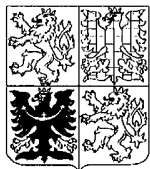


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12.11.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.11.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/066007**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.07.2001**
(Věstník č. 7/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/23242**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/25687**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 1690

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

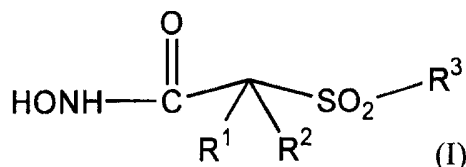
A 61 K 31/445	A 61 K 31/5395
A 61 K 31/366	C 07 D 211/66
A 61 K 31/16	C 07 D 309/08
A 61 K 31/4545	C 07 D 335/02
A 61 K 31/513	C 07 D 405/12
A 61 K 31/505	C 07 D 409/12
A 61 K 31/54	C 07 D 211/94
A 61 K 31/535	C 07 D 405/14
A 61 K 31/549	C 07 C 317/44

(71) Přihlašovatel:

G. D. SEARLE & CO., Chicago, IL, US;

(72) Původce:

Barta Thomas E., Evanston, IL, US;
Becker Daniel P., Glenview, IL, US;
Boehm Terri L., Ballwin, MO, US;
De Crescenzo Gary A., St. Charles, MO, US;
Villamil Clara I., Glenview, IL, US;
McDonald Joseph J., Ballwin, MO, US;
Freskos John N., Clayton, MO, US;
Getman Daniel P., Chesterfield, MO, US;



(74) Zástupce:

Kania František Ing., Mendlovo nám. 1a, Brno, 60300;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Aromatická sulfonhydroxamová kyselina,
inhibitor metaloproteázy**

(57) Anotace:

Použití účinného množství aromatické sulfonhydroxamové kyseliny obecného vzorce I, pro výrobu léku pro léčení hostitelského savce majícího stav spojený s patologickou aktivitou metaloproteázy matrixu, které zahrnuje podávání sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, v účinném množství hostitelskému savci majícímu takový stav, přičemž tento inhibitor metaloproteázy matrixu inhibuje aktivitu jednoho nebo více z MMP-2, MMP-9 a MMP-13, zatímco vykazuje podstatně menší inhibiční aktivitu proti MMP-1. Podávaný inhibitor enzymu odpovídá svou strukturou obecnému vzorci I, kde R¹ a R² jsou oba H nebo R¹ a R² tvoří, společně s atomy, ke kterým jsou navázány, 5- až 8-členný kruh obsahující jeden, dva nebo tři heteroatomy v kruhu, kterými jsou kyslík, síra nebo dusík, R³ je případně substituovaný aryl nebo případně substituovaný heteroarylový radikál. Uvedeny jsou také nové sloučeniny selektivně inhibující metaloproteázy, způsoby výroby takovýchto sloučenin a farmaceutické kompozice obsahující inhibitor.

Aromatická sulfonyhydroxamová kyselina, inhibitor metaloproteázy

Oblast techniky

Vynález se týká inhibitorů proteinázy (proteázy) a zvláště použití sloučenin aromatické sulfonyhydroxamové kyseliny, které mezi jiným jsou užitečné jako selektivní inhibitory metaloproteináz matrixu v procesu pro léčení stavů spojených s patologickou aktivitou metaloproteinázy matrixu, samotných selektivních inhibitorů, kompozic inhibitorů proteinázy, meziproductů pro syntézu inhibitorů proteinázy a způsobů pro přípravu inhibitorů proteinázy.

Dosavadní stav techniky

Spojovací tkáň, extracelulární složky matrixu a základních membrán jsou nezbytné komponenty všech savců. Tyto komponenty jsou biologické materiály, které zajišťují tuhost, diferenciaci, připojení a v některých případech elasticitu biologických soustav včetně lidských bytostí a jiných savců. Složky spojovací tkáň zahrnují například kolagen, elastin, proteoglykany, fibronectin a laminin. Tyto biochemikálie tvoří nebo jsou složkami struktur, jako je pokožka, kosti, zuby, šlachy, chrupavky, základní membrány, krevní řečiště, rohovka a sklovina.

Za normálních podmínek procesy obměny spojovací tkáň a nebo její opravy jsou kontrolovány a jsou v rovnováze. Ztráta této rovnováhy z jakékoliv příčiny vede k řadě chorobných stavů. Inhibice enzymů odpovědných za ztrátu rovnováhy poskytuje kontrolní mechanismus pro tento rozklad tkání a tedy k léčení těchto nemocí.

K degradaci spojovací tkáň nebo složek spojovací tkáň dochází účinkem enzymů proteinázy uvolňovaných z residentních buněk tkáň a nebo z invazních buněk zánětu nebo buněk tumoru. Hlavní třída enzymů majících tuto funkci jsou metaloproteinázy (metaloproteázy) zinku.

Enzymy metaloproteázy se dělí do tříd o několika členech majících více všeobecně užívaných různých jmen. Příklady jsou: kolagenáza I (MMP-1, kolagenáza fibroblastu, EC 3.4.24.3), kolagenáza II (MMP-8, kolagenáza neutrofilu, EC 3.4.24.34), kolagenáza III (MMP-13), stromelysin 1 (MMP-3, EC 3.4.24.17), stromelysin 2 (MMP-10, EC 3.4.24.22), proteoglykanáza, matrilysin (MMP-7), želatináza A (MMP-2, 72 kDa želatináza, kolagenáza základní membrány, EC 3.4.24.24), želatináza B (MMP-9, 92 kDa želatináza, EC 3.4.24.35),

stromelysin 3 (MMP-11), metaloelastáza (MMP-12, HME, elastáza lidského makrofágu) a membránová MMP (MMP-14).

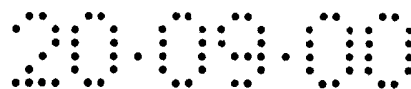
MMP je zkratka či akronym představující výraz metaloproteáza matrixu s připojenými číslovkami tvořícími rozdíly mezi specifickými členy skupiny MMP.

Nekontrolovaný rozpad spojovací tkáně metaloproteázami je rysem řady patologických stavů. Příklady zahrnují revmatickou artritidu, osteoartritidu, septickou artritidu, korneální, epidermální či žaludeční vředovitost, metastázy, invazi nebo angiogenesi tumorů, nemoc okostice, proteinurii, Alzheimerovu nemoc, koronární trombózu a nemoc kostí. Také může docházet k defektním opravným procesům při poranění. To může vyvolat nesprávné hojení ran vedoucí k slabým opravám, adhesím a zjizvení. Takové defekty mohou později vést k znetvoření a nebo trvalému zneschopnění jako při pooperačních adhesích.

Metaloproteázy matrixu se také účastní biosyntézy tumor nekrotizující faktor (TNF). Inhibice produkce nebo činnosti TNF a příbuzných sloučenin je důležitým mechanismem klinického léčení nemoci. Například TNF- α je cytokin, o kterém se nyní předpokládá, že je nejprve produkován jako 28 kDa molekula spojená s buňkou. Uvolňuje se jako aktivní 17 kDa forma, která může zprostředkovat velký počet zhoubných účinků in vitro a in vivo. Například TNF může způsobit anebo přispívat k účinkům zánětů, revmatické artritidy, autoimunní nemoci, mnohonásobné sklerózy, odmítání štěpů, fibrotické nemoci, rakoviny, infekčních nemocí, malárie, mykobakteriální infekce, meningitidy, horečky, psoriázy, kardiovaskulárních/plicních účinků, jako je poischemické reperfusní poranění, návalové selhání srdce, krvácení, koagulace, hypertoxické alveolární poranění, radiční poškození a odpovědi akutní fáze, jak jsou vidět při infekcích a sepsích a během šoku, jako je septický šok a hemodynamický šok. Chronické uvolňování aktivního TNF může způsobit kachexii a anorexii. TNF může být smrtelný a TNF může pomáhat při kontrole růstu buněk tumoru.

TNF- α konvertáza je metaloproteázou účastnící se tvorby rozpustného TNF- α . Inhibice TNF- α konvertázy inhibuje produkci aktivního TNF- α . Sloučeniny, které inhibují jak aktivitu TNF, tak produkci TNF- α , byly popsány ve WIPO mezinárodních publikacích čísel WO 94/24140, WO 94/02466 a WO 97/20824. Bylo ukázáno, že sloučeniny, které inhibují MMP, jako jsou kolagenáza, stromelysin a želatináza, také inhibují uvolňování TNF (Gearing et al., *Nature* **376**, 555-557 (1994), McGeehan et al., *Nature* **376**, 558-561 (1994)). Zůstává tu potřeba účinných inhibičních činidel pro TNF- α konvertázu.

MMP se také účastní jiných biochemických procesů u savců. Zahrnuta je kontrola ovulace, děložní post-partum involuce, možná implantace, štěpení APP (prekursní protein β -



-amyloidu) na amyloidní plak a inaktivace inhibitoru α_1 -proteázy (α_1 -PI). Inhibice těchto metaloproteáz umožňuje kontrolu plodnosti a léčení nebo prevenci Alzheimerovy nemoci. Mimoto zvýšení a udržování úrovně přirozeného nebo podaného jako lék inhibitoru proteázy serinu, nebo biochemikálie, jako je α_1 -PI, podporuje léčení a prevenci nemocí, jako jsou rozedma, plicní nemoci, zánětlivé nemoci a nemoci stárnutí, jako jsou ztráta napětí a resilience pokožky nebo orgánů.

