

01-1314-00-Ma

Deriváty hydroxamových kyselin, farmaceutické a veterinární kompozice a způsoby léčení na jejich bázi, způsoby jejich výroby a použití

Oblast techniky

Vynález se týká řady derivátů hydroxamových kyselin, zejména substituovaných α -aminosulfonylacetohydroxamových kyselin, které jsou inhibitory enzymů, zinek-dependentních metalloproteinás. Vynález se zejména týká sloučenin, které jsou inhibitory určitých enzymů z třídy matričních metalloproteinás (MMP), farmaceutických a veterinárních kompozic na jejich bázi a způsobů léčení chorob a stavů, při nichž se těchto sloučenin a kompozic využívá. Dále se vynález týká způsobů výroby a použití těchto sloučenin.

Oblast techniky

Matriční metalloproteinasy (MMP) tvoří třídu strukturně podobných metalloproteinás obsahujících zinek, které se účastní remodelace a degradace extracelulárních matričních proteinů, a to jak u normálních fyziologických procesů, tak i patologických stavů. Jelikož MMP mají vysoký destrukční potenciál, jsou obvykle přesně regulovány a selhání při udržování regulace MMP může být součástí řady chorob a patologických stavů, jako jsou ruptura aterosklerotického plaku, srdeční selhání, restenosa, periodontální choroba, ulcerace tkání, hojení ran, rakovinné metastázy, nádorová angiogenese, degenerace makuly spojená s věkem, fibrotická choroba, rheumatoidní arthritida, osteoarthritis a zánětlivé choroby závislé na migrujících zánětlivých buňkách.

Další důležitou funkcí určitých MMP je aktivace různých enzymů, jako jsou jiné MMP, vyštěpením prodomén z jejich proteinasových domén. Některé MMP tedy regulují aktivity jiných MMP, takže nadprodukce jedné MMP může vést k nadměrné proteolýze extracelulární matrice jinou MMP. MMP kromě toho mají různé preference substrátů (uvedené v následující tabulce pro vybrané enzymy z této třídy) a různé funkce při normálních a patologických stavech. Nový přehled o MMP je možno nalézt v Current Pharmaceutical Design, 1996, 2, 624 a Exp. Opin. Ther. Patents, 1996, 6, 1305.

T a b u l k a

Enzym	Jiný název	Preferované substráty
MMP-1	kolagenasa-1; intercticiální kolagenasa	kolageny I, II, III, VII, X; želatiny
MMP-2	želatinasa A; 72kDa želatinasa	želatiny; kolageny IV V, VII, X; elastin, fibronectin; aktiváty pro-MMP-13
MMP-3	stromelysin-1	proteoglykany; laminin; fibronectin; želatiny;
MMP-8	kolagenasa-2; neutrofilní kolagenasa	kolageny I, II, III
MMP-9	želatinasa B; 92kDa želatinasa	želatiny; kolageny IV, V; elastin
MMP-13	kolagenasa-3	kolageny I, II, III; želatiny
MMP-14	MT-MMP-1	aktiváty pro-MMP-2 a pro-MMP-13; želatiny

Má se za to, že nadprodukce MMP-3 je zodpovědná za patologickou degradaci tkání, která je základem řady chorob a stavů. Například MMP-3 byl nalezen v synoviu a chrupavce pacientů postižených osteoarthritis a rheumatoidní arthritidis, což tedy prokazuje účast MMP-3 na poškození kloubů vyvolaném těmito chorobami: viz Biochemistry, 1989, 28, 8691 a Biochem. J. 1989, 258, 115. O MMP-13 se také předpokládá, že hraje významnou roli v patologii osteoarthritis a rheumatoidní arthritidis: viz Lab. Invest., 1997, 76, 717 a Arthritis Rheum., 1997, 40, 1391. Sloučeniny podle vynálezu inhibují jak MMP-3, tak MMP-13, a mohou tedy být užitečné při léčení výše uvedených chorob.

Nadexprese MMP-3 je rovněž pokládána za zodpovědnou za mnoho tkáňových poškození a chronických stavů nebo chronických ran, jako jsou žilní vředy, diabetické vředy a proleženiny: viz Brit. J. Dermatology, 1996, 135, 52.

MMP-3 může dále také vyvolávat tkáňová poškození u stavů, při nichž dochází k ulceraci tračníku (jako je ulcerosní kolitis a Crohnova choroba: viz J. Immunol., 1997, 158, 1582 a J. Clin. Pathol., 1994, 47, 113) nebo dvanáctníku (viz Am. J. Pathol. 1996, 148, 519).

MMP-3 se také může podílet na chorobách kůže, jako je dystrofická epidermolysis bullosa (viz Arch. Dermatol. Res., 1995, 287, 428) a dermatitis herpetiformis (viz J. Invest. Dermatology, 1995, 105, 184).

Ruptura aterosklerotických plaků za účasti MMP-3 může vést k srdečnímu nebo mozковému infarktu: viz Circulation 1997, 96, 396. Inhibitory MMP-3 tedy mohou být užitečné při prevenci srdečního záchvatu a mrtvice.

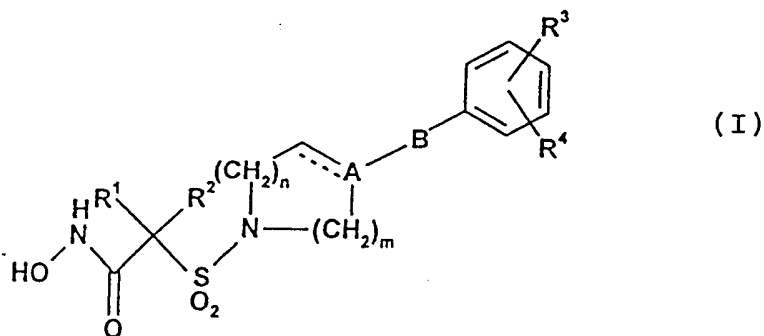
Při studiích rakoviny u člověka se ukázalo, že MMP-2 je aktivován na povrchu buněk invazivního nádoru (viz J. Biol. Chem. 1993, 268, 14033) a o BB-94, tj. neselektivním peptidickým hydroxamátovým inhibitoru MMP, se uvádí, že snižuje nádorovou zátěž a prodlužuje přežití u myší nesoucích xenoštěpy lidského karcinomu vaječníků (viz Cancer Res., 1993, 53, 2087). Některé sloučeniny podle tohoto vynálezu inhibují MMP-2, a tudíž mohou být užitečné při léčení rakovinných metastáz a nádorové angiogenese.

V patentové literatuře se objevují různé série inhibitorů MMP. Například α -arylsulfonamidossobstituované acetohydroxamové kyseliny jsou popsány v EP-A-0606046, WO-A-9627583 a WO-A-9719068, zatímco EP-A-0780386 popisuje určité příbuzné sulfonssobstituované hydroxamové kyseliny.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou inhibitory některých MMP. Jsou zejména účinnými inhibitory MMP-3 a MMP-13, přičemž některé sloučeniny vykazují různý stupeň selektivity vzhledem k jiným MMP, jako MMP-1, MMP-2 a MMP-9. Některé z těchto sloučenin jsou účinnými inhibitory MMP-2.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou α -aminosulfonilacetohydroxamové kyseliny obecného vzorce I



kde

přerušovaná čára představuje případnou vazbu;

A představuje uhlík nebo skupinu CH;

B představuje skupinu CH₂ nebo kyslík nebo chybí;

R¹ a R² je každý nezávisle zvolen ze souboru sestávajícího z vodíku, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituované alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylskupinou, a alkenylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; nebo dohromady s atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny, tvoří cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, která popřípadě obsahuje heteroatomární spojovací skupinu zvolenou z kyslíku, SO, SO₂ a NR⁶ nebo která je popřípadě anelovaná s benzoskupinou;

R³ představuje vodík, halogen, R⁷ nebo OR⁷;

R⁴ představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu nebo halogen;

R⁶ představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R⁷ představuje monocyklický nebo bicyklický kruhový systém zvolený ze souboru sestávajícího z fenyl-, thienyl-, furyl-, pyridyl-, pyrimidinyl-, naftyl-, indanyl-, benzothienyl-, benzofuryl-, 2,3-dihydrobenzofuryl-, indolyl-, chinolyl-, isochinolyl-, benzodioxolyl-, benzimidazolyl-, benzoxazolyl-, benzothiazolyl- a benzodioxanylskupiny, přičemž

kterýkoliv z těchto kruhových systémů je popřípadě substituován jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituované alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyskupinou, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituované alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyskupinou, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluoromethylskupiny, trifluormethoxyskupiny, halogenu a kyano skupiny;

m představuje číslo 1 nebo 2; a

n představuje číslo 0, 1 nebo 2;

příčemž B nepředstavuje kyslík, když A představuje uhlík;

a jejich farmaceuticky nebo veterinárně vhodné soli a farmaceuticky nebo veterinárně vhodné solváty, včetně hydrátů, obou těchto entit.

Alkylskupiny, alkoxy skupiny, alkylthioskupiny a alkenylskupiny uvedené v předchozí definici, které obsahují tři atomy uhlíku nebo větší počet atomů uhlíku, mohou mít řetězec přímý nebo rozvětvený, pokud není uvedeno jinak. Pod pojmem "halogen" se rozumí fluor, chlor, brom nebo jod.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou obsahovat jedno nebo větší počet center chiralit, a mohou se tudíž vyskytovat ve formě stereoisomerů, tj. jako enantiomery nebo diastereoismery, jakož i ve formě jejich směsí. Do rozsahu tohoto vynálezu spadají jak jednotlivé stereoismery sloučenin obecného vzorce I, tak i jakákoliv jejich směs. Separaci diastereoisomerů lze provádět za použití obvyklých postupů,

například frakční krystalizací nebo chromatografií, například vysokotlakou kapalinovou chromatografií, diastereoisomerní směsi sloučeniny obecného vzorce I nebo její vhodné soli nebo derivátu. Individuální enantiomery sloučenin obecného vzorce I je možno připravovat z odpovídajících opticky čistých meziproductů nebo optickým štěpením tak, že se racemická sloučenina obecného vzorce I podrobí vysokotlaké kapalinové chromatografii na vhodném chirálním nosiči, nebo ve vhodném případě, frakční krystalizací diastereoisomerních solí vznikajících reakcí racemické sloučeniny s vhodnou opticky aktivní bází nebo kyselinou.

Sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují alkylyskupiny se kromě toho mohou vyskytovat ve formě cis-stereoisomerů a trans-stereoisomerů. Do rozsahu tohoto vynálezu opět spadají jak jednotlivé oddělené stereoisomery, tak i jejich směsi.

Do rozsahu tohoto vynálezu také spadají radioaktivně značené deriváty sloučenin obecného vzorce I, které jsou vhodné pro biologické zkoušky.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou tvořit farmaceuticky nebo veterinárně vhodné soli s bázemi, zejména netoxické soli s alkalickými kovy. Jako příklad je možno uvést soli sodné a draselné. Farmaceuticky nebo veterinárně vhodnými solemi sloučenin obecného vzorce I, které obsahují bázecké centrum, jsou například netoxické adiční soli s kyselinami. Takové soli vznikají s anorganickými kyselinami, jako kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou a fosforečnou a s organickými karboxylovými nebo sulfonovými kyselinami.

Přednostní skupinu tvoří sloučeniny obecného vzorce I, kde B chybí; R^1 představuje vodík, alkylyskupinu s 1 až 4

atomy uhlíku popřípadě substituovanou methoxyskupinou nebo fenylskupinou nebo alkenylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku; R^2 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; nebo R^1 a R^2 dohromady s atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny, tvoří cykloalkylskupinu se 4 až 5 atomy uhlíku, která popřípadě obsahuje heteroatomární spojovací skupinu zvolenou z kyslíku a NR^6 nebo která je popřípadě anelovaná s benzoskupinou; R^3 je zvolen z 4-fenyl, 4-pyridyl-, 4-(indan-5-yl)-, 4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-, 4-(chinolin-3-yl)-, 4-(benzodioxol-5-yl)- a 4-(benzimidazol-5-yl)skupiny, z nichž každá je popřípadě substituována jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku popřípadě substituované methoxyskupinou nebo hydroxyskupinou, alkoxyskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku popřípadě substituované methoxyskupinou nebo hydroxyskupinou, methylthioskupiny, trifluormethylskupiny, trifluormethoxyskupiny, fluoru, chloru a kyanoskupiny; R^4 představuje vodík, methylskupinu, ethylskupinu, methoxyskupinu, trifluormethylskupinu, fluor nebo chlor; R^6 představuje methylskupinu; m představuje číslo 2; a n představuje číslo 1.

Skupinu sloučenin, kterým se dává větší přednost, tvoří sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 představuje vodík, methylskupinu, ethylskupinu, 2-methylprop-1-ylskupinu, but-1-ylskupinu, 2-methoxyethylskupinu, benzylskupinu, 3-fenylprop-1-ylskupinu, allylskupinu, 2-methylallylskupinu nebo 3,3-dimethylallylskupinu; R^2 představuje vodík, methylskupinu nebo ethylskupinu; nebo R^1 a R^2 dohromady s atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny, tvoří cyklobutylskupinu, cyklopentylskupinu, tetrahydropyran-4,4-diylskupinu, 1-methylpiperididin-4,4-diylskupinu nebo indan-2,2-diylskupinu; R^3 představuje 4-fenyl-, 4-(2-methylfenyl)-; 4-(3-methylfenyl)-, 4-(3-ethylfenyl)-, 4-[3-(prop-2-yl)-fenyl]-, 4-(3,5-dimethylfenyl)-, 4-(3-methoxymethylfenyl)-,

4-(3-hydroxymethylfenyl)-, 4-(2-methoxyfenyl)-, 4-(3-methoxyfenyl)-, 4-(3-ethoxyfenyl)-, 4-(4-ethoxyfenyl)-, 4-[3-(prop-1-oxy)fenyl]-, 4-[3-(prop-2-oxy)fenyl]-, 4-[4-(prop-2-oxy)fenyl]-, 4-(3,4-dimethoxyfenyl)-, 4-[3-(2-methoxyethoxy)fenyl]-, 4-[3-(2-hydroxyethoxy)fenyl]-4-(3-methylthiofenyl)-, 4-(3-trifluormethylfenyl), 4-(3-trifluormethoxyfenyl)-, 4-(2-fluorfenyl)-, 4-(3-chlor-4-fluorfenyl)-, 4-(3-kyanofenyl)-, 4-(pyridin-2-yl)-, 4-(pyridin-3-yl)- 4-(pyridin-4-yl)-, 4-(6-ethoxypyridin-2-yl), 4-(5-ethoxypyridin-3-yl)-, 4-(indan-5-yl)-, 4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl), 4-(chinolin-3-yl)-, 4-(benzodioxol-5-yl), 4-(2,2-dimethylbenzodioxol-5-yl) a 4-(1,2-dimethylbenzimidazol-5-yl)skupinu; a R^4 představuje vodík, 2-methylskupinu, 3-methylskupinu, 3-ethylskupinu, 3-methoxyskupinu, 3-trifluormethylskupinu, 3-fluor nebo 3-chlor.

Zvláštní přednost se dává sloučeninám obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 představují oba atom vodíku nebo methylskupinu, nebo dohromady s atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny, tvoří cyklobutylskupinu, cyklopentylskupinu, tetrahydropyran-4,4-diylskupinu nebo 1-methylpiperidin-4,4-diylskupinu; R^3 představuje 4-fenylskupinu, 4-(3-methoxyfenyl)skupinu, 4-(3-ethoxyfenyl)skupinu, 4-[3-(2-methoxyethoxy)fenyl]skupinu, 4-[3-(2-hydroxyethoxy)fenyl]skupinu nebo 4-(6-ethoxypyridin-2-yl)skupinu; a R^4 představuje 3-methylskupinu nebo 3-methoxyskupinu.

Ze sloučenin podle vynálezu se dává přednost zejména sloučeninám zvoleným ze souboru sestávajícího z

N-hydroxy-2-{4-[4-(3-ethoxyfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetamidu;

N-hydroxy-2-{4-[4-(3-ethoxyfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanamidu;

N-hydroxy-2-{4-[4-(3-ethoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanamidu;

N-hydroxy-1-{4-[4-(3-methoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}cyklopentankarboxamidu;

N-hydroxy-1-{4-[4-(3-methoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}cyklobutankarboxamidu;

N-hydroxy-2-{4-[4-(3-ethoxyfenyl)-3-methoxyfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanamidu;

N-hydroxy-2-{4-[4-(6-ethoxypyridin-2-yl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanamidu;

N-hydroxy-2-{4-[4-(3-[2-methoxyethoxy]fenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanamidu; a

N-hydroxy-2-{4-[4-(3-[2-hydroxyethoxy]fenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanamidu.

Předmětem vynálezu jsou dále způsoby výroby sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky nebo veterinárně vhodných solí a farmaceuticky nebo veterinárně vhodných solvátů, včetně hydrátů obou těchto entit, jak jsou popsány dále.

Odborníkům v tomto oboru bude zřejmé, že v rámci některých z popsaných způsobů je možno měnit použité pořadí stupňů syntézy. Toto pořadí závisí mj. na takových faktorech, jako je povaha jiných funkčních skupin, které jsou přítomny v konkrétním substrátu, dostupnost klíčových mezi-

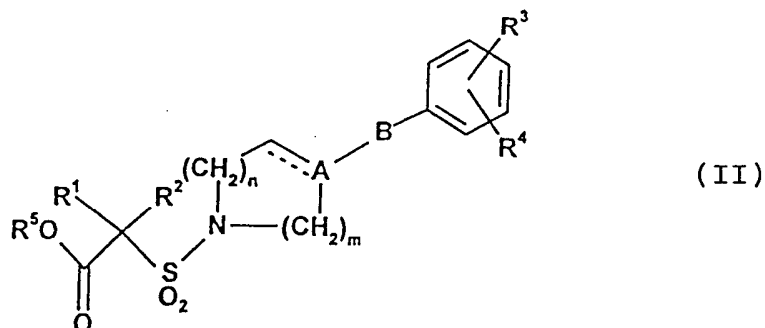
produktů a přijatá straterie ochrany chránicími skupinami, pokud se jich využívá. Takové faktory rovněž ovlivní volbu reakčních činidel, jichž se má použít v těchto stupních syntézy.

Jako ilustrativní příklad strategie ochrany chránicími skupinami je možno uvést syntetické postupy vedoucí ke sloučenině z příkladu 64, při nichž se před požadovaným stupněm Suzukiho reakce vytvoří O-benzylchráněný hydroxamát; a ke sloučenině z příkladu 66, kdy se pro ochranu alkoholické funkční skupiny využívá terc.butyldifenylsilylskupiny.

Standardním vzájemným převáděním a transformacemi různých substituentů nebo funkčních skupin v určitých sloučeninách obecného vzorce I se získají jiné sloučeniny obecného vzorce I. Jako příklad takové konverze je možno uvést převedení tetrahydropyridinového derivátu (příklad 28) na piperidinový derivát (příklad 29) hydrogenací.

Dále jsou popsány způsoby, které ilustrují obecné způsoby syntézy, kterých lze využít při přípravě sloučenin podle vynálezu.

Sloučeninu obecného vzorce I je možno připravit přímo z esteru obecného vzorce II



kde R^5 představuje alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, a přerušovaná čára, A, B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m a n mají význam uvedený výše u obecného vzorce I; nebo přes meziproduct, kterým je příslušná karboxylová kyselina obecného vzorce II, kde R^5 představuje vodík.

V případě přímé přípravy z esteru obecného vzorce II je reakci možno provádět tak, že se ester nechá reagovat až s trojnásobným nadbytkem hydroxylaminu ve vhodném rozpouštědle při teplotě od asi teploty místnosti do asi 85°C. Hydroxylamin se účelně vytváří in situ ze své hydrochloridové soli, přičemž reakce se provádí za přítomnosti molárně ekvivalentního množství vhodné báze, jako uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu, například uhličitanu draselného. V přednostním provedení je rozpouštědlem methanol popřípadě v kombinaci s tetrahydrofuranem nebo dichlor-methanem, jako korozpouštědlem, a reakce se provádí při teplotě od asi 65 do 70°C.

Alternativně je ester možno obvyklou hydrolyzou převést na odpovídající karboxylovou kyselinu, která se poté transformuje na požadovanou hydroxamovou kyselinu obecného vzorce I.

Hydrolyza se přednostně provádí za bázeckých podmínek za použití až asi šestinásobného nadbytku hydroxidu alkalického kovu ve vodném roztoku, popřípadě za přítomnosti korozpouštědla, při teplotě od asi teploty místnosti do asi 85°C. Korozpouštědlo se obvykle volí z methanolu, 1,4-dioxanu, směsi methanolu a tetrahydrofuranu a směsi methanolu a 1,4-dioxanu. Reakční teplota leží v rozmezí od asi 40 do asi 70°C.

Následný kopulační stupeň se může provádět za použití obvyklých postupů tvorby amidové vazby, například za

použití acylchloridového derivátu a hydrochloridu hydroxylaminu za přítomnosti nadbytku terciárního aminu, jako triethylaminu nebo pyridinu, který působí jako zachycovač kyseliny, popřípadě za přítomnosti katalyzátoru, jako 4-dimethylaminopyridinu, ve vhodném rozpouštědle, jako dichlormethanu, při teplotě od asi 0°C do asi teploty místnosti. Jako rozpouštědla je účelně také možno použít pyridinu.

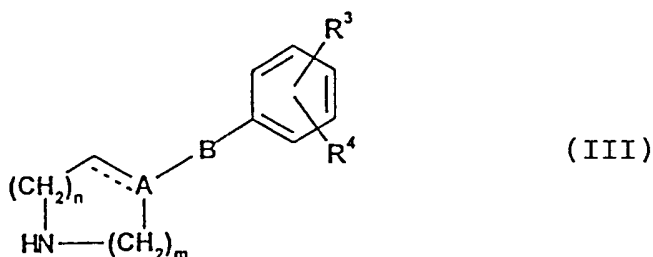
Konkrétně je možno použít jakékoliv z řady různých aminokyselinových kopulačních postupů. Tak je například kyselinu obecného vzorce II, kde R^5 představuje vodík, možno aktivovat za použití karbodiimidu, jako 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu nebo 1-ethyl-3-(3-dimethylaminoprop-1-yl)karbodiimidu, popřípadě za přítomnosti 1-hydroxybenzotriazolu a/nebo katalyzátoru, jako 4-dimethylaminopyridinu, nebo za použití halogentrisaminofosfoniové soli, jako bromtris(pyrrolidino)fosfoniumhexafluorfosfátu. Oba typy kopulace se provádějí ve vhodném rozpouštědle, jako dichlormethanu nebo dimethylformamidu, popřípadě za přítomnosti terciárního aminu, jako N-methylmorfolinu nebo N-ethyldiisopropylaminu (například, když je hydroxylamin nebo aktivační činidlo ve formě adiční soli s kyselinou), při teplotě od asi 0°C do asi teploty místnosti. Obvykle se používá 1,1 až 2,0 molárního ekvivalentu aktivačního činidla a 1,0 až 4,0 molárního ekvivalentu jakéhokoliv přítomného terciárního aminu.

Přednostním reakčním činidlem pro zprostředkování kopulační reakce je O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorfosfát (HATU).

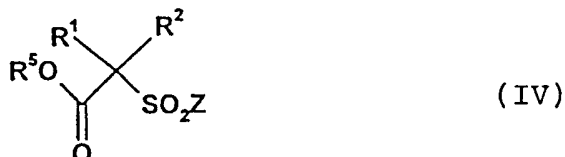
V přednostním provedení se roztok kyseliny a 1,0 až 1,2 molárního ekvivalentu N-ethyldiisopropylaminu ve vhodném rozpouštědle, jako bezvodém dimethylformamidu nebo bezvodém

1-methylpyrrolidin-2-onu, pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti nechá reagovat s až 50% nadbytkem HATU a následně po asi 15 až 30 minutách s až asi trojnásobným nadbytkem hydrochloridu hydroxylaminu a až asi čtyřnásobným nadbytkem N-ethyl-diisopropylaminu, popřípadě ve stejném rozpouštědle, při stejné teplotě.

Ester obecného vzorce II je možno připravovat z aminu obecného vzorce III



kde přerušovaná čára, A, B, R³, R⁴, m a n mají význam uvedený výše u obecného vzorce II, sulfonylací sloučeninou obecného vzorce IV



kde Z představuje halogen, R⁵ představuje alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a R¹ a R² mají význam uvedený výše u obecného vzorce II. Z přednostně představuje chlor.

Když R⁶ představuje vodík, bude obvykle výhodné chránit tuto sekundární spojovací aminoskupinu obvyklou chránicí skupinou aminoskupiny.

Reakci je možno provádět za přítomnosti až 50% nadbytku vhodné báze ve vhodném rozpouštědle při asi 0°C až asi teplotě místnosti. Například, když R¹ a R² představují

oba atomy vodíku, je vhodnou bází 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-undec-7-en a vhodným rozpouštědlem je dichlormethan.

Alternativně je na počátku možno vytvořit aniont vzorce III za použití až 20% nadbytku silné báze ve vhodném rozpouštědle pod atmosférou dusíku a poté provést sulfonaci za použití 1,0 až 1,2 molárního ekvivalentu sloučeniny vzorce IV.

Takovou kopulaci lze provádět účelně při teplotě místnosti za použití N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu, jako báze, a bezvodého tetrahydrofuranu, jako rozpouštědla.

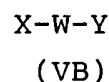
Další způsoby přípravy esteru vzorce II, kde R^3 představuje R^7 , spočívají ve využití Suzukiho reakce nebo Stilleho reakce s esterem obecného vzorce II, kde R^3 (ale nikoliv R^4) představuje brom nebo jod.

Při Suzukiho reakci se tedy posledně jmenovaný ester nechá reagovat s 1,0 až 1,5 molárního ekvivalentu boronové kyseliny vzorce $R^7B(OH)_2$ za přítomnosti 2,0 až 3,0 molárního ekvivalentu fluoridu alkalického kovu, asi 0,1 molárního ekvivalentu triarylfosfinu a asi 0,05 molárního ekvivalentu palladiového katalyzátoru ve vhodném rozpouštědle pod atmosférou dusíku při teplotě od asi 65 do asi 100°C. Obvykle je fluoridem fluorid cesný, fosfinem je obvykle tri-*o*-tolylfosfin, katalyzátorem tris(dibenzyliden-aceton)dipalladium(0) a rozpouštědlem odplyněný 1,2-dimethoxyethan popřípadě s 1-methylpyrrolidin-2-onem, jako korozpouštědlem.

Při Stilleho reakci se výše uvedený výchozí ester obecného vzorce II nechá reagovat s 1,0 až 2,0 molárního ekvivalentu vhodného derivátu trialkylstananu obecného vzorce $R^7Sn(alkyl)_3$, kde alkyl představuje například *n*-butyl-

skupinu, za přítomnosti 2,0 až 3,0 molárního ekvivalentu terciární báze, 0,3 až 0,6 molárního ekvivalentu triaryl-fosfinu a 0,05 až 0,2 molárního ekvivalentu palladiového katalyzátoru ve vhodném rozpouštědle, pod atmosférou dusíku při teplotě od asi 65 do asi 100°C. V obvyklém provedení je bázi triethylamin, fosfinem tri-*o*-tolylfosfin, katalyzátorem octan palladnatý popřípadě za přítomnosti tetrakis(trifenyl-fosfin)palladia(0) a rozpouštědlem bezvodý acetonitril.

Některé estery obecného vzorce II, kde alespoň jeden z R^1 a R^2 je odlišný od vodíku, je účelně možno získat z α -karbaniontu esteru obecného vzorce II, kde alespoň jeden z R^1 a R^2 je vodík, obvyklými způsoby C-alkylace za použití alkylačního činidla obecného vzorce VA nebo VB



kde R má význam definovaný výše pro R^1 nebo R^2 , ale nepředstavuje vodík; X a Y, které mohou být stejné nebo různé, představují vhodné odstupující skupiny, a W představuje alkylenskupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, která popřípadě obsahuje heteroatomární spojovací skupinu zvolenou z O, SO, SO₂ a NR⁶ nebo která je popřípadě anelovaná s benzoskupinou. Pokud ve sloučenině obecného vzorce I má R⁶ představovat vodík, potom může být výhodné během alkylace použít obvyklé strategie chránění aminoskupin chránicími skupinami.

Vhodné odstupující skupiny mohou být zvoleny z halogenu (například chloru, bromu nebo jodu), alkansulfonyloxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethansulfonyloxyskupiny a arylsulfonyloxyskupiny (například benzen-sulfonyloxy- nebo *p*-toluensulfonyloxyskupiny).

X a Y jsou přednostně zvoleny z bromu, jodu a p-toluensulfonyloxyskupiny.

Karbanion je možno vytvořit za použití vhodné báze ve vhodném rozpouštědle. Obvyklé kombinace báze-rozpouštědlo je možno zvolit z lithia, hydridu lithného, sodného nebo draselného, bis(trimethylsilyl)amidu lithného, sodného nebo draselného, diisopropylamidu lithného a butyllithia, spolu s toluenem, etherem, 1,2-dimethoxyethanem, tetrahydrofuranem, 1,4-dioxanem, dimethylformamidem, N,N-dimethylacetamidem, 1-methylpyrrolidin-2-onem a jakoukoliv jejich směsí.

V přednostním provedení je bází hydrid sodný a rozpouštědlem bezvodý dimethylformamid, popřípadě s bezvodým tetrahydrofuranem jako korozpouštědlem, nebo bezvodým 1-methylpyrrolidin-2-onem. Pro monoalkylaci se používá až asi 10% nadbytku báze, zatímco pro dialkylaci je obvykle vhodné použít asi 2 až 3 molárních ekvivalentů.

Karbanion se obvykle vytváří při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku a následně při stejné teplotě nechá reagovat s až asi 30% nadbytkem požadovaného alkylačního činidla.

Pokud se má provést dialkylace a R^1 a R^2 mají různé významy, je tyto substituenty možno zavést za sebou při reakci "v jedné reakční nádobě" nebo v oddělených stupních.

Zvláště účelný alternativní způsob alkylace zahrnuje reakci substrátu s požadovaným alkylačním činidlem za přítomnosti 3,0 až 3,5 molárního ekvivalentu bezvodého uhličitanu draselného v bezvodém dimethylsulfoxidu nebo bezvodém 1,2-dimethoxyethanu pod atmosférou dusíku přibližně při teplotě místnosti.

