	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	Ethyl	RH
386	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	spiro-c-pentyl	RH
450.8	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-NMe2-Ph	RH
442	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-Cl-Ph	RH
388	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	tert-Butyl	RH
442	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-Cl-Ph	RH
484	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-Ph-Ph	RH
468	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2,4-di-OMe-Ph	RH
452.9	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	3-NO2-Ph	RH
475.9	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-CF3-Ph	RH
475.9	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-CF3-Ph	RH
374	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	Propyl	RH
458	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	1-Naftyl	RH
387.9	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	3-Furyl	RH
450.9	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	CH2CH2SCH3	RH
388	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	iso-Butyl	RH
491.8	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-Br-2-thiofenyl	RH
485.8	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	3-Br-Ph	RH
458	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	1-Naftyl	RH
496	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-Fluorenyl	RH
466	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-CO2Me-Ph	RH
414	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	Cyklohexyl	RH
402	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-neopentyl	RH
533.9	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	3-(4-Cl-PhO)-Ph	RH
452	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2OCH2	RH
507.9	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-(5-4'-Cl-Ph)Furyl	RH
450	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	CH2CH(CH3)Ph	RH
451.9	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-Piperonyl	RH
	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	3-(OCH2Ph)Ph	RH
	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-(OCH2Ph)Ph	RH
	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	3-CF3-Ph	RH
497.9	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	C6F5	RH

Příklad 20

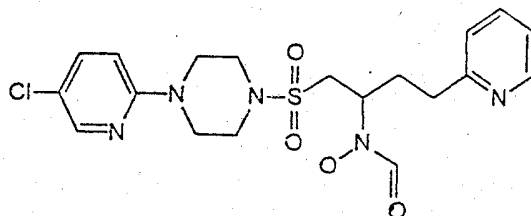
Poskytujeme NMR data pro následující sloučeniny:



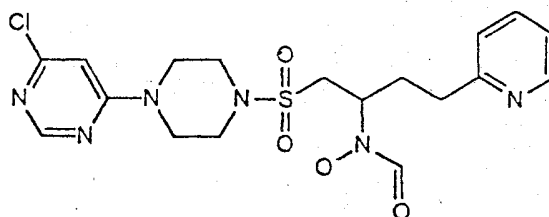
(DMSO) 9,6 (1H, s), 8,5 (1H, m), 8,4 a 7,9 (1H, s), 7,7 (1H, m), 7,2 (2H, m), 7,1 (2H, m), 7,0 (2H, m), 4,7 a 4,2 (1H, široký m), 3,4 (1H, m), 3,3 (5H, m), 3,1 (4H, m), 2,7 (2H, m), 2,1 (2H, m).



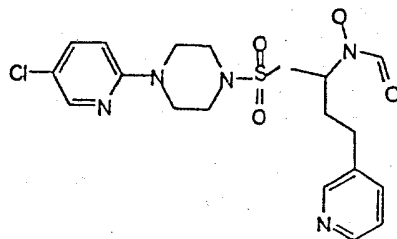
(DMSO) 9,8 a 9,5 (1H, široký s), 8,3 a 8,0 (1H, s), 8,1 (1H, d), 7,6 (1H, dd), 7,2 (5H, m), 6,9 (1H, d), 4,7 a 4,1 (1H, široký m), 3,6 (4H, m), 3,4 (1H, m), 3,3 (1H, m), 3,2 (4H, m), 2,6 (2H, m), 1,6 (4H, m).



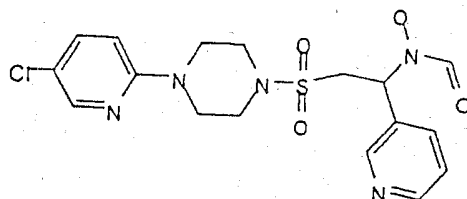
(DMSO) 9,6 (1H, široký s), 8,4 (1H, m), 8,3 a 7,9 (1H, s), 8,1 (1H, d), 7,6 (2H, m), 7,2 (1H, d), 7,1 (1H, m), 6,9 (1H, d), 4,7 a 4,1 (1H, široký m), 3,6 (4H, m), 3,4 (1H, m), 3,3 (1H, m), 3,2 (4H, m), 2,7 (2H, m), 2,0 (2H, m).



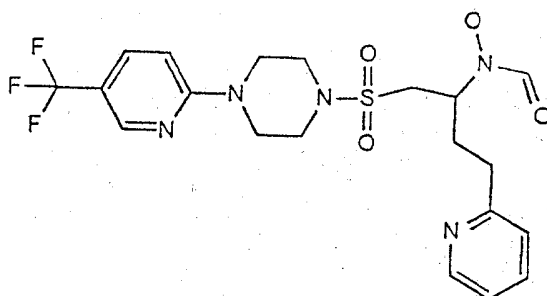
(DMSO) 9,7 (1H, široký m), 8,5 (1H, s), 8,4 (1H, m), 8,1 a 7,9 (1H, s), 7,6 (1H, m), 7,2 (2H, m), 7,0 (1H, m), 4,6 a 4,1 (1H, široký m), 3,7 (4H, m), 3,4 (1H, m), 3,3 (5H, m), 2,7 (2H, m), 2,0 (2H, m).