Inhibice vybraných MMP také může být žádoucí v jiných případech. Léčení rakoviny a nebo inhibice metastáz anebo inhibice angiogenese jsou příklady přístupů k léčení nemocí, kde selektivní inhibice stromelysinu, želatinázy A nebo B nebo kolagenázy III se zdá být relativně nejdůležitějším enzymem nebo enzymy pro inhibici, zvláště ve srovnání s kolagenázou I (MMP-1). Lék, který neinhibuje kolagenázu I, může mít lepší terapeutický profil. Osteoartritida, jiná převažující nemoc, o které se domnívají, že degradace chrupavek v zanícených kloubech je alespoň částečně působena MMP-13 uvolňovanou z buněk, jako jsou stimulované chondrocyty, může být nejlépe léčena podáváním léků, jejichž jedním způsobem účinku je inhibice MMP-13. Viz například Mitchel et al., *J. Clin. Invest.*, 97, 761-768 (1996) a Reboul et al., *J. Clin. Invest.*, 97, 2011-2019 (1996).

Inhibitory metaloproteáz jsou známy. Příklady zahrnují přírodní biochemikálie, jako je tkáňové inhibitory metaloproteinázy (TIMP), α_2 -makroglobulin a jejich analogy a deriváty. Tyto endogenní inhibitory jsou molekul proteinu s vysokou molekulovou hmotností, které tvoří neaktivní komplexy s metaloproteázami. Byla popsána řada menších sloučenin podobných peptidům, které inhibují metaloproteázy. Merkaptoamidové peptidylové deriváty ukázaly ACE inhibici in vitro a in vivo. Enzym konvertující angiotensin (ACE) pomáhá při produkci angiotensinu II, silné tlakové látky u savců. Inhibice tohoto enzymu vede ke snížení krevního tlaku. Inhibitory metaloproteázy (MMP) obsahující amid nebo peptidylamid jsou známy, jak je například ukázáno v WO 95/12389, WO 96/11209 a US 4,595,700. Inhibitory MMP obsahující hydroxamátovou skupinu jsou popsány v řadě publikovaných patentových přihlášek, jako jsou WO 95/29892, WO 97/24117, WO 97/49679 a EP 0 780 386, které popisují sloučeniny s uhlíkovou páteří, a WO 90/05719, WO 93/20047, WO 95/09841 a WO 96/06074, které popisují hydroxamáty, které mají peptidylové páteře nebo peptidomimetické páteře, jako v článku od Schwartz et al., *Progr. Med. Chem.*, 29:271-334 (1992) a v Rasmussen et al., *Pharmacol. Ther.*, 75(1):69-75 (1997) a Denis et al., *Invest. New. Drugs*, 15(3): 175-185 (1997).

Jedním možným problémem spojeným se známými inhibitory MMP je to, že takové sloučeniny často vykazují stejné nebo podobné inhibiční účinky proti každému z MMP enzymů.



Například se uvádí, že peptidomimetický hydroxamát známý jako batimastat vykazuje IC_{50} hodnoty od asi 1 do asi 20 nanomolů (nmol) proti každému z MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7 a MMP-9. Uvádělo se, že marimastat, jiný inhibitor MMP s širokým spektrem je velmi podobný batimastatu, pouze s tím, že marimastat vykazuje IC_{50} hodnoty proti MMP-3 230 nmol. Rasmussen et al., *Pharmacol. Ther.*, 75(1):69-75 (1997).

Meta analýza dat ze studií fází I/II s použitím marimastatu u pacientů s rychle postupujícími, obtížně léčitelnými pevnými tumorovými rakovinami (tlustého střeva, pankreatu, vaječníků, prostaty) naznačila snížení závislé na dávce zvyšování antigenů specifických pro rakovinu jako náhradních značkovacích biologické aktivity. Ačkoliv marimastat vykazoval nějakou míru účinnosti s těmito značkovači, zaznamenaly se toxické vedlejší účinky. Nejobvyklejší toxicitou marimastatu spojenou s lékem v těchto klinických pokusech byla bolest a tuhost svalů a kostí, často počínající v malých kloubech rukou, rozšiřující se do paží a ramen. Krátká přestávka v dávkování 1-3 týdny s následujícím snížením dávky dovoluje pokračovat v léčení, Rasmussen et al., *Pharmacol. Ther.*, 75(1):69-75 (1997). Domnívá se, že tento jev může působit nedostatek specifiky inhibičního účinku mezi MMP.

Mezinárodní přihláška WO 98-38163, publikovaná 3. září 1998 popisuje širokou skupinu hydroxamátových inhibitorů MMP a TACE. Sloučeniny z WO 98-38163 obsahují jeden nebo dva substituenty u hydroxamové funkční skupiny a substituent, kterým může být aromatická sulfonylová skupina v blízkosti jednoho nebo obou těchto substituentů.

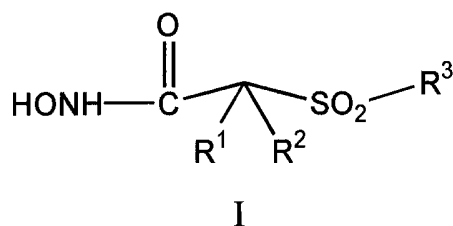
Mezinárodní přihláška WO 98-37877, publikovaná 3. září 1998 popisuje sloučeniny, které obsahují 5- až 7-členný heterocyklický kruh v blízkosti hydroxamové funkční skupiny a mohou obsahovat aromatickou sulfonylovou skupinu v blízkosti heterocyklického kruhu jednoho nebo obou těchto substituentů.

Ačkoliv mnohé ze známých inhibitorů MMP, jako je batimastat, marimastat a hydroxamáty z WO 98-37877 a WO 98-38163 vykazují široké spektrum aktivity proti MMP, tyto sloučeniny nejsou zvláště selektivní ve své inhibiční aktivitě. Tento nedostatek selektivity může být příčinou bolesti a tuhosti svalů a kostí pozorované při jejich použití. Mimoto může být terapeuticky výhodné používat lék, který je selektivní ve své aktivitě ve srovnání s všeobecně aktivním materiálem, takže léčení se může blíže přizpůsobit patologickému stavu vyskytujícímu se u hostitelského savce. Následující popis popisuje způsob pro léčení hostitelského savce majícího stav spojený s patologickou aktivitou metaloproteázy matrixu, který využívá sloučeninu selektivně inhibující jeden nebo více MMP, zatímco vykazuje menší aktivitu alespoň proti MMP-1.

Podstata vynálezu

Vynález je zaměřen na způsob léčby, který zahrnuje podávání inhibitoru metaloproteázy aromatické sulfonhydroxamové kyseliny v účinném množství hostitelskému savci majícímu stav spojený s patologickou aktivitou metaloproteázy matrixu. Zamyšlená molekula mezi jiným vykazuje výtečnou inhibiční aktivitu proti jednomu nebo více enzymům metaloproteinázy matrixu (MMP), jako je MMP-2, MMP-9 a MMP-13, zatímco obecně vykazuje podstatně menší inhibici alespoň MMP-1. "Podstatně menší" znamená, že sloučenina podle vynálezu vykazuje poměr IC_{50} hodnoty proti jednomu nebo více z MMP-2, MMP-9 a MMP-13 ve srovnání s IC_{50} hodnotou proti MMP-1, například IC_{50} MMP-2: IC_{50} MMP-1, která je menší než 1:10, výhodně menší než 1:100, a nejlépe menší než 1:1000 v in vitro inhibičním testu používaném dále. Vynález také zamýšlí zvláštní sloučeniny, které selektivně inhibují aktivitu jednoho nebo více z MMP-2, MMP-9 a MMP-13, zatímco vykazují podstatně menší inhibici alespoň MMP-1, a také kompozic obsahující takový inhibitor MMP jako aktivní složku. Vynález dále zahrnuje meziproducty při přípravě molekuly aromatické sulfonhydroxamové kyseliny a způsob pro přípravu molekuly aromatické sulfonhydroxamové kyseliny.

Tedy stručně jedno provedení vynálezu je zaměřeno na způsob léčby, který zahrnuje podávání inhibitoru metaloproteázy aromatické sulfonhydroxamové kyseliny, který selektivně inhibuje aktivitu metaloproteázy matrixu jako shora v účinném množství hostitelskému savci majícímu stav spojený s patologickou aktivitou metaloproteázy matrixu. Podávaný inhibitor enzymu odpovídá struktuře vzorci (I) níže nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli:



kde

R^1 a R^2 jsou oba hydrido, nebo R^1 a R^2 spolu s atomy, ke kterým jsou připojené tvoří 5- až 8-členný kruh obsahují jeden, dva nebo tři heteroatomy v kruhu, kterými jsou kyslík, síra nebo dusík,



R^3 ve vzorci I je případně substituovaný aryl nebo případně substituovaný heteroarylový radikál. Když R^3 je substituovaný aryl nebo substituovaný heteroarylový radikál, substituent je vybrán ze skupiny tvořené arylem, heteroarylem, aralkylem, heteroaralkylem, aryloxy, arylthio, aralkoxy, heteroaralkoxy, aralkoxyalkylem, aryloxyalkylem, aralkanoylalkylem, arylkarbonylalkylem, aralkylarylem, aryloxyalkylarylem, arylazoarylem, arylhydrazinoarylem, alkylthioarylem, arylthioalkylem, aralkylthioarylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z thio substituentů a strukturou obsahující dva nebo více 5- nebo 6-členných kruhů vybraných ze skupiny tvořené arylem, heteroarylem, karbocyklem nebo heterocyklem.