Další možností přípravy sloučenin obecného vzorce II je samozřejmě zavedení R^1 a/nebo R^2 do vhodného bromového nebo jodového meziproduktu před další syntézou, například před Suzukiho nebo Stilleho reakcí.

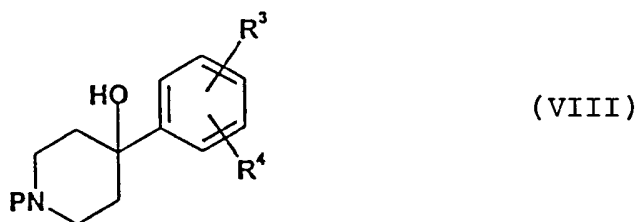
Amin obecného vzorce III je možno získat standardními chemickými postupy. Například, když B chybí, m představuje číslo 2 a n představuje číslo 1, se vhodně N-chráněný piperidin-4-on obecného vzorce VI



kde P představuje obvyklou chránicí skupinu aminoskupiny, nechá reagovat s karbaniontovým derivátem sloučeniny obecného vzorce VII



kde Z má význam uvedený výše u obecného vzorce IV a R^3 a R^4 mají význam uvedený výše u obecného vzorce III, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VIII



Z přednostně představuje chlor, brom nebo jod.

Sloučenina obecného vzorce VII se účelně převede na aryllithium nebo arylový Grignardův derivát, a přičemž z

dostupného velké množství chránicích skupin aminoskupiny se obvykle jako P používá terc.butoxykarbonylskupiny (Boc) nebo benzylskupiny.

Když P představuje skupinu Boc, je sloučeninu obecného vzorce VIII možno převést přímo na sloučeninu obecného vzorce III, kde přerušovaná čára představuje vazbu, A představuje uhlík, B chybí, m představuje číslo 2, n představuje číslo 1, a R^3 a R^4 mají význam uvedený výše u obecného vzorce III, za použití trifluoroctové kyseliny popřípadě ve vhodném rozpouštědle, jako dichlormethanu, při asi teplotě místnosti. Alternativně, když P představuje benzylskupinu, je sloučeninu obecného vzorce VIII možno ve dvou stupních převést na stejnou sloučeninu obecného vzorce III. Například v prvním stupni je možno provést dehydrataci v refluxujícím toluenu za použití p-toluensulfonové kyseliny a Dean-Star-kova přístroje. N-Deprotekce výsledného alkenu (1,2,3,6-tetrahydropyridinového derivátu) lze ve druhém stupni dosáhnout za použití 1-chlorethylchlorformiátu v refluxujícím toluenu, načež se reakční směs při teplotě místnosti nechá reagovat s methanolem nebo ethanolem.

Tento nenasycený piperidin je možno převést na sloučeninu obecného vzorce III, kde přerušovaná čára nepředstavuje vazbu, A představuje skupinu CH, B chybí, m představuje číslo 2, n představuje číslo 1, a R^3 a R^4 mají význam uvedený výše u obecného vzorce III, za obvyklých podmínek katalytické nebo hydrogenace s katalytickým přenosem. Alternativně je těchto hydrogenačních podmínek možno použít pro převedení výše popsaného N-benzylalkenu (1,2,3,6-tetrahydropyridinového derivátu) na stejný piperidinový derivát přímo v jednom stupni. Kromě toho je tento plně nasycený piperidin také možno získat jednostupňovým způsobem ze sloučeniny obecného vzorce VIII, kde P představuje skupinu

Boc, standardní iontovou hydrogenací za použití například triethylsilanu a trifluoroctové kyseliny v dichlormethanu.

Pokud jiné aminy obecného vzorce III nejsou obchodně dostupné nebo připravitelné dále popsány způsoby, je možno je získat způsoby, které jsou analogické reakcím popsaným v dále uvedených preparativních postupech nebo konvenčními syntetickými postupy, popsány ve standardních příručkách a učebnicích organické chemie nebo literárních citacích, ze snadno dostupných látek a za použití vhodných reakčních činidel a reakčních podmínek.

Odborníkům v tomto oboru je také zřejmé, že dále popsané reakce, kterými se připravují sloučeniny obecného vzorce I, je možno různým způsobem obměňovat. Takové způsoby jsou popsány v příkladech provedení a preparativních postupech.

Farmaceuticky a veterinárně vhodné soli sloučenin obecného vzorce I s bázemi je rovněž možno připravovat obvyklým způsobem. Tak se například roztok hydroxamové kyseliny smísí s vhodnou bází, buď in substantia nebo ve vhodném rozpouštědle a vzniklá sůl se může izolovat filtrací nebo odpařením reakčního rozpouštědla za sníženého tlaku. Farmaceuticky a veterinárně vhodné adiční soli s kyselinami je možno připravovat podobným způsobem, tak, že se na roztok bázecké sloučeniny obecného vzorce I působí vhodnou kyselinou. Oba tyto typy solí je možno připravit nebo převést na jiné soli za použití technologií s využitím ionexových pryskyřic.

Biologická aktivita sloučenin podle vynálezu se stanoví následujícími zkouškami, které jsou založeny na schopnosti sloučenin inhibovat štěpení různých fluorogenních peptidů prostřednictvím MMP 1, 2, 3, 9, 13 a 14.

Stanovení pro MMP 2, 3, 9 a 14 jsou založena na původním protokolu popsáném ve FEBS, 1992, 296, 263, který je mírně modifikován dále popsáným způsobem.

Inhibice MMP-1

Příprava enzymu

Katalytická doména MMP-1 byla připravena v laboratorních Pfizer Central Research. Zásobní roztok MMP-1 (1 μ M) se během 20 minut při 37°C aktivuje aminofenylmerkuryacetátem (APMA) při konečné koncentraci 1mM. MMP-1 se poté zředí zkouškovým pufrem Tris-HCl (50mM Tris, 200mM chlorid sodný, 5mM chlorid vápenatý, 20 μ M síran zinečnatý a 0,05% Brij 35, pH 7,5) na koncentraci 10nM. Konečná koncentrace enzymu, kterého se používá při zkoušce, je 1nM.

Substrát

Při této zkoušce se použije fluorogenního substrátu Dnp-Pro- β -cyklohexyl-Ala-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys-(N-Me-Ala)-NH₂ podle původního popisu v Anal. Biochem., 1993, 212, 58. Konečná koncentrace substrátu použitého při zkoušce je 10 μ M.

Stanovení inhibice enzymu

Zkoušená sloučenina se rozpustí v dimethylsulfoxidu a vzniklý roztok se zředí zkouškovým pufrem tak, aby koncentrace dimethylsulfoxidu byla nižší než 1 %. Zkoušená sloučenina a enzym se přidají do každé z jamek 96-ti jamkové plotny a před přidávkem substrátu nechají ekvilibrovat 15 minut při 37°C v orbitální třepačce. Plotny se poté inkubují 1 hodinu při 37°C a stanoví se fluorescence (štěpení substrátu) za použití fluorimetru (Fluostar, BMG Lab Technologies, Aylesbury, UK) s excitací při vlnové délce 355 nm a emisi při

vlnové délce 440 nm. Účinnost inhibice se zjistí z dosaženého množství štěpeného substrátu za použití různých koncentrací zkoušené sloučeniny a z výsledné křivky závislosti odpovědi na dávce se vypočítá hodnota IC_{50} (koncentrace inhibitoru potřebná pro 50% inhibici enzymatické aktivity).

Inhibice MMP-2, MMP-3 a MMP-9

Příprava enzymu

Katalytické domény MMP-2, MMP-3 a MMP-9 byly připraveny v laboratořích Pfizer Central Research. Zásobní roztoky MMP-2, MMP-3 nebo MMP-9 ($1\mu\text{M}$) se aktivují přidavkem aminofenylmerkuryacetátu (APMA). V případě MMP-2 a MMP-9 se přidá APMA v konečné koncentraci 1mM a následuje jednodíňová inkubace při 37°C . MMP-3 se aktivuje přidavkem 2mM APMA, načež následuje tříhodinová inkubace při 37°C . Enzymy se poté zředí zkouškovým pufrem Tris-HCl (100mM Tris, 100mM chlorid sodný, 10mM chlorid vápenatý, a $0,16\%$ Brij 35, pH 7,5) na koncentraci 10nM . Konečná koncentrace enzymu, kterého se používá při zkoušce, je 1nM .

Substrát

Při této zkoušce se použije fluorogenního substrátu Mca-Arg-Pro-Lys-Pro-Tyr-Ala-Nva-Trp-Met-Lys(Dnp)- NH_2 (Bachem Ltd., Essex, UK) podle původního popisu v J. Biol. Chem., 1994, 269, 20952. Tento substrát je zvolen vzhledem k tomu, že má rychlost hydrolýzy v rovnížaze vzhledem k MMP-2 ($k_{\text{kat}}/k_{\text{m}} = 54\,000\text{ s}^{-1}\text{M}^{-1}$), MMP-3 ($k_{\text{kat}}/k_{\text{m}} = 59\,400\text{ s}^{-1}\text{M}^{-1}$) a MMP-9 ($k_{\text{kat}}/k_{\text{m}} = 55\,300\text{ s}^{-1}\text{M}^{-1}$). Konečná koncentrace substrátu použitého při zkoušce je $5\mu\text{M}$.

Stanovení inhibice enzymu

Zkoušená sloučenina se rozpustí v dimethylsulfoxidu a vzniklý roztok se zředí zkouškovým pufrem tak, aby koncentrace dimethylsulfoxidu byla nižší než 1 %. Zkoušená sloučenina a enzym se přidají do každé z jamek 96-ti jamkové plotny a před přidavkem substrátu nechají ekvilibrovat 15 minut při 37°C v orbitální třepačce. Plotny se poté inkubují 1 hodinu při 37°C a stanoví se fluorescence za použití fluorimetru (Fluostar, BMG Lab Technologies, Aylesbury, UK) s excitací při vlnové délce 328 nm a emisí při vlnové délce 393 nm. Účinnost inhibice se zjistí z dosaženého množství štěpeného substrátu za použití různých koncentrací zkoušené sloučeniny a z výsledné křivky závislosti odpovědi na dávce se vypočítá hodnota IC₅₀ (koncentrace inhibitoru potřebná pro 50% inhibici enzymatické aktivity).

Inhibice MMP-13

Příprava enzymu

Humánní rekombinantní MMP-13 byl připraven v PanVera Corporation (Madison, Winconsin, USA) a charakterizován v laboratořích Pfizer Central Research. Zásobní roztok MMP-13 (o koncentraci 1,9 mg/ml) se během 2 hodin při 37°C aktivuje 2mM APMA. MMP-13 se poté zředí zkouškovým pufrem Tris-HCl (50mM Tris, 200mM chlorid sodný, 5mM chlorid vápenatý, 20μM síran zinečnatý a 0,02% Brij 35, pH 7,5) na koncentraci 5,3nM. Konečná koncentrace enzymu, kterého se používá při zkoušce, je 1,3nM.

Substrát

Při této zkoušce se použije fluorogenního substrátu Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys-(NMA)-NH₂. Konečná koncentrace substrátu použitého při zkoušce je 10μM.

Stanovení inhibice enzymu

Zkoušená sloučenina se rozpustí v dimethylsulfoxidu a vzniklý roztok se zředí zkouškovým pufrem tak, aby koncentrace dimethylsulfoxidu byla nižší než 1 %. Zkoušená sloučenina a enzym se přidají do každé z jamek 96-ti jamkové plotny. Reakce se zahájí tak, že se do každé jamky přidá substrát. Intenzita fluorescence se stanoví za použití fluorimetru pro plotny s 96 jamkami (Cytofluor II; PerSeptive Biosystems, Inc., Framingham, MA, USA) s excitací při vlnové délce 360 nm a emisí při vlnové délce 460 nm. Účinnost inhibice se zjistí z dosaženého množství štěpeného substrátu za použití různých koncentrací zkoušené sloučeniny a z výsledné křivky závislosti odpovědi na dávce se vypočítá hodnota IC_{50} (koncentrace inhibitoru potřebná pro 50% inhibici enzymatické aktivity).

Inhibice MMP-14

Příprava enzymu

Katalytická doména MMP-14 byla připravena v laboratořích Pfizer Central Research. Zásobní roztok enzymu o koncentraci 10 μ M se aktivuje po přidavku trypsinu (5 μ g/ml) (Sigma, Dorset, UK) 20 minut při 25°C. Aktivita trypsinu se poté neutralizuje přidavkem sojového inhibitoru trypsinu (50 μ g/ml, Sigma, Dorset, UK) a potom se zásobní roztok enzymu zředí zkouškovým pufrem Tris-HCl (100mM Tris, 100nM chlorid sodný, 10mM chlorid vápenatý, 0,16% Brij 35, pH 7,5) na koncentraci 10nM. Konečná koncentrace enzymu, kterého se požívá při zkoušce, je 1nM.

Substrát

Při této zkoušce se jako fluorogenního substrátu použije Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂ (Bachem Ltd.,

Essex, UK) podle původního popisu v J. Biol. Chem., 1996, 271, 17119.

Stanovení inhibice enzymu

Toto stanovení se provádí postupem, který je popsán pro stanovení inhibice MMP-2, MMP-3 a MMP-9.

Sloučeniny obecného vzorce I, jejich farmaceuticky vhodné soli a farmaceuticky vhodné solváty těchto sloučenin a solí je možno podávat samotné, ale obvykle se podávají ve směsi s farmaceuticky vhodnými nosiči, které se volí podle zamýšlené cesty podávání v souladu se standardní farmaceutickou praxí.

Tyto sloučeniny možno je podávat perorálně ve formě tablet, které obsahují takové excipienty, jako je škrob nebo laktosa, nebo ve formě tobolek nebo ovulí, v nichž jsou tyto sloučeniny obsaženy samotné nebo ve směsi s excipienty nebo ve formě elixírů, roztoků nebo suspenzí obsahujících ochucovadla nebo barvicí činidla. Také je možno je podávat ve formě injekcí, například intravenosně, intramuskulárně nebo subkutánně. Pro injekční podávání se nejlépe hodí sterilní vodné roztoky, které mohou obsahovat i jiné látky, jako například dostatečné množství solí nebo monosacharidů pro isotonizaci roztoku vzhledem ke krvi. Pro jiné způsoby parenterálního podávání, například bukalní nebo sublinguální podávání, se může použít tablet nebo pastilek, které se vyrábějí konvenčními způsoby.

Kromě toho je sloučeniny podle vynálezu a jejich soli možno podávat topicky ve formě sterilních krémů, gelů, suspenzí, locionů, mastí, zásypů, sprejů, obvazových materiálů se začleněným léčivem či pomocí náplastí na kůži. Sloučeniny podle vynálezu je možno například zapracovat do krémů, které

jsou tvořeny vodnou emulzí polyethylenglykolu nebo kapalného parafinu. Je také možno je přidávat do mastí tvořených základem z bílého vosku nebo bílého měkkého parafinu. Také mohou mít formu hydrogelu s celulosou nebo polyakrylátovými deriváty nebo jinými modifikátory viskosity, nebo suchých prášků nebo kapalných sprejů nebo aerosolů s takovými hnacími plyny, jak je směs butanu a propanu, HFA nebo CFC, nebo mohou být začleněny do obvazových materiálů, jako jsou tylové materiály s bílým měkkým parafinem nebo plynové obvazové materiály napuštěné polyethylenglykolem nebo obvazové materiály s hydrogelem, hydrokoloidem, alginátem nebo filmy. Sloučeniny podle vynálezu a jejich soli také lze podávat intraokulárně ve formě očních kapek, které obsahují vhodné pufrы, modifikátory viskozity (například deriváty celulosy), konzervační činidla (například benzalkoniumchlorid, BZK) a činidla pro nastavení tonicity (například chlorid sodný).

Všechny takové kompozice také mohou obsahovat stabilizátory a konzervační činidla.

Při podávání člověku leží denní dávka sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných solí v závislosti na způsobu podávání v rozmezí od 0,001 do 20 mg/kg, přičemž tato dávka se může podávat najednou nebo ve formě několika dílčích dávek. Tablety nebo tobolky mohou například obsahovat 0,02 až 500 mg účinné sloučeniny, přičemž takové léčkové formy se mohou podávat v počtu jedné, dvou nebo více najednou, podle toho, jak je to vhodné.

Skutečné dávkování stanoví v každém konkrétním případě lékař, aby se dosáhlo optimálních výsledků u konkrétního pacienta. Skutečně zvolené dávkování se bude měnit v závislosti na věku, hmotnosti a odpovědi konkrétního pacienta. Výše uvedené dávkování je tedy uvedeno jako příklad vhodný pro průměrný případ a je samozřejmé, že se budou

vyskytovat případy, kdy bude vhodnější použít zvýšeného nebo sníženého dávkování. Všechny takové úpravy spadají do rozsahu tohoto vynálezu.

Při veterinárním použití se sloučeniny obecného vzorce I a jejich veterinárně vhodné soli a veterinárně vhodné solváty těchto sloučenin a solí podávají ve vhodných kompozicích v souladu s normální veterinární praxí. Konkrétní režim a způsob podávání, který je nejvhodnější pro dané zvíře stanoví veterinární lékař.

Předmětem vynálezu je tedy farmaceutická kompozice, která obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl nebo farmaceuticky vhodný solvát některé z těchto entit spolu s farmaceuticky vhodným ředidlem nebo nosičem.

Dále je předmětem vynálezu veterinární kompozice, které obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její veterinárně vhodnou sůl nebo veterinárně vhodný solvát některé z těchto entit spolu s veterinárně vhodným ředidlem nebo nosičem.

Předmětem vynálezu jsou také sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli nebo farmaceuticky vhodné solváty některé z těchto entit nebo farmaceutické kompozice, které obsahují některou z výše uvedených látek, pro použití jako humánní léčiva.

Předmětem vynálezu jsou také sloučeniny obecného vzorce I a jejich veterinárně vhodné soli nebo veterinárně vhodné solváty některé z těchto entit nebo veterinární kompozice, které obsahují některou z výše uvedených látek, pro použití jako veterinární léčiva.

Předmětem vynálezu je dále použití sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných solí a farmaceuticky vhodných solvátů některé z těchto entit pro výrobu humánního léčiva pro kurativní nebo profylaktické léčení zdravotních stavů, při nichž je indikován inhibitor MMP.

Předmětem vynálezu je dále použití sloučenin obecného vzorce I a jejich veterinárně vhodných solí a veterinárně vhodných solvátů některé z těchto entit pro výrobu veterinárního léčiva pro kurativní nebo profylaktické léčení zdravotních stavů, při nichž je indikován inhibitor MMP.

Předmětem vynálezu je rovněž použití sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných solí a farmaceuticky vhodných solvátů některé z těchto entit pro výrobu humánního léčiva pro kurativní nebo profylaktické léčení ruptury atherosklerotického plaku, infarktu myokardu, srdečního selhání, restenozy, mrtvice, periodontální choroby a ulcerace tkání, pro hojení ran, pro léčení rakovinných metastáz, nádorové angiogenese, degenerace makuly spojené s věkem, fibrotické choroby, rheumatoidní arthritida, osteoarthritis a zánětlivých chorob závislých na migrujících zánětlivých buňkách.

Předmětem vynálezu je dále použití sloučenin obecného vzorce I a jejich veterinárně vhodných solí a veterinárně vhodných solvátů některé z těchto entit pro výrobu veterinárního léčiva pro kurativní nebo profylaktické léčení ruptury atherosklerotického plaku, infarktu myokardu, srdečního selhání, restenozy, mrtvice, periodontální choroby a ulcerace tkání, pro hojení ran, pro léčení rakovinných metastáz, nádorové angiogenese, degenerace makuly spojené s věkem, fibrotické choroby, rheumatoidní arthritida, osteoarthritis a zánětlivých chorob závislých na migrujících zánětlivých buňkách.

Dále je předmětem vynálezu způsob léčení nebo prevence zdravotních stavů, při nichž je indikován inhibitor MMP u savce (včetně člověka), při němž se takovému savci podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky nebo veterinárně vhodné soli nebo farmaceuticky nebo veterinárně vhodného solvátu některé z těchto entit, nebo farmaceutické kompozice nebo veterinární kompozice, která obsahuje některou z výše uvedených sloučenin.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob léčení ruptury atherosklerotického plaku, infarktu myokardu, srdečního selhání, restenozy, mrtvice, periodontální choroby a ulcerace tkání, pro hojení ran, pro léčení rakovinných metastáz, nádorové angiogenese, degenerace makuly spojené s věkem, fibrotické choroby, rheumatoidní arthritidy, osteoarthritis a zánětlivých chorob závislých na migrujících zánětlivých buňkách u savce (včetně člověka), při němž se takovému savci podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky nebo veterinárně vhodné soli nebo farmaceuticky nebo veterinárně vhodného solvátu některé z těchto entit, nebo farmaceutické kompozice nebo veterinární kompozice, která obsahuje některou z výše uvedených sloučenin.

Předmětem vynálezu jsou také nové meziprodukty obecného vzorce II popsané výše.

Syntéza sloučenin podle vynálezu a meziproduktů pro tuto syntézu je blíže popsána v následujících příkladech provedení a preparativních postupech. Tyto příklady a postupy mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

V těchto příkladech a postupech se pod pojmem "teplota místnosti" rozumí teplota 20 až 25°C. Označení "mžiková chromatografie" se používá pro chromatografii na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 39 až 63 μm). Teploty tání jsou nekorigovány. Spektra nukleární magnetické resonance ^1H (NMR) byla zaznamenána za použití spektrometrů Bruker AC300, Varian Unity Inova-300 nebo Varian Unity Inova-400 a ve všech případech byla v souladu s navrženými strukturami. Charakteristické chemické posuny (δ) jsou udány v dílech na milion dílů směrem dolů od tetramethylsilanu a pro označení hlavních píků se používá obvyklých zkratk, například s - singlet, d - dublet, t - triplet, q - kvartet, m - multiplet a br - široký. Hmotnostní spektra byla získána za použití hmotnostních spektrometrů Finnigan Met. TSQ 7000 a Fisons Instrument Trio 1000. Hmotnostní spektra s nízkým rozlišením (LRMS) a citované vypočtené a pozorované ionty se vztahují k isotopu o nejnižší hmotnosti.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

N-Hydroxy-2-[2-(4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]- -sulfonyl]acetamid

Uhličitan draselný (207 mg, 1,5 mmol) se přidá k míchané směsi titulní sloučeniny z preparativního postupu 8 (186 mg, 0,5 mmol), hydrochloridu hydroxylaminu (104 mg, 1,5 mmol), tetrahydrofuranu (2 ml) a methanolu (3 ml). Reakční směs se 20 hodin zahřívá ke zpětnému toku, nechá zchladnout a zředí vodou (15 ml) a ethylacetátem (10 ml). Zředěná směs se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, krátce zahřívá na 100°C, nechá zchladnout a přefiltruje. Získaná látka se postupně promyje vodou a ethylacetátem a vysuší za vakua. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (125 mg, 67 %) ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 216 až 218°C. Nalezeno: C 61,05, H 5,35, N 7,41. C₁₉H₂₀N₂O₄S vypočteno: C 61,27, H 5,41, N 7,52 %. δ (DMSO-d₆): 2,62 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 6,24 (brs, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,41 - 7,48 (m, 2H), 7,52 - 7,58 (m, 2H), 7,62 - 7,73 (m, 4H), 9,22 (s, 1H), 10,82 (s, 1H). LRMS (APCI): 373 (M+H)⁺

P ř í k l a d 2

N-Hydroxy-2-[4-(3-methyl-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydro- pyridin-1-ylsulfonyl]acetamid

Z titulní sloučeniny z preparativního postupu 9 se způsobem popsáním v příkladu 1 získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (58 %) o teplotě tání 190 až 191°C.

Nalezeno: C 62,05, H 5,74, N 7,12, $C_{20}H_{22}N_2O_4S$ vypočteno C 62,16, H 5,74, N 7,25 %. δ ($DMSO_{d6}$): 2,23 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 6,20 (brs, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,30 - 7,48 (m, 7H), 9,20 (s, 1H), 10,80 (s, 1H). LRMS (termosprej): 388 (M+H)⁺

P ř í k l a d 3

N-Hydroxy-2-[4-(4-fenylfenyl)piperidin-1-ylsulfonyl]acetamid

Z titulní sloučeniny z preparativního postupu 10 se způsobem popsáním v příkladu 1 získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (62 %) o teplotě tání 200 až 201°C.

Nalezeno: C 60,96, H 5,86, N 6,97. $C_{19}H_{22}N_2O_4S$ vypočteno C 60,94, H 5,92, N 7,48 %. δ ($DMSO_{d6}$): 1,63 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,98 (t, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,40 (t, 2H), 7,54 - 7,60 (m, 4H), 9,18 (s, 1H), 10,75 (s, 1H). LRMS (termosprej): 375 (M+H)⁺

P ř í k l a d 4

N-Hydroxy-2-(4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl)-acetamid

Z titulní sloučeniny z preparativního postupu 11 se způsobem popsáním v příkladu 1 získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (76 %) o teplotě tání 175 až 176°C.

Nalezeno: C 52,41, H 5,39, N 9,35. $C_{13}H_{16}N_2O_4S$ vypočteno C 52,69, H 5,44, N 9,45 %. δ ($DMSO_{d6}$): 2,58 (m, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 6,18 (brs, 1H), 7,23 - 7,48 (m, 5H), 9,20 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

P ř í k l a d 5

N-Hydroxy-2-(4-fenylpiperidin-1-ylsulfonyl)acetamid

Z titulní sloučeniny z preparativního postupu 12 se způsobem popsaným v příkladu 1 získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (44 %) o teplotě tání 185 až 187°C.

Nalezeno: C 52,08, H 6,04, N 9,23. $C_{13}H_{18}N_2O_4S$ vypočteno C 52,33, H 6,08, N 9,39 %. δ ($DMSO_{d6}$): 1,62 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,98 (t, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 7,15 – 7,33 (m, 5H), 9,20 (s, 1H), 10,78 (s, 1H).

P ř í k l a d 6

N-Hydroxy-2-(4-benzylpiperidin-1-ylsulfonyl)acetamid

Z titulní sloučeniny z preparativního postupu 13 se způsobem popsaným v příkladu 1 získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (35 %) o teplotě tání 132 až 135°C.

Nalezeno: C 53,66, H 6,43, N 8,82. $C_{14}H_{20}N_2O_4S$ vypočteno C 53,83, H 6,45, N 8,97 %. δ ($DMSO_{d6}$): 1,13 (m, 2H), 1,58 (m, 3H), 2,49 (d, 2H), 2,75 (t, 2H), 3,50 (d, 2H), 3,73 (s, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 9,10 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

P ř í k l a d 7

N-Hydroxy-2(R,S)-[4-(4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]pent-4-enamid

O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfát (100 mg, 0,26 mmol) se pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 15 (70 mg,

0,18 mmol) a N-ethyldiisopropylaminu (0,03 ml, 0,18 mmol) v bezvodém dimethylformamidu (1 ml). Ke vzniklé směsi se po 15 minutách přidá roztok hydrochloridu hydroxylaminu (37 mg, 0,53 mmol) a N-ethyldiisopropylaminu (0,12 ml, 0,7 mmol) v bezvodém dimethylformamidu (0,5 ml). Reakční směs se 20 hodin míchá a poté rozdělí mezi ethylacetát a vodný fosfátový pufr (pH 7). Organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 97 : 3, jak elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (55 mg) ve formě bezbarvé amorfnní pevné látky.

δ (DMSO- d_6): 2,50 - 2,80 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 3,80 (dd, 1H), 4,00 (m, 2H), 5,03 - 5,18 (m, 2H), 5,62 (m, 1H), 6,23 (brs, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,67 (m, 4H), 9,22 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). LRMS (termosprej): 413 (M+H)⁺

P ř í k l a d 8

N-Hydroxy-2(R,S)-[4-(3-methyl-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-1-ylsulfonyl]pent-4-enamid

Z titulní sloučeniny z preparativního postupu 17 se způsobem popsaným v příkladu 7, při němž se však pro chromatografické čištění použije elučního gradientu dichlormethan : methanol 100 : 0 až 90 : 10, získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky (13 %).

δ (CDCl₃): 2,25 (s, 3H), 2,62 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,62 (/m, 2H), 3,80 (dd, 1H), 4,10 (m, 2H), 5,10 - 5,22 (m, 2H), 5,75 (m, 1H), 6,03 (brs, 1H), 7,20 - 7,43 (m, 8H). LRMS (APCI): 427 (M+H)⁺

P ř í k l a d 9

N-Hydroxy-5-fenyl-2(R,S)-[4-(4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-1-ylsulfonyl]pentanamid

Z titulní sloučeniny z preparativního postupu 18 se způsobem popsáním v příkladu 1 získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (35 %) o teplotě tání 150°C (za rozkladu).

δ (DMSO_{d6}): 1,50 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,54 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,75 (dd, 1H), 3,98 (m, 2H), 6,10 (brs, 1H), 7,10 - 7,54 (m, 10H), 7,63 (m, 4H), 9,10 (s, 1H), 10,88 (s, 1H).

LRMS (termosprej): 491 (M+H)⁺

P ř í k l a d 1 0

N-Hydroxy-2-methyl-2-[4-(4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]propanamid

Z titulní sloučeniny z preparativního postupu 19 se způsobem popsáním v příkladu 7 získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě amorfnní pevné látky (41 %).

δ (DMSO_{d6}): 1,50 (s, 6H), 2,66 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 6,10 (brs, 1H), 7,30 - 7,70 (m, 9H), 9,00 (s, 1H), 10,78 (s, 1H).

P ř í k l a d 1 1

N-Hydroxy-1-[4-(3-methyl-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]cyklopentankarboxamid

Z titulní sloučeniny z preparativního postupu 21 se způsobem popsáním v příkladu 7, při němž se však pro chromatografické čištění použije směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 99 : 1, jako elučního činidla, získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky (44 %).

δ (CDCl₃): 1,70 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 4,05 (m, 2H), 6,02 (brs, 1H), 7,20 - 7,43 (m, 8H).

P ř í k l a d 1 2

N-Hydroxy-2-ethyl-2-[4-(4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulfonyl]butanamid

Z titulní sloučeniny z preparativního postupu 23 se způsobem popsáním v příkladu 7 získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky (56 %).