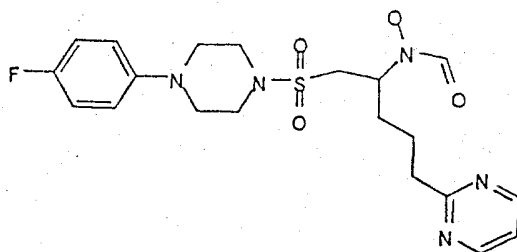
(DMSO) 9,9 (1H, s), 8,4 (2H, m), 8,2 (1H, d), 7,65 (2H, m), 7,3 (1H, m), 7,0 (1H, m), 4,0 – 4,2 (2H, m), 3,6 (4H, široký m), 3,4 – 3,2 (6H, široký m), 2,0 (2H, široký m).



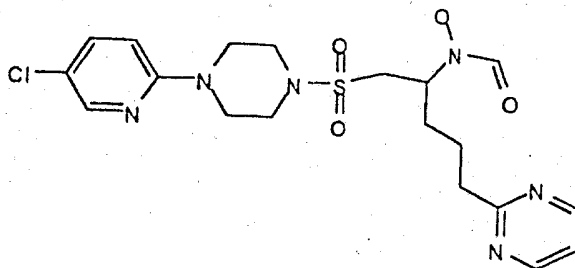
(DMSO) 10,0 (1H, s), 8,5 (2H, d), 8,2 (1H, široký s), 7,8 (1H, široký), 7,6 (1H, m), 7,4 (1H, m), 6,9 (1H, m), 3,6 (4H, široký m), 3,2 (6H, široký m).



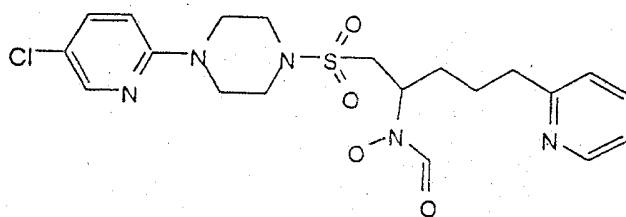
10,0 (1H, s), 8,5 (2H, m), 8,4 a 8,0 (1H, s), 7,9 (1H, m), 7,7 (1H, m), 7,3 (1H, m), 7,1 (1H, m), 3,7 (4H, široký m), 3,45 (2H, m), 3,3 (4H, široký m), 2,75 (3H, m), 2,1 (2H, m).



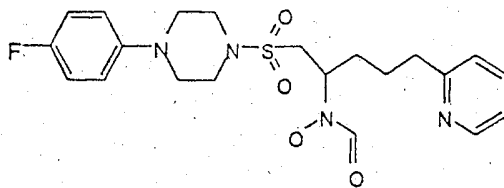
(DMSO) 10,0 (1H, široký s), 8,6 (2H, m), 8,2 (1H, d), 7,2 (1H, m), 6,9 (4H, m), 4,9 a 4,2 (1H, široký), 3,4 (6H, m), 3,0 (6H, m), 1,9 (4H, m).



(DMSO) 9,8 (1H, široký), 8,7 (2H, m), 8,3 a 7,9 (1H, s), 8,1 (2H, s), 7,6 (1H, m), 7,3 (1H, m), 6,9 (1H, m), 4,1 (1H, široký m), 3,6 (4H, m), 3,2 (6H, m), 2,8 (2H, m), 1,8 (4H, m).

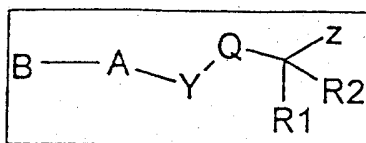


(CDCl₃) 8,5 (1H, m), 8,1 (2H, s), 8,5 a 8,0 (1H, s), 7,8 (1H, m), 7,4 (1H, m), 7,3 (2H, m), 6,6 (1H, m), 4,8 a 4,2 (1H, široký m), 3,6 (4H, m), 3,2 (6H, m), 2,8 (2H, m), 1,8 (4H, m).



(DMSO) 8,5 (1H, d), 8,4 a 8,2 (1H, s), 7,7 (1H, m), 7,2 (6H, m), 4,8 a 4,2 (1H, široký m), 3,6 (4H, m), 3,2 (6H, m), 2,8 (2H, m), 1,8 (4H, m).