Substituent vázaný k arylové nebo heteroarylové skupině, ze které se skládá samotná R^3 skupina, může být substituovaný jedním nebo více substituenty, například substituující substituent je případně substituovaný. Když arylová nebo heteroarylová skupina je substituovaná a samotná substituční skupina (substituent nebo radikál) je sama substituovaná, posledně jmenovaný substituent je nezávisle vybrán ze skupiny tvořené kyano, perfluoralkylem, trifluormethoxy, trifluormethylthio, haloalkylem, trifluormethylalkylem, aralkoxykarbonylem, aryloxykarbonylem, hydroxy, halo, alkylem, alkoxyem, nitro, thiolem, hydroxykarbonylem, aryloxy, arylthio, aralkylem, arylem, arylkarbonylamino, heteroaryloxy, heteroarylthio, heteroaralkylem, cykloalkylem, heterocyklooxy, heteroarylamino, cykloalkylthio, heteroaralkoxy, heteroaralkylthio, aralkylamino, heterocyklo, arylazo, hydrokarbonylalkoxy, alkoxykarbonylalkoxy, alkonoylem, arylkarbonylem, aralkonoylem, alkanoyloxy, aralkonoyloxy, hydroxyalkylem, alkylthio, alkoxyalkylthio, alkoxykarbonylem, aryloxyalkoxyarylem, arylthioalkylthioarylem, aryloxyalkylthioarylem, arylthioalkoxyarylem, hydroxykarbonylalkoxy, hydroxykarbonylalkylthio, alkoxykarbonylalkylem, alkoxykarbonylalkylthio, amino,

kde aminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty k němu připojeními, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené alkylem, arylem, heteroarylem, aralkylem, heteroaralkylem, cykloalkylem, aralkoxykarbonylem, alkoxykarbonylem, arylkarbonylem, aralkonoylem, heteroarylkarbonylem a alkonoylovou skupinou, nebo (iii) kde aminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh obsahující žádný až dva heteroatomy, kterými jsou dusík, kyslík nebo síra a kde samotný kruh je (a) nesubstituovaný nebo (b) substituovaný jednou nebo dvěma skupinami nezávisle vybranými ze skupiny tvořené alkylem, arylem, heteroarylem, aralkylem, heteroaralkylem, hydroxy, alkoxyem, alkonoylem, cykloalkylem, heterocykloalkylem, alkoxykarbonylem, hydroxyalkylem, trifluormethylem, benzo spojeným heterocykloalkylem, hydroxyalkoxyalkylem, aralkoxykarbonylem, hydroxykarbonylem, aryloxy-

karbonylem, benzo spojeným heterocykloalkoxy, benzo spojeným cykloalkylkarbonylem, heterocykloalkylkarbonylem a cykloalkylkarbonylem, karbonylamino,

kde karbonylaminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) je reagovaný amin aminokyseliny nebo (iii) je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené alkylem, hydroxyalkylem, hydroxyheteroaralkylem, cykloalkylem, aralkylem, trifluormethylalkylem, heterocykloalkylem, benzo spojeným heterocykloalkylem, benzo spojeným cykloalkylem a N,N-disubstituovanou aminoalkylovou skupinou, nebo (iv) karboxaminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický, heteroarylový nebo benzo spojený heterocykloalkylový kruh, který je samotný nesubstituovaný nebo substituovaný jednou nebo dvěma skupinami nezávisle vybranými ze skupiny tvořené alkylem, alkoxykarbonylem, nitro, heterocykloalkylem, hydroxy, hydroxykarbonylem, arylem, aralkylem, heteroaralkylem, a aminovou skupinou,

kde aminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené alkylem, arylem a heteroarylem nebo (iii) kde aminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh, a aminoalkylová skupina

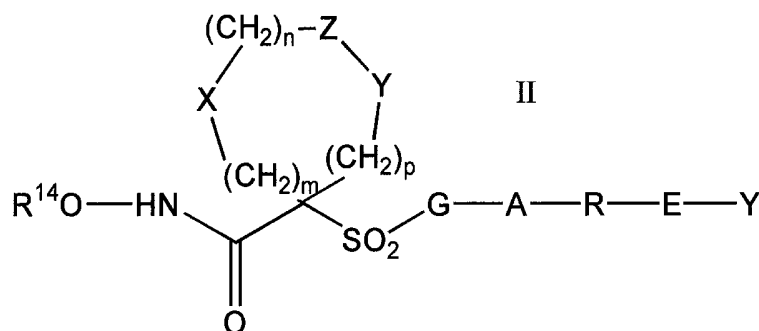
kde aminoalkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené alkylem, arylem, aralkylem, cykloalkylem, aralkoxykarbonylem, alkoxykarbonylem, a alkonoylovou skupinou, nebo (iii) kde aminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh.

S výhodou v praxi R^1 a R^2 spolu s atomy, ke kterým jsou připojené tvoří 6-členný kruh.

Skupina R^3 má výhodně délku větší než asi hexylová skupina (řetězec $-(CH_2)_5CH_3$). Skupina R^3 má výhodně délku menší než eicosylová skupina (řetězec $-(CH_2)_{19}CH_3$) a výhodněji délku menší než stearylová skupina (řetězec $-(CH_2)_{17}CH_3$). Výhodná skupina R^3 obsahuje dva nebo více 5- nebo 6-členných kruhů. Zamyšlená skupina R^3 , když se otáčí okolo osy nakreslené polohou 1 spojenou s SO_2 a polohou 4 6-členného kruhu nebo polohou 1 spojenou s SO_2 a 3,4 vazbou 5-členného kruhového radikálu, definuje tří-rozměrný objem, jehož nejširší rozměr má šířku v příčném směru k ose rotace asi jednoho furanylového kruhu až asi šířku dvou fenylových kruhů.

Také je výhodné, aby skupinou R^3 byla arylová nebo heteroarylová skupina s jediným kruhem, vybraná ze skupiny tvořené jednou jinou arylovou nebo heteroarylovou skupinou s jediným kruhem, která je sama substituovaná ve své vlastní 4- poloze, když je to 6-členný kruh a ve své vlastní 3- nebo 4- poloze, když je to 5-členný kruh, případně substituovaným substituentem vybraným ze skupiny složené z jiné arylové nebo heteroarylové skupiny, C_3 - C_{14} alkylové skupiny, N-piperidinylové skupiny, N-piperazylové skupiny, fenoxý skupiny, thiofenoxý skupiny, 4-thiopyridilové skupiny, fenylazo skupiny a benzamino skupiny. Substituent 5- nebo 6-členné arylové nebo heteroarylové skupiny může být sám substituovaný, jak se diskutovalo dříve.

Výhodná sloučenina pro použití ve způsobu podle vynálezu má strukturu, která odpovídá vzorci (II) níže nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli:



kde

R^{14} je hydrido, farmaceuticky přijatelný kation nebo $C(W)R^{15}$, kde W je O nebo S a R^{15} je vybrán ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, arylem, C_1 - C_6 -alkoxy, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxy, ar- C_1 - C_6 -alkoxy, ar- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylem, a amino C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde aminoalkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, arylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkoxykarbonylem, C_1 - C_6 -alkoxykarbonylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou, nebo (iii) kde aminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh,

m je nula, 1 nebo 2,

n je nula, 1 nebo 2,

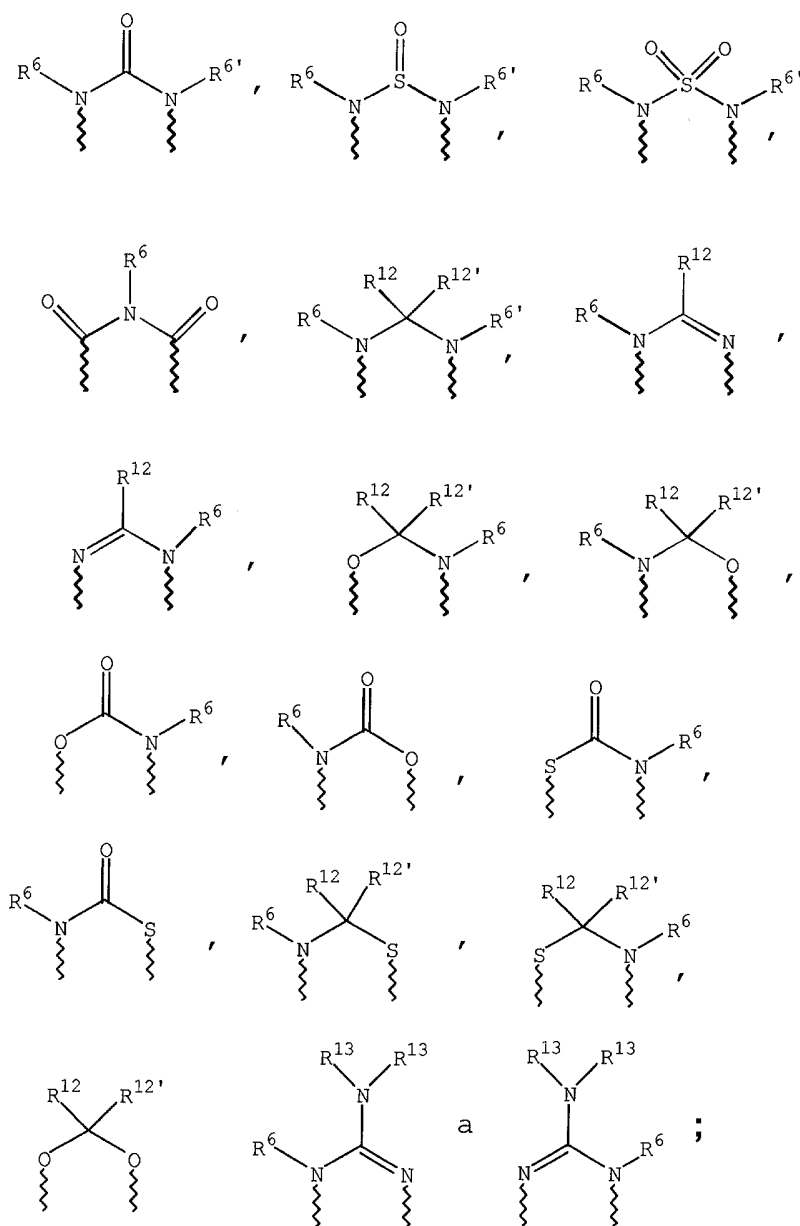
p je nula, 1 nebo 2,

součet $m + n + p = 1, 2, 3$ nebo 4 ,

(a) jedno z X , Y a Z je vybrané ze skupiny tvořené $C(O)$, NR^6 , O , S , $S(O)$, $S(O)_2$ a $NS(O)_2R^7$ a zbývající dvě X , Y a Z jsou CR^8R^9 a $CR^{10}R^{11}$ nebo