δ (DMSO_{d6}): 0,90 (m, 6H), 1,95 - 2,13 (m, 4H), 2,52 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 6,10 (brs, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,64 (m, 4H), 9,03 (brs, 1H), 10,70 (brs, 1H).

P ř í k l a d 1 3

N-Hydroxy-2(R,S)-[4-(4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]hexanamid

Z titulní sloučeniny z preparativního postupu 25 se způsobem popsáním v příkladu 7, při němž se však jako reakčního rozpouštědla použije 1-methylpyrrolidin-2-onu a přečištění se provádí krystalizací ze směsi diisopropyl-etheru a ethylacetátu, a nikoliv mžikovou chromatografií, se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (72 %) o teplotě tání 186 až 189°C.

Nalezeno: C 63,03, H 6,60, N 6,43. C₂₃H₂₈N₂O₄S.0,50 H₂O vypočteno C 63,13, H 6,68, N 6,40 %. δ (DMSO_{d6}): 0,83 (t, 3H), 1,10 - 1,35 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,70 (dd, 1H), 3,98 (m, 2H), 6,12 (brs, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,64 (m, 4H), 9,20 (brs, 1H), 10,85 (brs, 1H).

LRMS (APCI): 429 (M+H)⁺

P ř í k l a d 1 4

N-Hydroxy-4-methyl-2(R,S)-[4-(4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]pent-4-enamid

Z titulní sloučeniny z preparativního postupu 27 se způsobem popsaným v příkladu 7, avšak za použití elučního gradientu dichlormethan : methanol 100 : 0 až 98 : 2 ve stupni chromatografické purifikace, získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (33 %) o teplotě tání 170 až 171°C.

δ (DMSO_{d6}): 1,65 (s, 3H), 2,40 - 2,80 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H), 4,00 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 6,23 (brs, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,65 (m, 4H), 9,22 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). LRMS (APCI): 427 (M+H)⁺

P ř í k l a d 1 5

N-Hydroxy-2(R,S)-methyl-2-[4-(3-methyl-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]pent-4-enamid

Z titulní sloučeniny z preparativního postupu 29 se způsobem popsaným v příkladu 7, avšak za použití elučního gradientu dichlormethan : methanol 100 : 0 až 98 : 1 až 95 : 5 ve stupni chromatografické purifikace, získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pryskyřice (20 %).

δ (CDCl₃): 1,60 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,64 (m, 3H), 3,00 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 5,21 (m, 2H), 5,70 (m, 1H), 6,03 (brs, 1H), 7,20 - 7,44 (m, 8H). LRMS (APCI): 441 (M+H)⁺

P ř í k l a d 1 6

N-Hydroxy-2-[3-(4-fenylfenoxy)azetidin-1-ylsulfonyl]acetamid

Z titulní sloučeniny z preparativního postupu 32 se způsobem popsaným v příkladu 1 získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (66 %).

δ (DMSO_{d6}): 4,03 (s, 2H), 4,05 (dd, 2H), 5,09 (m, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,60 (m, 4H), 9,25 (s, 1H), 10,80 (brs, 1H). LRMS (termosprej): 364 (M+H)⁺

P ř í k l a d 1 7

N-Hydroxy-2-{4-[4-(3-ethoxyfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetamid

Uhličitan draselný (406 mg, 3 mmol) se přidá k míchané směsi titulní sloučeniny z preparativního postupu 41 (429 mg, 1 mmol), hydrochloridu hydroxylaminu (212 mg, 3 mmol) a methanolu (20 ml). Reakční směs se asi 6 hodin zahřívá ke zpětnému toku, nechá zchladnout a rozdělí mezi ethylacetát a 1M kyselinu chlorovodíkovou. Oddělená organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje s diisopropyletherem a nechá vykristalovat z ethylacetátu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (148 mg, 34 %) ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 151 až 153°C.

Nalezeno: C 61,01, H 6,04, N 6,48. C₂₂H₂₆N₂O₅S vypočteno C 61,38, H 6,09, N 6,51 %. δ (DMSO_{d6}): 1,33 (t, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,03 (q, 2H), 6,10 (brs, 1H), 6,80 - 6,95 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 7,28 - 7,38 (m, 3H), 9,20 (brs, 1H), 10,8 (brs, 1H). LRMS (APCI): 431 (M+H)⁺

P ř í k l a d 1 8

N-Hydroxy-2-[4-(3-methoxy-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]acetamid

Uhličitan draselný (95 mg, 0,7 mmol) se přidá k míchané směsi titulní sloučeniny z preparativního postupu 45 (170 mg, 0,4 mmol), hydrochloridu hydroxylaminu (49 mg, 0,7 mmol) a methanolu (3 ml). Reakční směs se asi 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, nechá zchladnout a zředí fosfátovým pufrem (15 ml). Výsledná směs se extrahuje ethylacetátem (2 x 15 ml). Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje s ethylacetátem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (50 mg, 30 %) ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 175 až 177°C.

Nalezeno: C 58,84, H 5,51, N 6,70. $C_{20}H_{20}N_2O_5S \cdot 0,10CH_2Cl_2$
vypočteno C 58,75, H 5,45, N 6,82 %. δ (DMSO- d_6): 2,63 (m, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,41 (t, 2H), 7,47 (d, 2H), 9,23 (brs, 1H), 10,80 (brs, 1H). LRMS (termosprej): 420 ($M+NH_4$)⁺

P ř í k l a d 1 9

N-Hydroxy-2-[4-(3-methoxy-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]-2-methylpropanamid

O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfát (274 mg, 0,72 mmol) se pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 50 (200 mg, 0,48 mmol) a N-ethyl-diisopropylaminu (0,08 ml, 0,48 mmol) v bezvodém dimethylformamidu (4 ml). Po 15 minutách se ke vzniklé směsi přidá hydrochlorid hydroxylaminu (100 mg, 1,44 mmol) a N-ethyl-diisopropylamin (0,33 ml, 1,9 mmol). Reakční směs se asi 3 hodiny míchá a poté rozdělí mezi ethylacetát a vodný fosfátový pufr (pH 7). Organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje s diisopropyletherem.

Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (71 mg, 36 %) ve formě bezbarvé amorfnní pevné látky o teplotě tání 156 až 158°C.

Nalezeno: C 60,80, H 6,17, N 6,25. $C_{22}H_{26}N_2O_5S \cdot 0,10 H_2O$ vypočteno C 61,12, H 6,11, N 6,48 %. δ ($DMSO_{d6}$): 1,51 (s, 6H), 2,57 (m, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,03 (m, 2H), 6,25 (brs, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,39 (t, 2H), 7,46 (d, 2H), 9,24 (brs, 1H), 10,79 (brs, 1H). LRMS (APCI): 431 (M+H)⁺

P ř í k l a d 2 0

N-Hydroxy-2-[4-(3-fluor-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]acetamid

Z titulní sloučeniny z preparativního postupu 47 se způsobem popsaným v příkladu 1 získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (40 %) o teplotě tání 184 až 188°C.

Nalezeno: C 58,39, H 4,90, N 6,84. $C_{19}H_{19}FN_2O_4S$ vypočteno C 58,45, H 4,91, N 7,17 %. δ ($DMSO_{d6}$): 2,61 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 6,35 (brs, 1H), 7,33 - 7,60 (m, 8H), 9,23 (brs, 1H), 10,80 (brs, 1H). LRMS (termosprej): 408 (M+NH₄)⁺

P ř í k l a d 2 1

N-Hydroxy-2-{4-[4-(3-ethoxyfenyl)fenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetamid

Z titulní sloučeniny z preparativního postupu 56 se způsobem popsaným v příkladu 1 získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (76 %) o teplotě tání 168 až 170°C.

δ ($DMSO_{d6}$): 1,34 (t, 3H), 2,61 (m, 2H), 3,49 (t, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 4,10 (q, 2H), 6,25 (brs, 1H), 6,91

(d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 9,22 (brs, 1H), 10,80 (brs, 1H). LRMS (termosprej): 434 (M+NH₄)⁺

P ř í k l a d 2 2

N-Hydroxy-2-{4-[4-(3-methoxyfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetamid

Z titulní sloučeniny z preparativního postupu 61 se způsobem popsaným v příkladu 1 získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (76 %) o teplotě tání 162 až 165°C.

Nalezeno: C 60,26, H 5,86, N 6,43. C₂₁H₂₄N₂O₅S vypočteno C 60,56, H 5,81, N 6,73 %. δ (DMSO_{d6}): 2,23 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 6,20 (brs, 1H), 6,83 - 6,94 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,27 - 7,39 (m, 3H), 9,22 (brs, 1H), 10,80 (brs, 1H). LRMS (APCI): 416 (M)⁺

P ř í k l a d 2 3

N-Hydroxy-2-{4-[4-(3-ethylfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetamid

Z titulní sloučeniny z preparativního postupu 63 se způsobem popsaným v příkladu 1 získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (58 %) o teplotě tání 151 až 154°C.

Nalezeno. C 62,75, H 6,24, N 6,26. C₂₂H₂₆N₂O₄S.0,50 H₂O vypočteno C 62,39, H 6,43, N 6,61 %. δ (DMSO_{d6}): 1,0 (t, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,61 (m, 4H), 3,47 (t, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 6,20 (brs, 1H), 7,10 - 7,23 (m, 4H), 7,27 - 7,38 (m, 3H), 9,22 (brs, 1H), 10,81 (brs, 1H). LRMS (APCI): 414 (M)⁺

P ř í k l a d 2 4

N-Hydroxy-4-{4-[4-(3-methoxyfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}tetrahydropyran-4-karboxamid

Z titulní sloučeniny z preparativního postupu 65 se způsobem popsaným v příkladu 19 získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle žluté pevné látky (47 %) o teplotě tání 160 až 170°C.

δ (DMSO_{d6}): 1,93 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 6,16 (brs, 1H), 6,83 - 6,94 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 9,21 (brs, 1H), 11,00 (brs, 1H). LRMS (APCI) 487 (M+H)⁺

P ř í k l a d 2 5

N-Hydroxy-4-{4-[4-(3-methoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}tetrahydropyran-4-karboxamid

Z titulní sloučeniny z preparativního postupu 67 se způsobem popsaným v příkladu 19, při němž se však zbytek nechá vykrystalovat z methanolu, získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (82 %) o teplotě tání 200 až 202°C.

Nalezeno: C 60,02, H 6,78, N 5,45. C₂₅H₃₂N₂O₆S.CH₃OH
vypočteno C 59,98, H 6,97, N 5,38 %. δ (DMSO_{d6}): 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 3,04 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 6,87 (m, 3H), 7,13 (m, 3H), 7,33 (t, 1H), 9,16 (brs, 1H), 10,97 (brs, 1H). LRMS (APCI) 489 (M+H)⁺

P ř í k l a d 2 6

N-Hydroxy-2-{4-[3-methoxy-4-(3-methoxyfenyl)fenyl]piperidin-
-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanamid

Z titulní sloučeniny z preparativního postupu 74 se způsobem popsáním v příkladu 19, při němž se však zbytek přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi dichlor-methanu, methanolu a koncentrovaného vodného roztoku amoniaku v poměru 90 : 10 : 1, jako elučního činidla, získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (47 %) o teplotě tání 161 až 163°C.

Nalezeno: C 59,39, H 6,58, N 6,13. $C_{23}H_{30}N_2O_6S$ vypočteno C 59,72, H 6,54, N 6,06 %. δ (DMSO_{d6}): 1,49 (s, 6H), 1,64 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 3,06 (t, 2H), 3,75 (s, 8H), 6,87 (m, 2H), 6,98 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 8,99 (brs, 1H), 10,75 (brs, 1H). LRMS (termosprej): 480 (M+NH₄)⁺

P ř í k l a d 2 7

N-Hydroxy-2-{4-[4-(3-ethoxyfenyl)-3-methoxyfenyl]piperidin-
-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanamid

Z titulní sloučeniny z preparativního postupu 77 se způsobem popsáním v příkladu 26 získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (39 %) o teplotě tání 134 až 136°C.

Nalezeno: C 60,60, H 6,80, N 5,82. $C_{24}H_{32}N_2O_6S$ vypočteno C 60,48, H 6,77, N 5,88 %. δ (DMSO_{d6}): 1,32 (t, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,66 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 3,07 (t, 2H), 3,76 (s, 5H), 4,02 (q, 2H), 6,85 (m, 2H), 6,98 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 9,00 (brs, 1H), 10,76 (brs, 1H). LRMS (termosprej): 494 (M+NH₄)⁺

P ř í k l a d 2 8

N-Hydroxy-4-{4-[4-(3-ethoxyfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}tetrahydropyran-4-karboxamid

Z titulní sloučeniny z preparativního postupu 79 se způsobem popsaným v příkladu 19 získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (87 %) o teplotě tání 152 až 154°C.

Nalezeno: C 61,99, H 6,47, N 5,54. $C_{26}H_{32}N_2O_6S$ vypočteno C 62,38, H 6,44, N 5,60 %. δ ($DMSO_{d6}$): 1,33 (t, 3H), 1,93 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,40 (d, 2H), 2,52 (m, 2H), 3,21 (dd, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,98 - 4,10 (m, 4H), 6,18 (brs, 1H), 6,80 - 6,95 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,26 - 7,37 (m, 3H), 9,22 (brs, 1H), 11,05 (brs, 1H). LRMS (APCI): 501 (M+H)⁺

P ř í k l a d 2 9

N-Hydroxy-4-{4-[4-(3-ethoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}tetrahydropyran-4-karboxamid

Palladium na síranu barnavém (5%, 5 mg) se přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z příkladu 28 (50 mg, 0,1 mmol) ve směsi 1,2-dimethoxyethanu (1 ml) a methanolu (3 ml). Reakční směs se asi 20 hodin hydrogenuje za tlaku 345 kPa, přidá se k ní další dávka palladia na síranu barnatém (5%, 5 mg) a v hydrogenaci se pokračuje dalších 20 hodin. Poté se filtrací odstraní katalyzátor a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se nechá vykristalovat ze směsi etheru a hexanu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (34 mg, 66 %) ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 165 až 167°C.

Nalezeno: C 60,81, H 6,76, N 5,35. $C_{26}H_{34}N_2O_6S \cdot 0,50 H_2O$ vypočteno C 61,03, H 6,89, N 5,47 %. δ ($DMSO_{d6}$): 1,35 (t,

3H), 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,40 (d, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,03 (dd, 2H), 3,20 (dd, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 4,04 (q, 2H), 6,80 - 6,92 (m, 3H), 7,07 - 7,17 (m, 3H), 7,30 (t, 1H), 9,18 (brs, 1H), 11,0 (brs, 1H). LRMS (termosprej): 520 (M+NH₄)⁺

P ř í k l a d 3 0

N-Hydroxy-2-{4-[4-(3-ethoxyfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanamid

Způsobem popsaným v příkladu 19 se ze sloučeniny z preparativního postupu 81 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (33 %) o teplotě tání 116 až 118°C.

Nalezeno: C 62,52, H 6,47, N 6,00. C₂₄H₃₀N₂O₅S vypočteno C 62,86, H 6,59, N 6,11 %. δ (DMSO_{d6}): 1,34 (t, 3H), 1,52 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 3,50 (m, 3H), 4,00 - 4,10 (m, 4H), 6,18 (brs, 1H), 6,80 - 6,95 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,28 - 7,38 (m, 3H), 9,03 (brs, 1H), 10,8 (brs, 1H). LRMS (termosprej): 459 (M+H)⁺

P ř í k l a d 3 1

N-Hydroxy-2-{4-[4-(3-ethoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}acetamid

Způsobem popsaným v příkladu 17 se ze sloučeniny z preparativního postupu 82 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (48 %) o teplotě tání 179 až 180°C (po překrystalování z diisopropyletheru).

Nalezeno: C 60,72, H 6,49, N 6,36. C₂₂H₂₈N₂O₅S vypočteno C 61,09, H 6,53, N 6,48 %. δ (DMSO_{d6}): 1,31 (t, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 4,03 (q, 2H), 6,80 - 6,90

(m, 3H), 7,10 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 9,20 (brs, 1H), 10,8 (brs, 1H). LRMS (APCI): 433 (M+H)⁺

P ř í k l a d 3 2

N-Hydroxy-2-{4-[4-(3-ethoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin-
-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanamid

Způsobem popsaným v příkladu 19 se ze sloučeniny z preparativního postupu 84 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (53 %) o teplotě tání 172 až 174°C (po překrystalování z diisopropyletheru).
Nalezeno: C 62,20, H 6,99, N 6,02. C₂₄H₃₂N₂O₅S vypočteno C 62,58, H 7,00, N 6,08 %. δ (DMSO_{d6}): 1,31 (t, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,03 (q, 2H), 6,80 - 6,90 (m, 3H), 7,08 - 7,18 (m, 3H), 7,30 (dd, 1H), 8,98 (brs, 1H), 10,75 (brs, 1H). LRMS (APCI): 461 (M+H)⁺

P ř í k l a d 3 3

N-Hydroxy-2-{4-[3-methyl-4-(pyridin-2-yl)fenyl]-1,2,3,6-
-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetamid

Způsobem popsaným v příkladu 17 se ze sloučeniny z preparativního postupu 85 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé amorfnní pevné látky (50 %).
 δ (DMSO_{d6}): 2,33 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 6,12 (brs, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 4H), 7,50 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,63 (d, 1H), 9,20 (brs, 1H), 10,8 (brs, 1H). LRMS (APCI): 388 (M+H)⁺.

P ř í k l a d 3 4

N-Hydroxy-2-{4-[3-methyl-4-(pyridin-3-yl)fenyl]-1,2,3,6-
-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetamid

Způsobem popsaným v příkladu 31 se ze sloučeniny z preparativního postupu 86 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (57 %) o teplotě tání 132 až 136°C.

δ (DMSO_{d6}): 2,23 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 6,12 (brs, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,55 (m, 2H), 9,20 (brs, 1H), 10,8 (brs, 1H). LRMS (APCI): 388 (M+H)⁺

P ř í k l a d 3 5

N-Hydroxy-2-(4-[3-methyl-4-(pyridin-4-yl)fenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl)acetamid

Způsobem popsaným v příkladu 31 se ze sloučeniny z preparativního postupu 87 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (20 %) o teplotě tání 165 až 167°C.

δ (DMSO_{d6}): 2,26 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 6,12 (brs, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,35 - 7,43 (m, 4H), 8,62 (d, 2H), 9,20 (brs, 1H), 10,8 (brs, 1H). LRMS (APCI): 388 (M+H)⁺

P ř í k l a d 3 6

N-Hydroxy-2-(4-[4-(6-ethoxypyridin-2-yl)-3-methylfenyl]-piperidin-1-ylsulfonyl)-2-methylpropanamid

Způsobem popsaným v příkladu 19, při němž se však zbytek přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi dichlormethanu a ethanolu v poměru 98 : 2 jako elučního činidla, se ze sloučeniny z preparativního postupu 91 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (30 %) o teplotě tání 184 až 187°C.

δ (DMSO_{d6}): 1,30 (t, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,63 (m, 2H), 1,79

(m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,05 (t, 2H), 3,75 (d, 2H), 4,30 (q, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,34 (o, 1H), 7,73 (t, 1H), 9,00 (brs, 1H), 10,73 (brs, 1H). HRMS (elektrosprej, kladné ionty): 462,206 (M+H)⁺

P ř í k l a d 3 7

N-Hydroxy-4-[4-(4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]tetrahydropyran-4-karboxamid

Způsobem popsaným v příkladu 19, při němž se však zbytek nechá vykrystalovat z methanolu, se ze sloučeniny z preparativního postupu 93 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (68 %) o teplotě tání 191 až 193°C.

δ (DMSO_{d6}): 1,93 (m, 2H), 2,40 (d, 2H), 2,55 (m, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 6,11 (brs, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,65 (m, 4H), 9,22 (brs, 1H), 11,05 (brs, 1H). LRMS (APCI): 443 (M+H)⁺

P ř í k l a d 3 8

N-Hydroxy-4-{4-[4-(4-ethoxyfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}tetrahydropyran-4-karboxamid

Způsobem popsaným v příkladu 19, při němž se však zbytek nechá vykrystalovat ze směsi dichlormethanu a diisopropyletheru, se ze sloučeniny z preparativního postupu 95 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (36 %) o teplotě tání 159 až 161°C.

δ (DMSO_{d6}): 1,35 (t, 3H), 1,94 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,38 (d, 2H), 2,50 (brs, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,50 (brs, 2H), 3,87 (dd, 2H), 3,98 (brs, 2H), 4,04 (q, 2H), 6,15 (brs, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,28 (d, 1H),

7,33 (s, 1H), 9,20 (brs, 1H), 11,05 (brs, 1H). LRMS (termospřej): 515 (M+NH₄)⁺

P ř í k l a d 3 9

N-Hydroxy-2-{4-[4-(3-hydroxymethylfenyl)-3-methylfenyl]-
-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetamid

Způsobem popsaným v příkladu 17 se ze sloučeniny z preparativního postupu 97 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (63 %) o teplotě tání 174 až 176°C.

Nalezeno: C 60,35, H 5,75, N 6,70. C₂₁H₂₄N₂O₅S vypočteno C 60,56, H 5,81, N 6,73 %. δ (DMSO_{d6}): 2,22 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,53 (d, 2H), 5,19 (t, 1H zaměnitelný), 6,20 brs, 1H), 7,15 - 7,42 (m, 7H), 9,20 (brs, 1H), 10,80 (brs, 1H). LRMS (APCI): 417 (M+H)⁺

P ř í k l a d 4 0

N-Hydroxy-2-methyl-2-{4-[3-methyl-4-(chinolin-3-yl)fenyl]-
-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}propanamid

Způsobem popsaným v příkladu 19 se ze sloučeniny z preparativního postupu 100 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (51 %) o teplotě tání 158 až 160°C.

δ (DMSO_{d6}): 1,50 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 6,23 (brs, 1H), 7,34 - 7,48 (m, 3H), 7,63 (t, 1H), 8,04 (t, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,04 (brs, 1H), 10,8 (brs, 1H). LRMS (APCI): 466 (M+H)⁺

P ř í k l a d 4 1

N-Hydroxy-2-{4-[3-methyl-4-(3-methylthiofenyl)fenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetamid

Způsobem popsaným v příkladu 1 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 102 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (17 %).

δ (DMSO_{d6}): 2,23 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 6,22 (brs, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 9,22 (brs, 1H), 10,80 (brs, 1H). LRMS (APCI): 432 (M)⁺

P ř í k l a d 4 2

N-Hydroxy-2-{4-[4-(3-methoxymethylfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetamid

Způsobem popsaným v příkladu 17 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 104 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (28 %) o teplotě tání 151 až 153°C (po překrystalování ze směsi ethylacetátu a diisopropyletheru).

Nalezeno: C 60,16, H 6,00, N 6,28. C₂₂H₂₆N₂O₅S.0,10 H₂O
vypočteno C 60,11, H 6,19, N 6,37 %. δ (DMSO_{d6}): 2,22 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 6,20 (brs, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,21 - 7,42 (m, 6H), 9,20 (brs, 1H), 10,80 (brs, 1H). LRMS (termosprej): 432 (M+H)⁺

P ř í k l a d 4 3

N-Hydroxy-2-{4-[4-(3-[2-methoxyethoxy]fenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetamid

Způsobem popsaným v příkladu 17 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 107 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (64 %) o teplotě tání 158 až 160°C (po překrystalování z ethylacetátu).

Nalezeno: C 59,78, H 6,10, N 6,01, $C_{23}H_{28}N_2O_6S$ vypočteno C 59,98, H 6,13, N 6,08 %. δ ($DMSO_{d6}$): 2,24 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 6,20 (brs, 1H), 6,89 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 9,20 (brs, 1H), 10,80 (brs, 1H). LRMS (termosprej): 460 (M)⁺

P ř í k l a d 4 4

N-Hydroxy-2-{4-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetamid

Způsobem popsaným v příkladu 17 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 112 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (56 %) o teplotě tání 158 až 162°C.

Nalezeno: C 57,01, H 5,47, N 5,26. $C_{22}H_{26}N_2O_5S \cdot 0,60 CH_2Cl_2$ vypočteno C 56,61, H 5,30, N 5,84 %. δ ($DMSO_{d6}$): 2,23 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,55 (t, 2H), 6,20 (brs, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 9,20 (brs, 1H), 10,80 (brs, 1H). LRMS (APCI): 428 (M+H)⁺

P ř í k l a d 4 5

N-Hydroxy-2-{4-[3-methyl-4-(3-trifluormethylfenyl)fenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetamid

Způsobem popsaným v příkladu 17, ale za použití tetrahydrofuranu jako korozpouštědla, se z titulní slou-

čeniny z preparativního postupu 116 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (50 %) o teplotě tání 168 až 170°C.

Nalezeno: C 54,96, H 4,73, N 5,97. $C_{21}H_{21}F_3N_2O_4S \cdot 0,25 H_2O$
vypočteno C 54,96, H 4,72, N 6,10 %. δ (DMSO- d_6): 2,24 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 6,22 (brs, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,68 (m, 4H), 9,20 (brs, 1H), 10,80 (brs, 1H). LRMS (APCI): 455 (M+H)⁺

P ř í k l a d 4 6

N-Hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenyl)piperidin-1-ylsulfonyl]-acetamid

Způsobem popsaným v příkladu 17, ale za použití dichlormethanu jako korozpouštědla, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 119 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (13 %) o teplotě tání 176 až 179°C.

Nalezeno: C 57,92, H 5,62, N 6,97. $C_{19}H_{22}N_2O_5S \cdot 0,20 H_2O$
vypočteno C 57,91, H 5,73, N 7,11 %. δ (DMSO- d_6): 1,63 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,98 (t, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 6,96 (m, 4H), 7,10 (t, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,36 (t, 2H), 9,20 (brs, 1H), 10,80 (brs, 1H). LRMS (termosprej): 392 (M+H)⁺

P ř í k l a d 4 7

N-Hydroxy-2-{4-[4-(3-[2-methoxyethoxy]fenyl)-3-methylfenyl]-piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanamid

Způsobem popsaným v příkladu 19, při němž se však zbytek před vykrystalováním ze směsi dichlormethanu a diisopropyletheru přečistí mžikovou chromatografií za

použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 97 : 3 jako elučního činidla, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 122 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (42 %) o teplotě tání 155 až 156°C.

δ (DMSO_{d6}): 1,50 (s, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 3,05 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 3,74 (d, 2H), 4,10 (t, 2H), 6,80 - 6,92 (m, 3H), 7,10 - 7,17 (m, 3H), 7,30 (t, 1H), 9,02 (brs, 1H), 10,7 (brs, 1H). LRMS (elektrosprej): 513 (M+Na)⁺

P ř í k l a d 4 8

N-Hydroxy-4-methoxy-2(R,S)-[4-(3-methyl-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]butanamid

Způsobem popsaným v příkladu 19, při němž se však zbytek před vykrystalováním z diisopropyletheru přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 97 : 3 jako elučního činidla, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 124 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (39 %) o teplotě tání 135 až 136°C.

δ (DMSO_{d6}): 2,10 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 3,20 (s, 4H), 3,36 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,87 (dd, 1H), 3,98 (m, 2H), 6,20 (brs, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,43 (m, 2H), 9,22 (brs, 1H), 10,95 (brs, 1H). LRMS (termosprej): 444 (M)⁺

P ř í k l a d 4 9

N-Hydroxy-4-[4-(3-methyl-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]tetrahydropyran-4-karboxamid

Způsobem popsaným v příkladu 38 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 126 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (91 %) o teplotě tání 188 až 190°C.

Nalezeno: C 61,89, H 6,15, N 5,94. $C_{24}H_{28}N_2O_5S \cdot 0,50 H_2O$
vypočteno C 61,91, H 6,28, N 6,02 %. δ (DMSO- d_6): 1,95 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,39 (d, 2H), 2,50 (m, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,48 (brs, 2H), 3,87 (dd, 2H), 4,00 (brs, 2H), 6,17 (brs, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,31 (m, 5H), 7,42 (m, 2H), 9,22 (brs, 1H), 11,05 (brs, 1H). LRMS (APCI): 457 (M+H)⁺

P ř í k l a d 5 0

N-Hydroxy-2-(4-[4-(3-methoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl)indan-2-karboxamid

Způsobem popsaným v příkladu 19, při němž se však zbytek nechá vykrystalovat z diisopropyletheru, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 130 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (63 %) o teplotě tání 199 až 202°C.

Nalezeno: C 66,25, H 6,18, N 5,18. $C_{29}H_{32}N_2O_5S \cdot 0,30 H_2O$
vypočteno C 61,21, H 6,25, N 5,33 %. δ (DMSO- d_6): 1,55 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,89 (t, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,77 (m, 7H), 6,87 (m, 3H), 7,07 - 7,35 (m, 8H), 9,10 (brs, 1H), 11,05 (brs, 1H).

P ř í k l a d 5 1

N-Hydroxy-1-(4-[4-(3-methoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl)cyklobutankarboxamid

Způsobem popsaným v příkladu 50 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 132 vyrobí sloučenina

uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (52 %) o teplotě tání 157 až 160°C.

Nalezeno: C 62,79, H 6,60, N 5,93. $C_{24}H_{30}N_2O_5S$ vypočteno C 62,86, H 6,59, N 6,11 %. δ ($DMSO_{d6}$): 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,93 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,57 (m, 5H), 2,97 (t, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,87 (m, 3H), 7,11 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,36 (t, 1H), 9,10 (brs, 1H), 10,92 (brs, 1H). LRMS (termosprej): 459 (M+H)⁺

P ř í k l a d 5 2

N-Hydroxy-4-{4-[4-(3-methoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-1-methylpiperidin-4-karboxamid

Způsobem popsaným v příkladu 19, při němž se však zbytek přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi dichlormethanu, methanolu a koncentrovaného vodného roztoku amoniaku v poměru 90 : 10 : 1 jako elučního činidla, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (13 %).

δ ($CDCl_3$): 1,79 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,33 (m, 4H), 2,64 (m, 1H), 2,91 (brd, 2H), 3,10 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,91 (m, 2H), 6,88 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,30 (t, 1H). LRMS (termosprej): 502 (M+H)⁺

P ř í k l a d 5 3

N-Hydroxy-3-fenyl-2(R,S)-[4-(4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-1-ylsulfonyl]propanamid

Způsobem popsaným v příkladu 19, při němž se však zbytek trituruje s dichlormethanem, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 136 vyrobí sloučenina uvedená

v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (31 %) o teplotě tání 202 až 205°C.