Připraví se následující sloučeniny



PIP = piperazinyl

Z = reverzní hydroxamátová skupina

R2 = vodík

t.t. níz.	t.t. vys.	M+H	B	A	Y	Q	R1	Z
		467	4-C1-Ph	PIP	SO2	CH2	3-PyridylCH(CH3)CH2	RH
55	60	456	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	c hexylC(Me)CH2	RH
125	128	440	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2SCH2	RH
130	131	460	4-F-Ph	Piperidinyl	SO2	CH2	2-IndanCH2	RH
64	65	448	4-F-Ph	Piperidinyl	SO2	CH2	(R)-2-PhCH(CH3)CH2	RH
63	64	448	4-F-Ph	Piperidinyl	SO2	CH2	(S)-2-PhCH(CH3)CH2	RH
132	137	484	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-C1-PhCH(CH3)CH2	RH
		484	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-C1-PhCH(CH3)CH2	RH
		484	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	3-C1-PhCH(CH3)CH2	RH
		469	5-C1-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	2-PyrazinCH(CH3)CH2	RH
		516	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-C1-Ph-S-CH(CH3)CH2	RH
		466	3-C1-Ph	PIP	SO2	CH2	(S)-2-PhCH(CH3)CH2	RH
		467	5-C1-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	(S)-2-PhCH(CH3)CH2	RH
50	51	450	4-F-Ph	Piperidinyl	SO2	CH2	2-PyrazinCH(CH3)CH2	RH
60	61	454	4-F-Ph	Piperidinyl	SO2	CH2	2-ThiofenylCH(CH3)CH2	RH
82	83	449	4-F-Ph	Piperidinyl	SO2	CH2	4-PyridylCH(CH3)CH2	RH
65	66	407	4-F-Ph	PIP	SO2	CH-Ph		RH
91	100	484	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2SOCH2	RH
142	145	484	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2SOCH2	RH
		455	5-C1-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	2-PyrimidinylCH2CH2	RH
		460	5-kyano-2-pyridyl	PIP	SO2	CH2	2-PyrimidinylCH2CH2CH2	RH
		444	5-kyano-2-pyridyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		464	5-kyano-2-pyridyl	PIP	SO2	CH2	2-ThiofenylCH2CH2CH2	RH
		445	5-kyano-2-pyridyl	PIP	SO2	CH2	3-PyridylCH2CH2	RH
		459	5-kyano-2-pyridyl	PIP	SO2	CH2	2-PyridylCHHH2CH2CH2	RH
		460	5-kyano-2-pyridyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2OCH2	RH
		445	5-kyano-2-pyridyl	PIP	SO2	CH2	2-PyridylCH2CH2	RH
		417	5-kyano-2-pyridyl	PIP	SO2	CH2	3-Pyridyl	RH
		498/ 500	5-Br-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	2-PyridylCH2CH2	RH
		498/ 500	5-Br-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	3-PyridylCH2CH2	RH
		497/ 499	5-Br-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		513/ 515	5-Br-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	PhCH2OCH2	RH
		470/ 472	5-Br-2-Pyridyl	PIP	SO2	CH2	3-Pyridyl	RH

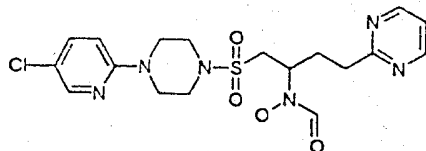
t.t. níž.	t.t. vys.	M+H	B	A	Y	Q	RI	Z
		517/ 519	5-Br-2-Pyridyl	PIP	SO ₂	CH ₂	2-ThiofenylCH ₂ CH ₂ CH ₂	RH
		513/ 515	5-Br-2-Pyridyl	PIP	SO ₂	CH ₂	2-PyrimidinylCH ₂ CH ₂ CH ₂	RH
		512/ 514	5-Br-2-Pyridyl	PIP	SO ₂	CH ₂	2-PyridylCH ₂ CH ₂ CH ₂	RH
		436	2-Pyrazinyl	PIP	SO ₂	CH ₂	2-PyrimidinylCH ₂ CH ₂ CH ₂	RH
		439	2-Pyridyl	PIP	SO ₂	CH ₂	2-ThiofenylCH ₂ CH ₂ CH ₂	RH
		440	2-Pyrazinyl	PIP	SO ₂	CH ₂	2-ThiofenylCH ₂ CH ₂ CH ₂	RH
		488.1	5-C1-2-Pyridyl	4-O-Piperid- inyl	SO ₂	CH ₂	2-ThiofenylCH ₂ CH ₂ CH ₂	RH
103	104	484.1	5-C1-2-Pyridyl	4-O-Piperid- inyl	SO ₂	CH ₂	2-ThiofenylCH ₂ CH ₂ CH ₂	RH
		483.3	5-C1-2-Pyridyl	4-O-Piperid- inyl	SO ₂	CH ₂	2-PyridylCH ₂ CH ₂ CH ₂	RH
		508.1	5-C1-2-Pyridyl	4-O-Piperid- inyl	SO ₂	CH ₂	3,4-di-C1-Ph	RH
		504/ 506	5-C1-2-Pyridyl	PIP	SO ₂	CH ₂	3-Pyridyl-5-brom	RH
123	125	466.3	6-MeO-4-Pyrimidinyl	PIP	SO ₂	CH ₂	PhCH ₂ OCH ₂	RH
99	101	451.3	6-MeO-4-Pyrimidinyl	PIP	SO ₂	CH ₂	2-PyridylCH ₂ CH ₂	RH
95	99	451.4	6-MeO-4-Pyrimidinyl	PIP	SO ₂	CH ₂	3-PyridylCH ₂ CH ₂	RH
156	158	470.3	6-MeO-4-Pyrimidinyl	PIP	SO ₂	CH ₂	2-ThiofenylCH ₂ CH ₂ CH ₂	RH
122	124	466.3	6-MeO-4-Pyrimidinyl	PIP	SO ₂	CH ₂	2-PyrimidinylCH ₂ CH ₂ CH ₂	RH
		465.3	6-MeO-4-Pyrimidinyl	PIP	SO ₂	CH ₂	2-PyridylCH ₂ CH ₂ CH ₂	RH

Všechny sloučeniny se připraví jako v příkladě 1, kromě těch, ve kterých kruh A je 4-O-piperidinyl; ten se připraví jako v příkladě 14.