(b) X , Y a Z spolu tvoří skupinu, která je vybraná ze skupiny tvořené $NR^6C(O)$, $NR^6S(O)$, $NR^6S(O)_2$, NR^6S , NR^6O , $NRS^6(O)$, SS , NR^6NR^6 a $OC(O)$, jednu zbývající X , Y a Z tvoří CR^8R^9 , nebo

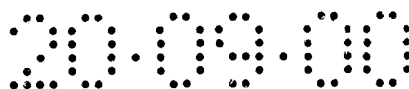
n je nula a X , Y a Z spolu tvoří skupinu, která je vybraná ze skupiny tvořené



kde vlnovky jsou vazby k atomům naznačeného kruhu,

R^6 a R^6' jsou nezávisle vybrány ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_6 -alkonoylem, C_6 -aryl- C_1 - C_6 -alkylem, aroylem, bis(C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl)- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -haloalkylem, C_1 - C_6 -perfluoralkylem, C_1 - C_6 -trifluormethylalkylem, C_1 - C_6 -perfluor-alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem, C_3 - C_8 -heterocykloalkylem, C_3 - C_8 -heterocykloalkylkarbonylem, C_6 -arylem, C_5 - C_8 -heterocyklo, C_5 - C_8 -heteroarylem, C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -arylsulfonylem, C_1 - C_6 -alkylsulfonylem, C_1 - C_6 -heteroarylsulfonylem, karboxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_4 -alkoxykarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonylem, C_1 - C_6 -alkyliminokarbonylem, C_6 -aryliminokarbonylem, C_3 - C_6 -heterocykloiminokarbonylem, C_6 -arylthio- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylthio- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -arylthio- C_3 - C_6 -alkenylem, C_1 - C_4 -alkylthio- C_3 - C_6 -alkenylem, C_5 - C_6 -heteroaryl- C_1 - C_6 -alkylem, halo- C_1 - C_6 -alkonoylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkonoylem, thiol- C_1 - C_6 -alkonoylem, C_3 - C_6 -alkenylem, C_3 - C_6 -alkinylem, C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkylem, C_1 - C_5 -alkoxykarbonylem, aryloxykarbonylem, CR^8R^9 - C_1 - C_5 -alkylkarbonylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonylem, kde aminokarbonylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou, hydroxyaminokarbonylem, aminosulfonovou skupinou, kde aminosulfonový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrány ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou, amino- C_1 - C_6 -alkylsulfonovou skupinou, kde amino- C_1 - C_6 -alkylsulfonový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrány ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou, a amino- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde amino- C_1 - C_6 -alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrány ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou,

R^7 je vybrán ze skupiny tvořené arylalkylem, arylem, heteroarylem, heterocyklo, C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -alkenylem, C_3 - C_6 -alkinylem, C_1 - C_6 -karboxyalkylem a hydroxy- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou,



R^8 a R^9 a R^{10} a R^{11} jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, hydroxy, C_1 - C_6 -alkylem, arylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylem, hetero- C_1 - C_6 -alkylem,

C_2 - C_6 -alkinylem, C_2 - C_6 -alkenylem, thiol- C_1 - C_6 -alkylem C_1 - C_6 -alkylthio- C_1 - C_6 -alkyl cykloalkylem, cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, heterocykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, aralkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxykylkarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxykarbonylar- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylthio- C_1 - C_6 -alkylem, arylthio- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z thio substituentů, perfluor- C_1 - C_6 -alkylem, trifluormethyl- C_1 - C_6 -alkylem, halo- C_1 - C_6 -alkylem, alkoxykarbonylamino- C_1 - C_6 -alkylem, a amino- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde amino- C_1 - C_6 -alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonoylem, nebo kde R^8 a R^9 nebo R^{10} a R^{11} a uhlík, ke kterému jsou připojené tvoří karbonylovou skupinu, nebo kde R^8 a R^9 nebo R^{10} a R^{11} , nebo R^8 a R^{10} spolu s atomy, ke kterým jsou připojené tvoří 5- až 8-členný karbocyklický kruh nebo 5- až 8-členný heterocyklický kruh obsahující jeden nebo dva heteroatomy, kterými jsou dusík, kyslík nebo síra, s výhradou, že pouze jeden z R^8 a R^9 nebo R^{10} a R^{11} je hydroxy,

R^{12} a $R^{12'}$ jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_6 -alkylem, arylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylem, heteroaralkylem, C_2 - C_6 -alkinylem, C_2 - C_6 -alkenylem, thiol- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem, cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, heterocykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, aralkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, amino- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxykylkarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxykarbonylar- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, arylthio- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z těchto thio substituentů, perfluor- C_1 - C_6 -alkylem, trifluormethyl- C_1 - C_6 -alkylem, halo- C_1 - C_6 -alkylem, alkoxykarbonylamino- C_1 - C_6 -alkylem, a amino- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde amino- C_1 - C_6 -alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo

(ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, cykloalkylem a C₁-C₆-alkonylem,

R¹³ je vybraný ze skupiny tvořené hydrido, benzylem, fenylem, C₁-C₆-alkylem, C₂-C₆-alkynylem, C₂-C₆-alkenylem a C₁-C₆-hydroxyalkylovou skupinou, a

G-A-R-E-Y je substituent, který má výhodně délku větší než pentylová skupina a výhodněji délku větší než hexylová skupina. Substituent G-A-R-E-Y má výhodně délku menší než icosylová skupina a výhodněji délku menší než stearylová skupina.

V tomto substituentu:

G je arylová nebo heteroarylová skupina,

A je vybrané ze skupiny tvořené

(1) -O-,

(2) -S-,

(3) -NR¹⁷-,

(4) -CO-N(R¹⁷) nebo -N(R¹⁷)-CO-, kde R¹⁷ je vodík, C₁-C₆-alkyl nebo fenyl,

(5) -CO-O- nebo -O-CO-,

(6) -O-CO-O-,

(7) -HN=NH-,

(8) -NH-CO-NH-,

(9) -C:C-,

(10) -NH-CO-O- nebo O-CO-NH-,

(11) -N=N-,

(12) -NH-CO-NH- a

(13) -CS-N(R¹⁸)- nebo -N(R¹⁸)-CO-, kde R¹⁸ je vodík, C₁-C₆-alkyl nebo fenyl, nebo

(A) chybí a G je vázán přímo na R,

R je skupina vybraná ze skupiny tvořené alkylem, alkoxyalkylem, arylem, heteroarylem, cykloalkylem, heterocykloalkylem, aralkylem, heteroaralkylem, heterocykloalkylalkylem, cykloalkylalkylem, cykloalkoxyalkylem, heterocykloalkoxyalkylem, aryloxyalkylem,

heteroaryloxyalkylem, arylthioalkylem, heteroarylthioalkylem, cykloalkylthioalkylem, a heterocykloalkylthioalkylovou skupinou, kde arylový, heteroarylový, cykloalkylový, heterocykloalkylový substituent je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou vybrané ze skupiny tvořené halo, alkylem, perfluoralkylem, perfluoralkoxy, perfluoralkylthio, trifluormethylalkylem, amino, alkoxykarbonylalkylem, alkoxy, C₁-C₂-alkylen-dioxy, hydroxykarbonylalkylem, hydroxykarbonylalkylamino, nitro, hydroxy, hydroxyalkylem, alkanoylamino a alkoxykarbonylovou skupinou a R je jiný než alkyl nebo alkoxyalkyl, když A je -O- nebo -S-,

E je vybrané ze skupiny tvořené (1) -CO-N(R¹⁹) nebo -N(R¹⁹)-CO-, kde R¹⁹ je heterocykloalkylová nebo cykloalkylová skupina,

(2) -CONH- nebo -NHCO-, a

(3) -CO-,

(4) -SO₂-NR¹⁹ nebo -R¹⁹-SO₂-,

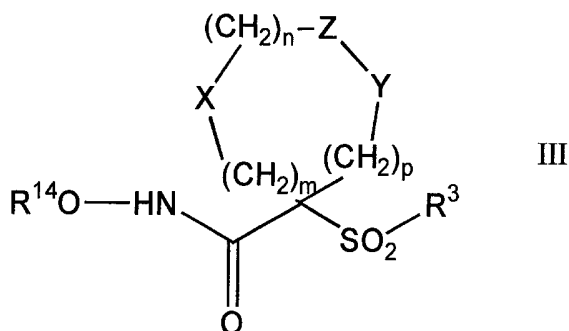
(5) -SO₂-,

(6) -NH-SO₂- nebo -SO₂-NH-, nebo

(7) E chybí a R je vázán přímo na Y, a

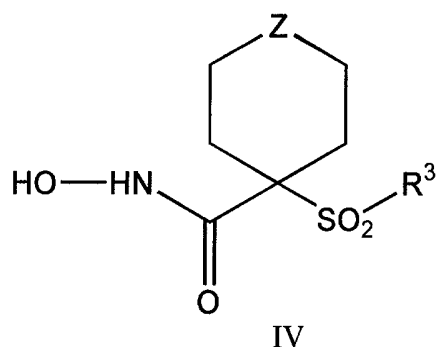
Y chybí nebo je vybrané ze skupiny tvořené hydrido, alkylem, alkoxy, haloalkylem, arylem, aralkylem, cykloalkylem, heteroarylem, hydroxy, arylkoxy, aralkoxy, heteroarylkoxy, heteroaralkylem, perfluoralkoxy, perfluoralkylthio, trifluormethylalkylem, alkenylem, heterocykloalkylem, cykloalkylem, trifluormethylem, alkoxykarbonylem a aminoalkylovou skupinou, kde arylový, heteroarylový, cykloalkylový, heterocykloalkylový substituent je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou vybrané ze skupiny tvořené alkanoylem, halo, nitro, aralkylem, arylem, alkoxy a aminovou skupinou, kde aminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané z hydrido, alkylové a aralkylové skupiny.