Nalezeno: C 66,05, H 5,82, N 6,15. $C_{26}H_{26}N_2O_4S \cdot 0,50 H_2O$
 vypočteno C 66,22, H 5,77, N 5,94 %. δ ($DMSO_{d6}$): 2,60 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 4,03 (m, 3H), 6,07 (brs, 1H), 7,16 – 7,36 (m, 6H), 7,45 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,65 (m, 4H), 9,17 (brs, 1H), 10,70 (brs, 1H). LRMS (APCI): 463 (M+H)⁺

P ř í k l a d 5 4

N-Hydroxy-2-[4-(4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]indan-2-karboxamid

Způsobem popsaným v příkladu 19, při němž se však zbytek přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 98 : 2 jako elučního činidla a poté trituroací s diisopropyletherem, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (27 %) o teplotě tání 159 až 161°C.

δ ($DMSO_{d6}$): 2,55 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,53 (d, 2H), 3,77 (d, 2H), 3,96 (m, 2H), 6,18 (brs, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,34 – 7,53 (m, 5H), 7,65 (m, 4H), 9,15 (brs, 1H), 11,10 (brs, 1H). LRMS (APCI): 463 (M+H)⁺

P ř í k l a d 5 5

N-Hydroxy-2-{4-[4-(3-chlor-4-fluorfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetamid

Způsobem popsaným v příkladu 17, ale za použití tetrahydrofuranu jako korozpouštědla, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 142 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (60 %) o teplotě tání 181 až 183°C (po překrystalování z etheru).

Nalezeno: C 54,65, H 4,61, N 6,13. $C_{20}H_{20}ClFN_2O_4S$ vypočteno C 54,73, H 4,59, N 6,38 %. δ ($DMSO_{d6}$): 2,24 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 6,22 (brs, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 3H), 7,45 (t, 1H), 7,56 (m, 1H), 9,20 (brs, 1H), 10,80 (brs, 1H). LRMS (APCI): 439 (M+H)⁺

P ř í k l a d 5 6

N-Hydroxy-2-{4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetamid

Způsobem popsaným v příkladu 45 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 146 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (69 %) o teplotě tání 165 až 167°C.

Nalezeno: C 58,60, H 5,10, N 6,01. $C_{21}H_{22}N_2O_6S$ vypočteno C 58,59, H 5,15, N 6,51 %. δ ($DMSO_{d6}$): 2,22 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,20 (brs, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 9,20 (brs, 1H), 10,80 (brs, 1H). LRMS (APCI): 431 (M+H)⁺

P ř í k l a d 5 7

N-Hydroxy-2-{4-[4-(2-fluorofenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetamid

Způsobem popsaným v příkladu 17, ale za použití tetrahydrofuranu jako korozpouštědla, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 150 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (32 %) o teplotě tání 160 až 163°C.

δ ($DMSO_{d6}$): 2,12 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 6,21 (brs, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,23

- 7,35 (m, 4H), 7,40 (s, 1H), 7,42 (m, 1H). LRMS (APCI): 405 (M+H)⁺

P ř í k l a d 5 8

N-Hydroxy-2-{4-[4-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetamid

Způsobem popsaným v příkladu 57 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 151 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (61 %) o teplotě tání 172 až 174°C.

Nalezeno: C 59,36, H 6,08, N 5,87. C₂₂H₂₆N₂O₆S vypočteno C 59,18, H 5,87, N 6,27 %. δ (DMSO_{d6}): 2,25 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 6,19 (brs, 1H), 6,82 (d, 1H) 6,88 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 9,20 (brs, 1H), 10,80 (brs, 1H). LRMS (APCI): 447 (M+H)⁺

P ř í k l a d 5 9

N-Hydroxy-2-{4-[4-(indan-5-yl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetamid

Způsobem popsaným v příkladu 17 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 152 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (58 %) o teplotě tání 149 až 152°C.

δ (DMSO_{d6}): 2,03 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,90 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 6,19 (brs, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,23 - 7,30 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 9,20 (brs, 1H), 10,80 (brs, 1H). LRMS (APCI): 427 (M+H)⁺

P ř í k l a d 6 0

N-Hydroxy-2-{4-[3-methyl-4-(3-trifluomethoxyfenyl)fenyl]-
-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetamid

Způsobem popsaným v příkladu 17 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 153 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (13 %) o teplotě tání 154°C (po překrystalování ze směsi dichlormethanu a diisopropyletheru).

δ (DMSO_{d6}): 2,23 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 6,22 (brs, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 5H), 7,58 (t, 1H), 9,20 (brs, 1H), 10,80 (brs, 1H). LRMS (termosprej): 488 (M+NH₄)⁺

P ř í k l a d 6 1

N-Hydroxy-2-[4-(4-fenyl-3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-
-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]acetamid

Způsobem popsaným v příkladu 17 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 157 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (43 %) o teplotě tání 143 až 145°C.

Nalezeno: C 54,63, H 4,35, N 5,90. C₂₀H₁₉F₃N₂O₄S vypočteno C 54,54, H 4,35, N 6,36 %. δ (DMSO_{d6}): 2,66 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,00 (m, 2H), 6,38 (brs, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,35 - 7,47 (m, 4H), 7,79 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 9,20 (brs, 1H), 10,80 (brs, 1H). LRMS (termosprej): 458 (M+NH₄)⁺

P ř í k l a d 6 2

N-Hydroxy-2-{4-[4-(2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropionamid

Způsobem popsaným v příkladu 19 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 161 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (52 %) o teplotě tání 184 až 186°C.

δ (DMSO- d_6): 1,47 (s, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,65 (s, 6H), 1,78 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 9,00 (brs, 1H), 10,75 (brs, 1H). LRMS (APCI): 489 (M+H)⁺

P ř í k l a d 6 3

N-Hydroxy-2-{4-[4-(1,2-dimethylbenzimidazol-5-yl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropionamid

Způsobem popsaným v příkladu 19 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 165 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (22 %) o teplotě tání 213 až 215°C.

δ (DMSO- d_6): 1,48 (s, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,08 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 7,08 - 7,15 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 9,00 (brs, 1H), 11,75 (brs, 1H). LRMS (termosprej): 485 (M+H)⁺

P ř í k l a d 6 4

N-Hydroxy-2-{4-[4-(3-kyanofenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropionamid

Palladium na síranu barnatém (5%, 10 mg) se přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 168 (70 mg, 0,13 mmol) v methanolu (2 ml). Reakční směs se asi 20 hodin hydrogenuje za tlaku 345 kPa, přidá se k ní další dávka palladia na síranu barnatém (5%, 10 mg) a v

hydrogenaci se pokračuje další 4 dny. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí mžikové chromatografii za použití směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 5 : 95 jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (13 mg, 23 %) ve formě bezbarvé amorfnní pevné látky.

δ (CDCl_3): 1,63 (s, 6H), 1,63 - 1,95 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 7,04 - 7,20 (m, 3H), 7,50 - 7,70 (m, 4H). IR (KBr) 2240 cm^{-1} pro kyano.

P ř í k l a d 6 5

N-Hydroxy-2-(4-[4-(5-ethoxypyridin-3-yl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl)-2-methylpropionamid

Způsobem popsaným v příkladu 19, při němž se však zbytek přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi dichlormethanu a ethanolu v poměru 95 : 5 jako elučního činidla, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 172 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pěny (62 %).

δ (DMSO_{d6}): 1,32 (t, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,05 (t, 2H), 3,75 (d, 2H), 4,13 (q, 2H), 7,15 - 7,20 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,98 (brs, 1H), 10,75 (brs, 1H). LRMS (termosprej): 463 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

P ř í k l a d 6 6

N-Hydroxy-2-(4-[4-(3-[2-hydroxyethoxy]fenyl)-3-methylfenyl]-piperidin-1-ylsulfonyl)-2-methylpropanamid

O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfát (510 mg, 1,15 mmol) se pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti přidá k míchanému roztoku

titulní sloučeniny z preparativního postupu 178 (530 mg, 0,76 mmol) a N-ethyl-diisopropylaminu (0,20 ml, 0,9 mmol) v bezvodém dimethylformamidu (4 ml). Po 15 minutách se ke vzniklé směsi přidá hydrochlorid hydroxylaminu (188 mg, 2,2 mmol). Reakční směs se asi 16 hodin míchá a poté rozdělí mezi ethylacetát a vodný fosfátový pufr (pH 7). Organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v bezvodém tetrahydrofuranu (15 ml). Ke vzniklému roztoku se přidá tetra-n-butylamoniumfluorid (1,4 ml 1,0M roztoku v tetrahydrofuranu, 1,4 mmol). Výsledný roztok se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti a rozdělí mezi ethylacetát a vodný fosfátový pufr (pH 7). Organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi dichlormethanu, methanolu a koncentrovaného vodného roztoku amoniaku v poměru 90 : 10 : 1 jako elučního činidla poté krystalizací ze směsi methanolu a vody. Získá se produkt ve formě bezbarvé pevné látky (155 mg, 43 %) o teplotě tání 147 až 150°C.

Nalezeno: C 60,26, H 6,81, N 5,76. $C_{24}H_{32}N_2O_6S$ nalezeno C 60,48, H 6,77, N 5,88 %. δ ($DMSO-d_6$): 1,49 (s, 6H, 1,63 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,08 (t, 2H), 3,74 (m, 4H), 4,02 (t, 2H), 4,83 (t, 1H), 6,82 - 6,92 (m, 3H), 7,10 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 9,00 (brs, 1H), 10,75 (brs, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1

terc. Butyl-4-hydroxy-4-(4-fenylfenyl)piperidin-1-karboxylát

2,5M roztok n-butyllithia v hexanu (8 ml, 20 mmol) se během asi 10 minut při asi -75°C pod atmosférou dusíku přidá k míchané směsi 4-brombifenyly (4,66 g, 20 mmol), bezvodého etheru (100 ml) a bezvodého tetrahydrofuranu (10 ml).

Ke vzniklé směsi se po 1 hodině přidá roztok terc.butyl-4-oxopiperidin-1-karboxylátu (3,98 g, 20 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu takovou rychlostí, aby se reakční teplota udržela pod -60°C.

Reakční směs se 3 hodiny míchá při asi -75°C a rozloží vodným roztokem chloridu amonného. Organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje z diisopropyletheru. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (4,29 g) ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 144 až 146°C.

δ (CDCl₃): 1,50 (s, 9H), 1,78 (d, 2H), 2,06 (m, 2H), 3,28 (dd, 2H), 4,06 (m, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,50 - 7,65 (m, 6H). LRMS (APCI): 354 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2

4-(4-Fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Trifluoroctová kyselina (20 ml) se při teplotě místnosti přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 1 (4,2 g, 11,9 mmol) v dichlormethanu (20 ml). Po dalších 3 hodinách se reakční směs odpaří za sníženého tlaku a zbytek se zalkalizuje 1M vodným roztokem hydroxidu sodného. Výsledná směs se extrahuje dichlormethanem. Spojené extrakty se promyjí vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (2,79 g) ve formě bezbarvé pevné látky.

δ (CDCl₃): 1,53 (s, 1H), 2,50 (m, 2H), 3,14 (t, 2H), 3,58 (m, 2H), 6,20 (brs, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,60 (m, 4H). LRMS (termosprej): 236 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3

1-Benzyl-4-hydroxy-4-(4-fenylfenyl)piperidin

1,6M roztok n-butyllithia v hexanu (39 ml, 63 mmol) se při asi -50°C pod atmosférou dusíku přidá k míchanému roztoku 4-brombifenyly (11,7 g, 50 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (50 ml), přičemž se zajistí, aby se reakční teplota udržela pod -40°C. Po 1 hodině se ke vzniklé směsi přidá roztok 1-benzyl-4-oxopiperidinu (10,4 g, 55 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (30 ml) takovou rychlostí, aby se reakční teplota udržela pod -40°C. Chladicí lázeň se odstaví a po další 1 hodině se reakční směs rozdělí mezi dichlormethan (400 ml) a vodný roztok chloridu sodného (200 ml). Organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se nechá vykristalovat z ethylacetátu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (13,9 g) ve formě bezbarvé pevné látky.

δ (DMSO- d_6): 1,80 (d, 2H), 2,52 (m, 2H), 3,24 (m, 4H), 4,33 (d, 2H), 7,28 - 7,75 (m, 14H), 11,30 (brs, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4

1-Benzyl-4-(4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Roztok titulní sloučeniny z preparativního postupu 3 (13,8 g, 40,2 mmol) a p-toluensulfonové kyseliny (15,3 g, 80,4 mmol) v toluenu (100 ml) se v Dean-Starkově zařízení zahřívá ke zpětnému toku, dokud nedojde k úplnému odstranění vody (asi 2 hodiny), poté nechá zchladnout a zředí vodou (200 ml). Vodná směs se zalkalizuje koncentrovaným roztokem amoniaku a extrahuje dichlormethanem (4 x 200 ml). Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (10,6 g) ve

formě špinavě bílé pevné látky.

δ (CDCl_3): 2,57 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 6,10 (brs, 1H), 7,20 - 7,60 (m, 14H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 5

4-(4-Fenylfenyl)piperidin

Míchaný roztok titulní sloučeniny z preparativního postupu 4 (5,07 g, 15,6 mmol), mravenčanu amonného (4 g, 62 mmol), hydroxidu palladnatého na uhlíku (500 mg) a methanolu (50 ml) se 4,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, poté nechá zchladnout a přefiltruje. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi 2M vodný roztok hydroxidu sodného a dichlormethan. Organická fáze se oddělí a spojí s dichlormethanovými extrakty (3 x 100 ml) vodné fáze. Spojené dichlormethanové roztoky se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (3,5 g) ve formě špinavě bílé pevné látky o teplotě tání 104 až 107°C.

δ (CDCl_3): 1,50 (brs, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 3,19 (d, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,53 (m, 4H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 6

terc.Butyl-4-hydroxy-4-(3-methyl-4-fenylfenyl)piperidin-1-karboxylát

Způsobem popsáním v preparativním postupu 1 se z 4-brom-2-methylbifenylu (J. Amer. Chem. Soc., 1926, 48, 1372) a terc.butyl-4-oxopiperidin-1-karboxylátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 142 až 144°C.

δ (CDCl_3): 1,48 (s, 9H), 1,78 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,30

(s, 3H), 3,28 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 7,20 - 7,42 (m, 8H).
LRMS (termospřej): 468 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 7

4-(3-Methyl-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Způsobem popsaným v preparativním postupu 2 se ze sloučeniny z preparativního postupu 6 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (90 %).
 δ (CDCl₃): 1,85 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 3,14 (t, 2H), 3,57 (m, 2H), 6,18 (brs, 1H), 7,20 - 7,42 (m, 8H). LRMS (APCI): 250 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 8

Methyl-2-[4-(4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]-sulfonfylacetát

Roztok methylchlorsulfonfylacetátu (0,35 g, 2 mmol) v dichlormethanu (2 ml) se po kapkách při asi 0°C přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 2 (470 mg, 2 mmol) a 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enu (0,3 ml, 2 mmol) v dichlormethanu (8 ml), chladicí lázeň se odstaví a reakční směs se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti a zředí dichlormethanem. Výsledná směs se promyje 0,1M kyselinou chlorovodíkovou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití dichlormethanu jako elučního činidla a poté vykrystalováním z diisopropyletheru. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (250 mg) ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 182 až 183°C.

Nalezeno: C 64,32, H 5,59, N 3,77. C₂₀H₂₁NO₄S vypočteno C 64,66, H 5,70, N 3,77 %. δ (CDCl₃): 2,66 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 4,08 (m, 2H), 6,08 (brs,

1H), 7,32 (m, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 4H), 7,53 - 7,60 (m, 4H). LRMS (APCI): 372 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 9

Methyl-2-[4-(3-methyl-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 8 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 7 a methyl-chlorsulfonylacetátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (30 %) o teplotě tání 104 až 105°C. Nalezeno: C 65,18, H 6,03, N 3,59. C₂₁H₂₃NO₄S vypočteno C 65,43, H 6,01, N 3,63 %. δ (CDCl₃): 2,28 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,08 (brs, 1H), 7,20 - 7,47 (m, 8H). LRMS (termosprej): 386 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 0

Methyl-2-[4-(4-fenylfenyl)piperidin-1-ylsulfonyl]acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 8 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 5 a methyl-chlorsulfonylacetátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (27 %) o teplotě tání 169 až 170°C. Nalezeno: C 63,99, H 6,18, N 3,69. C₂₀H₂₃NO₄S vypočteno C 64,32, H 6,21, N 3,75. δ (CDCl₃): 1,83 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 3,00 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 7,20 - 7,35 (m, 3H), 7,40 (t, 2H), 7,50 - 7,60 (m, 4H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 1

Methyl-2-(4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl)-acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 8 se z 4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu a methylchlorsulfonylacetátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (20 %) o teplotě tání 93 až 94°C. Nalezeno: C 56,86, H 5,79, N 4,76. $C_{14}H_{17}NO_4S$ vypočteno C 56,93, H 5,80, N 4,74 %. δ ($CDCl_3$): 2,62 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 4,05 (m, 2H), 6,00 (brs, 1H), 7,22 - 7,35 (m, 5H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 2

Methyl-2-(4-fenylpiperidin-1-ylsulfonyl)acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 8 se z 4-fenylpiperidinu a methylchlorsulfonylacetátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (35 %) o teplotě tání 98 až 100°C. Nalezeno: C 56,43, H 6,41, N 4,64. $C_{14}H_{19}NO_4S$ vypočteno C 56,55, H 6,44, N 4,71 %. δ ($CDCl_3$): 1,80 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 7,15 - 7,33 (m, 5H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 3

Methyl-2-(4-benzylpiperidin-1-ylsulfonyl)acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 8, ale za použití elučního gradientu dichlormethan : methanol 100 : 0 až 95 : 5 v chromatografickém stupni, se z 4-benzylpiperidinu a methylchlorsulfonylacetátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě amorfnní pevné látky (24 %). δ ($CDCl_3$): 1,30 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 2,54 (d, 2H), 2,78 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,24 (m, 2H). LRMS (APCI): 312 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 4

Methyl-2(R,S)-[4-(4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]pent-4-enoát

60% disperse hydridu sodného v minerálním oleji (21 mg, 0,53 mmol) se při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 8 (180 mg, 0,48 mmol) ve směsi bezvodého tetrahydrofuranu (1 ml) a bezvodého dimethylformamidu (1 ml). Po 30 minutách se ke vzniklé směsi přidá allylbromid (0,05 ml, 0,53 mmol) a v míchání se pokračuje ještě další 2 hodiny. Reakční směs se poté rozdělí mezi ethylacetát a vodný fosfátový pufr (pH 7). Organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje s diisopropyletherem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (170 mg) ve formě bezbarvé pevné látky.

δ (CDCl₃): 2,60 - 2,85 (m, 4H), 3,55 - 3,77 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,03 (dd, 1H), 4,12 (m, 2H), 5,10 - 5,22 (m, 2H), 5,74 (m, 1H), 6,08 (brs, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,60 (m, 4H). LRMS (APCI): 411 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 5

2(R,S)-[4-(4-Fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]pent-4-enová kyselina

1M vodný roztok hydroxidu sodného (1,2 ml, 1,2 mmol) se přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 14 (160 mg, 0,39 mmol) ve směsi tetrahydrofuranu (5 ml) a methanolu (10 ml). Výsledný roztok se 3 hodiny zahřívá na 50°C a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve vodě. Vodný roztok se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a vzniklá emulze se

extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití elučního gradientu ethylacetát : methanol : ledová kyselina octová 100 : 0 : 0 až 97 : 3 : 0 až 96 : 3 : 1 a poté trituroací s hexanem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (90 mg) ve formě amorfni bezbarvé pevné látky.

δ (CDCl_3): 2,60 - 2,87 (m, 4H), 3,60 - 3,72 (m, 2H), 4,05 (dd, 1H), 4,12 (s, 2H), 5,10 - 5,23 (m, 2H), 5,79 (m, 1H), 6,06 (brs, 1H), 7,30 - 7,43 (m, 5H), 7,50 - 7,60 (m, 4H). LRMS (termosprej): 415 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 6

Methyl-2(R,S)-[4-(3-methyl-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-1-ylsulfonyl]pent-4-enoát

Způsobem popsáným v preparativním postupu 14, ale po přečištění mžikovou chromatografií za použití elučního gradientu hexan : ethylacetát 100 : 0 až 80 : 2 v purifikačním stupni, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 9 a allylbromidu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky (67 %).

δ (CDCl_3): 2,30 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,03 (dd, 1H), 4,10 (m, 2H), 5,10 - 5,22 (m, 2H), 5,73 (m, 1H), 6,06 (brs, 1H), 7,20 - 7,45 (m, 8H). LRMS (termosprej): 426 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 7

2(R,S)-[4-(3-Methyl-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]pent-4-enová kyselina

Způsobem popsáným v preparativním postupu 15 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 16 vyrobí

sloučenina uvedená v nadpisu ve formě amorfní pevné látky (46 %).

δ (CDCl_3): 2,30 (s, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,03 (dd, 1H), 4,12 (m, 2H), 5,13 - 5,25 (m, 2H), 5,78 (m, 1H), 6,04 (brs, 1H), 7,20 - 7,43 (m, 8H).LRMS (termosprej): 368 ($\text{M}+\text{H}-\text{CO}_2$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 8

Methyl-5-fenyl-2(R,S)-[4-(4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-1-ylsulfonyl]pentanoát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 14 se z se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 8 a 1-brom-3-fenylpropanu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (65 %) o teplotě tání 146 až 148°C.

δ (CDCl_3): 1,70 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,64 (m, 4H), 3,52 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,98 (dd, 1H), 4,06 (m, 2H), 6,05 (m, 1H), 7,10 - 7,50 (m, 10H), 7,60 (m, 4H).LRMS (termosprej): 490 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 9

2-Methyl-2-[4-(4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]propanová kyselina

60% disperse hydridu sodného v minerálním oleji (48 mg, 1,2 mmol) se pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 8 (150 mg, 0,4 mmol) ve směsi bezvodého tetrahydrofuranu (3 ml) a bezvodého dimethylformamidu (1 ml). Po 30 minutách se ke vzniklé směsi přidá methyl-p-toluensulfonát (220 mg, 1,2 mmol) a v míchání se pokračuje ještě dalších 20 hodin. Reakční směs se poté rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Vodná fáze se okyselí 2M kyselinou chlorovodíkovou a extra-

huje dichlormethanem (3 x 50 ml). Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi dichlormethanu, methanolu a ledové kyseliny octové v poměru 98 : 10 : 1 jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (60 mg) ve formě světle žluté amorfnní pevné látky. δ (CDCl₃): 1,70 (s, 6H), 2,63 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 6,08 (brs, 1H), 7,25 - 7,70 (m, 9H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 0

Methyl-1-[4-(3-methyl-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]cyklopentankarboxylát

60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji (43 mg, 1,07 mmol) se pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 9 (380 mg, 0,99 mmol) v bezvodém dimethylformamidu. Po 30 minutách se ke vzniklé směsi přidá 1,4-dijodbutan (0,14 ml, 1,06 mmol) a v míchání se pokračuje ještě dalších 18 hodin. K reakční směsi se přidá další 60% disperze hydridu sodného (43 mg, 1,07 mmol) a v míchání se pokračuje další 4 hodiny. Výsledná směs se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 9 : 1 jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (340 mg) ve formě amorfnní pevné látky.

δ (CDCl₃): 1,64 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 6,03 (brs, 1H), 7,20 - 7,43 (m, 8H). LRMS (termosprej): 440 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 1

1-[4-(3-Methyl-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl-
-ylsulfonyl]cyklopentankarboxylová kyselina

Způsobem popsaným v preparativním postupu 15, ale za použití elučního gradientu hexan : ethylacetát 75 : 25 až 0 : 100 při chromatografické purifikaci, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 20 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky (54 %).

δ (CDCl₃): 1,65 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 4,12 (m, 2H), 6,03 (brs, 1H), 7,20 - 7,43 (m, 8H). LRMS (termosprej): 426 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 2

Methyl-2-ethyl-2-[4-(4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-
-1-ylsulfonyl]butanoát

Postupuje se podle preparativního postupu 19 a ve stejném molárním měřítku za použití sloučeniny z preparativního postupu 8 a ethyljodidu. Nedojde však k průvodní hydrolyze esteru, a požadovaný produkt se tedy při zpracování reakční směsi izoluje z organické fáze a přečistí mžikovou chromatografií za použití dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (125 mg) ve formě bílé amorfnní pevné látky.

δ (CDCl₃): 1,04 (t, 6H), 2,08 - 2,26 (m, 4H), 2,66 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 6,08 (brs, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,60 (m, 4H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 3

2-Ethyl-2-[4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfo-
nyl]butanová kyselina

1M vodný roztok hydroxidu sodného (1,5 ml, 1,5 mmol) se přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 22 (120 mg, 0,28 mmol) ve směsi tetrahydrofuranu (5 ml) a methanolu (2 ml). Výsledná směs se 70 hodin zahřívá ke zpětnému toku, nechá zchladnout na teplotu místnosti, okyselí 2M kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje dichlormethanem (3 x 20 ml). Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (95 mg) ve formě světle žluté amorfnní pevné látky.

δ (CDCl₃): 1,10 (t, 6H), 2,10 - 2,28 (m, 4H), 2,64 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 6,08 (brs, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,58 (m, 4H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 4

Methyl-2(R,S),[4-(4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]hexanoát

V podstatě se postupuje podle preparativního postupu 14 za použití titulní sloučeniny z preparativního postupu 8 a n-butyljodidu, přičemž se však použije 1,0 mol. ekv. hydridu sodného, 1-methylpyrrolidin-2-onu jako rozpouštědla a alkylační reakce trvá 70 hodin. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (78 %) ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 152 až 154°C.

Nalezeno: C 67,09, H 6,76, N 3,22. C₂₄H₂₉NO₄S vypočteno C 67,42, H 6,84, N 3,28 %. δ (CDCl₃): 0,90 (t, 3H), 1,30 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,60 - 2,75 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,95 (dd, 1H), 4,10 (m, 2H), 6,08 (brs, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,58 (m, 4H). LRMS (termosprej): 428 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 25

2(R,S)-[4-(4-Fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]-
hexanová kyselina

1M vodný roztok hydroxidu sodného (1,5 ml, 1,5 mmol) se přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 24 (220 mg, 0,51 mmol) ve směsi 1,4-dioxanu (3 ml) a methanolu (10 ml). Výsledná směs se 45 minut zahřívá ke zpětnému toku, zředí vodou a okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučená sraženina se shromáždí a vysuší za vakua. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (200 mg) ve formě bezbarvé krystalické pevné látky o teplotě tání 180 až 182°C.

Nalezeno: C 65,64, H 6,42, N 3,30. $C_{23}H_{27}NO_4S \cdot 0,50 H_2O$
vypočteno C 65,38, H 6,68, N 3,32 %. δ (DMSO- d_6): 0,83 (t, 3H), 1,27 (m, 4H), 1,81 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,05 (dd, 1H), 6,22 (brs, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,64 (m, 4H), 13,30 (brs, 1H). LRMS (termosprej): 387 (M+NH₄-CO₂)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 26

Methyl-4-methyl-2(R,S)-[4-(4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]pent-4-enoát

Způsobem popsáním v preparativním postupu 14 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 8 a 3-brom-2-methylprop-1-enu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky (79 %) o teplotě tání 148 až 151°C (po vykrystalování z diisopropyletheru).

δ (CDCl₃): 1,77 (s, 3H), 2,60 - 2,75 (m, 3H), 2,80 (dd, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 4,18 (dd, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 6,10 (brs,

1H), 7,35 (m, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,60 (m, 4H). LRMS (termosprej): 426 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 7

4-Methyl-2(R,S)-[4-(4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]pent-4-enová kyselina

Způsobem popsaným v preparativním postupu 15 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 26 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 153 až 155°C.

δ (CDCl₃): 1,79 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,75 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H) 3,60 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,20 (dd, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,60 (m, 4H). LRMS (termosprej): 368 (M+H-CO₂)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 8

Methyl-2(R,S)-methyl-2-[4-(3-methyl-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]pent-4-enoát

60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji (70 mg, 1,75 mmol) se při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 9 (600 mg, 1,56 mmol) v bezvodém dimethylformamidu (5 ml). Po 20 minutách se ke vzniklé směsi přidá allylbromid (0,145 ml, 1,72 mmol), v míchání se pokračuje další 2 hodiny, k reakční směsi se přidá další 60% disperze hydridu sodného (70 mg, 1,75 mmol) a po 20 minutách methyljodid (0,11 ml, 1,72 mmol). Reakční směs se míchá dalších 20 hodin a poté rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití

směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 92,5 : 7,5 jako eluč-
ního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (263 mg)
ve formě bezbarvé pryskyřice.

δ (CDCl₃): 1,62 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,66
(m, 2H), 3,14 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,10 (m,
2H), 5,20 (m, 2H), 5,62 (m, 1H), 6,08 (brs, 1H), 7,20
- 7,44 (m, 8H). LRMS (termosprej): 440 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 9

2(R,S)-Methyl-2-[4-(3-methyl-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridin-1-ylsulfonyl]pent-4-enová kyselina

Způsobem popsaným v preparativním postupu 15, ale
po 24 hodinové reakci, se z titulní sloučeniny z preparativ-
ního postupu 28 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě
bezbarvé pryskyřice (90 %).

δ (CDCl₃): 1,63 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,62 (m, 3H), 3,13
(m, 1H), 3,68 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 5,22 (m, 2H), 5,70 (m,
1H), 6,07 (brs, 1H), 7,17 - 7,45 (m, 8H). LRMS (termosprej):
382 (M+H-CO₂)⁺, 426 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3 0

1-Benzhydryl-3-(4-fenylfenoxy)azetidin

Uhličitan draselný (2,39 g, 17,4 mmol) se přidá k
míchané směsi 1-benzhydryl-3-methansulfonyloxyazetidinu (J.
Org. Chem., 1972, 37, 3953, 5 g, 15,8 mmol), 4-fenylfenolu
(2,95 g, 17,4 mmol) a bezvodého dimethylformamidu (65 ml).
Výsledná směs se 4 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, nechá
zchladnout a rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze
se oddělí, promyje nasyceným vodným roztokem chloridu
sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého
tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití

směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 95 : 5 jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (1,32 g) ve formě bezbarvé amorfnní pevné látky.