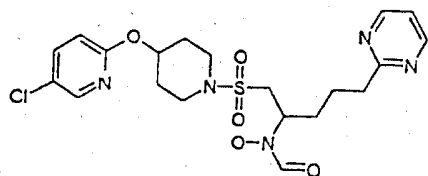
Příklad 22

Poskytujeme NMR data pro následující sloučeniny, uvedené v seznamu v příkladě 21:

M452587 – nová sloučenina



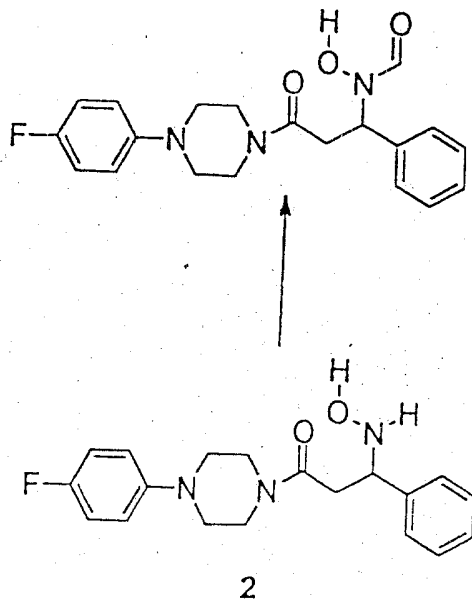
NMR (DMSO) 9,9, 9,6 (1H, široký s); 8,6 (2H, m); 8,3 a 7,9 (1H, s); 8,1 (1H, dd); 7,3 (1H, m); 6,9 (1H, d); 4,7 a 4,2 (1H, široký m); 3,6 (4H, m); 3,4 – 3,2 (6H, m); 2,8 (2H, m); 2,1 (2H, m).



(DMSO) 9,9 a 9,6 (1H, široký s), 8,7 (2H, d), 8,3 a 8,0 (1H, s), 8,2 (1H, d), 7,8 (1H, d), 7,3 (1H, m), 6,9 (1H, d), 5,1 (1H, široký m), 4,7 a 4,1 (1H, široký m), 3,4 (3H, m), 3,1 (3H, m), 2,9 (3H, m), 2,0 (2H, m), 1,7 (6H, m).

Příklad 23

Příprava:

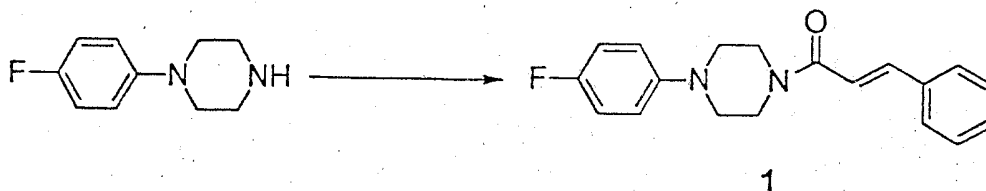


Ke kyselině mravenčí (4,8 ml) se při teplotě 0 °C přidá acetanhydrid (1,2 ml). Po 20 minutách se tato směs přidá k hydroxylaminu **2** (0,68 g), rozpuštěném v THF (11 ml) a kyselině mravenčí (5 ml) a výsledný roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti.

Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v DCM (100 ml), promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2x100 ml), suší (MgSO₄) a odpaří do sucha. Zbytek se čistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití směsi dichlormethanu a methanolu (96:4) jako eluentu a získá se produkt (0,41 g) jako guma. NMR CDCl₃ δ 9,7 (široký s, 1H)*; 9,2 (široký s, 1H)*; 8,4 (s, 1H)*; 8,0 (s, 1H)*; 7,5 – 7,2 (m, 5H); 7,0 – 6,8 (m, 5H); 5,7 (m, 1H)*; 5,4 (m, 1H)*; 3,9 – 3,4 (m, 5H); 3,3 (m, 1H)*; 3,2 – 2,9 (m, 4H), 2,8 (m, 1H)*. MS pro C₂₀H₂₂FN₃O₃ (M+H) vypočteno 372, nalezeno 372.