Zvláště preferovaná sloučenina pro použití ve způsobu podle vynálezu odpovídá struktuře vzorce (III) níže, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli:



kde R^3 je arylová nebo heteroarylová skupina s jediným kruhem, který je 5- nebo 6-členný, a je sám substituovaný ve své vlastní 4-poloze, když je to 6-členný kruh, a ve své 3- nebo 4- poloze, když je to 5-členný kruh, substituentem vybraným ze skupiny tvořené thiofenoxi, 4-chlorfenoxi, 3-chlorfenoxi, 4-methoxyfenoxi, 3-benzodioxol-5-yloxy, 3,4-dimethylfenoxi, 4-fluorfenoxi, 4-fluorthiofenoxi, fenoxi, 4-trifluormethoxyfenoxi, 4-trifluormethylfenoxi, 4-(trifluormethylthio)-fenoxi, 4-(trifluormethylthio)-thiofenoxi, 4-fluor-3-chlorfenoxi, 4-isopropoxyfenoxi, 4-isopropylfenoxi, (2-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)oxy, 4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxi, 4-chlor-3-methylfenoxi, 3-methylfenoxi, 4-ethoxyfenoxi, 3,4-difluorfenoxi, 4-fluor-3-chlorfenoxi, 4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)fenoxi, 3,5-difluorfenoxi, 3,4-dichlorfenoxi, 4-cyklopentylfenoxi, 4-brom-3-methylfenoxi, 4-bromfenoxi, 4-methylthiofenoxi, 4-fenylfenoxi, 4-benzylfenoxi, 6-chinolinylxy, 4-amino-3-methylfenoxi, 3-methoxyfenoxi, 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenylxy, 3-hydroxymethylfenoxi, N-piperidyl, N-piperaziny a 4-benzyloxyfenoxi skupina.

Zvláště výhodná sloučenina pro použití ve způsobu podle vynálezu odpovídá struktuře vzorce (IV) níže, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli:



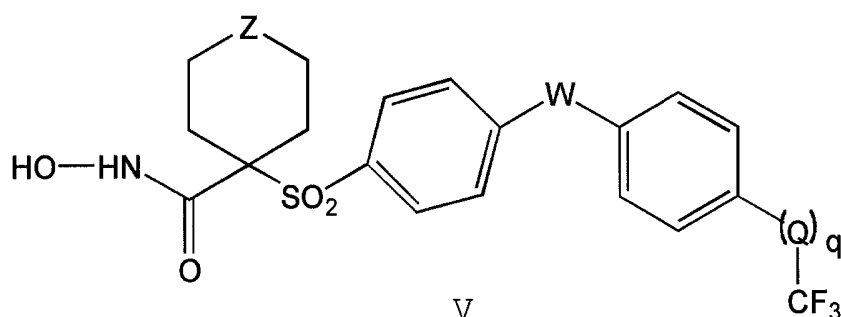
kde R^3 je, jak bylo definováno shora pro vzorec I a výhodněji, jak bylo definováno pro vzorec II (kde tato skupina R^3 je G-A-R-E-Y substituent), a ještě výhodněji, jak bylo definováno pro vzorec III a

Z je vybrané ze skupiny tvořené $C(O)$, NR^6 , O , S , $S(O)$, $S(O)_2$ a $NS(O)_2R^7$,

kde R^6 je vybrané ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_5 -alkylem, C_1 - C_5 -alkonoylem, benzylem, benzoylem, C_3 - C_5 -alkinylem, C_3 - C_5 -alkenylem, C_1 - C_3 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem, heteroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_5 -hydroxyalkylem, C_1 - C_5 -karboxyalkylem, C_1 - C_5 -alkoxy C_1 - C_5 -alkylkarbonylem, CR^8R^9 - C_1 - C_5 -alkylkarbonylem nebo CR^8R^9 - C_1 - C_5 -alkylem, kde R^8 a R^9 jsou nezávisle hydrido, C_1 - C_5 -alkyl, C_1 - C_5 -alkoxykarbonyl nebo aryl- C_1 - C_5 -alkoxykarbonyl, nebo CR^8R^9 spolu tvoří heterocyklický kruh obsahující 5- až 8-atomů v kruhu, a

R^7 je vybraný ze skupiny tvořené arylalkylem, arylem, heteroarylem, heterocyklo, C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -alkinylem, C_3 - C_6 -alkenylem, C_1 - C_6 -karboxyalkylem a C_1 - C_6 -hydroxyalkylovou skupinou.

Ještě výhodnější skupina sloučenin pro použití ve způsobu podle vynálezu odpovídá struktuře vzorce (V) níže, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli:



kde

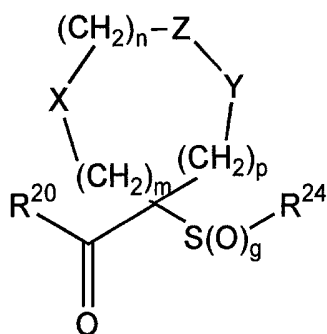
Z je, jak bylo definováno shora pro vzorec (IV),

W a Q jsou nezávisle kyslík (O), NR^6 nebo síra (S), a R^6 je, jak bylo definováno ve vzorci IV a

q je nula nebo jedna, takže když q je nula, trifluoralkylová skupina je vázaná přímo na zobrazený fenylový kruh.

Použití sloučeniny vzorců I-V nebo farmaceuticky přijatelné soli jedné z těchto sloučenin se zamýšlí v dříve popsaném procesu. Mimoto sloučeniny vzorců II, III, IV a V a jejich farmaceuticky přijatelné soli jsou sloučeniny tohoto vynálezu.

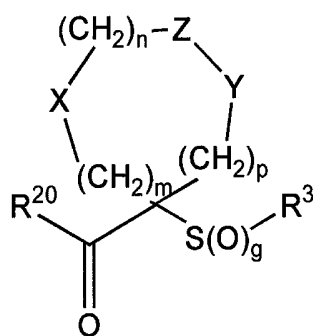
Tento vynález také zamýšlí prekurzor nebo meziprodukt sloučenin vzorců I-V. Takový meziprodukt odpovídá struktuře vzorce VI níže



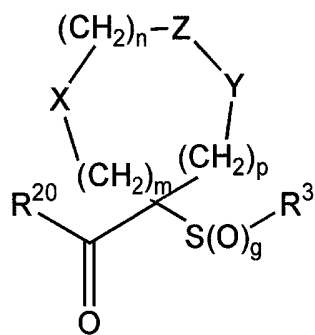
VI

kde

m , n , p , X , Z , Y a R^{14} jsou, jak byly definovány shora pro vzorec (II), g je nula, 1 nebo 2, a R^{24} je R^3 , jak byla definována ve vzorcích I, III nebo IV, je G-A-R-E-Y substituent vzorce II (vzorec VIA) nebo $R^{3'}$ je arylová nebo heteroarylová skupina, která je substituovaná spojovacím substituentem reaktivním pro spojení s jinou skupinou (vzorec VIB), jako je nukleofilně vytěsnitelná opouštějící skupina D.



VIA



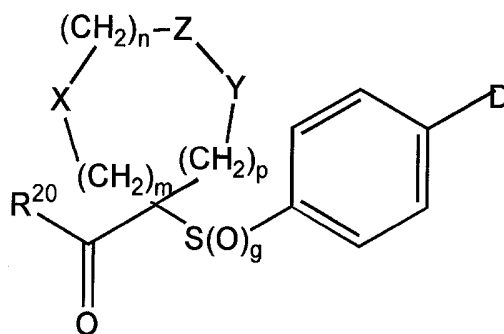
VIB

Příkladné nukleofilně vytěsnitelných opouštějících skupin D zahrnují halo (fluor, chlor, brom či jod), nitro, azido, fenylsulfoxido, aryloxy, C_1 - C_6 -alkoxy, C_1 - C_6 -alkylsulfonovou nebo arylsulfonovou skupinu a trisubstituovanou aminovou skupinu, veškeré tři substituenty jsou nezávisle aryl, ar- C_1 - C_6 -alkyl nebo C_1 - C_6 -alkyl.

R^{20} je -O- R^{21} , kde R^{21} je vybraný ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_6 -alkylem, arylem, ar- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, a farmaceuticky přijatelným kationem nebo (b) -NH-O- R^{22} , kde R^{22} je selektivně odstranitelná chránící skupina, jako je 2-tetrahydropyranyl, C_1 - C_6 -acyl, aroyl, benzyl, benzyl, p-methoxybenzyloxykarbonyl (MOZ), benzyloxykarbonyl, C_1 - C_6 -alkoxykarbonyl, C_1 - C_6 -alkoxy- CH_2 -, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkoxy- CH_2 -, trisubstituovaná silylová skupina nebo nitrofenylová skupina, pryskyřice pro syntézu peptidů a podobně.