δ (CDCl₃): 3,17 (dd, 2H), 3,75 (dd, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,83 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,16 - 7,55 (m, 17H). LRMS (termosprej): 392 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3 1

3-(4-Fenylfenoxv)azetidin

Míchaná směs titulní sloučeniny z preparativního postupu 30 (1,03 g, 2,63 mmol), 10% hydroxidu palladnatého na aktivním uhlí (100 mg), ethanolu (100 ml), ethylacetátu (20 ml) a ledové kyseliny octové (10 ml) se 20 hodin hydrogenuje za tlaku 345 kPa při 50°C a poté přefiltruje.

Filtrační vrstva se promyje ethanolem a spojené promývací louhy a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se zalkalizuje 2M vodným roztokem hydroxidu sodného. Výsledná směs se extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu, která obsahuje 1 mol. ekv. difenylmethanu*, (456 mg) ve formě bezbarvé amorfnní pevné látky.

δ (CDCl₃): 1,75 (brs, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,98 (s, 2H)*, 6,82 (d, 2H), 7,20 - 7,55 (m, 17H)*. LRMS (termosprej): 226 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3 2

Methyl-2-[3-(4-fenylfenoxv)azetidin-1-ylsulfonyl]acetát

Způsobem popsáným v preparativním postupu 8 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 31 a methyl-chlorsulfonylacetátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve

formě bezbarvé amorfní pevné látky (22 %)

δ (CDCl₃): 3,81 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 4,23 (dd, 2H), 4,42 (dd, 2H), 4,98 (m, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,54 (m, 4H). LRMS (APCI): 362 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3 3

terc. Butyl-4-(4-brom-3-methylfenyl)-4-hydroxypiperidin-1-karboxylát

A. 2,5M roztok n-butyllithia v hexanu (3,8 ml, 9,4 mmol) se během asi 10 minut pod atmosférou dusíku při asi -75°C přidá k míchané směsi 2,5-dibromtoluenu (2,35 g, 9,4 mmol) v bezvodém etheru (50 ml). Po 1 hodině se ke vzniklé směsi přidá roztok terc.butyl-4-oxopiperidin-1-karboxylátu (1,7 g, 8,5 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml) takovou rychlostí, aby se teplota reakční směsi udržela pod -60°C.

Reakční směs se 1 hodinu míchá při asi -75°C, nechá zahřát na 0°C a rozloží vodným roztokem chloridu amonného. Organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi etheru a hexanu v poměru 50 : 50 jako elučního činidla. Získají se dva isomerní produkty.

Méně polární isomer (0,6 g, 20 %) se izoluje ve formě bezbarvé pěny a identifikuje jako terc.butyl-4-(4-brom-2-methylfenyl)-4-hydroxypiperidin-1-karboxylát.
 δ (CDCl₃): 1,46 (s, 9H), 1,55 (s, 1H), 1,82 - 2,03 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 7,20 - 7,33 (m, 3H). LRMS (termosprej): 369/371 (M+H)⁺

Polárnější isomer se shromáždí ve formě směsi titulní sloučeniny a terc.butyl-4-oxopiperidin-1-karboxylátu v poměru 4 : 1 (2,15 g). Část tohoto produktu se nechá vykrystalovat z diisopropyletheru, čímž se získá čistá titulní sloučenina (570 mg) ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 102 až 103°C.

Nalezeno: C 55,14, H 6,58, N 3,76. $C_{17}H_{24}BrNO_3$ vypočteno C 55,14, H 6,53, N 3,78 %. δ ($CDCl_3$): 1,48 (s, 9H), 1,51 (s, 1H), 1,70 (d, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,02 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,50 (d, 1H). LRMS (termosprej): 369/371 (M+H)⁺

B. 2,5M roztok n-butyllithia v hexanu (38 ml, 94 mmol) se během asi 10 minut pod atmosférou dusíku při asi -75°C přidá k míchané směsi 2-brom-5-jodtoluenu (28 g, 94 mmol) v bezvodém etheru (500 ml). Po dalších 15 minutách se ke vzniklé směsi přidá roztok terc.butyl-4-oxopiperidin-1-karboxylátu (17 g, 86 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (50 ml) takovou rychlostí, aby se teplota reakční směsi udržela pod -60°C.

Reakční směs se 1 hodinu míchá při asi -75°C, nechá zahřát na 0°C a rozloží vodným roztokem chloridu amonného. Organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v pentanu a výsledný roztok se ochladí na 0°C, přičemž vykrystaluje titulní sloučenina. Produkt se shromáždí a vysuší. Získá se bezbarvá pevná látka (20,1 g, 64 %), která je identická se sloučeninou získanou podle postupu 33A.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3 4

terc.Butyl-4-(4-bromfenyl)-4-hydroxypiperidin-1-karboxylát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 33 se z 1,4-dibrombenzenu a terc.butyl-4-oxopiperidin-1-karboxylátu získá sloučenina uvedená v nadpisu (74 %) ve formě amorfní pevné látky.

δ (CDCl_3): 1,50 (s, 9H), 1,69 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 3,22 (t, 2H), 4,02 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,47 (d, 2H). LRMS (termosprej): 357 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3 5

4-(4-Brom-3-methylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Trifluorooctová kyselina (100 ml) se při teplotě místnosti přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 33 (20 g) v dichlormethanu (100 ml). Po dalších 18 hodinách se reakční směs odpaří za sníženého tlaku a zbytek se zalkalizuje 2M vodný roztokem hydroxidu sodného na pH >12. Výsledná směs se extrahuje etherem. Spojené extrakty se promyjí vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (13,6 g) ve formě nízkotající pevné látky.

δ (CDCl_3): 1,60 (brs, 1H), 2,40 (m, 5H), 3,10 (t, 2H), 3,52 (m, 2H), 6,10 (brs, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,46 (d, 1H). LRMS (termosprej): 251/253 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3 6

4-(4-Bromfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Způsobem popsaným v preparativním postupu 35 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 34 a trifluorooctové kyseliny vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky (87 %) o teplotě tání 76 až 78°C.

δ (CDCl_3): 2,43 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,53 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), LRMS (termosprej): 239 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3 7

Methyl-2-[4-(4-brom-3-methylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-
-1-ylsulfonyl]acetát

N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid (0,9 ml, 4,0 mmol) se pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 35 (2 g, 7,9 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (40 ml). Ke vzniklé směsi se poté přidá roztok methylchlorsulfonylacetátu (1,64 g, 9,5 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (15 ml). Reakční směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti a poté odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití dichlormethanu jako elučního činidla a poté krystalizací z diisopropyletheru. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (1,65 g, 55 %) ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 110 až 112°C.

Nalezeno: C 46,32, H 4,62, N 3,55. $C_{15}H_{18}BrNO_4S$ vypočteno C 46,40, H 4,67, N 3,61 %. δ ($CDCl_3$): 2,40 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 4,07 (m, 2H), 6,02 (brs, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,50 (d, 1H). LRMS (termosprej): 404/406 ($M+NH_4$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3 8

Methyl-2-[4-(4-bromfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsul-
fonyl]acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 37 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 36 a methylchlorsulfonylacetátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (32 %) o teplotě tání 100 až 102°C.

Nalezeno: C 44,95, H 4,26, N 3,65. $C_{14}H_{16}BrNO_4S$ vypočteno C 44,93, H 4,31, N 3,74 %. δ ($DMSO-d_6$): 2,47 (m, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,94 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,03 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,55 (d, 2H). LRMS (termospřej): 393 ($M+NH_4$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3 9

Methyl-4-[4-(4-brom-3-methylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]tetrahydropyran-4-karboxylát

Bis-2-jodethylether (3,9 g, 12 mmol) se pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti přidá k míchané směsi titulní sloučeniny z preparativního postupu 37 (3,6 g, 9,3 mmol), bezvodého uhličitanu draselného (3,8 g, 27,8 mmol) a bezvodého dimethylsulfoxidu (50 ml). Po 18 hodinách se reakční směs rozdělí mezi ether a vodu. Organická fáze se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 99 : 1 jako elučního činidla a poté krystalizací z diisopropyletheru. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (3,43 g, 80 %) ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 128 až 130°C. Nalezeno: C 49,92, H 5,40, N 2,90. $C_{19}H_{24}BrNO_5S$ vypočteno C 49,78, H 5,28, N 3,06 %. δ ($CDCl_3$): 2,23 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,00 – 4,10 (m, 4H), 6,00 (brs, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,49 (d, 1H). LRMS (termospřej): 477 ($M+NH_4$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4 0

Methyl-2-[4-(4-brom-3-methylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]-2-methylpropanoát

Jodmethan (2 ml, 32,1 mmol) se pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti přidá k míchané směsi titulní sloučeniny z preparativního postupu 37 (5 g, 12,9 mmol), bezvodého uhličitanu draselného (5,4 g, 39,1 mmol) a bezvodého dimethylsulfoxidu (50 ml). Po 24 hodinách se reakční směs rozdělí mezi ether a vodu. Organická fáze se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití elučního gradientu ether : pentan 40 : 60 až 100 : 0 a poté krystalizací z diisopropyleteru. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (4,7 g, 87 %) ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 100 až 101°C.

Nalezeno: C 49,00, H 5,33, N 3,28. $C_{17}H_{22}BrNO_4S$ vypočteno C 49,04, H 5,33, N 3,36 %. δ ($CDCl_3$): 1,67 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 6,00 (brs, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,49 (d, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4 1

Methyl-2-(4-[4-(3-ethoxyfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl)acetát

K roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 37 (776 mg, 2 mmol) v odplyněném 1,2-dimethoxyethanu (20 ml) se přidá 3-ethoxyfenylboronová kyselina (430 mg, 2,6 mmol), fluorid cesný (790 mg, 5,2 mmol), tri-o-tolylfosfin (61 mg, 0,2 mmol) a tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (91 mg, 0,1 mmol). Reakční směs se asi 3 hodiny pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku, poté nechá zchladnout na teplotu místnosti, zředí dichlormethanem a promyje vodou. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití dichlormethanu jako elučního činidla a poté krystalizací z diisopropyletheru. Získá se sloučenina

uvedená v nadpisu (665 mg, 78 %) ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 79 až 81°C.

Nalezeno: C 64,40, H 6,37, N 3,17. $C_{23}H_{27}NO_5S$ vypočteno C 64,31, H 6,34, N 3,26 %. δ ($CDCl_3$): 1,43 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,10 (m, 4H), 6,08 (brs, 1H), 6,84 - 6,93 (m, 3H), 7,20 - 7,37 (m, 4H). LRMS (termosprej): 447 ($M+NH_4$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4 2

4-Brom-2-methoxybifenyl

n-Amylnitrit (8,1 ml, 60 mmol) se pomalu pod atmosférou dusíku při asi 50°C přidá k míchané směsi 4-brom-2-methoxyanilinu (J. Med. Chem., 1989, 32, 1936, 8,1 g, 60 mmol) a benzenu (175 ml). Po dokončení přídavku se reakční směs asi 3 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, poté nechá zchladnout na teplotu místnosti a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se azeotropicky předestiluje s tetrahydrofuranem a následně s ethylacetátem a přečistí mžikovou chromatografií za použití elučního gradientu hexan : ethylacetát (100 : 0 až 95 : 5). Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (1,66 g) ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 50 až 52°C. δ ($CDCl_3$): 3,77 (s, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,36 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 2H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4 3

terc. Butyl-4-hydroxy-(3-methoxy-4-fenylfenyl)piperidin-1-karboxylát

2,5M roztok n-butyllithia v hexanu (4,4 ml, 11 mmol) se pod atmosférou dusíku při asi -75°C během 10 minut přidá k míchané směsi titulní sloučeniny z preparativního postupu 42 (2,6 g, 10 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (30

ml). Po další 1 hodině se ke vzniklé směsi přidá roztok terc.butyl-4-oxopiperidin-1-karboxylátu (2,2 g, 11 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (10 ml) takovou rychlostí, aby se teplota reakční směsi udržela pod -60°C . Reakční směs se 1 hodinu míchá při asi -75°C , poté pomalu zahřeje na teplotu místnosti a rozloží vodným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 3 : 1 jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (3,4 g) ve formě bezbarvé polotuhé látky.

δ (CDCl_3): 1,50 (s, 9H), 1,78 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,52 (d, 2H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4 4

4-(3-Methoxy-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Trifluoroctová kyselina (20 ml) se při teplotě místnosti přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 43 (3,4 g, 11,9 mmol) v dichlormethanu (20 ml). Po dalších 72 hodinách se reakční směs odpaří za sníženého tlaku a zbytek se zalkalizuje 1M vodným roztokem hydroxidu sodného. Výsledná směs se extrahuje dichlormethanem. Spojené extrakty se promyjí vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (2,79 g) ve formě světle žlutého viskosního oleje.

δ (CDCl_3): 1,73 (s, 1H), 2,51 (m, 2H), 3,14 (t, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,19 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,52 (d, 2H). LRMS (termosprej): 266 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4 5

Methyl-2-[4-(3-methoxy-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydro- pyridin-1-ylsulfonyl]acetát

N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid (1,0 ml, 4,4 mmol) se při teplotě místnosti přikape k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 44 (1,95 g, 7,3 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (40 ml). Vzniklá směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a poté se k ní přidá roztok methylchlorsulfonylacetátu (1,5 g, 8,8 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml). Reakční směs se asi 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (50 ml). Výsledná směs se extrahuje dichlormethanem (3 x 100 ml). Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (1,0 g) ve formě světle žluté pevné látky o teplotě tání 92 až 95°C.

Nalezeno: C 62,24, H 5,70, N 3,42. $C_{21}H_{23}NO_5S$ vypočteno C 62,82, H 5,77, N 3,49 %. δ ($CDCl_3$): 2,73 (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 4,08 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 7,44 (t, 2H), 7,56 (d, 2H). LRMS (termosprej): 402 (M)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4 6

terc.Butyl-4-(3-fluor-4-fenylfenyl)-4-hydroxypiperidin-1- -karboxylát

Způsobem popsáním v preparativním postupu 43 se z 4-brom-3-fluorbifenylu a terc.butyl-4-oxopiperidin-1-karboxylátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bez-

barvého oleje (67 %).

δ (CDCl_3): 1,50 (s, 9H), 1,78 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 3,26 (t, 2H), 4,05 (m, 2H), 7,27 - 7,51 (m, 6H), 7,57 (d, 2H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4 7

4-(3-fluor-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Způsobem popsaným v preparativním postupu 44 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 46 a trifluor-octové kyseliny vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (90 %) o teplotě tání 79 až 82°C.

δ (CDCl_3): 1,85 (s, 1H), 2,49 (m, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,58 (m, 2H), 6,24 (brs, 1H), 7,12 - 7,27 (m, 2H), 7,35 - 7,52 (m, 4H), 7,59 (d, 2H). LRMS (termosprej): 253 (M)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4 8

Methyl-2-[4-(3-fluor-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 45 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 47 a methyl-chlorsulfonylacetátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (38 %).

δ (DMSO_{d6}): 2,60 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,33 (brs, 1H), 7,34 - 7,57 (m, 8H). LRMS (termosprej): 407 (M+NH₄)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4 9

Methyl-2-[4-(3-methoxy-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]-2-methylpropanoát

Jodmethan (0,2 ml, 3,4 mmol) se přidá k míchané směsi titulní sloučeniny z preparativního postupu 45 (0,54 g, 1,4 mmol), bezvodého uhličitanu draselného (0,56 g, 4,1 mmol) a bezvodého dimethylsulfoxidu (5 ml). Reakční směs se asi 16 hodin míchá při teplotě místnosti a poté rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (540 mg) ve formě světle žlutého oleje.

δ (CDCl₃): 1,69 (s, 6H), 2,67 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,14 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 7,42 (t, 2H), 7,54 (d, 2H). LRMS (termosprej): 430 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 5 0

2-[4-(3-Methoxy-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]-2-methylpropanová kyselina

1M vodný roztok hydroxidu sodného (1,2 ml, 1,2 mmol) se přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 49 (250 mg, 0,58 mmol) v methanolu (5 ml). Výsledný roztok se asi 2 hodiny zahřívá na 50°C, poté nechá zchladnout na teplotu místnosti a nalije do ethylacetátu. Ethylacetátová směs se promyje 2M kyselinou chlorovodíkovou. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (210 mg) ve formě světle žluté polotuhé látky.

δ (CDCl₃): 1,69 (s, 6H), 2,67 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,17 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,27 - 7,36 (m, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,ř3 (d, 2H). LRMS (termosprej): 433 (M+NH₄)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 5 1

4-Brom-2-methoxyfenyldiazoniumtetrafluorborát

Roztok 4-brom-2-methoxyanilinu (J. Med. Chem., 1989, 32, 1936, 17,9 g, 88,6 mmol) v bezvodém etheru (350 ml) se při -15°C během asi 1 hodiny přidá k etherátu fluoridu boritého (27 ml, 212 mmol). Výsledný roztok se asi 5 minut míchá při -15°C, načež se k němu pomalu, aby se vnitřní teplota udržela okolo -15°C, přidá bezvodý ether (100 ml). Reakční směs se dalších 15 minut míchá při -15°C, poté 4 hodiny při 4°C a přidá se k ní pentan. Vyloučená sraženina se shromáždí, promyje pentanem a vysuší za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (20,1 g) ve formě nachové pevné látky.

δ (CD₃CN): 4,20 (s, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,16 (d, 1H). LRMS (termosprej): 301 (M)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 5 2

4-(3-Ethoxyfenyl)-3-methoxybrombenzen

Bezvodý 1,4-dioxan (80 ml) se přidá ke směsi titulní sloučeniny z preparativního postupu 51 (8,0 g, 26,6 mmol), 3-ethoxyfenylboronové kyseliny (5,3 g, 31,9 mmol) a octanu palladnatého (0,35 g, 1,3 mmol). Reakční směs se asi 16 hodin míchá při teplotě místnosti, poté zředí vodou (100 ml) a etherem (100 ml) a přefiltruje. Filtrát se extrahuje etherem (2 x 100 ml). Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi pentanu a etheru v poměru 20 : 1 jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (6,9 g) ve formě bezbarvého oleje.

δ (CDCl₃): 1,45 (t, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,10 - 7,24 (m, 3H), 7,27 - 7,38 (m, 1H). LRMS (APCI): 308 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 5 3

terc. Butyl-4-[4-(3-ethoxyfenyl)-3-methoxyfenyl]-4-hydroxy-
piperidin-1-karboxylát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 43 se z
titulní sloučeniny z preparativního postupu 52 a terc.bu-
tyl-4-oxopiperidin-1-karboxylátu vyrobí sloučenina uvedená v
nadpisu (60 %) ve formě bezbarvého oleje.

δ (CDCl₃): 1,44 (t, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,79 (m, 2H), 2,03
(m, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,06 (m, 4H), 6,86 (d,
1H), 7,08 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,31 (m, 2H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 5 4

4-[4-(3-Ethoxyfenyl)-3-methoxyfenyl]-1,2,3,6-tetra-
hydropyridin

Způsobem popsaným v preparativním postupu 44 se z
titulní sloučeniny z preparativního postupu 53 a trifluor-
octové kyseliny vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě
světle žlutého viskosního oleje (91 %).

δ (CDCl₃): 1,44 (t, 3H), 2,53 (m, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,58
(s, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,07 (q, 2H), 6,19 (brs, 1H), 6,86
(d, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,07 (m, 3H), 7,31 (m, 2H). LRMS
(termosprej): 310 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 5 5

Methyl-2-{4-[4-(3-ethoxyfenyl)-3-methoxyfenyl]-1,2,3,6-tetra-
hydropyridin-1-ylsulfonyl}acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 45 se z
titulní sloučeniny z preparativního postupu 54 a methyl-
chlorsulfonylacetátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve

formě žluté polotuhé látky (22 %).

δ (CDCl_3): 1,43 (t, 3H), 2,69 (m, 2H), 3,65 (r, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 4,08 (m, 4H), 6,10 (brs, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,31 (m, 2H). LRMS (termosprej): 446 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 5 6

Methyl-2-{4-[4-(3-ethoxyfenyl)fenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-1-ylsulfonyl}acetát

K roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 38 (250 mg, 0,7 mmol) v 1,2-dimethoxyethanu (8 ml) se přidá 3-ethoxyfenylboronová kyselina (168 mg, 1,0 mmol), fluorid cesný (226 mg, 1,5 mmol), tri-o-tolylfosfin (21 mg, 0,07 mmol) a tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (31 mg, 0,035 mmol). Reakční směs se asi 4 hodiny pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku, poté nechá zchladnout na teplotu místnosti, zředí ethylacetátem a promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje se směsí hexanu a etheru. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (222 mg) ve formě světle žluté pevné látky o teplotě tání 120 až 122°C.

Nalezeno: C 64,25, H 6,01, N 2,99. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$ vypočteno C 63,60, H 6,06, N 3,37 %. δ (DMSO-d_6): 1,32 (t, 3H), 2,62 (m, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,71 (ss, 3H), 3,98 (d, 2H), 4,10 (q, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,27 (brs, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,52 (d, 2H) a 7,66 (d, 2H). LRMS (termosprej): 433 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 5 7

4-Brom-2-methylfenyldiazoniumtetrafluorborát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 51 se z 4-brom-2-methylanilinu a terc.butylnitritu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žluté pevné látky (93 %).

δ (CD₃CN): 2,70 (s, 3H), 7,93 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,50 (d, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 5 8

4-(3-Methoxyfenyl)-3-methylbrombenzen

Způsobem popsaným v preparativním postupu 52 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 57 a 3-methoxyfenylboronové kyseliny vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle žlutého oleje (25 %).

δ (CDCl₃): 2,15 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,79 - 6,94 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,43 (s, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 5 9

terc.Butyl-4-hydroxy-4-[4-(3-methoxyfenyl)-3-methylfenyl]-piperidin-1-karboxylát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 43 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 58 a terc.butyl-4-oxopiperidin-1-karboxylátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvého oleje (63 %).

δ (CDCl₃): 1,50 (s, 9H), 1,79 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,06 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,34 (t, 2H), 7,38 (s, 1H).
LRMS (termosprej): 399 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 6 0

4-[4-(3-Methoxyfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Způsobem popsaným v preparativním postupu 44 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 59 a trifluor-octové kyseliny vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle žluté polotuhé látky (93 %).

δ (CDCl_3): 2,30 (s, 3H), 2,42 (s, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,18 (brs, 1H), 6,90 (m, 3H), 7,16 - 7,36 (m, 4H). LRMS (termosprej): 280 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 6 1

Methyl-2-{4-[4-(3-methoxyfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetra-hydropyridin-1-ylsulfonyl}acetát

Roztok methylchlorsulfonylacetátu (0,65 g, 3,7 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se při asi 0°C přikape k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 60 (0,92 g, 3,3 mmol) a 1,8-dizabicyklo[5,4,0]-undec-7-enu (0,76 g, 4,9 mmol) v dichlormethanu (20 ml). Chladicí lázeň se odstaví a reakční směs se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti a zředí dichlormethanem. Výsledná směs se promyje 0,1M kyselinou chlorovodíkovou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití dichlormethanu jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (250 mg) ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 83 až 85°C. δ (CDCl_3): 2,30 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,11 (m, 2H), 6,09 (brs, 1H), 6,83 - 6,97 (m, 3H), 7,17 - 7,35 (m, 4H). LRMS (termosprej): 416 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 6 2

4-Ethylfenylboronová kyselina

n-Butyllithium (11 ml 2,5M roztoku v hexanu, 28 mmol) se přidá k míchanému roztoku 3-ethylbrombenzenu (Chem.

Pharm. Bull., 1968, 16, 2456, 4,6 g, 25 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (50 ml), přičemž se vnitřní teplota udržuje pod -60°C . Výsledná směs se 1 hodinu míchá při asi -70°C a přikape se k ní trimethylborát (4,4 ml, 38 mmol), přičemž se vnitřní teplota znovu udržuje pod -60°C . Reakční směs se 30 minut míchá při -70°C , poté pomalu nechá zahřát na teplotu místnosti a přidá se k ní 2M kyselina chlorovodíková.

Výsledná směs se extrahuje dichlormethanem (3 x 50 ml).

Spojené extrakty se zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v etheru (50 ml). Etherový roztok se extrahuje 1M vodným roztokem hydroxidu sodného (2 x 30 ml). Vodná fáze se okyselí 2M kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje etherem (3 x 50 ml). Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (0,9 g, 24 %).

δ ($\text{DMSO-}d_6$): 1,17 (t, 3H), 2,57 (q, 2H), 7,22 (t, 2H), 7,57 (t, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,93 (s, 2H),.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 6 3

Methyl-2-{4-[4-(3-ethylfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetát

Způsobem popsáním v preparativním postupu 41 se z titulní sloučenin z preparativních postupů 62 a 37 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žluté pevné látky (75 %) o teplotě tání 58 až 60°C .

δ (CDCl_3): 1,27 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,68 (m, 4H), 3,64 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 6,08 (brs, 1H), 7,14 -7,37 (m, 7H). LRMS (termosprej): 431 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 6 4

Methyl-4-{4-[4-(3-methoxyfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridin-1-ylsulfonyl}tetrahydropyran-4-karboxylát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 39 se z
titulní sloučeniny z preparativního postupu 61 a bis-2-jod-
ethyletheru vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě
sklovité pevné látky (20 %).

δ (CDCl₃): 2,20 - 2,34 (m, 5H), 2,45 (m, 2H), 2,67 (m, 2H),
3,33 (t, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,89 (s, 3H),
4,01 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,05 (brs, 1H), 6,91 (m, 3H),
7,23 - 7,36 (m, 4H). LRMS (APCI): 486 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 6 5

4-{4-[4-(3-Methoxyfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridin-1-ylsulfonyl}tetrahydropyran-4-karboxylová kyselina

Způsobem popsaným v preparativním postupu 50 se z
titulní sloučeniny z preparativního postupu 64 vyrobí
sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle žluté pevné
látky (93 %) o teplotě tání 180 až 190°C.

δ (CDCl₃): 2,20 - 2,33 (m, 5H), 2,43 (m, 2H), 2,65 (m, 2H),
3,43 (t, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,04 (m, 2H),
4,14 (m, 2H), 6,04 (brs, 1H), 6,88 (m, 3H), 7,21 - 7,36 (m,
4H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 6 6

Methyl-4-{4-[4-(3-methoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin-
-1-ylsulfonyl}tetrahydropyran-4-karboxylát

Míchaná směs titulní sloučeniny z preparativního
postupu 64 (315 mg, 0,65 mmol), mravenčanu amonného (200 mg,
3,2 mmol), 10% palladia na uhlíku (50 mg) a methanolu (5 ml)
se 1,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, nechá zchladnout a

přefiltruje. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ether a vodu. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se nechá vykrystalovat z methanolu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (215 mg) ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 137 až 139°C.

δ (CDCl_3): 1,75 - 1,94 (m, 4H), 2,19 (d, 1H), 2,22 (d, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 3,07 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,96 (m, 2H), 4,00 (d, 1H), 6,87 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,32 (m, 1H). LRMS (APCI): 486 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 6 7

4-{4-[4-(3-Methoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}tetrahydropyran-4-karboxylová kyselina

Způsobem popsaným v preparativním postupu 50, ale za použití směsi methanolu (5 ml) a tetrahydrofuranu (10 ml) jako rozpouštědla, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 66 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (84 %) o teplotě tání 225 až 228°C.

Nalezeno: C 63,04, H 6,59, N 2,91. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{S}$ vypočteno C 63,40, H 6,60, N 2,96 %. δ (DMSO-d_6): 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,93 (dt, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 3,05 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,88 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 6,86 (m, 3H), 7,11 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 13,80 (brs, 1H). LRMS (APCI): 474 (M)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 6 8

3-Methoxy-4-(3-methoxyfenyl)brombenzen

Způsobem popsaným v preparativním postupu 52 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 51 a 3-methoxy-

fenylboronové kyseliny vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle žlutého oleje (78 %).

Nalezeno: C 57,77, H 4,51, $C_{14}H_{13}BrO_2$ vypočteno C 57,36, H 4,47. δ ($CDCl_3$): 3,82 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,91 (d, 1H), 7,03 - 7,39 (m, 6H). LRMS (termospřej): 311 ($M+NH_4$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 6 9

terc. Butyl-4-hydroxy-4-[3-methoxy-4-(3-methoxyfenyl)fenyl]-piperidin-1-karboxylát

Způsobem popsáným v preparativním postupu 43 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 68 a terc. butyl-4-oxopiperidin-1-karboxylátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvého oleje (67 %).

δ ($CDCl_3$): 1,50 (s, 9H), 1,79 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,83 (s, 6H), 4,06 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,08 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,32 (m, 2H). LRMS (termospřej): 436 ($M+Na$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 7 0

4-[3-Methoxy-4-(3-methoxyfenyl)fenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin

Míchaný roztok titulní sloučeniny z preparativního postupu 69 (6,7 g, 16,2 mmol) a p-toluensulfonové kyseliny (6,17 g, 32,5 mmol) v toluenu (70 ml) se v Dean-Starkově odlučovači zahřívá ke zpětnému toku až do dokončení odstraňování vody (asi 4 hodiny), nechá zchladnout a zředí ethylacetátem (100 ml). Výsledná směs se promyje 1M vodným roztokem hydroxidu sodného (3 x 50 ml). Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (3,3 g) ve formě žlutého oleje.

δ (CDCl_3): 1,80 (brs, 1H), 2,50 (m, 2H), 3,14 (t, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,84 (s, 6H), 6,20 (brs, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,98 - 7,36 (m, 6H). LRMS (termospřej): 296 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 7 1

Methyl-2-{4-[3-methoxy-4-(3-methoxyfenyl)fenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 45 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 70 a methyl-chlorsulfonylacetátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žluté polotuhé látky (40 %).

Nalezeno: C 58,87, H 5,65, N 3,11. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S} \cdot 1,00 \text{ H}_2\text{O}$
vypočteno C 58,78, H 6,05, N 3,12 %. δ (CDCl_3): 2,71 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,84 (s, 6H), 4,02 (s, 2H), 4,11 (m, 2H), 6,10 (brs, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,32 (m, 2H). LRMS (termospřej): 449 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 7 2

Methyl-2-{4-[3-methoxy-4-(3-methoxyfenyl)fenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanoát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 49 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 71 a jodmethanu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé polotuhé látky (40 %).