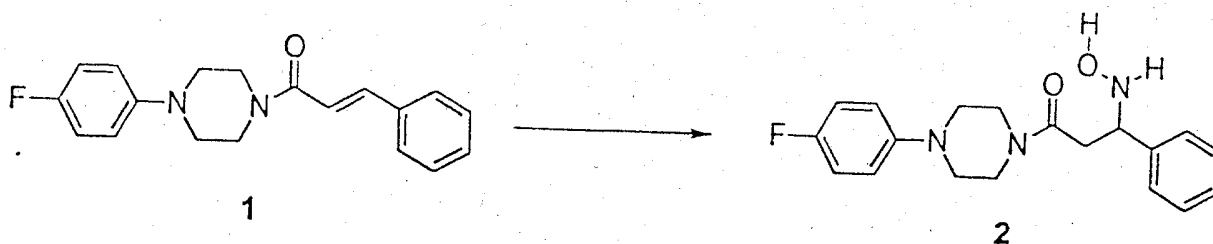
* rotamerické signály

Krok A



K 1-(4-fluorofenyl)piperazinu (1,00 g), rozpuštěnému v DCM (10 ml), se přidá cinnamoylchlorid (0,85 g) v DCM (10 ml) a poté triethylamin (1,55 ml). Roztok se míchá při teplotě místnosti přes noc. Poté se rozdělí mezi DCM (150 ml) a vodu (100 ml), organická vrstva se poté promyje vodou (100ml), suší (MgSO₄) a odpaří do sucha a získá se krémová pevná látka, která se trituruje s diethyletherem (10 ml) a získá se **1** (1,20 g) jako bílá pevná látka. NMR CDCl₃ δ 7,7 (d, 1H); 7,5 (m, 2H); 7,4 (m, 3H); 7,0 – 6,9 (m, 5H); 4,0 – 3,8 (m, 4H); 3,1 (m, 4H). MS pro C₁₉H₁₉FN₂O (M+H) vypočteno 311, nalezeno 311.

Krok B

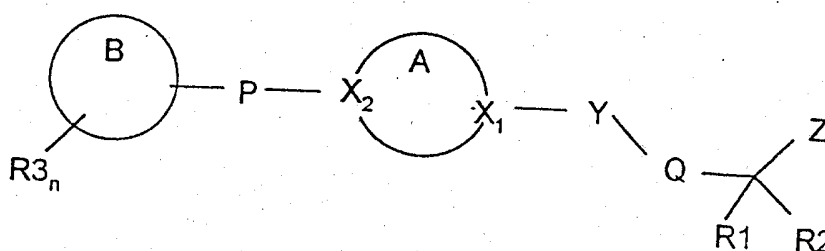


K amidu (2,00 g), rozpuštěnému v THF (40 ml) se přidá hydroxylamin (1 ml, 50% vodný roztok). Roztok se míchá při teplotě místnosti 48 hodin. Rozpouštědlo se poté odpaří za sníženého tlaku, přidá se toluen (50 ml), který se poté odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje se směsí dichlormethanu a methanolu (98:2) a matečný louh se čistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití směsi dichlormethanu a methanolu (98:2) jako eluentu a získá se **2** (0,70 g) jako guma. NMR CDCl_3 δ 7,5 – 7,2 (m, 5H); 7,0 – 6,9 (m, 2H); 6,9 – 6,8 (m, 2H); 4,5 (dd, 1H); 3,8 – 3,7 (m, 2H); 3,6 – 3,5 (m, 2H); 3,1 – 2,8 (m, 5H); 2,7 (dd, 1H). MS pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2$ (M+H) vypočteno 344, nalezeno 344.

PATENTOVÉ NÁROKY

2001-684

Sloučenina obecného vzorce I



kde B je monocyklický nebo bicyklický alkyl, aryl, aralkyl, heteroarylový nebo heteroaralkylový kruh obsahující až 12 atomů v kruhu a obsahující jeden nebo více heteroatomů nezávisle vybraných ze souboru, který zahrnuje N, O a S; alternativně B může být bifenyl; kruh B může být případně vázán ke kruhu A alkylovým řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxylovým řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku, spojujícím 2-polohu kruhu B s atomem uhlíku v alfa poloze k X₂;

každé R₃ se nezávisle zvolí ze souboru, který zahrnuje vodík, halogen, NO₂, COOR kde R je vodík nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, CN, CF₃, -S-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, -SO-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, -SO₂-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a aryloxyskupina s až 10 atomy uhlíku, n je 1, 2 nebo 3;

P je -(CH₂)_n- kde n je 0, 1, 2; nebo P je alkenový nebo alkinový řetězec až do 6 atomů uhlíku; když X₂ je C, P může být -Het-, -(CH[R₆])_n-Het-, -Het-(CH[R₆])_n- nebo -Het-(CH[R₆])_n-Het, kde Het se zvolí z -CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR₆- nebo -O-, kde n je 1 nebo 2 nebo se P zvolí z -CO-N(R₆)-, -N(R₆)-CO-, -SO₂-N(R₆)- a N(R₆)-SO₂-, a R₆ je vodík, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, aralkylová skupina s až 10 atomy uhlíku a heteroalkylová skupina s až 9 atomy uhlíku;

kruh A je 5-7 členný alifatický kruh a může být případně mono- nebo disubstituován případně substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, kde každý substituent se nezávisle zvolí ze souboru, který zahrnuje halogen, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo oxoskupinu;