Trisubstituovaná silylová skupina je substituovaná C_1 - C_6 -alkylem, arylem nebo ar- C_1 - C_6 -alkylem.

Zvláště výhodným prekurzorním meziproduktem k meziprojektu vzorce VI je meziprojekt vzorce VII



VII

kde m , n , p , g , X , Z , Y , D a R^{20} jsou, jak byly definovány shora pro vzorec VI.

Mezi mnoho výhodami a prospěchy tohoto vynálezu je zajištění sloučenin a komposic účinných jako inhibitory aktivity metaloproteinázy matrixu, zajištění takových sloučenin a komposic, které jsou účinné při inhibici metaloproteináz působících při nemocích a chorobách působících nekontrolovaný rozpad spojovací tkáně.

Podrobněji je prospěchem tohoto vynálezu zajištění sloučeniny a komposice účinné pro selektivní inhibici jistých metaloproteináz, jako jsou jedna nebo více z MMP-2, MMP-9 a MMP-13, spojených s patologickými stavy, jako jsou například revmatická artritida, osteoartritida, septická artritida, korneální, epidermální či žaludeční vředovitost, metastázy tumorů, invaze nebo angiogenese, nemoc okostice, proteinurie, Alzheimerova nemoc, koronární trombóza a nemoc kostí.

Výhodou tohoto vynálezu je zajištění sloučenin, komposic a způsobů účinných pro léčení takových patologických stavů selektivní inhibicí metaloproteináz, jako jsou MMP-2, MMP-9 a MMP-13, spojených s takovými podmínkami, s minimálními postranními účinky vyvolanými inhibicí jiných metaloproteináz, jako je MMP-1, jejichž aktivita je nutná nebo žádoucí pro normální funkci těla. Ještě jinou výhodou vynálezu je zajištění způsobu pro přípravu takových sloučenin.

Jiným prospěchem vynálezu je způsob pro léčení patologického stavu spojeného s abnormální aktivitou metaloproteinázy matrixu.

Další výhodou vynálezu je zajištění procesu pro přípravu takových komposic.

Ještě další výhody a prospěchy tohoto vynálezu budou zřejmé zkušenému pracovníkovi z následujícího popisu.

V souladu s tímto vynálezem bylo objeveno, že jisté aromatické sulfonhydroxamové kyseliny (hydroxamáty) jsou účinné pro inhibici metaloproteináz matrixu ("MMP"), o kterých se věří, že jsou spojené s nekontrolovaným nebo jinak patologickým rozpadem spojovací tkáně. Zejména se zjistilo, že tyto jisté aromatické sulfonhydroxamáty jsou účinné pro inhibici jednoho nebo více enzymů, jako jsou MMP-2, MMP-9 a MMP-13, které mohou být zvláště destruktivní pro tkáně, pokud jsou přítomné nebo se vytváří v abnormálních množstvích či koncentracích, a tak vykazují patologickou aktivitu. Mezi tyto patologické aktivity je zahrnuje podpora tumorů a buněk tumorů při procesu průniku základní membránou a rozvoj nového nebo zlepšeného zásobování krví, například angiogeneze.

Mimoto se zjistilo, že tyto aromatické sulfonhydroxamáty jsou selektivní při inhibici jednoho nebo více z MMP-2, MMP-9 a MMP-13, bez nadbytečné inhibice jiných kolagenáz, které jsou potřebné pro normální funkci těla, jako je obměna a oprava tkání. Podrobněji se zjistilo, že když aromatický sulfonhydroxamát tohoto vynálezu nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl je zvláště aktivní při inhibici jednoho nebo více z MMP-2, MMP-9 a MMP-13 v in vitro testu, je to předpověď, že na jeden nebo více z MMP-2, MMP-9 a MMP-13 působí aromatický sulfonhydroxamát tohoto vynálezu nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, zatímco má omezený nebo minimální in vitro inhibiční účinek na MMP-1.

Existuje tedy podstatný rozdíl v aktivitě sloučeniny použité ve způsobu podle vynálezu proti jednomu nebo více z MMP-2, MMP-9 a MMP-13 a MMP-1. Tento podstatný rozdíl se testuje pomocí in vitro inhibičního testu diskutovanému v příkladech. Podstatný rozdíl v aktivitě odpovídá sloučenině vykazující IC_{50} hodnotu proti jednomu nebo více z MMP-2, MMP-9 a MMP-13, která je asi 0,1 hodnoty proti MMP-1, výhodněji 0,01 hodnoty proti MMP-1 a nejlépe 0,001 hodnoty proti MMP-1 nebo více. Některé sloučeniny vskutku vykazují rozdíl selektivity měřený IC_{50} hodnotami, které překračují hranice testu 100000 krát. Tyto selektivity jsou osvětleny níže v inhibičních tabulkách.

Uvedeno jinak, sloučenina může inhibovat aktivitu MMP-2 ve srovnání s MMP-9 nebo MMP-13 a MMP-1. Podobně sloučenina může inhibovat aktivitu MMP-13 a MMP-2, zatímco vykazuje menší inhibici proti MMP-1 a MMP-9. Mimoto sloučenina může inhibovat aktivitu MMP enzymu, zatímco má menší účinek na uvolňování faktoru nekrózy tumoru.

Výhody selektivity sloučeniny se mohou ohodnotit, aniž bychom se chtěli vázat teorií, úvahou o terapeutickém použití sloučenin. Například inhibice MMP-1 se považuje za nežádoucí

vzhledem k její úloze při udržování enzymu, což pomáhá udržovat normální obrat spojovací tkáně a jeho opravu. Inhibice MMP-1 může vést k toxicitám a k vedlejším účinkům, jako je rozpad spojovací tkáně a bolest. Na druhé straně se naznačovalo, že MMP-13 je bezprostředně zapojen do destrukce složek kloubů v nemocích, jako je osteoartritida. Tedy silná a selektivní inhibice MMP-13 ve srovnání s inhibicí MMP-1 je velmi žádoucí, protože inhibitor MMP-13 může mít pozitivní účinek na postup nemoci u pacienta vedle toho, že má protizánětlivý účinek.

Inhibice MMP-2 a MMP-9 může být žádoucí pro inhibici růstu tumoru, metastázy, invaze nebo angiogeneze. Profil selektivní inhibice MMP-2 a MMP-9 ve srovnání s MMP-1 může poskytnout terapeutickou výhodu.

Ještě jinou výhodou sloučeniny podle vynálezu je selektivita s ohledem na uvolňování faktoru nekrózy tumoru a nebo receptoru faktoru nekrózy tumoru, která poskytuje lékaři ještě další faktor na pomoc při výběru nejlepšího léku pro daného pacienta. Aniž bychom se chtěli vázat teorií, věříme, že existuje více faktorů tohoto typu selektivity, se kterými se musí počítat.

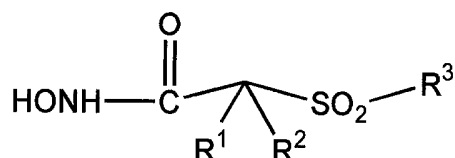
Prvým je, že přítomnost faktoru nekrózy tumoru může být žádoucí pro kontrolu rakoviny v organismu, pokud TNF není přítomný v toxickém přebytku. Tedy nekontrolovaná inhibice uvolňování TNF může být kontraproduktivní a ve skutečnosti se může považovat za nepříznivý vedlejší účinek i u pacientů s rakovinou. Mimoto selektivita s ohledem na uvolňování receptoru faktoru nekrózy tumoru může být také žádoucí. Přítomnost tohoto receptoru může být žádoucí pro udržování kontrolované úrovně nekrózy tumoru u savce vázáním přebytku TNF.

Sloučenina pro selektivní inhibici MMP užitečná ve způsobu podle vynálezu se může podávat různými cestami a zajistit adekvátní terapeutické úrovně v krvi enzymaticky aktivního inhibitoru. Sloučenina se může podávat například orálně (IG, PO) nebo intravenózně (IV). Orální podávání je výhodné, pokud pacient je ambulatorní, není hospitalizovaný, fyzicky schopný odpovědně přijímat lék v požadovaných intervalech. To platí, i když je osoba léčena více než jedním lékem pro jednu či více nemocí, na druhé straně intravenózní podávání je výhodné v nemocničním prostředí, kde se může dobře kontrolovat dávka a tedy hladiny v krvi. Zamýšlený inhibitor se také může formulovat pro IM podávání, pokud je to žádoucí. Tato cesta podávání může být žádoucí pro podávání léčiv nebo regulární dodávání léku pacientům, kteří jsou buď fyzicky slabí nebo mají špatné záznamy o disciplíně nebo vyžadují stálé hladiny léku v krvi.

tedy jedno provedení vynálezu je zaměřeno na způsob léčby, který zahrnuje podávání inhibitoru metaloproteázy aromatické sulfonhydroxamové kyseliny nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli v účinném množství hostitelskému savci majícímu stav spojený s patologickou aktivitou metaloproteázy matrixu. Zamýšlená inhibiční sloučenina aromatické

sulfonhydroxamové kyseliny užitečná v tomto procesu inhibuje aktivitu jednoho nebo více z MMP-2, MMP-9 a MMP-13 a vykazuje podstatně menší inhibiční aktivitu alespoň MMP-1 v in vitro inhibičním testu uvedeném shora a podrobně diskutovaném níže.

Inhibiční sloučenina aromatické sulfonhydroxamové kyseliny pro použití ve způsobu podle vynálezu odpovídá struktuře vzorce (I) níže:



kde:

I

V jednom provedení R^1 a R^2 jsou oba hydrido. V jiném provedení R^1 a R^2 spolu s atomy, ke kterým jsou připojené tvoří 5- až 8-členný kruh obsahující jeden, dva nebo tři heteroatomy v kruhu, kterými jsou kyslík, síra nebo dusík.