Nalezeno: C 62,30, H 6,29, N 3,00. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S}$ vypočteno C 62,73, H 6,36, N 3,05 %. δ (CDCl_3): 1,68 (s, 6H), 2,67 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,13 (m, 2H), 6,07 (brs, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,31 (m, 2H). LRMS (termospřej): 460 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 7 3

Methyl-2-{4-[3-methoxy-4-(3-methoxyfenyl)fenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanoát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 66 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 72 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (80 %) o teplotě tání 140 až 142°C.

Nalezeno: C 62,31, H 6,87, N 2,91. $C_{24}H_{31}NO_6S$ vypočteno C 62,45, H 6,77, N 3,03 %. δ ($CDCl_3$): 1,66 (s, 6H), 1,87 (m, 4H), 2,49 (m, 1H), 3,09 (t, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,84 (s, 3H), 3,93 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,86 (d, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,29 (m, 2H). LRMS (termosprej): 462 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 7 4

2-{4-[3-Methoxy-4-(3-methoxyfenyl)fenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanová kyselina

Způsobem popsaným v preparativním postupu 50 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 73 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (80 %) o teplotě tání 164 až 165°C.

Nalezeno: C 61,64, H 6,53, N 3,06. $C_{23}H_{29}NO_6S$ vypočteno C 61,73, H 6,53, N 3,13 %. δ ($CDCl_3$): 1,69 (s, 6H), 1,87 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 3,10 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,02 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,87 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,27 (m, 2H). LRMS (termosprej): 465 (M+NH₄)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 7 5

Methyl-2-{4-[4-(3-ethoxyfenyl)-3-methoxyfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanoát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 49 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 55 a jodmethanu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žlutého oleje (29 %).

Nalezeno: C 62,99, H 6,64, N 2,88. $C_{25}H_{31}NO_6S$ vypočteno C 63,40, H 6,60, N 2,96 %. δ ($CDCl_3$): 1,43 (t, 3H), 1,67 (s, 6H), 2,66 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,07 (q, 2H), 4,13 (m, 2H), 6,07 (brs, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,31 (m, 2H). LRMS (termosprej): 474 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 7 6

Methyl-2-{4-[4-(3-ethoxyfenyl)-3-methoxyfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanoát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 66 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 75 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé polotuhé látky (83 %).

Nalezeno: C 62,86, H 7,12, N 2,68. $C_{25}H_{33}NO_6S$ vypočteno C 63,14, H 6,99, N 2,95 %. δ ($CDCl_3$): 1,43 (t, 3H), 1,67 (s, 6H), 1,86 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 3,09 (t, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,97 (m, 2H), 4,06 (q, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,86 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,27 (m, 2H). LRMS (termosprej): 476 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 7 7

2-{4-[4-(3-Ethoxyfenyl)-3-methoxyfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanová kyselina

Způsobem popsaným v preparativním postupu 50 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 76 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (95 %).

Nalezeno: C 61,92, H 7,00, N 2,72. $C_{24}H_{31}NO_6S$ vypočteno C 62,45, H 6,77, N 3,03 %. δ ($CDCl_3$): 1,42 (t, 3H), 1,70 (s, 6H), 1,87 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 3,11 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,04 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,27 (m, 2H). LRMS (termosprej): 479 ($M+NH_4$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 7 8

Methyl-4-{4-[4-(3-ethoxyfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}tetrahydropyran-4-karboxylát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 41, ale za použití směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 1 : 99 jako elučního činidla, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 39 a 3-ethoxyfenylboronové kyseliny vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pěny (86 %). δ ($CDCl_3$): 1,42 (t, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,44 (d, 2H), 2,65 (m, 2H), 3,34 (dd, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,00 - 4,15 (m, 6H), 6,03 (brs, 1H), 6,83 - 6,92 (m, 3H), 7,20 - 7,36 (m, 4H). LRMS (termosprej): 500 ($M+H$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 7 9

4-{4-[4-(3-Ethoxyfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}tetrahydropyran-4-karboxylová kyselina

1M vodný roztok hydroxidu sodného (2,3 ml, 2,3 mmol) se přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 78 (290 mg, 0,58 mmol) ve směsi methanolu (10 ml) a 1,4-dioxanu (2 ml). Výsledný roztok se asi 5 hodin zahřívá na 80°C, poté nechá zchladnout na teplotu místnosti a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi 1M kyselinu chlorovodíkovou a ethylacetát. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se nechá vykrystalovat z diisopro-

pyletheru. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (220 mg) ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 203 až 205°C.

Nalezeno: C 64,14, H 6,47, N 2,87. $C_{26}H_{31}NO_6S$ vypočteno C 64,31, H 6,44, N 2,89 %. δ ($CDCl_3$): 1,43 (t, 3H), 2,27 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,42 (d, 2H), 2,68 (m, 2H), 3,42 (dd, 2H), 3,67 (m, 2H), 4,00 - 4,18 (m, 6H), 6,04 (brs, 1H), 6,82 - 6,93 (m, 3H), 7,20 - 7,35 (m, 4H). LRMS (termosprej): 486 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 8 0

Methyl-2-{4-[4-(3-ethoxyfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanoát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 40 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 41 a jodmethanu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (80 %) o teplotě tání 75 až 76°C.

Nalezeno: C 65,55, H 6,82, N 2,98. $C_{25}H_{31}NO_5S$ vypočteno C 65,62, H 6,83, N 3,06 %. δ ($CDCl_3$): 1,43 (t, 3H), 1,68 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,06 (q, 2H), 4,12 (m, 2H), 6,06 (brs, 1H), 6,83 - 6,92 (m, 3H), 7,20 - 7,35 (m, 4H). LRMS (termosprej): 458 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 8 1

2-{4-[4-(3-Ethoxyfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanová kyselina

Způsobem popsaným v preparativním postupu 79, ale po přečištění mžikovou chromatografií za použití směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 2 : 98 jako elučního činidla, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 80 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě amorfní bezbarvé pevné látky (50 %).

δ (CDCl₃): 1,43 (t, 3H), 1,68 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 4,05 (q, 2H), 4,15 (m, 2H), 6,03 (brs, 1H), 6,78 - 6,90 (m, 3H), 7,20 - 7,35 (m, 4H). LRMS (APCI): 444 (M+H)⁺

Preparativní postup 82

Methyl-2-{4-[4-(3-ethoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 66 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 41 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě amorfni bezbarvé pevné látky (99 %).

δ (CDCl₃): 1,43 (t, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 4,05 (q, 2H), 6,80 - 6,90 (m, 3H), 7,05 - 7,34 (m, 4H). LRMS (termosprej): 432 (M+H)⁺

Preparativní postup 83

Methyl-2-{4-[4-(3-ethoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanoát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 40 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 82 a jodmethanu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pryskyřice (91 %).

δ (CDCl₃): 1,42 (t, 3H), 1,67 (s, 6H), 1,80 - 1,95 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 4,06 (q, 2H), 6,82 - 6,90 (m, 3H), 7,06 - 7,35 (m, 4H). LRMS (termosprej): 460 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 8 4

2-{4-[4-(3-Ethoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-
-2-methylpropanová kyselina

Způsobem popsaným v preparativním postupu 79, ale po přečištění surového produktu mžikovou chromatografií za použití směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 3 : 97 jako elučního činidla před krystalizací z diisopropyletheru, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 83 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (72 %) o teplotě tání 125 až 128°C.

Nalezeno: C 64,14, H 7,01, N 3,06. $C_{24}H_{31}NO_5S$ vypočteno C 64,69, H 7,01, N 3,14 %. δ ($CDCl_3$): 1,41 (t, 3H), 1,68 (s, 6H), 1,77 - 1,97 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 4,00 - 4,10 (m, 4H), 6,80 - 6,90 (m, 3H), 7,03 - 7,35 (m, 4H). LRMS (APCI): 446 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 8 5

Methyl-2-{4-[3-methyl-4-(pyridin-2-yl)fenyl]-1,2,3,6-tetra-
hydropyridin-1-ylsulfonyl}acetát

Míchaný roztok titulní sloučeniny z preparativního postupu 37 (206 mg, 0,53 mmol), 2-(tri-n-butylstannyl)pyridinu (Tetrahedron, 1997, 53, 859, 295 mg, 0,80 mmol), tri-o-tolylfosfinu (50 mg, 0,16 mmol), octanu palladnatého (12 mg, 0,05 mmol) a triethylaminu (0,2 ml, 1,44 mmol) v bezvodém acetonitrilu (6 ml) se 6 hodin pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku, načež se k němu přidá další dávka tri-o-tolylfosfinu (50 mg, 0,16 mmol) a octanu palladnatého (12 mg, 0,05 mmol). V refluxování se pokračuje dalších 24 hodin. Výsledná chladná směs se rozdělí mezi ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Oddělená organická fáze se promyje vodou, vysuší síranem

hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití elučního gradientu hexan : ethylacetát 100 : 0 až 55 : 45. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (20 mg, 10 %) ve formě bezbarvé amorfni pevné látky.

δ (CDCl_3): 2,39 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,10 (brs, 1H), 7,23 - 7,30 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 8,70 (d, 1H). LRMS (APCI): 387 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 8 6

Methyl-2-{4-[3-methyl-4-(pyridin-3-yl)fenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetát

Způsobem popsáným v preparativním postupu 85, ale po pěti hodinové reakci při teplotě zpětného toku a 72 hodinové reakci při teplotě místnosti, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 37 a 3-(tri-n-butylstannyl)pyridinu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pěny (78 %).

Nalezeno: C 62,07, H 5,78, N 7,09. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ vypočteno C 62,16, H 5,74, N 7,25 %. δ (CDCl_3): 2,30 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,14 (m, 2H), 6,10 (brs, 1H), 7,20 - 7,40 (m, 4H), 7,66 (d, 1H), 8,60 (m, 2H). LRMS (APCI): 387 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 8 7

Methyl-2-{4-[3-methyl-4-(pyridin-4-yl)fenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetát

Způsobem popsáným v preparativním postupu 85 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 37 a 4-(tri-n-butylstannyl)pyridinu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu

ve formě bezbarvé pěny (54 %).

Nalezeno: C 61,98, H 5,80, N 7,13. $C_{20}H_{22}N_2O_4S$ vypočteno C 62,16, H 5,74, N 7,25 %. δ ($CDCl_3$): 2,30 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,10 (brs, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 5H), 8,66 (d, 2H). LRMS (APCI): 387 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 8 8

6-Ethoxy-2-(tri-n-butylstannyl)pyridin

2,5M roztok n-butyllithia v hexanu (4,5 ml, 11,3 mmol) se pod atmosférou dusíku při asi -40°C přidá k míchanému roztoku 2-brom-6-ethoxypyridinu (Rec. Trav. Chim., 1965, 84, 53, 2,1 g, 11,3 mmol) v bezvodém etheru (25 ml). Po asi 20 minutách se ke vzniklé směsi přidá tri-n-butylcínchlorid (3,1 ml, 11,4 mmol). Po dalších 15 minutách se reakční směs nechá zahřát na teplotu místnosti a rozloží přidávkem vodného roztoku chloridu amonného. Organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití elučního gradientu pentan : dichlormethan 100 : 0 až 80 : 20. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (1,6 g, 34 %) ve formě bezbarvého oleje.

δ ($CDCl_3$): 0,90 (t, 9H), 1,08 (t, 6H), 1,30 - 1,42 (m, 9H), 1,58 (m, 6H), 4,40 (q, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 8 9

Methyl-2-{4-[4-(6-ethoxypyridin-2-yl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanoát

Míchaná směs titulní sloučeniny z preparativního postupu 40 (500 mg, 1,2 mmol) a z preparativního postupu 88

(745 mg, 1,8 mmol), tri-o-tolylfosfinu (109 mg, 0,36 mmol), octanu palladnatého (30 mg, 0,13 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) (30 mg, 0,025 mmol), triethylaminu (0,45 ml, 3,2 mmol) a bezvodého acetonitrilu (15 ml) se 18 hodin pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku. Reakční směs se ochladí a rozdělí mezi ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití elučního gradientu pentan : ether 95 : 5 až 80 : 20. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (290 mg, 52 %) ve formě bezbarvé pěny.

δ (CDCl₃): 1,40 (t, 3H), 1,68 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,66 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,12 (m, 2H), 4,40 (q, 2H), 6,07 (brs, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H). LRMS (APCI): 459 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 9 0

Methyl-2-{4-[4-(6-ethoxypyridin-2-yl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanoát

Míchaný roztok titulní sloučeniny z preparativního postup 89 (280 mg, 0,6 mmol) v methanolu (12 ml) se za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (50 mg) 18 hodin hydrogenuje za tlaku 345 kPa. Výsledná směs se přefiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití elučního gradientu pentan : ether 90 : 10 až 70 : 30. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (70 mg, 25 %) ve formě bezbarvé pěny.

δ (CDCl₃): 1,40 (t, 3H), 1,67 (s, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,95 (brd, 2H), 4,38 (q, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H). LRMS (APCI): 461 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 9 1

2-{4-[4-(6-Ethoxypyridin-2-yl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanová kyselina

Roztok titulní sloučeniny z preparativního postupu 91 (68 mg, 0,15 mmol) ve směsi 1,4-dioxanu (2 ml) a 1M vodného roztoku hydroxidu sodného (0,26 ml, 0,26 mmol) se 18 hodin míchá při teplotě místnosti. Výsledný roztok se zředí vodou (20 ml), okyselí ledovou kyselinou octovou na pH asi 4 a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (60 mg, 87 %) ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 178 až 179°C.

Nalezeno: C 61,52, H 6,81, N 6,09. $C_{23}H_{30}N_2O_5S$ vypočteno C 61,86, H 6,77, N 6,27 %. δ ($CDCl_3$): 1,39 (t, 3H), 1,68 (s, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 4,00 (brd, 2H), 4,38 (q, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 9 2

Methyl-4-[4-(4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]tetrahydropyran-4-karboxylát

Způsobem popsáným v preparativním postupu 39 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 8 a bis-2-jodethyletheru vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 203 až 206°C.

δ ($CDCl_3$): 2,25 (m, 2H), 2,44 (d, 2H), 2,66 (m, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,01 (dd, 2H), 6,08 (brs, 1H), 7,30 - 7,62 (m, 9H). LRMS (termosprej): 442 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 9 3

4-[4-(4-Fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]-
tetrahydropyran-4-karboxylová kyselina

Způsobem popsaným v preparativním postupu 79 se z
titulní sloučeniny z preparativního postupu 92 vyrobí
sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky
(66 %) o teplotě tání 214°C.

δ (CDCl₃): 2,27 (m, 2H), 2,42 (d, 2H), 2,66 (m, 2H), 3,41
(t, 2H), 3,62 (m, 2H), 4,04 (dd, 2H), 4,15 (m, 2H), 6,08
(brs, 1H), 7,30 - 7,48 (m, 5H), 7,58 (m, 4H). LRMS (APCI):
427 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 9 4

Methyl-4-{4-[4-(4-ethoxyfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetra-
hydropyridin-1-ylsulfonyl}tetrahydropyran-4-karboxylát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 41, ale
za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 30 : 70 jako
elučního činidla, se z titulní sloučeniny z preparativního
postupu 39 a 4-ethoxyfenylboronové kyseliny vyrobí slouče-
nina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (66 %) o
teplotě tání 140 až 141°C.

Nalezeno: C 64,59, H 6,60, N 2,74. C₂₇H₃₃NO₆S vypočteno
C 64,91, H 6,66, N 2,80 %. δ (DMSO-d₆): 1,34 (t, 3H), 2,00
(m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,28 (d, 2H), 2,55 (brs, 2H), 3,19
(t, 2H), 3,50 (brs, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,90 (dd, 2H), 3,99
(brs, 2H), 4,06 (q, 2H), 6,17 (brs, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,14
(d, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,33 (s, 1H). LRMS
(termosprej): 500 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 9 5

4-{4-[4-(4-Ethoxyfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}tetrahydropyran-4-karboxylová kyselina

Způsobem popsaným v preparativním postupu 79 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 94 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (56 %) o teplotě tání 212 až 214°C.

δ (CDCl₃): 1,34 (t, 3H), 1,98 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,24 (d, 2H), 2,55 (brs, 2H), 3,19 (t, 2H), 3,52 (brs, 2H), 3,90 (dd, 2H), 4,01 (brs, 2H), 4,04 (q, 2H), 6,17 (brs, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,33 (s, 1H). LRMS (termosprej): 486 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 9 6

Methyl-2-{4-[4-(3-formylfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 41, ale za použití směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 1 : 99 jako elučního činidla, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 37 a 3-formylfenylboronové kyseliny vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pryskyřice (86 %).

δ (CDCl₃): 2,30 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 6,10 (brs, 1H), 7,20 - 7,33 (m, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 10,08 (s, 1H). LRMS (APCI): 414 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 9 7

Methyl-2-{4-[4-(3-hydroxymethylfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetát

Titulní sloučenina z preparativního postupu 96 (303 mg, 0,73 mmol) se rozpustí ve směsi methanolu (15 ml) a 1,2-dimethoxyethanu (5 ml). Ke vzniklému roztoku se přidá borhydrid na polymerním nosiči Amberlite^(R) IRA-400 (360 mg, 0,91 mmol). Reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti. Pryskyřice se odfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pěny (270 mg, 90 %).

δ (CDCl₃): 2,30 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,77 (brs, 2H), 6,10 (brs, 1H), 7,20 - 7,50 (m, 7H). LRMS (termosprej): 416 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 9 8

Chinolin-3-ylboronová kyselina

2,5M roztok n-butyllithia v hexanu (4,4 ml, 11 mmol) se pod atmosférou dusíku při -75°C pomalu přidá k míchanému roztoku 3-bromchinolinu (2,08 g, 10 mmol) v bezvodém etheru (20 ml). Po dalších 20 minutách při -75°C se ke vzniklé směsi přidá trimethylborát (1,46 ml, 13 mmol), přičemž se červené zbarvení změní na žluté. Reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti a rozloží vodou a poté 1M vodným roztokem hydroxidu sodného (10 ml). Výsledná směs se 30 minut míchá, načež se k ní přidává ledová kyselina octová, dokud se nedosáhne pH asi 5 až 6, což vyvolá vyloučení pryskyřičné sraženiny. K této směsi se přidá diisopropylether a v míchání se pokračuje 1 hodinu. Poté se z pevné látky oddekantuje čirá vodná a organická fáze, které se zahodí. Pevný zbytek se rozpustí v ethylacetátu a ethylacetátový roztok se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žluté pevné látky (580 mg, 34 %).
Nalezeno: C 62,74, H 4,11, N 7,92. C₉H₈BN₂O₂ vypočteno

C 62,49, H 4,66, N 8,10 %. δ (DMSO_{d6}): 7,59 (t, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,42 (brs, 2H, zaměnitelné), 8,70 (s, 1H), 9,18 (s, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 9 9

Methyl-2-methyl-2-(4-[3-methyl-4-(chinolin-3-yl)fenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}propanoát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 41, ale za použití 25% 1-methylpyrrolidin-2-onu v 1,2-dimethoxyethanu jako reakčního rozpouštědla a směsi etheru a pentanu v poměru 80 : 20 jako elučního činidla při mžikové chromatografii, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 40 a z titulní sloučeniny z preparativního postupu 98 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (82 %) o teplotě tání 149 až 151°C.

Nalezeno: C 67,02, H 6,20, N 5,78. C₂₆H₂₈N₂O₄S vypočteno C 67,22, H 6,08, N 6,03 %. δ (CDCl₃): 1,67 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,13 (m, 2H), 6,10 (brs, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,60 (t, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,93 (s, 1H). LRMS (termosprej): 465 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 0 0

2-Methyl-2-(4-[3-methyl-4-(chinolin-3-yl)fenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}propionová kyselina

Roztok titulní sloučeniny z preparativního postupu 99 (500 mg, 1,08 mmol) ve směsi 1,4-dioxanu (5 ml), methanolu (10 ml) a 1M vodného roztoku hydroxidu sodného (3,2 ml, 3,2 mmol) se 30 minut míchá při teplotě zpětného toku. Výsledný roztok se nechá zchladnout, okyselí ledovou kyselinou octovou na pH asi 4 a zředí vodou (15 ml). Vzniklá

směs se zčásti odpaří za sníženého tlaku, přičemž dojde ke krystalizaci. Pevná látka se shromáždí a vysuší. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (440 mg, 90 %) ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 222 až 224°C.

Nalezeno: C 66,17, H 5,77, N 6,15. $C_{25}H_{26}N_2O_4S$ vypočteno C 66,64, H 65,82, N 6,22 %. δ ($DMSO_{d6}$): 1,51 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 6,26 (brs, 1H), 7,33 - 7,50 (m, 3H), 7,65 (t, 1H), 7,78 (t, 1H), 8,05 (t, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 13,4 (brs, 1H). LRMS (APCI): 451 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 0 1

3-Methylthiofenylboronová kyselina

Roztok 3-bromthioanisolu (10,3 g, 50,9 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (15 ml) se pod atmosférou dusíku přikape k míchané směsi hořčíkových hoblin (1,86 g, 75 mmol) a krystalu jodu. Po zahájení reakce se zbytek roztoku přidává takovou rychlostí, aby se udržel zpětný tok reakční směsi. Po dokončení přidavku se reakční směs další 1 hodinu míchá při teplotě zpětného toku, nechá zchladnout na teplotu msítnosti a poté přidá k roztoku trimethylborátu (5,8 ml, 51 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (25 ml), přičemž se vnitřní teplota udržuje na asi -10°C. Reakční směs se nechá zahřát na asi 0°C, 30 minut míchá a rozloží 2M kyselinou chlorovodíkovou. Vzniklá směs se extrahuje etherem. Spojené extrakty se dále extrahují 2M vodným roztokem hydroxidu sodného. Spojené vodné extrakty se okyselí kyselinou chlorovodíkovou a extrahují etherem. Spojené etherové extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (7,8 g, 100 %) ve formě bílé pevné látky.

δ ($DMSO_{d6}$): 2,45 (s, 3H), 7,27 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,05 (brs, 2H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 0 2

Methyl-2-{4-[3-methyl-4-(3-methylthiofenyl)fenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 41, ale za použití směsi dichlormethanu a hexanu v poměru 3 : 1 jako elučního činidla, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 101 a 37 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (83 %).

δ (CDCl₃): 2,28 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,08 (brs, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,20 - 7,36 (m, 6H). LRMS (APCI): 432 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 0 3

3-Methoxymethylfenylboronová kyselina

Způsobem popsaným v preparativním postupu 101 se z 1-brom-3-methoxymethylbenzenu (J. Amer. Chem. Soc., 1989, 111, 6311, Tetrahedron, 1985, 41, 1435) a trimethylborátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žluté pevné látky (100 %).

δ (DMSO_{d6}): 3,27 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,98 (brs, 2H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 0 4

Methyl-2-{4-[4-(3-methoxymethylfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 41, ale za použití směsi etheru a hexanu v poměru 60 : 40 jako elučního činidla, se z titulní sloučeniny z preparativního

postupu 103 a 37 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvého oleje (35 %).

δ (CDCl_3): 2,27 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,64 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,08 (brs, 1H), 7,20 - 7,32 (m, 7H). LRMS (termosprej): 430 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 0 5

1-Brom-3-(2-methoxyethoxy)benzen

Bezvodý uhličitán draselný (4,2 g, 30,4 mmol) se přidá k míchanému roztoku 3-bromfenolu (5,0 g, 28,9 mmol) v bezvodém dimethylformamidu (100 ml). Po 5 minutách se ke vzniklé směsi přidá 1-jod-2-methoxyethan (Annalen, 1967, 710, 59, 5,9 g, 31,8 mmol). Reakční směs se asi 16 hodin míchá při teplotě místnosti, poté asi 72 hodin zahřívá na asi 50°C a přidá se k ní 1-chlor-2-methoxyethan (1,8 ml, 19,8 mmol). V zahřívání reakční směsi se pokračuje dalších 24 hodin. Výsledná směs se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se dále extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Červený olejovitý zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 3 : 1, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvého oleje (1,7 g, 25 %).

δ (CDCl_3): 3,43 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,10 (m, 3H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 0 6

3-(2-Methoxyethoxy)fenylboronová kyselina

Způsobem popsaným v preparativním postupu 101 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 105 a trimethylborátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (74 %) o teplotě tání 101 až 103°C.

Nalezeno: C 55,09, H 6,70. $C_9H_{13}BO_4$ vypočteno C 55,15, H 6,69 %. δ ($DMSO_{d6}$): 3,30 (s, 3H), 3,63 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 6,94 (dd, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,98 (brs, 2H). LRMS (termospřej): 214 ($M+NH_4$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 0 7

Methyl-2-{4-[4-(3-[2-methoxyethoxy]fenyl)-3-methylfenyl]-
-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 41, ale za použití směsi etheru a hexanu v poměru 1 : 1 jako elučního činidla, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 106 a 37 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvého oleje (59 %).

δ ($CDCl_3$): 2,28 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,63 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 6,07 (brs, 1H), 6,90 (m, 3H), 7,19 - 7,34 (m, 4H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 0 8

2,3-Dihydrobenzofuran-5-ylboronová kyselina

Způsobem popsaným v preparativním postupu 101 se z 5-brom-2,3-dihydrobenzofuranu (Synthesis, 1988, 952) a trimethylborátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (38 %) o teplotě tání nad 240°C (za rozkladu).

δ ($DMSO_{d6}$): 3,33 (t, 2H), 4,48 (t, 2H), 6,68 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,70 (brs, 2H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 0 9

5-(4-Brom-2-methylfenyl)-2,3-dihydrobenzofuran

Sloučenina z preparativního postupu 108 (2,0 g, 12,2 mmol) se během 5 minut po částech přidá k míchané směsi titulní sloučeniny z preparativního postupu 57 (3,4 g, 12,0 mmol) a octanu palladnatého (0,15 g, 0,6 mmol) v bezvodém methanolu (30 ml). Reakční směs se 1,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, nechá zchladnout na teplotu místnosti a přefiltruje. Filtrát se zředí vodou (100 ml) a vodná směs se extrahuje etherem (2 x 100 ml). Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití hexanu jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (1,7 g) ve formě světle oranžového oleje.

δ (CDCl₃): 2,25 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 4,62 (t, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,60 (s, 1H). LRMS (APCI): 289 (M)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 1 0

terc. Butyl-4-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-methylfenyl]-4-hydroxypiperidin-1-karboxylát

Způsobem popsáním v preparativním postupu 43 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 109 a terc.-butyl-4-oxopiperidin-1-karboxylátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (66 %).

δ (CDCl₃): 1,50 (s, 9H), 1,78 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,26 (m, 4H), 4,05 (m, 2H), 4,62 (t, 2H), 6,82 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,36 (s, 1H). LRMS (termosprej): 432 (M+Na)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 1 1

4-[4-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6- -tetrahydropyridin

Způsobem popsaným v preparativním postupu 44 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 110 a trifluor-octové kyseliny vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvého viskosního oleje (98 %).

δ (CDCl₃): 2,30 (s, 3H), 2,49 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,56 (s, 2H), 4,62 (t, 2H), 6,17 (brs, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,26 (m, 2H). LRMS (termosprej): 292 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 1 2

Methyl-2-{4-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-methylfenyl]- -1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 61 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 111 a methyl-chlorsulfonylacetátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle žluté pěnovité pevné látky (45 %) o teplotě tání 118 až 122°C.

δ (CDCl₃): 2,30 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,62 (t, 2H), 6,08 (brs, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,26 (m, 4H). LRMS (termosprej): 428 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 1 3

3-Methyl-4-(3-trifluormethylfenyl)brombenzen

Způsobem popsaným v preparativním postupu 109 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 57 a 3-tri-

fluormethylfenylboronové kysleiny vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvého oleje (66 %).

δ (CDCl_3): 2,23 (s, 3H), 7,08 (d, 1H), 7,40 - 7,64 (m, 6H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 1 4

terc. Butyl-4-hydroxy-4-[3-methyl-4-(3-trifluormethylfenyl)-fenyl]piperidin-1-karboxylát

Způsobem popsáním v preparativním postupu 43, ale za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 85 : 15 jako elučního činidla, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 113 a terc. butyl-4-oxopiperidin-1-karboxylátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žlutého oleje (54 %).

δ (CDCl_3): 1,50 (s, 9H), 1,77 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,55 (m, 4H). LRMS (termosprej): 436 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 1 5

4-[3-Methyl-4-(3-trifluormethylfenyl)fenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Způsobem popsáním v preparativním postupu 44 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 114 a trifluor-octové kyseliny vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvého oleje (98 %).

Nalezeno: C 70,90, H 5,84, N 4,38. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N} \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$
vypočteno C 70,90, H 5,79, N 4,35 %. δ (CDCl_3): 2,26 (s, 3H), 2,49 (brs, 2H), 3,12 (brs, 2H), 3,56 (brs, 2H), 6,20 (brs, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,55 (m, 4H). LRMS (APCI): 318 (M)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 1 6

Methyl-2-{4-[3-methyl-4-(3-trifluormethylfenyl)fenyl]-
-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 61, ale za použití směsi dichlormethanu a hexanu v poměru 80 : 20 jako elučního činidla, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle žluté pěny (31 %).

Nalezeno: C 56,38, H 4,77, N 2,96. $C_{22}H_{22}F_3NO_4S \cdot 0,25 CH_2Cl_2$
vypočteno C 56,30, H 4,78, N 2,95 %. δ ($CDCl_3$): 2,27 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 6,10 (brs, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,55 (m, 4H). LRMS (APCI): 453 (M)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 1 7

terc.Butyl-4-hydroxy-4-(4-fenoxyfenyl)piperidin-1-karboxylát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 43, ale za použití směsi bezvodého etheru a bezvodého tetrahydrofuranu jako rozpouštědla a směsi etheru a hexanu v poměru 60 : 40 jako elučního činidla, se z 4-fenoxybrombenzenu a terc.butyl-4-oxopiperidin-1-karboxylátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pěny (54 %).