X₁ a X₂ se nezávisle zvolí z N a C, kde kruhový substituent na kruhu A je oxoskupina a je výhodně v sousedství kruhového atomu dusíku;

Y je -SO₂- a -CO-;

Z je $-\text{CONHOH}$, Y je $-\text{CO}-$ a Q se zvolí z $-\text{C}(\text{R6})(\text{R7})-$, $-\text{C}(\text{R6})(\text{R7})-\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{R6})-$ a $-\text{N}(\text{R6})-\text{CH}_2-$, kde R6 má význam uvedený shora a pouze ve vztahu ke Q, jak je zde definováno, R6 může také představovat aryl až s 10 atomy uhlíku, heteroaryl s až 9 atomy uhlíku, a R7 je H, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo společně s R6 tvoří karbocyklický nebo heterocyklický spiro 5, 6 nebo 7 členný kruh, přičemž heterocyklický kruh obsahuje alespoň jeden heteroatom vybraný z N, O nebo S;

Z je $-\text{CONHOH}$, Y je $-\text{SO}_2-$ a Q se zvolí z $-\text{C}(\text{R6})(\text{R7})-$, a $-\text{C}(\text{R6})(\text{R7})-\text{CH}_2-$; nebo Z je $-\text{N}(\text{OH})\text{CHO}$ a Q se zvolí z $-\text{CH}(\text{R6})-$, $-\text{CH}(\text{R6})-\text{CH}_2-$, a $-\text{N}(\text{R6})-\text{CH}_2-$;

R1 je H, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina s 5 až 7 atomy uhlíku, arylová skupina s až 10 atomy uhlíku, heteroarylová skupina s až 10 atomy uhlíku, aralkylová skupina s až 12 atomy uhlíku nebo heteroaralkylová skupina s až 12 atomy uhlíku, přičemž všechny tyto skupiny jsou případně substituovány až třemi skupinami, nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje NO_2 , CF_3 , halogen, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylovou skupinu s až 6 atomy uhlíku, $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$ (a jejími oxidovanými analogy), $-\text{NR}_4$, $-\text{N}-\text{Y}-\text{R}_4$, nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku- $-\text{Y}-\text{NR}_4$, s tím, že když R1 je $-\text{OH}$, $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$ nebo $-\text{NR}_4$ nebo $-\text{N}-\text{Y}-\text{R}_4$, pak Z není $-\text{N}(\text{OH})\text{CHO}$, nebo R1 je 2,3,4,5,6-pentafluorfenyl;

R4 je vodík, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, arylová skupina s až 10 atomy uhlíku, heteroarylová skupina s až 10 atomy uhlíku, aralkylová skupina s až 9 atomy uhlíku, přičemž každá tato skupina je případně substituována substituentem, vybraným ze souboru, který zahrnuje halogen, NO_2 , CN , CF_3 , alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, S-alkyl skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, $-\text{SO}-$ alkyl skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, $-\text{SO}_2-$ alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R2 je H, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo společně s R1 tvoří karbocyklický nebo heterocyklický spiro 5, 6 nebo 7 členný kruh, přičemž heterocyklický kruh obsahuje alespoň jeden heteroatom vybraný z N, O a S; skupina Q také může být vázána k R1 nebo R2 za vzniku 5, 6 nebo 7 členného alkylového nebo heteroalkylového kruhu obsahujícího jeden nebo více O, S a N;

a kde kterákoliv ze shora uvedených alkylových skupin může být s přímým řetězcem nebo může být rozvětvená nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo in vivo hydrolyzovatelný prekurzor.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde

kruh A je 5-6 členný alifatický kruh a může být případně mono- nebo disubstituován případně substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž každý substituent se nezávisle zvolí ze souboru, který zahrnuje halogen, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo oxoskupinu;

R3 je vodík, halogen, NO₂, CF₃, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, n je 1 nebo 2;

kruh B je monocyklická nebo bicyklická arylová skupina, aralkylová nebo heteroarylová skupina s až 10 atomy uhlíku;

P je $-(CH_2)_n-$, kde n je 0 nebo 1 nebo $-O-$ nebo $-CO-NR_6-$;

jedno nebo obě z X₂ a X₁ jsou N nebo X₁ je N nebo X₂ je C;

R1 je vodík, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina s 5 až 7 atomy uhlíku, aralkylová skupina s až 12 atomy uhlíku, heteroarylalkylová skupina s až 11 atomy uhlíku, arylová nebo heteroarylová skupina s až 10 atomy uhlíku, přičemž všechny skupiny jsou případně substituovány až třemi atomy halogenu nebo CF₃;

R2 je vodík nebo společně s R1 představuje karbocyklický nebo heterocyklický spiro 5- nebo 6-členný kruh, jako je tetrahydropyranový kruh;

R4 je arylová skupina s až 10 atomy uhlíku, případně substituovaná halogenem, NO₂, CN, CF₃, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, $-S-$ alkyl skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, $-SO-$ alkyl skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, $-SO_2-$ alkyl skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo její in vivo hydrolyzovatelný prekurzor.