Dává se přednost, aby R^1 a R^2 spolu s atomy, ke kterým jsou připojené tvořily pěti- až osmi-členný kruh, který obsahuje jeden nebo dva heteroatomy v kruhu, ačkoliv R^1 a R^2 spolu s atomy, ke kterým jsou připojené tvoří 5- až 8-členný kruh obsahující jeden, dva nebo tři heteroatomy v kruhu. Heterocyklický kruh může sám být substituovaný až šesti C_1 - C_6 -alkylovými skupinami, které obsahují jiný 5- až 8-členný karbocyklický kruh heterocyklický kruh, aminovou skupinu nebo obsahovat jednu nebo dvě oxo (karbonyl) skupiny.

R^3 ve vzorci I je případně substituovaný aryl nebo případně substituovaný heteroarylový radikál. Tento R^3 radikál je vybrán ze skupiny tvořené arylem, heteroarylem, aralkylem, heteroaralkylem, araloxym, heteroaralkoxym, aralkoxyalkylem, aryloxyalkylem, aralkanoylalkylem, arylkarbonylalkylem, aralkylarylem, aryloxyalkylarylem, aralkoxyarylem, arylazoarylem, arylhydrazinoarylem, alkylthioarylem, arylthioalkylem, alkylthioalkylem, aralkylthioalkylem, aralkylthioarylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z thio substituentů a strukturou spojeného kruhu obsahující dva nebo více 5- nebo 6-členných kruhů vybraných ze skupiny tvořené arylem, heteroarylem, karbocyklem nebo heterocyklem.

Substituent, v kterém R^3 je obsažen, je sám substituovaný jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené kyano, perfluoralkylem, trifluormethylalkylem, hydroxy, halo, alkylem, alkoxyem, nitro, thiolem, hydroxykarbonylem, aryloxy, arylthio,

aralkylem, arylem, heteroaryloxy, heteroarylthio, heteroaralkylem, cykloalkylem, heterocyklooxy, cykloalkylthio, heteroarylamino, cykloalkoxy, cykloalkylthio, heteroaralkoxy, heteroaralkylthio, aralkoxy, aralkylthio, aralkylamino, heterocyklo, heteroaryl, arylazo, hydrokarbonylalkoxy, alkoxykarbonylalkoxy, alkonoylem, arylkarbonylem, aralkonoylem, alkanoyloxy, aralkonoyloxy, hydroxyalkylem, hydroxyalkoxy, alkylthio, alkoxyalkylthio, alkoxykarbonylem, aryloxyalkoxyarylem, arylthioalkylthioarylem, aryloxyalkylthioarylem, arylthioalkoxyarylem, hydroxykarbonylalkoxy, hydroxykarbonylalkylthio, alkoxykarbonylalkylem, alkoxykarbonylalkylthio, amino,

kde aminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty k němu připojenými, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené alkylem, arylem, heteroarylem, aralkylem, cykloalkylem, aralkoxykarbonylem, alkoxykarbonylem, arylkarbonylem, aralkonoylem, heteroarylkarbonylem a alkonoylovou skupinou, nebo (iii) kde aminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh obsahující žádný až dva heteroatomy, kterými jsou dusík, kyslík nebo síra a kde samotný kruh je (a) nesubstituovaný nebo (b) substituovaný jednou nebo dvěma skupinami nezávisle vybranými ze skupiny tvořené arylem, alkylem, heteroarylem, aralkylem, heteroaralkylem, hydroxy, alkoxy, alkonoylem, cykloalkylem, heterocykloalkylem, alkoxykarbonylem, hydroxyalkylem, trifluormethylem, benzo spojeným heterocykloalkylem, hydroxyalkoxyalkylem, aralkoxykarbonylem, hydroxykarbonylem, aryloxykarbonylem, benzo spojeným heterocykloalkoxy, benzo spojeným heterocykloalkylkarbonylem, heterocykloalkylkarbonylem, a cykloalkylkarbonylem, karbonylamino, kde karbonylaminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) je zreagovaný amin amino kyseliny nebo (iii) je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny tvořené alkylem, hydroxyalkylem, hydroxyheteroaralkylem, cykloalkylem, aralkylem, trifluormethylalkylem, heterocykloalkylem, benzo spojeným heterocykloalkylem, benzo spojeným cykloalkylem a N,N-disubstituovanou aminoalkylovou skupinou, nebo (iv) karboxaminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický, heteroarylový nebo benzo spojený heterocykloalkylový kruh, který je samotný nesubstituovaný nebo substituovaný jednou nebo dvěma skupinami nezávisle vybranými ze skupiny tvořené alkylem, alkoxykarbonylem, nitro, heterocykloalkylem, hydroxy, hydroxykarbonylem, arylem, aralkylem, heteroaralkylem, a aminovou skupinou,

kde aminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené alkylem, arylem a heteroarylem nebo (iii) kde aminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh, a aminoalkylová skupina

kde aminoalkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené alkylem, arylem, aralkylem, cykloalkylem, aralkoxykarbonylem, alkoxykarbonylem, a alkonoylovou skupinou, nebo (iii) kde aminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh. Sloučenina vzorce I se také může použít ve formě farmaceuticky přijatelné soli.

Skupina R^3 má délku větší než pentylová skupina (řetězec $-(CH_2)_4CH_3$) a je výhodněji větší než délka hexylové skupiny (řetězec $-(CH_2)_5CH_3$). Skupina R^3 má délku menší než icosylová skupina (eicosyl, řetězec $-(CH_2)_{19}CH_3$) a výhodněji délku menší než stearylová skupina (řetězec $-(CH_2)_{17}CH_3$). Když se otáčí okolo osy nakreslené polohou 1 spojenou s SO_2 a substituentem vázaným k poloze 4 6-členného kruhu nebo polohou 1 spojenou s SO_2 a polohou 3 nebo 4 5-členného kruhu, skupina R^3 definuje tří-rozměrný objem, jehož nejširší rozměr má šířku v příčném směru k ose rotace asi jednoho furanylového kruhu až asi šířku dvou fenylových kruhů.

Když je skupinou R^3 spojenou s SO_2 4-fenoxyfenyl, pro účel ilustrace, sloučeninu si lze představit jako derivát fenoxyfenylsulfonu 5- až 8-členného kruhu N-hydroxykarboxamidu. Lze tedy jmenovat příkladné sloučeniny:

- N-hydroxy-1-methyl-(4-(fenoxyfenylsulfonyl))-4- piperidinkarboxamid,
- N-hydroxy-(4-(fenoxyfenylsulfonyl))-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid,
- N-hydroxy-1-methyl-(2,6-dioxo-4-(fenoxyfenylsulfonyl))-4- piperidinkarboxamid,
- N-hydroxy-2,2-dimethyl-(5-(fenoxyfenylsulfonyl))-1,6-dioxan-5-karboxamid,
- N-hydroxy-1,2-dimethyl-6-oxo-(4-(fenoxyfenylsulfonyl))-4- piperidinkarboxamid,
- N-hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-(4-(fenoxyfenylsulfonyl))-4- piperidinkarboxamid,
- N-hydroxy-1-methyl-(4-fenoxyfenylsulfonyl))-4- piperidinkarboxamid,
- N-hydroxy-1,3-dimethyl-(5-(fenoxyfenylsulfonyl))-hexahydro-5-pyrimidinkarboxamid,
- 2-N-amino-hydroxy-(5-(fenoxyfenylsulfonyl))-1,4,5,6-tetrahydro-5-pyrimidinkarboxamid,
- N-hydroxy-1,1-dioxo-(4-(fenoxyfenylsulfonyl))-1(λ^6),2,6-thiadiazin-4-karboxamid,

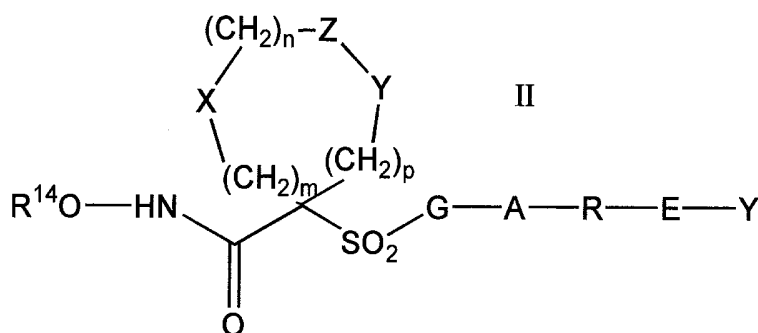
N-hydroxy-2-oxo-(5-(fenoxyfenylsulfonyl))-hexahydro-5-pyrimidinkarboxamid,
 N-hydroxy-(2-(fenoxyfenylsulfonyl))-4- piperidinkarboxamid
 N-hydroxy-1-methyl-(4-fenoxyfenylsulfonyl))-tetrahydro-2-furankarboxamid,
 N-hydroxy-1-methyl-(2-(fenoxyfenylsulfonyl))-2- pyrrolidinkarboxamid,
 N-hydroxy-2-methyl-(4-(fenoxyfenylsulfonyl))-8-azabicyklo(3,2,1)oktan-3-karboxamid,
 N-hydroxy-1,1-dioxo-(4-(fenoxyfenylsulfonyl))-hexahydro-1(λ^6)-thiopyrankarbo-
 xamid,
 N-hydroxy-(3-fenoxyfenylsulfonyl))-tetrahydro-3-furankarboxamid,
 N-hydroxy-(3-(fenoxyfenylsulfonyl))-3- pyrrolidinkarboxamid,
 monohydrochlorid N-hydroxy-4-(4-(fenylthio)fenyl)sulfonyl))-1-(2-propynyl)-4-pipe-
 ridinkarboxamidu,
 monomethansulfonát N-hydroxy-4-(4-(fenylthio)fenyl)sulfonyl))-1-(2-propynyl)-4-
 piperidinkarboxamidu,
 tetrahydro-N-hydroxy-4-(((4-(4-((trifluormethyl)-fenoxy)fenyl)sulfonyl)-2-pyran-4-
 karboxamid,
 N-hydroxy-1-methyl-(4-fenoxyfenylsulfonyl))-4- piperidinkarboxamid,
 hydrochlorid N-hydroxy-1-(4-pyridinylmethyl)-4-(((4-(4-(trifluormethyl)fenoxy)fenyl)-
 sulfonyl)-4- piperidinkarboxamidu,
 dihydrochlorid N-hydroxy-1-(3-pyridinylmethyl)-4-(((4-(4-(trifluormethyl)fenoxy)fenyl)-
 sulfonyl)-4- piperidinkarboxamidu,
 dihydrochlorid N-hydroxy-1-(2-pyridinylmethyl)-4-(((4-(4-(trifluormethyl)fenoxy)fenyl)-
 sulfonyl)-4-piperidinkarboxamidu ,
 dihydrochlorid hydroxy-1-(3-pyridinylmethyl)-4-(((4-(4-(trifluormethyl)fenoxy)fenyl)-
 sulfonyl)-4- piperidinkarboxamidu,
 monohydrochlorid N-hydroxy-1-(2-methoxyethyl)-4-(((4-(4-(trifluormethyl)fenoxy)-
 fenyl)sulfonyl)-4-piperidinkarboxamidu,
 monohydrochlorid N-hydroxy-1-(2-methoxyethyl)-4-(((4-(4-(trifluormethyl)thio)fenoxy)-
 fenyl)sulfonyl)-4-piperidinkarboxamidu,