δ ($CDCl_3$): 1,50 (s, 9H), 1,75 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 7,00 (m, 4H), 7,12 (t, 1H), 7,37 (t, 2H), 7,44 (d, 2H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 1 8

4-(4-Fenoxyfenyl)piperidin

Triethylsilan (3,0 ml, 18,9 mmol) se přidá k míchanémuroztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 117

(775 mg, 2,1 mmol) v bezvodém dichlormethanu (10 ml). Výsledný roztok se ochladí na asi 0°C a pomalu se k němu přidá trifluoroctová kyselina (10 ml). Reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti, poté asi 1,5 hodiny míchá a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v methanolu a methanolický roztok se zalkalizuje 2M vodným roztokem hydroxidu sodného. Výsledná směs se extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku.

Zbytek se rozpustí v ledové kyselině octové (20 ml). Vzniklý roztok se 2 hodiny při teplotě místnosti hydrogenuje za přítomnosti palladia na uhlíku (60 mg) za tlaku 345 kPa a poté přefiltruje. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v methanolu. Methanolický roztok se zalkalizuje 2M vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žlutého oleje (550 mg, 100 %). δ (CDCl₃): 1,63 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,74 (t, 2H), 3,20 (m, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,07 (t, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,33 (m, 2H). LRMS (termosprej): 254 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 1 9

Methyl-2-[4-(4-fenoxyfenyl)piperidin-1-ylsulfonyl]acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 45 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 118 a methyl-chlorsulfonylacetátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (38 %).

δ (CDCl₃): 1,80 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 3,00 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,95 (m, 4H), 6,95 (m, 4H), 7,10 (t, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,33 (m, 2H). LRMS (termosprej): 407 (M+NH₄)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 2 0

Methyl-2-{4-[4-(3-[2-methoxyethoxy]fenyl)-3-methylfenyl]-
-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropionát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 41, ale za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 3 jako elučního činidla, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 106 a 40 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle žlutého oleje (97 %).

δ (CDCl₃): 1,67 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,13 (m, 4H), 6,06 (brs, 1H), 6,90 (m, 3H), 7,19 - 7,35 (m, 4H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 2 1

Methyl-2-{4-[4-3-[2-methoxyethoxy]fenyl-3-methylfenyl]pipe-
ridin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanoát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 90 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 120 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle žlutého oleje (83 %).

δ (CDCl₃): 1,66 (s, 6H), 1,78 - 1,88 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,77 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,96 (d, 2H), 4,15 (t, 2H), 6,90 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,30 (t, 1H). LRMS (termosprej): 490 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 2 2

2-{4-[4-(3-[2-Methoxyethoxy]fenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-
-ylsulfonyl}-2-methylpropionová kyselina

Způsobem popsaným v preparativním postupu 79 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 121 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (78 %) o teplotě tání 140 až 141°C.

Nalezeno: C 62,89, H 7,06, N 2,85. $C_{25}H_{33}NO_6S$ vypočteno C 63,14, H 6,99, N 2,95 %. δ ($CDCl_3$): 1,68 (s, 6H), 1,78 - 1,88 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,77 (t, 2H), 4,00 (d, 2H), 4,15 (t, 2H), 6,90 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,30 (t, 1H). LRMS (termosprej): 475 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 2 3

Methyl-4-methoxy-2(R,S)-[4-(3-methyl-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]butanoát

60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji (23 mg, 0,57 mmol) se pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 9 (200 mg, 0,52 mmol) v bezvodém 1-methylpyrrolidin-2-onu (3 ml). Po 30 minutách se ke vzniklé směsi přidá 1-jod-2-methoxyethan (101 mg, 0,57 mmol) a v míchání se pokračuje dalších 16 hodin. Výsledná směs se rozdělí mezi ethylacetátu a vodu. Organická fáze se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití dichlormethanu jako elučního činidla a poté trituroací s diisopropyletherem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (148 mg) ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 95 až 96°C.

δ ($CDCl_3$): 2,28 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,10 (brs, 2H), 4,17 (dd, 1H), 6,07 (brs, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,32 (m, 3H), 7,41 (m, 2H). LRMS (APCI): 444 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 2 4

4-Methoxy-2(R,S)-[4-(3-methyl-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]butanová kyselina

1M vodný roztok hydroxidu sodného (1,0 ml, 1,0 mmol) se přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 123 (148 mg, 0,33 mmol) ve směsi methanolu (5 ml) a 1,4-dioxanu (2 ml). Výsledný roztok se asi 4 hodiny zahřívá na 80°C, poté nechá zchladnout na teplotu místnosti a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se zředí vodou a vodná směs se okyselí ledovou kyselinou octovou a extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (145 mg) ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 108 až 109°C.

δ (CDCl₃): 2,28 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,53 - 3,73 (m, 5H), 4,12 (brs, 2H), 4,20 (dd, 1H), 6,07 (brs, 1H), 7,19 - 7,47 (m, 8H). LRMS (APCI): 429 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 2 5

Methyl-4-[4-(3-methyl-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]tetrahydropyran-4-karboxylát

60% Disperze hydridu sodného v minerálním oleji (34 mg, 0,86 mmol) se pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 9 (300 mg, 0,78 mmol) v bezvodém 1-methylpyrrolidin-2-onu (3 ml). Po 30 minutách se ke vzniklé směsi přidá bis-2-jodethylether (380 mg, 0,78 mmol), v míchání se pokračuje další 4 hodiny a ke směsi se přidá další 60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji (34 mg, 0,86 mmol). Reakční směs se míchá dalších 16 hodin a

rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí krystalizací z diisopropyletheru. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (188 mg) ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 117 až 119°C. Nalezeno: C 65,70, H 6,44, N 2,98. $C_{25}H_{29}NO_5S$ vypočteno C 65,91, H 6,42, N 3,08 %. δ ($CDCl_3$): 2,22 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,47 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 3,33 (t, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,00 (dd, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,07 (brs, 1H), 7,20 - 7,43 (m, 8H). LRMS (termosprej): 456 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 2 6

4-[4-(3-Methyl-4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl-sulfonyl]tetrahydropyran-4-karboxylová kyselina

1M vodný roztok hydroxidu sodného (1,4 ml, 1,4 mmol) se přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 125 (160 mg, 0,35 mmol) ve směsi methanolu (5 ml) a 1,4-dioxanu (2 ml). Výsledný roztok se 4 hodiny zahřívá na 80°C, poté nechá zchladnou na teplotu místnosti a zředí vodou. Vodná směs se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se okyselí 1M kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučená sraženina se shromáždí, promyje vodou a vysuší. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (135 mg) ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 211 až 213°C.

Nalezeno: C 64,89, H 6,14, N 3,07. $C_{24}H_{27}NO_5S$ vypočteno C 65,28, H 6,14, N 3,17 %. δ ($DMSO-d_6$): 1,96 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,92 (dd, 2H), 4,03 (m, 2H), 6,18 (brs, 1H), γ ,16 (d, 1H), 7,28 - 7,43 (m, 7H), 13,7 (brs, 1H). LRMS (APCI): 442 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 2 7

4-[4-(3-Methoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin

Způsobem popsaným v preparativním postupu 118 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 59 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě růžového oleje (74 %). δ (CDCl₃): 1,67 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,57 (t, 2H), 3,22 (m, 2H) 3,83 (s, 3H), 6,89 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,32 (t, 1H). LRMS (termosprej): 282 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 2 8

Methyl-2-{4-[4-(3-methoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 45 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 127 a methyl-chlorsulfonylacetátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (47 %) o teplotě tání 96 až 98°C. δ (CDCl₃): 1,83 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 3,02 (t, 2H), 3,83 (s, 6H), 4,01 (m, 4H), 6,89 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,34 (t, 1H). LRMS (termosprej): 418 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 2 9

Methyl-2-{4-[4-(3-methoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}indan-2-karboxylát

1,2-Di(brommethyl)benzen (409 mg, 1,55 mmol) se přidá k míchané směsi titulní sloučeniny z preparativního postupu 128 (500 mg, 1,2 mmol) a bezvodého uhličitanu draselného (497 mg, 3,6 mmol) v bezvodém 1,2-dimethoxy-

ethanu (5 ml). Výsledná směs se 17 hodin míchá při teplotě místnosti. Poté co dojde k malé reakci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v 1-methylpyrrolidin-2-onu (5 ml). Výsledný roztok se 2 hodiny zahřívá na 100°C. Získaná směs se nechá zchladnout na teplotu místnosti a rozdělí mezi ether a vodu. Organická fáze se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Žlutý olejovitý zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití elučního gradientu pentan : ethylacetát 10 : 1 až 3 : 1. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě krystalické bílé pevné látky (160 mg) o teplotě tání 174 až 176°C.

Nalezeno: C 68,95, H 6,48, N 2,56. $C_{30}H_{33}NO_5S$ vypočteno C 69,34, H 6,40, N 2,70 %. δ ($CDCl_3$): 1,74 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,57 (m, 1H), 2,89 (t, 2H), 3,73 - 3,86 (m, 4H), 3,83 (s, 6H), 3,96 (m, 2H), 6,87 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 7,18 - 7,33 (m, 6H). LRMS (termosprej): 520 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 3 0

2-{4-[4-(3-Methoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-indan-2-karboxylová kyselina

Způsobem popsaným v preparativním postupu 79 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 129 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (83 %) o teplotě tání 204 až 206°C.

Nalezeno: C 68,17, H 6,22, N 2,74. $C_{29}H_{31}NO_5S$, 0,30 H_2O vypočteno C 68,16, H 6,23, N 2,74 %. δ ($DMSO-d_6$): 1,54 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,57 (m, 1H), 2,89 (t, 2H), 3,55 (d, 2H), 3,72 (d, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,81 (m, 2H), 6,87 (m, 3H), 7,07 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 13,65 (brs, 1H). LRMS (termosprej): 520 (M+NH₄)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 3 1

Methyl-1-{4-[4-(3-methoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}cyklobutankarboxylát

1,3-Dijodpropan (513 mg, 1,73 mmol) se přidá k míchané směsi titulní sloučeniny z preparativního postupu 128 (557 mg, 1,33 mmol), bezvodého uhličitanu draselného (553 mg, 4,0 mmol) a bezvodého 1,2-dimethoxyethanu (8 ml). Výsledná směs se 17 hodin míchá při teplotě místnosti a 72 hodin při teplotě zpětného toku, nechá zchladnout na teplotu místnosti a rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Žlutý olejovitý zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi pentanu a ethylacetátu v poměru 3 : 1 jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (472 mg) ve formě bílé krystalické pevné látky o teplotě tání 97 až 101°C.

δ (CDCl₃): 1,75 - 2,02 (m, 5H), 2,13 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,59 - 2,75 (m, 3H), 2,90 (m, 2H), 3,00 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,93 (m, 2H), 6,87 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,32 (t, 1H). LRMS (termosprej): 458 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 3 2

1-{4-[4-(3-Methoxyfenyl-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-cyklobutankarboxylová kyselina

Způsobem popsaným v preparativním postupu 79 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 131 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (100 %) o teplotě tání 155 až 160°C.

δ (CDCl₃): 1,80 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 3,04 (t,

2H), 3,82 (s, 3H), 3,99 (m, 2H), 6,87 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,32 (t, 1H). LRMS (termospřej): 444 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 3 3

Methyl-4-{4-[4-(3-methoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-1-methylpiperidin-4-karboxylát

Titulní sloučenina z preparativního postupu 128 (500 mg, 1,2 mmol) a bezvodý uhličitán draselný (553 mg, 4,0 mmol) a poté bezvodý 1,2-dimethoxyethan (8 ml) se přidají k hydrochloridu N-methylbis(2-chlorethyl)aminu (231 mg, 1,2 mmol). Výsledná směs se 48 hodin zahřívá ke zpětnému toku, nechá zchladnout na teplotu místnosti a zředí ethylacetátem. Zředěná směs se promyje 5% vodným roztokem kyseliny citronové, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Žlutý olejovitý zbytek se rozpustí v ethylacetátu a výsledný roztok se promyje postupně vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného/vodným roztokem hydroxidu sodného (pH 12) a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žluté pryskyřice (175 mg).

δ (CDCl₃): 1,87 (m, 6H), 2,20 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 3,07 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,93 (m, 2H), 6,88 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,32 (t, 1H). LRMS (termospřej): 501 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 3 4

Hydrochlorid 4-{4-[4-(3-methoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-1-methylpiperidin-4-karboxylové kyseliny

1M vodný roztok hydroxidu sodného (1,4 ml, 1,4 mmol) se přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 133 (172 mg, 0,34 mmol) ve směsi methanolu (5 ml) a 1,4-dioxanu (3 ml). Reakční roztok se 10 hodin zahřívá na 80°C, poté nechá zchladnout na teplotu místnosti a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se okyselí 1M kyselinou chlorovodíkovou, promyje dichlormethanem a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se promyje vodou. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (143 mg) ve formě bezbarvé pevné látky.

δ (CDCl₃): 1,67 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,62 – 2,90 (m, 7H), 3,12 (t, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,77 (brs, 6H), 6,88 (m, 3H), 7,10 (brs, 2H), 7,18 (brs, 1H), 7,32 (t, 1H). LRMS (termosprej): 523 (M+HCl)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 3 5

Methyl-3-fenyl-2(R,S)-[4-(4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-1-ylsulfonyl]propanoát

60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji (34 mg, 0,77 mmol) se pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 8 (288 mg, 0,77 mmol) v bezvodém dimethylformamidu (5 ml). Po 30 minutách se ke vzniklé směsi přidá benzylbromid (0,1 ml, 0,82 mmol). Výsledná směs se míchá dalších 16 hodin a poté rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se promyje ethylacetátem. Spojené organické roztoky se postupně promyjí vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje s diisopropyletherem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 137 až 138°C.

δ (CDCl₃): 2,68 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 4,14 (brs, 2H), 4,21 (dd, 1H), 6,10

(brs, 1H), 7,18 - 7,37 (m, 6H), 7,44 (m, 4H), 7,59 (m, 4H).
LRMS (termosprej): 462 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 3 6

3-Fenyl-2(R,S)-[4-(4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-
-1-ylsulfonyl]propanová kyselina

Způsobem popsaným v preparativním postupu 79 se z
titulní sloučeniny z preparativního postupu 135 vyrobí
sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky
(50 %) o teplotě tání 164 až 165°C.

δ (CDCl₃): 2,68 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,72
(m, 1H), 4,14 (brs, 2H), 4,24 (dd, 1H), 6,08 (brs, 1H),
7,20 - 7,37 (m, 6H), 7,43 (m, 4H), 7,59 (m, 4H), LRMS
(APCI): 447 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 3 7

Methyl-2-[4-(4-fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl-
sulfonyl]indan-2-karboxylát

60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji (30
mg, 0,73 mmol) se pod atmosférou dusíku při teplotě místnos-
ti přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z prepara-
tivního postupu 8 (250 mg, 0,67 mmol) v bezvodém dimethyl-
formamidu (5 ml). Po 30 minutách se ke vzniklé směsi přidá
1,2-di(brommethyl)benzen (267 mg, 1,0 mmol), v míchání se
pokračuje dalších 16 hodin a ke směsi se přidá další dávka
disperze hydridu sodného v minerálním oleji (30 mg, 0,73
mmol). Reakční směs se další 2 hodiny míchá při teplotě
místnosti a poté rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická
fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje ethylacetátem.
Spojené organické roztoky se promyjí postupně vodou a vod-
ným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a

odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi pentanu a etheru v poměru 3 : 1 jako elučního činidla a poté trituroací s diisopropyletherem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (154 mg) ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 186 až 188°C.

δ (CDCl₃): 2,60 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,75 - 3,88 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 4,07 (brs, 2H), 6,05 (brs, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 4H), 7,34 - 7,45 (m, 5H), 7,59 (m, 4H). LRMS (APCI): 474 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 3 8

2-[4-(4-Fenylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]-indan-2-karboxylová kyselina

Způsobem popsaným v preparativním postupu 50, při němž se však zbytek trituruje s diisopropyletherem, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 137 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (67 %).

δ (CDCl₃): 2,60 (m, 2H), 3,56 - 3,84 (m, 6H), 4,07 (brs, 2H), 6,05 (brs, 1H), 7,19 - 7,60 (m, 13H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 3 9

4-(3-Chlor-4-fluorfenyl)-3-methylbrombenzen

Způsobem popsaným v preparativním postupu 109 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 57 a 3-chlor-4-fluorfenylboronové kyseliny vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvého oleje (20 %).

δ (CDCl₃): 2,22 (s, 3H), 7,04 (d, 1H), 7,10 - 7,20 (m, 2H), 7,28 - 7,39 (m, 2H), 7,42 (s, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 4 0

terc. Butyl-4-[4-(3-chlor-4-fluorfenyl)-3-methylfenyl]-4-hydro-
xypiperidin-1-karboxylát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 43 se z
titulní sloučeniny z preparativního postupu 139 a terc.-
butyl-4-oxopiperidin-1-karboxylátu vyrobí sloučenina uvedená
v nadpisu ve formě bezbarvé pryskyřice (39 %).

Nalezeno: C 65,96, H 6,64, N 3,36. $C_{23}H_{27}ClFNO_3$ vypočteno
C 65,79, H 6,48, N 3,34 %. δ ($CDCl_3$): 1,50 (s, 9H), 1,76
(m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 4,07 (m,
2H), 7,16 - 7,20 (m, 3H), 7,30 - 7,40 (m, 3H). LRMS (APCI):
420 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 4 1

4-[4-(3-Chlor-4-fluorfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetra-
hydropyridin

Způsobem popsaným v preparativním postupu 35 se z
titulní sloučeniny z preparativního postupu 140 a trifluor-
octové kyseliny vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě
světle žlutého oleje (99 %).

δ ($CDCl_3$): 2,26 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,56
(m, 2H), 6,16 (brs, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 7,35
(d, 1H). LRMS (APCI): 302 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 4 2

Methyl-2-{4-[4-(3-chlor-4-fluorfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-
tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 61 se z
titulní sloučeniny z preparativního postupu 141 a methyl-

chlorsulfonylacetátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (37 %) o teplotě tání 125 až 126°C. Nalezeno: C 57,46, H 4,83, N 3,14. $C_{21}H_{21}ClFNO_4S$ vypočteno C 57,60, H 4,83, N 3,20 %. δ ($CDCl_3$): 2,28 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 6,08 (brs, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,36 (d, 1H). LRMS (termosprej): 438 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 4 3

4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3-methylbrombenzen

Způsobem popsáným v preparativním postupu 109 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 57 a 1,3-benzodioxol-5-ylboronové kyseliny vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvého oleje (34 %).

δ ($CDCl_3$): 2,22 (s, 3H), 6,00 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,40 (s, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 4 4

terc. Butyl-4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-methylfenyl]-4-hydroxypiperidin-1-karboxylát

Způsobem popsáným v preparativním postupu 43 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 143 a terc.-butyl-4-oxopiperidin-1-karboxylátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (39 %) o teplotě tání 135 až 138°C.

Nalezeno: C 69,82, H 7,15, N 3,44. $C_{24}H_{29}NO_5$ vypočteno C 70,05, H 7,10, N 3,40 %. δ ($CDCl_3$): 1,50 (s, 9H), 1,76 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 4,04 (m, 2H), 6,00 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,37 (s, 1H). LRMS (APCI): 412 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 4 5

4-[4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetra-
hydropyridin

Způsobem popsaným v preparativním postupu 35 se z
titulní sloučeniny z preparativního postupu 144 a trifluor-
octové kyseliny vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě
světle žluté pevné látky (96 %) o teplotě tání 105 až 108°C.
 δ (CDCl_3): 2,28 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,56
(m, 2H), 6,00 (s, 2H), 6,17 (brs, 1H), 6,75 - 6,82 (m, 2H),
6,87 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 2H). LRMS
(APCI): 294 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 4 6

Methyl-2-{4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-
tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 61 se z
titulní sloučeniny z preparativního postupu 145 a methyl-
chlorsulfonylacetátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve
formě bezbarvé pevné látky (57 %) o teplotě tání 133 až
134°C.

Nalezeno: C 61,15, H 5,41, N 3,15. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{S}$ vypočteno
C 61,52, H 5,40, N 3,26 %. δ (CDCl_3): 2,28 (s, 3H), 2,67 (m,
2H), 3,62 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 4,06 (s,
2H), 6,00 (s, 2H), 6,08 (brs, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,87 (d,
1H), 7,20 (m, 2H), 7,26 (m, 1H). LRMS (APCI): 430 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 4 7

4-(2-Fluorfenyl)-3-methylbrombenzen

Způsobem popsaným v preparativním postupu 109 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 57 a 3-fluor-fenylboronové kyseliny vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvého oleje (33 %).

δ (CDCl_3): 2,20 (s, 3H), 7,06 - 7,25 (m, 4H), 7,30 - 7,40 (m, 2H), 7,43 (s, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 4 8

terc. Butyl-4-[4-(2-fluorfenyl)-3-methylfenyl]-4-hydroxy-piperidin-1-karboxylát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 43 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 147 a terc.-butyl-4-oxopiperidin-1-karboxylátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle žluté amorfnní pevné látky (53 %).

Nalezeno: C 71,39, H 7,37, N 3,69. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FNO}_3$ vypočteno C 71,67, H 7,32, N 3,63 %. δ (CDCl_3): 1,50 (s, 9H), 1,78 (d, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 4,04 /m, 2H), 7,12 (t, 1H), 7,16 - 7,26 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,40 (s, 1H). LRMS (APCI): 386 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 4 9

4-[4-(2-Fluorfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Způsobem popsaným v preparativním postupu 35 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 148 a trifluor-octové kyseliny vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle žlutého oleje (93 %).

δ (CDCl_3): 1,80 (brs, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,57 (m, 2H), 6,19 (brs, 1H), 7,10 - 7,38 (m, 7H). LRMS (APCI): 268 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 5 0

Methyl-2-{4-[4-(2-fluorfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetra-
hydropyridin-1-ylsulfonyl}acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 61 se z
titulní sloučeniny z preparativního postupu 149 a methyl-
chlorsulfonylacetátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve
formě bezbarvé pevné látky (30 %) o teplotě tání 128 až
130°C.

Nalezeno: C 62,57, H 5,71, N 3,32. $C_{21}H_{22}FNO_4S$ vypočteno
C 62,52, H 5,50, N 3,47 %. δ ($CDCl_3$): 2,21 (s, 3H), 2,69 (m,
2H), 3,63 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 4,10 (m,
2H), 6,09 (brs, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,17 - 7,30 (m, 5H),
7,35 (m, 1H). LRMS (APCI): 404 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 5 1

Methyl-2-{4-[4-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-
tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 41 se z
titulní sloučeniny z preparativního postupu 37 a 3,4-di-
methoxyfenylboronové kyseliny vyrobí sloučenina uvedená
v nadpisu ve formě bezbarvé pryskyřice (76 %).

Nalezeno: C 61,71, H 6,10, N 2,91. $C_{23}H_{27}NO_6S$ vypočteno
C 62,01, H 6,11, N 3,14 %. δ ($CDCl_3$): 2,30 (s, 3H), 2,67 (m,
2H), 3,62 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,92 (s,
3H), 4,02 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,08 (brs, 1H), 6,83
- 6,97 (m, 3H), 7,20 - 7,30 (m, 3H). LRMS (APCI): 446 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 5 2

Methyl-2-{4-[4-(indan-5-yl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetra-
hydropyridin-1-ylsulfonyl}acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 41 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 37 a indan-5-ylboronové kyseliny (WO-A-97/32853) vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle žluté pevné látky (75 %). δ (CDCl₃): 2,10 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 3,62 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,08 (brs, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,18 - 7,35 (m, 5H). LRMS (termosprej): 443 (M+NH₄)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 5 3

Methyl-2-{4-[3-methyl-4-(3-trifluormethoxyfenyl)fenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsufonyl}acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 41 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 37 a 3-trifluormethoxyfenylboronové kyseliny (WO-A-96/13500) vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě amorfnní pevné látky (28 %).

δ (CDCl₃): 2,30 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,10 (brs, 1H), 7,15 - 7,30 (m, 6H), 7,43 (t, 1H). LRMS (APCI): 471 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 5 4

4-Fenyl-3-trifluormethylbrombenzen

Způsobem popsaným v preparativním postupu 42 se z 4-brom-2-trifluormethylanilinu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě oranžového oleje (37 %).

Nalezeno: C 51,70, H 2,61, C₁₃H₈BrF₃ vypočteno C 51,86, H 2,68 %. δ (CDCl₃): 7,19 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,86 (s, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 5 5

terc. Butyl-4-hydroxy-4-(4-fenyl-3-trifluormethylfenyl)-
piperidin-1-karboxylát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 43 se z
titulní sloučeniny z preparativního postupu 154 a terc.-
butyl-4-oxopiperidin-1-karboxylátu vyrobí sloučenina uvedená
v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (53 %) o teplotě
tání 153 až 155°C (z hexanu).

Nalezeno: C 65,34, H 6,22, N 3,26. $C_{23}H_{26}F_3NO_3$ vypočteno
C 65,55, H 6,22, N 3,32 %. δ ($CDCl_3$): 1,50 (s, 9H), 1,78 (d,
2H), 2,04 (m, 2H), 3,28 (t, 2H), 4,10 (m, 2H), 7,28 - 7,42
(m, 6H), 7,66 (d, 1H), 7,88 (s, 1H). LRMS (termosprej): 422
(M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 5 6

4-(4-Fenyl-4-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Způsobem popsaným v preparativním postupu 70 se z
titulní sloučeniny z preparativního postupu 155 a p-toluen-
sulfonové kyseliny vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve
formě světle hnědého oleje (90 %).

δ ($CDCl_3$): 2,50 (m, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,58 (m, 2H), 6,27
(brs, 1H), 7,25 - 7,42 (m, 6H), 7,56 (d, 1H), 7,75 (s, 1H).
LRMS (termosprej): 304 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 5 7

Methyl-2-[4-(4-fenyl-3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetra-
hydropyridin-1-ylsulfonyl]acetát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 37 se z
titulní sloučeniny z preparativního postupu 156 a methyl-

chlorsulfonylacetátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle žlutého oleje (59 %).

δ (CDCl_3): 2,71 (m, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 6,18 (brs, 1H), 7,28 - 7,42 (m, 6H), 7,55 (d, 1H), 7,72 (s, 1H). LRMS (APCI): 440 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 5 8

2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-ylboronová kyselina

Způsobem popsaným v preparativním postupu 101 se z 5-brom-2,2-dimethyl-1,3-benzodioxolu (GB-A-2187452) a trimethylborátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě zelené pevné látky (47 %) o teplotě tání 174 až 176°C.

δ (DMSO-d_6): 1,60 (s, 6H), 6,77 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,80 (s, 2H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 5 9

Methyl-2-{4-[4-(2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanoát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 41, ale za použití směsi etheru a hexanu v poměru 1 : 4 jako elučního činidla, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 158 a 40 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé amorfnní pevné látky (33 %).

δ (CDCl_3): 1,67 (s, 6H), 1,73 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,13 (m, 2H), 6,05 (brs, 1H), 6,70 - 6,78 (m, 3H), 7,19 - 7,30 (m, 3H). LRMS (termosprej): 486 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 6 0

Methyl-2-{4-[4-(2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-3-methyl-fenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}methylpropanoát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 90 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 159 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé amorfnní pevné látky (96 %).

δ (CDCl₃): 1,64 (s, 6H), 1,72 (s, 6H), 1,78 - 1,88 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,98 (d, 2H), 6,68 - 6,77 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 7,17 (d, 1H). LRMS (termosprej): 488 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 6 1

2-{4-[4-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-3-methylfenyl]-piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanová kyselina

Způsobem popsaným v preparativním postupu 79 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 160 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě amorfnní pevné látky (47 %).

δ (CDCl₃): 1,67 (s, 6H), 1,72 (s, 6H), 1,78 - 1,88 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 4,00 (d, 2H), 6,68 - 6,77)m, 3H), 7.05 (m, 2H), 7,16 (d, 1H). LRMS (termosprej): 474 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 6 2

1,2-Dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-benzimidazol

Směs 5-brom-1,2-dimethylbenzimidazolu (J. Chem. Soc., 1931, 1143, 2 g, 8,88 mmol), 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-

-dioxaborolanu (2,06 ml, 14 mmol), triethylaminu (3,9 ml, 28 mmol), [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]dichlorpalladia(II) (224 mg, 0,27 mmol) a bezvodého 1,4-dioxanu (35 ml) se pod atmosférou dusíku 44 hodin míchá při teplotě zpětného toku, poté nechá zchladnout a rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Vzniklá směs se přefiltruje, aby se odstranily zbytky palladia. Vrstvy se rozdělí a vodná fáze se promyje ethylacetátem. Spojené organické roztoky se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 1 : 3 jako elučního činidla a poté trituroací s diisopropyletherem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (356 mg, 15 %) ve formě bezbarvé amorfnní pevné látky.

δ (CDCl₃): 1,37 (s, 12H), 2,60 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 7,27 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,15 (s, 1H). LRMS (termosprej): 273 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 6 3

Methyl-2-{4-[4-(1,2-dimethylbenzimidazol-5-yl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanoát

K míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 40 (400 mg, 0,96 mmol) v odplyněném 1,2-dimethoxyethanu (20 ml) se přidá titulní sloučenina z preparativního postupu 162 (351 mg, 1,29 mmol), fluorid cesný (380 mg, 2,5 mmol), tri-o-tolylfosfin (31 mg, 0,1 mmol) a tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (47 mg, 0,05 mmol). Reakční směs se asi 3 hodiny pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku. Vzhledem k omezené rozpustnosti se k reakční směsi přidá 1-methylpyrrolidin-2-on (4 ml). Reakční směs se 9 hodin zahřívá ke zpětnému toku, nechá zchladnout na teplotu místnosti, zředí ethylacetátem, promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití eluč-

ního gradientu methanol : dichlormethan 0 : 100 až 2 : 98 a poté krystalizací z diisopropyletheru. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (261 mg, 56 %) ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 148 až 151°C

δ (CDCl₃): 1,67 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,13 (m, 2H), 6,07 (brs, 1H), 7,19 - 7,32 (m, 5H), 7,62 (s, 1H). LRMS (termosprej): 482 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 6 4

Methyl-2-{4-[4-(1,2-dimethylbenzimidazol-5-yl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanoát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 90, při němž se však hydrogenace provádí 24 hodin za tlaku 414 kPa při 70°C a jako elučního činidla pro chromatografii se použije směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 3 : 97, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 163 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle žluté pryskyřice (32 %).