3. Sloučenina jak je nárokována v nároku 1, kde

R3 je vodík, halogen, NO₂, CF₃, methyl, ethyl, methoxy skupina nebo ethoxy skupina;

kruh B je monocyklická arylová, aralkylová nebo heteroarylová skupina obsahující do 7 atomů uhlíku;

P je přímá vazba;

obě X2 a X1 jsou N;

Y je $-SO_2-$;

Q je $-CH_2-$

R1 je fenyl, 4-trifluormethylfenyl, fenethyl, fenpropyl, isobutyl, cyklopentyl, benzyloxymethyl, 3,4-dichlorfenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyridylethyl, 3-pyridylethyl, thiofenylpropyl, bromthiofenyl, 2-pyrimidinylethyl, 2-pyrimidinylpropyl, pyridylpropyl nebo společně s R2 je spirocyklohexan nebo spiro-4-pyran;

R2 je vodík;

Z je $-N(OH)CHO$;

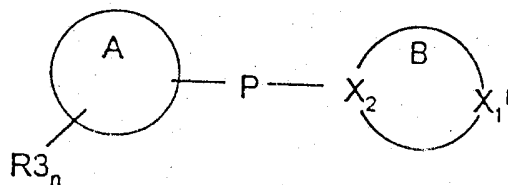
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo její in vivo hydrolyzovatelný prekurzor.

4. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde kruh A je piperazinylný a kruh B je vybrán ze souboru, který zahrnuje případně substituovaný fenyl, pyridyl nebo pyrimidinový kruh; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo její in vivo hydrolyzovatelný prekurzor.

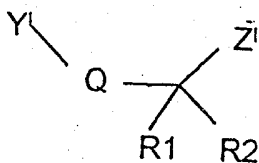
5. Sloučenina obecného vzorce I, jak je nárokována v nároku 1, kde kruh B substituovaný substituentem R3(n) je fenyl, 3-methylfenyl, 4-fluorfenyl, 3-chlorfenyl, 4-chlorfenyl nebo 3,4-dichlorfenylový kruh nebo je 5-chlor-2-pyridyl; P je přímá vazba; kruh A je piperidinylný nebo piperazinylný; Y je SO_2 , Q je $-CH_2-$, a Z je $-N(OH)CHO$; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo její in vivo hydrolyzovatelný prekurzor.

6. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, kde kruh B je fenyl, 3-methylfenyl, 4-fluorfenyl, 3-chlorfenyl, 4-chlorfenyl nebo 3,4-dichlorfenylový kruh nebo 5-chlor-2-pyridyl; P je přímá vazba; kruh A je piperidinylný nebo piperazinylný, Y je SO_2 , Q je $-CH_2-$, Z je $-N(OH)CHO$ a R1 je fenyl, fenylbutylen, fenylisopropylen, 2-pyridylethylen, 2-pyridylisopropylen, 3-pyridylisopropylen, 4-pyridylisopropylen nebo 4-chlorfenyloxydimethylmethylen; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo její in vivo hydrolyzovatelný prekurzor.

7. Sloučenina obecného vzorce I, podle nároku 1, kde kruh B je fenyl monosubstituovaný chlorem nebo fluorem, P je přímá vazba; kruh A je piperidinyl, Y je SO₂, Q je -CH₂-, Z je -CONHOH a R₁ je vodík, isobutyl nebo spirotetrahydropyranyl nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo její in vivo hydrolyzovatelný prekurzor.
8. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že zahrnuje sloučeninu obecného vzorce I jak je nárokována v nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo její in vivo hydrolyzovatelný ester a farmaceuticky přijatelný nosič.
9. Sloučenina obecného vzorce I jak je nárokována v nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo její in vivo hydrolyzovatelný ester pro použití ve způsobu terapeutické léčby lidského nebo zvířecího těla.
10. Způsob léčení nemocného stavu zprostředkovaného metaloproteinázou, vyznačující se tím, že zahrnuje podání teplokrevnému živočichovi terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího in vivo hydrolyzovatelného esteru.
11. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího in vivo hydrolyzovatelného esteru, vyznačující se tím, že zahrnuje
- a) reakci sloučeniny obecného vzorce II nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo in vivo hydrolyzovatelného esteru se sloučeninou obecného vzorce III



II

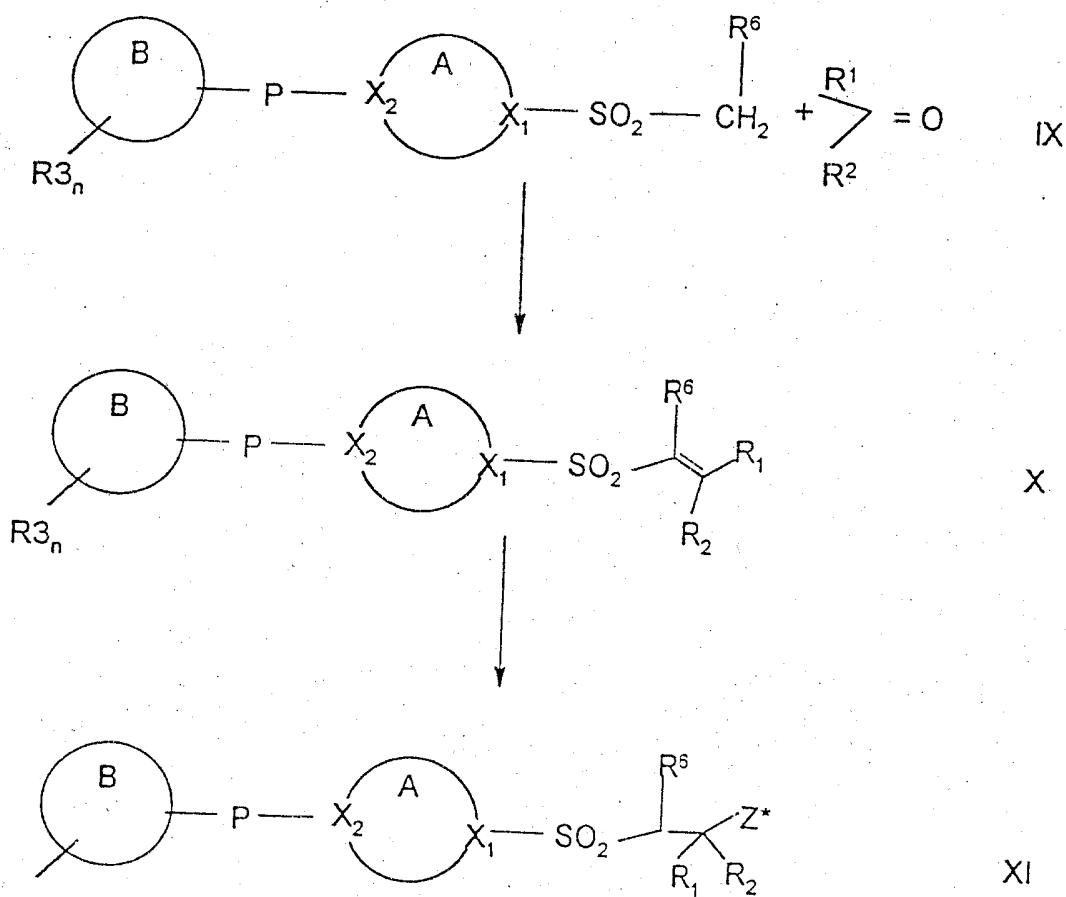


III

kde X_1^1 znamená X nebo prekursor odvozený od X (ať modifikací nebo vytěsněním) nebo aktivovanou formu X vhodnou pro reakci s Y_1 ;

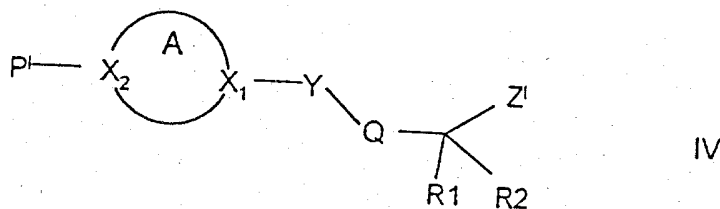
Y_1 znamená Y, prekursor odvozený od Y nebo aktivovanou formu Y vhodnou pro reakci s X_1^1 ; Z^1 znamená chráněnou formu Z, prekursor odvozený od Z (ať modifikací nebo vytěsněním Z^1) nebo aktivovanou formu Z;

a když Q je $-(CH_2)(R_6)-$, potom reakci sloučeniny obecného vzorce IX s vhodnou sloučeninou obecného vzorce R_1-CO-R_2 za získání alkenu obecného vzorce X, který se potom převede na sloučeninu obecného vzorce XI, kde Z^* je hydroxylaminový prekursor skupiny Z a potom konverzi skupiny Z^* jak je uvedeno dále:



nebo

b) reakci sloučeniny obecného vzorce IV nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího in vivo hydrolyzovatelného esteru se sloučeninou obecného vzorce V



kde B¹ znamená vhodnou funkci na kruhu nebo substituent pro reakci s P¹; Z¹ má význam uvedený shora; a

P¹ znamená vhodnou aktivovanou formu linkeru P pro reakci s B¹

nebo když X₂ je N, potom P¹ může být přítomno na kruhu A spíše než kruhu B nebo jak je požadováno, linker P může být tvořen vhodnou reakcí prekurzorových skupin P¹¹ a P¹² nacházejících se na kruzích B¹ nebo A, nebo opačně.

12. Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího in vivo hydrolyzovatelného prekurzoru pro přípravu léčiva pro použití v nemocných stavech zprostředkovaných jedním nebo více metaloproteinázovými enzymy.

13. Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího in vivo hydrolyzovatelného prekurzoru pro přípravu léčiva pro použití v léčbě artritidy.

14. Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího in vivo hydrolyzovatelného prekurzoru pro přípravu léčiva pro použití v léčbě aterosklerózy.