δ (CDCl₃): 1,65 (s, 6H), 1,78 - 1,88 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 7,05 - 7,32 (m, 5H), 7,61 (s, 1H). LRMS (termosprej): 484 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 6 5

2-{4-[4-(1,2-Dimethylbenzimidazol-5-yl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanová kyselina

Způsobem popsaným v preparativním postupu 91 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 164 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (88 %) o teplotě tání 125 až 127°C.

δ (DMSO_{d6}): 1,50 (s, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 3,81 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 7,10 - 7,20 (m, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,88 (d, 1H). LRMS (termosprej): 471 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 6 6

2-[4-(4-Brom-3-methylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]-2-methylpropanová kyselina

1M vodný roztok hydroxidu sodného (4,2 ml, 4,2 mmol) se přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 40 (500 mg, 1,2 mmol) ve směsi methanolu (3 ml) a 1,4-dioxanu (3 ml). Výsledný roztok se 2 hodiny zahřívá na 50°C, nechá zchladnout na teplotu místnosti a nalije do ethylacetátu. Ethylacetátová směs se promyje 2M kyselinou chlorovodíkovou. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (439 mg, 91 %) ve formě bezbarvé amorfní pevné látky.

δ (CDCl₃): 1,67 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 4,11 (m, 2H), 6,00 (brs, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,48 (d, 1H). LRMS (elektrosprej): 425 (M+Na)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 6 7

N-Benzyloxy-2-[4-(4-brom-3-methylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]-2-methylpropionamid

Hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbo-diimidu (274 mg, 1,43 mmol) se přidá k míchané směsi titulní sloučeniny z preparativního postupu 166 (439 mg, 1,19 mmol), N-hydroxybenzotriazolu (176 mg, 1,3 mmol), hydrochloridu O-benzylhydroxylaminu (200 mg, 1,25 mmol), N-methylmorfolinu (0,29 ml, 2,62 mmol) a bezvodého dichlormethanu (8 ml). Re-

akční směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, zředí dichlormethanem a postupně promyje zředěnou vodnou kyselinou citronovou, vodou a vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí mžikové chromatografii za použití elučního gradientu methanol : dichlormethan 1 : 99 až 2 : 98. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (553 mg, 91 %) ve formě bezbarvého oleje.

δ (CDCl_3): 1,60 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 3,58 (t, 2H), 4,04 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,95 (brs, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,36 - 7,50 (m, 6H), 9,20 (brs, 1H).
LRMS (elektrosprej): 531 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 6 8

N-Benzyloxy-2-{4-[4-(3-kyanofenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropionamid

Způsobem popsaným v preparativním postupu 41, ale za použití elučního gradientu ethylacetát : pentan 10 : 90 až 50 : 50 pro mžikovou chromatografii, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 167 a 3-kyanofenylboronové kyseliny (Arch. Pharm. 1996, 329, 73) vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě amorfnní pevné látky (30 %).

δ (CDCl_3): 1,60 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,61 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,03 (brs, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,55 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 9,20 (s, 1H). LRMS (termosprej): 530 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 6 9

3-Ethoxy-5-(tri-n-butylstannyl)pyridin

Míchaná směs 3-brom-5-ethoxypyridinu (Rec. Trav. Chim., 1948, 67, 377, 930 mg, 4,6 mmol), bis(tri-n-butylcínu)

(3,46 ml, 6,9 mmol), tri-o-tolylfosfinu (420 mg, 1,37 mmol), octanu palladnatého (78 mg, 0,35 mmol), triethylaminu (1,23 ml, 8,84 mmol) a acetonitrilu (15 ml) se 18 hodin pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku a poté nechá zchladnout. Vzniklý roztok se od černého dehtovitého zbytku oddekantuje a odpaří za sníženého tlaku. Výsledný odparek se podrobí mžikové chromatografii za použití elučního gradientu ethylacetát : pentan 0 : 100 až 5 : 95. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (600 mg, 32 %) ve formě bezbarvého oleje. δ (CDCl₃): 0,90 (t, 9H), 1,08 (t, 6H), 1,30 - 1,42 (m, 6H), 1,42 (t, 3H), 1,58 (m, 6H), 4,08 (q, 2H), 7,25 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,19 (s, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 7 0

Methyl-2-{4-[4-(3-ethoxypyridin-5-yl)-3-methylfenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl]-2-methylpropanoát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 89 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 169 a 40 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pryskyřice (30 %).

δ (CDCl₃): 1,46 (t, 3H), 1,68 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,10 (m, 4H), 6,08 (brs, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,28 (s, 1H). LRMS (APCI): 459 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 7 1

Methyl-2-{4-[4-(3-ethoxypyridin-5-yl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanoát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 66 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 170 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (88 %) o teplotě tání 110 až 112°C.

Nalezeno: C 62,24, H 6,96, N 5,97. $C_{24}H_{32}N_2O_5S$ vypočteno C 62,59, H 7,00, N 6,08 %. δ ($CDCl_3$): 1,44 (t, 3H), 1,67 (s, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,96 (m, 2H), 4,12 (q, 2H), 7,10 - 7,20 (m, 4H), 8,17 (s, 1H), 8,27 (s, 1H). LRMS (elektrosprej): 461 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 7 2

2-{4-[4-(3-Ethoxypyridin-5-yl)-3-methylfenyl]piperidin-1-yl-sulfonyl}-2-methylpropanová kyselina

Způsobem popsaným v preparativním postupu 91 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 171 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (98 %) o teplotě tání 202 až 203°C.

δ ($CDCl_3$): 1,44 (t, 3H), 1,70 (s, 6H), 1,80 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,13 (q, 2H), 7,05 - 7,15 (m, 3H), 7,26 (zastřené $CHCl_3$, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,33 (s, 1H). LRMS (termosprej): 447 (M+H)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 7 3

3-(2-Hydroxyethoxy)brombenzen

Bezvodý uhličitán draselný (18,0 g, 130 mmol) se přidá k míchanému roztoku 3-bromfenolu (6,0 ml, 52 mmol) v bezvodém dimethylformamidu (120 ml). Výsledná směs se 45 minut zahřívá ke zpětnému toku, nechá zchladnout na asi 50°C a přidá se k ní 2-bromethanol (3,1 ml, 43 mmol). Reakční směs se další 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, nechá pomalu zchladnout na teplotu místnosti a nalije do etheru. Výsledná směs se promyje vodou a organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití elučního gra-

dientu pentan : ethylacetát 10 : 1 až 5 : 1. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvého oleje (6,4 g, 57 %).

δ (CDCl_3): 1,98 (t, 1H), 3,95 (t, 2H), 4,07 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,08 - 7,17 (m, 3H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 7 4

3-(2-terc.Butyldifenylsilyloxyethoxy)brombenzen

Triethylamin (1,7 ml, 9,2 mmol) se přidá k míchanému roztoku titulní sloučenin z preparativního postupu 173 (1,8 g, 8,2 mmol) v bezvodém dimethylformamidu (30 ml). Výsledná směs se ochladí na asi 0°C a přidá se k ní terc.butyldifenylsilylchlorid (2,4 ml, 9,2 mmol). Reakční směs se 1 hodinu míchá při 0°C a asi 16 hodin při teplotě místnosti a nalije do etheru. Etherová směs se promyje 0,5M kyselinou chlorovodíkovou a vodné promývací louhy se reextrahují etherem. Spojené organické roztoky se promyjí vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití elučního gradientu pentan : dichlormethan 3 : 1 až 2 : 1 až 1 : 1. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvého oleje (2,2 g, 62 %).

δ (CDCl_3): 1,10 (s, 9H), 4,00 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 6,82 (m, 1H), 7,03 - 7,29 (m, 4H), 7,38 - 7,48 (m, 5H), 7,71 (m, 4H). LRMS (termosprej): 474 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 7 5

3-(2-terc.Butyldifenylsilyloxyethoxy)fenylboronová kyselina

n-Butyllithium (2,3 ml 2,5M roztoku v hexanu, 5,9 mmol) se přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 174 (2,5 g, 5,6 mmol) v bezvodém tetra-

hydrofuranu (25 ml). Během přidavku se vnitřní teplota udržuje pod -60°C . Reakční směs se 1 hodinu míchá při asi -70°C , načež se k ní přikape trimethylborát (4,4 ml, 38 mmol). Během přidavku se vnitřní teplota opět udržuje pod -60°C . Reakční směs se 30 minut míchá při -70°C , nechá pomalu zahřát na teplotu místnosti, rozloží směsí koncentrované kyseliny chlorovodíkové (12,5 ml) a vody (30 ml) a přidá se k ní ether. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se promyje etherem. Spojené organické roztoky se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití etheru jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvého oleje (1,14 g, 50 %)

δ (CDCl_3): 1,08 (s, 9H), 4,06 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,36 - 7,45 (m, 8H), 7,74 (m, 6H), 7,82 (m, 1H).

LRMS (termosprej): 438 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 7 6

Methyl-2-{4-[4-(3-[2-terc.butyldifenylsilyloxyethoxy]fenyl-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropionát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 41, při němž však purifikace mžikovou chromatografií zahrnuje eluční gradient pentan : ethylacetát 10 : 1 až 5 : 1, se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 175 a 40 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě oleje (73 %).

δ (CDCl_3): 1,07 (s, 9H), 1,67 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,02 (m, 2H), 4,08 - 4,06 (m, 4H), 6,08 (brs, 1H), 6,90 (m, 3H), 7,19 - 7,42 (m, 10H), 7,71 (d, 4H). LRMS (termosprej): 438 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 7 7

Methyl-2-{4-[4-(3-[2-terc.butyldifenylsilyloxyethoxy]fenyl)-
-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanoát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 66 se z
titulní sloučeniny z preparativního postupu 176 vyrobí slou-
čenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvého oleje (88 %).

δ (CDCl₃): 1,07 (s, 9H), 1,67 (s, 6H), 1,80 - 1,95 (m, 4H),
2,28 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 3,10 (t, 2H), 3,81 (s, 3H),
3,95 (m, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 6,86 (m, 3H),
7,10 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,34 - 7,47 (m, 6H), 7,71 (d,
4H). LRMS (termosprej): 438 (M+NH₄)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 7 8

2-{4-[4-(3-[2-terc.Butyldifenylsilyloxyethoxy]fenyl)-3-methyl-
fenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanová kyselina

Způsobem popsaným v preparativním postupu 79, při
němž se však reakce provádí při teplotě místnosti, se z
titulní sloučeniny z preparativního postupu 177 vyrobí
sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pěny (88 %).

δ (CDCl₃): 1,07 (s, 9H), 1,67 (s, 6H), 1,78 - 1,95 (m, 4H),
2,27 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 3,11 (t, 2H), 3,97 (t, 2H),
4,02 (m, 2H), 4,11 (t, 2H), 6,86 (m, 3H), 7,10 (m, 2H),
7,18 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,34 - 7,43 (m, 6H), 7,71 (d,
4H).

Biologická aktivita

V následující tabulce je ilustrována aktivita in
vitro určitých sloučenin podle vynálezu jako inhibitorů MMP.

T a b u l k a

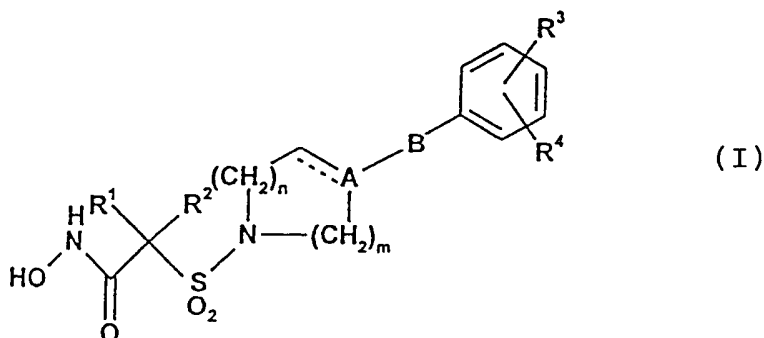
Sloučenina z příkladu	IC ₅₀		
	MMP-3	MMP-2	MMP-13
2	16	315	28
3	26	38	25
15	20	173	N
28	24	432	N
40	18	525	N
50	23	1907	N
56	15	387	N

N = žádný výsledek

2000-2037

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce I



kde

prerušovaná čára představuje případnou vazbu;

A představuje uhlík nebo skupinu CH;

B představuje skupinu CH₂ nebo kyslík nebo chybí;

R¹ a R² je každý nezávisle zvolen ze souboru sestávajícího z vodíku, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituované alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylyskupinou, a alkenylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; nebo dohromady s atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny, tvoří cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, která popřípadě obsahuje heteroatomární spojovací skupinu zvolenou z kyslíku, SO, SO₂ a NR⁶ nebo která je popřípadě anelovaná s benzoskupinou;

R³ představuje vodík, halogen, R⁷ nebo OR⁷;

R⁴ představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu nebo halogen;

R⁶ představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R⁷ představuje monocyklický nebo bicyklický kruhový systém zvolený ze souboru sestávajícího z fenyl-, thienyl-, furyl-, pyridyl-, pyrimidinyl-, naftyl-, indanyl-, benzothienyl-, benzofuryl-, 2,3-dihydrobenzofuryl-, indolyl-, chinolyl-, isochinolyl-, benzodioxolyl-, benzimidazolyl-, benzoxazolyl-, benzothiazolyl- a benzodioxanylskupiny, přičemž kterýkoliv z těchto kruhových systémů je popřípadě substituován jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituované alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyskupinou, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituované alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyskupinou, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluoromethylskupiny, trifluormethoxyskupiny, halogenu a kyano skupiny;

m představuje číslo 1 nebo 2; a

n představuje číslo 0, 1 nebo 2;

přičemž B nepředstavuje kyslík, když A představuje uhlík;

a jejich farmaceuticky nebo veterinárně vhodné soli a farmaceuticky nebo veterinárně vhodné solváty, včetně hydrátů, obou těchto entit.

2. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde B chybí; R¹ představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovanou methoxyskupinou nebo fenyl-

skupinou nebo alkenylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku; R^2 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; nebo R^1 a R^2 dohromady s atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny, tvoří cykloalkylskupinu se 4 až 5 atomy uhlíku, která popřípadě obsahuje heteroatomární spojovací skupinu zvolenou z kyslíku a NR^6 nebo která je popřípadě anelovaná s benzoskupinou; R^3 je zvolen z 4-fenyl, 4-pyridyl-, 4-(indan-5-yl)-, 4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-, 4-(chinolin-3-yl)-, 4-(benzodioxol-5-yl)- a 4-(benzimidazol-5-yl)skupiny, z nichž každá je popřípadě substituována jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku popřípadě substituované methoxyskupinou nebo hydroxyskupinou, alkoxyskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku popřípadě substituované methoxyskupinou nebo hydroxyskupinou, methylthioskupiny, trifluormethylskupiny, trifluormethoxyskupiny, fluoru, chloru a kyanoskupiny; R^4 představuje vodík, methylskupinu, ethylskupinu, methoxyskupinu, trifluormethylskupinu, fluor nebo chlor; R^6 představuje methylskupinu; m představuje číslo 2; a n představuje číslo 1; a jejich farmaceuticky nebo veterinárně vhodné soli a farmaceuticky nebo veterinárně vhodné solváty, včetně hydrátů, obou těchto entit.

3. Sloučeniny podle nároku 2 obecného vzorce I, kde R^1 představuje vodík, methylskupinu, ethylskupinu, 2-methylprop-1-ylskupinu, but-1-ylskupinu, 2-methoxyethylskupinu, benzylskupinu, 3-fenylprop-1-ylskupinu, allylskupinu, 2-methylallylskupinu nebo 3,3-dimethylallylskupinu; R^2 představuje vodík, methylskupinu nebo ethylskupinu; nebo R^1 a R^2 dohromady s atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny, tvoří cyklobutylskupinu, cyklopentylskupinu, tetrahydropyran-4,4-diylskupinu, 1-methylpiperididin-4,4-diylskupinu nebo indan-2,2-diylskupinu; R^3 představuje 4-fenyl-, 4-(2-methylfenyl)-, 4-(3-methylfenyl)-, 4-(3-ethylfenyl)-, 4-[3-(prop-2-yl)-

fenyl]-, 4-(3,5-dimethylfenyl)-, 4-(3-methoxymethylfenyl)-, 4-(3-hydroxymethylfenyl)-, 4-(2-methoxyfenyl)-, 4-(3-methoxyfenyl)-, 4-(3-ethoxyfenyl)-, 4-(4-ethoxyfenyl)-, 4-[3-(prop-1-oxy)fenyl]-, 4-[3-(prop-2-oxy)fenyl]-, 4-[4-(prop-2-oxy)fenyl]-, 4-(3,4-dimethoxyfenyl)-, 4-[3-(2-methoxyethoxy)fenyl]-, 4-[3-(2-hydroxyethoxy)fenyl]-, 4-(3-methylthiofenyl)-, 4-(3-trifluormethylfenyl), 4-(3-trifluormethoxyfenyl)-, 4-(2-fluorfenyl)-, 4-(3-chlor-4-fluorfenyl)-, 4-(3-kyanofenyl)-, 4-(pyridin-2-yl)-, 4-(pyridin-3-yl)- 4-(pyridin-4-yl)-, 4-(6-ethoxypyridin-2-yl), 4-(5-ethoxypyridin-3-yl)-, 4-(indan-5-yl)-, 4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl), 4-(chinolin-3-yl)-, 4-(benzodioxol-5-yl), 4-(2,2-dimethylbenzodioxol-5-yl) a 4-(1,2-dimethylbenzimidazol-5-yl)skupinu; a R^4 představuje vodík, 2-methylskupinu, 3-methylskupinu, 3-ethylskupinu, 3-methoxyskupinu, 3-trifluormethylskupinu, 3-fluor nebo 3-chlor; a jejich farmaceuticky nebo veterinárně vhodné soli a farmaceuticky nebo veterinárně vhodné solváty, včetně hydrátů, obou těchto entit.

4. Sloučeniny podle nároku 3 obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 představují oba atom vodíku nebo methylskupinu, nebo dohromady s atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny, tvoří cyklobutylskupinu, cyklopentylskupinu, tetrahydropyran-4,4-diylskupinu nebo 1-methylpiperidin-4,4-diylskupinu; R^3 představuje 4-fenylskupinu, 4-(3-methoxyfenyl)skupinu, 4-(3-ethoxyfenyl)skupinu, 4-[3-(2-methoxyethoxy)fenyl]skupinu, 4-[3-(2-hydroxyethoxy)fenyl]skupinu nebo 4-(6-ethoxypyridin-2-yl)skupinu; a R^4 představuje 3-methylskupinu nebo 3-methoxyskupinu; a jejich farmaceuticky nebo veterinárně vhodné soli a farmaceuticky nebo veterinárně vhodné solváty, včetně hydrátů, obou těchto entit.

5. Sloučeniny podle nároku 4 obecného vzorce I zvolené ze souboru sestávajícího z

N-hydroxy-2-{4-[4-(3-ethoxyfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}acetamidu;

N-hydroxy-2-{4-[4-(3-ethoxyfenyl)-3-methylfenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanamidu;

N-hydroxy-2-{4-[4-(3-ethoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanamidu;

N-hydroxy-1-{4-[4-(3-methoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}cyklopentankarboxamidu;

N-hydroxy-1-{4-[4-(3-methoxyfenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}cyklobutankarboxamidu;

N-hydroxy-2-{4-[4-(3-ethoxyfenyl)-3-methoxyfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanamidu;

N-hydroxy-2-{4-[4-(6-ethoxypyridin-2-yl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanamidu;

N-hydroxy-2-{4-[4-(3-[2-methoxyethoxy]fenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanamidu; a

N-hydroxy-2-{4-[4-(3-[2-hydroxyethoxy]fenyl)-3-methylfenyl]piperidin-1-ylsulfonyl}-2-methylpropanamidu;

a jejich farmaceuticky nebo veterinárně vhodných solí a farmaceuticky nebo veterinárně vhodných solvátů, včetně hydrátů, obou těchto entit.

6. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5 nebo její farmaceuticky vhodnou sůl nebo farmaceuticky vhodný solvát některé

z těchto entit spolu s farmaceuticky vhodným ředidlem nebo nosičem.

7. Veterinární kompozice, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5 nebo její veterinárně vhodnou sůl nebo veterinárně vhodný solvát některé z těchto entit spolu s veterinárně vhodným ředidlem nebo nosičem.

8. Sloučeniny obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5 a jejich farmaceuticky vhodné soli nebo farmaceuticky vhodné solváty některé z těchto entit nebo farmaceutické kompozice, které obsahují některou z výše uvedených látek, podle nároku 6 pro použití jako humánní léčiva.

9. Sloučeniny obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5 a jejich veterinárně vhodné soli nebo veterinárně vhodné solváty některé z těchto entit nebo veterinární kompozice, které obsahují některou z výše uvedených látek, podle nároku 7 pro použití jako veterinární léčiva.

10. Použití sloučenin obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5 a jejich farmaceuticky vhodných solí a farmaceuticky vhodných solvátů některé z těchto entit pro výrobu humánního léčiva pro kurativní nebo profylaktické léčení zdravotních stavů, při nichž je indikován inhibitor MMP.

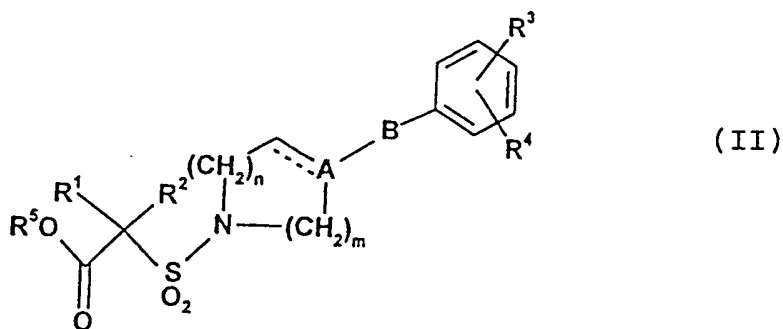
11. Použití sloučenin obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5 a jejich veterinárně vhodných solí a veterinárně vhodných solvátů některé z těchto entit pro výrobu veterinárního léčiva pro kurativní nebo profylaktické léčení zdravotních stavů, při nichž je indikován inhibitor MMP.

12. Použití podle nároku 10 nebo 11, kde inhibi-
torem je inhibitor MMP-3.

13. Použití sloučenin obecného vzorce I podle
některého z nároků 1 až 5 a jejich farmaceuticky vhodných
solí a farmaceuticky vhodných solvátů některé z těchto entit
pro výrobu humánního léčiva pro kurativní nebo profylaktické
léčení ruptury atherosklerotického plaku, infarktu myokardu,
srdečního selhání, restenozy, mrtvice, periodontální choroby
a ulcerace tkání, pro hojení ran, pro léčení rakovinných
metastáz, nádorové angiogenese, degenerace makuly spojené
s věkem, fibrotické choroby, rheumatoidní arthritidy, osteo-
arthritidy a zánětlivých chorob závislých na migrujících
zánětlivých buňkách.

14. Použití sloučenin obecného vzorce I podle
některého z nároků 1 až 5 a jejich veterinárně vhodných solí
a veterinárně vhodných solvátů některé z těchto entit pro
výrobu veterinárního léčiva pro kurativní nebo profylaktické
léčení ruptury atherosklerotického plaku, infarktu myokardu,
srdečního selhání, restenozy, mrtvice, periodontální choroby
a ulcerace tkání, pro hojení ran, pro léčení rakovinných
metastáz, nádorové angiogenese, degenerace makuly spojené
s věkem, fibrotické choroby, rheumatoidní arthritidy, osteo-
arthritidy a zánětlivých chorob závislých na migrujících
zánětlivých buňkách.

15. Sloučeniny obecného vzorce II



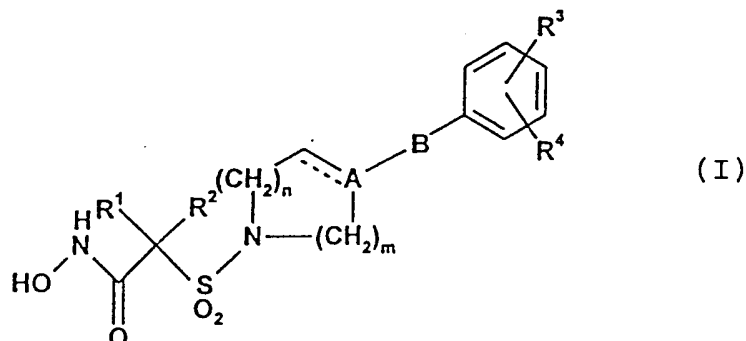
kde R^5 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, a přerušovaná čára, A, B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m a n mají význam uvedený u obecného vzorce I v nároku 1.

16. Způsob léčení nebo prevence zdravotních stavů, při nichž je indikován inhibitor MMP, u savce (včetně člověka), v y z n a č u j í c í s e t í m , že se takovému savci podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5 nebo její farmaceuticky nebo veterinárně vhodné soli nebo farmaceuticky nebo veterinárně vhodného solvátu některé z těchto entit, nebo farmaceutické kompozice podle nároku 6 nebo veterinární kompozice podle nároku 7, která obsahuje některou z výše uvedených sloučenin.

17. Způsob podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m , že inhibitorem je inhibitor MMP-3.

18. Způsob léčení ruptury atherosklerotického plaku, infarktu myokardu, srdečního selhání, restenozy, mrtvice, periodontální choroby a ulcerace tkání nebo hojení ran nebo léčení rakovinných metastáz, nádorové angiogenese, degenerace makuly spojené s věkem, fibrotické choroby, rheumatoidní arthritidy, osteoarthritis a zánětlivých chorob závislých na migrujících zánětlivých buňkách u savce (včetně člověka), v y z n a č u j í c í s e t í m , že se takovému savci podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5 nebo její farmaceuticky nebo veterinárně vhodné soli nebo farmaceuticky nebo veterinárně vhodného solvátu některé z těchto entit, nebo farmaceutické kompozice podle nároku 6 nebo veterinární kompozice podle nároku 7, která obsahuje některou z výše uvedených sloučenin.

19. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I



kde

přerušovaná čára představuje případnou vazbu;

A představuje uhlík nebo skupinu CH;

B představuje skupinu CH₂ nebo kyslík nebo chybí;

R¹ a R² je každý nezávisle zvolen ze souboru sestávajícího z vodíku, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituované alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylyskupinou, a alkenylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; nebo dohromady s atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny, tvoří cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, která popřípadě obsahuje heteroatomární spojovací skupinu zvolenou z kyslíku, SO, SO₂ a NR⁶ nebo která je popřípadě anelovaná s benzoskupinou;

R³ představuje vodík, halogen, R⁷ nebo OR⁷;

R⁴ představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu nebo halogen;

R⁶ představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

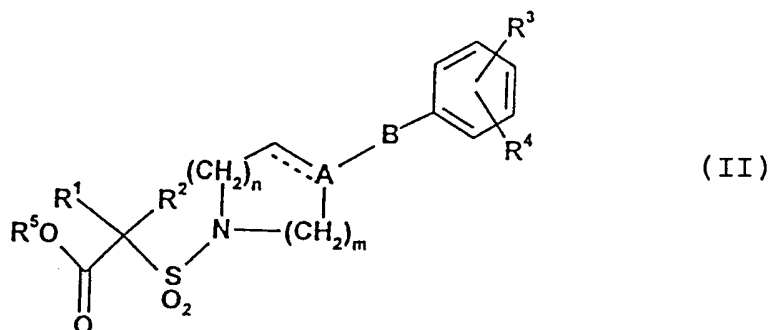
R⁷ představuje monocyklický nebo bicyklický kruhový systém zvolený ze souboru sestávajícího z fenyl-, thienyl-, furyl-, pyridyl-, pyrimidinyl-, naftyl-, indanyl-, benzothienyl-, benzofuryl-, 2,3-dihydrobenzofuryl-, indolyl-, chinolyl-, isochinolyl-, benzodioxolyl-, benzimidazolyl-, benzoxazolyl-, benzothiazolyl- a benzodioxanylskupiny, přičemž kterýkoliv z těchto kruhových systémů je popřípadě substituován jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituované alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxykupinou, alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituované alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxykupinou, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylskupiny, trifluormethoxykupiny, halogenu a kyano skupiny;

m představuje číslo 1 nebo 2; a

n představuje číslo 0, 1 nebo 2;

přičemž B nepředstavuje kyslík, když A představuje uhlík;

a jejich farmaceuticky nebo veterinárně vhodných solí a farmaceuticky nebo veterinárně vhodných solvátů, včetně hydrátů, obou těchto entit, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce II



kde R^5 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, a přerušovaná čára, A, B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m a n mají význam uvedený výše u obecného vzorce I; s hydroxylaminem, a popřípadě následné vytvoření farmaceuticky nebo veterinárně vhodné soli požadovaného produktu nebo farmaceuticky nebo veterinárně vhodného solvátu některé z těchto entit.

20. Způsob podle nároku 19, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se v případě, že R^5 představuje alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, ester obecného vzorce II nechá reagovat až s trojnásobným nadbytkem hydrochloridu hydroxylaminu za přítomnosti molárně ekvivalentního množství vhodné báze ve vhodném rozpouštědle při teplotě od asi teploty místnosti do asi 85°C.

21. Způsob podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m , že bází je uhličitán nebo hydrogenuhličitán alkalického kovu, rozpouštědlem je methanol popřípadě v kombinaci s tetrahydrofuranem nebo dichlormethanem, jako korozpouštědlem a reakční teplota leží v rozmezí od asi 65 do asi 70°C.

22. Způsob podle nároku 19, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se v případě, že R^5 představuje vodík, kyselina obecného vzorce II za přítomnosti 1,1 až 2,0 molárního ekvivalentu aktivačního činidla a 1,0 až 4,0 molárního ekvivalentu terciárního aminu, ve vhodném rozpouštědle nechá

reagovat s až asi trojnásobným nadbytkem hydrochloridu hydroxylaminu popřípadě ve stejném rozpouštědle při teplotě od asi 0°C do asi teploty místnosti.

23. Způsob podle nároku 22, v y z n a č u j í c í s e t í m , že aktivačním činidlem je O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorfosfát (HATU), terciárním aminem je N-ethyl-diisopropylamin, rozpouštědlem je bezvodý dimethylformamid nebo bezvodý 1-methylpyrrolidin-2-on a reakce se provádí přibližně při teplotě místnosti.

01-1314-00-Ma