monohydrochlorid 1-cyklopropyl-N-hydroxy-4-((4-(4-(trifluormethyl)fenoxy)fenyl)-sulfonyl)-4-piperidinkarboxamidu a podobně.

Řada příkladných R^1 a R^2 skupin, které dohromady tvoří heterocyklický kruh je ukázaná v tabulkách, které následují dále, a také v popisech 5- až 8-členných kruhů a specifických příkladů, jako jsou sloučeniny aromatické sulfonhydroxamové kyseliny podle vynálezu.

Ve zvláště preferované praxi R^1 a R^2 ve vzorci I spolu s atomy, ke kterým jsou připojené tvoří 5- až 8-členný kruh obsahující jeden, dva nebo tři heteroatomy. Nejvýhodnější je, aby kruh byl 6-členný kruh, který obsahuje jeden heteroatom umístěný v 4-poloze relativně k poloze, ve které je vázaná skupina SO_2 . Jiné výhodné sloučeniny pro použití ve způsobu podle vynálezu odpovídají struktuře jednoho nebo více ze vzorců II, III, IV nebo V, které se diskutují dále.

Jedno provedení výhodné sloučeniny použité ve způsobu podle vynálezu má strukturu, která odpovídá vzorci (II) níže:



kde

R^{14} je hydrido, farmaceuticky přijatelný kation nebo $C(W)R^{15}$, kde W je O nebo S a R^{15} je vybrán ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, arylem, C_1 - C_6 -alkoxy, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_8 -alkyl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxy, ar- C_1 - C_6 -alkoxy, heteroarylem a amino C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde aminoalkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, arylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkoxykarbonylem, C_1 - C_6 -alkoxykarbonylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou, nebo (iii) kde aminový C_1 - C_6 -alkylový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh,

m je nula, 1 nebo 2,

n je nula, 1 nebo 2,

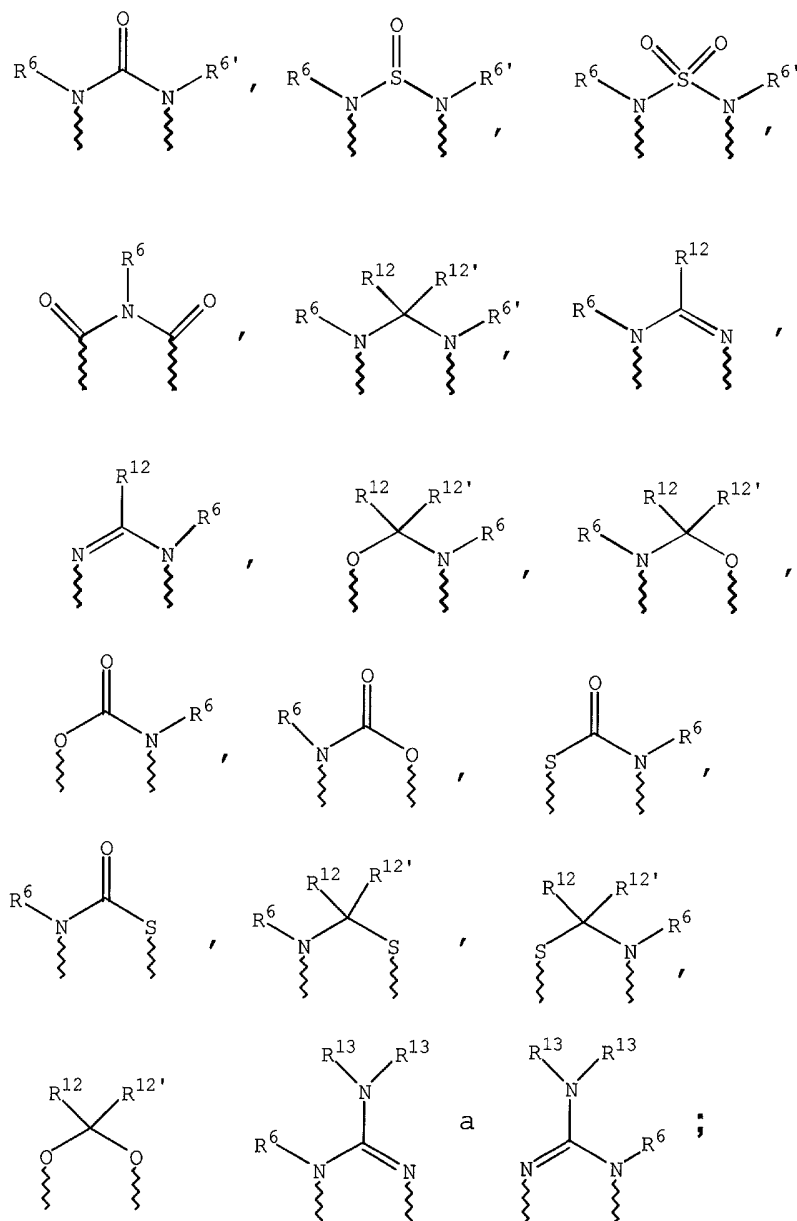
p je nula, 1 nebo 2,

součet $m + n + p = 1, 2, 3$ nebo 4,

(a) jedno z X , Y a Z je vybrané ze skupiny tvořené $C(O)$, NR^6 , O , S , $S(O)$, $S(O)_2$ a $NS(O)_2R^7$ a zbývající dvě X , Y a Z jsou CR^8R^9 a $CR^{10}R^{11}$, nebo

(b) X , Y a Z spolu tvoří skupinu, která je vybraná ze skupiny tvořené $NR^6C(O)$, $NR^6S(O)$, $NR^6S(O)_2$, NR^6S , NR^6O , $NRS^6(O)$, SS , NR^6NR^6 a $OC(O)$, jednu zbývající X , Y a Z tvoří CR^8R^9 , nebo

(c) n je nula a X , Y a Z spolu tvoří skupinu, která je vybraná ze skupiny tvořené



kde vlnovky jsou vazby k atomům naznačeného kruhu,

R^6 a R^6' jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_6 -alkonoylem, C_6 -aryl- C_1 - C_6 -alkylem, aroylem, bis(C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl)- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -haloalkylem, C_1 - C_6 -perfluoralkylem, C_1 - C_6 -trifluormethylalkylem, C_1 - C_6 -perfluoralkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem, C_3 - C_8 -heterocykloalkylem, C_3 - C_8 -heterocykloalkylkarbonylem, C_6 -arylem, C_5 - C_8 -heterocyklo, C_5 - C_8 -heteroarylem, C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -arylsulfonylem, C_1 - C_6 -alkylsulfonylem, C_1 - C_6 -heteroarylsulfonylem, karboxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_4 -alkoxykarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonylem, C_1 - C_6 -alkyliminokarbonylem, C_6 -aryliminokarbonylem, C_3 - C_6 -heterocykloiminokarbonylem, C_6 -arylthio- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylthio- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -arylthio- C_3 - C_6 -alkenylem, C_1 - C_4 -alkylthio- C_3 - C_6 -alkinylem, C_5 - C_6 -heteroaryl- C_1 - C_6 -alkylem, halo- C_1 - C_6 -alkonoylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou, thiol- C_1 - C_6 -alkonoylem, C_3 - C_6 -alkenylem, C_3 - C_6 -alkinylem, C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkylem, C_1 - C_5 -alkoxykarbonylem, aryloxykarbonylem, CR^8R^9 - C_1 - C_5 -alkylkarbonylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonylem, kde aminokarbonylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou, hydroxy-aminokarbonylem, aminosulfonovou skupinou, kde aminosulfonový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou, amino- C_1 - C_6 -alkylsulfonovou skupinou, kde amino- C_1 - C_6 -alkylsulfonový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou, a amino- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde amino- C_1 - C_6 -alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou,

R^7 je vybraný ze skupiny tvořené benzylem, fenylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -alkenylem, C_3 - C_6 -alkinylem a hydroxy- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou,

R^8 a R^9 a R^{10} a R^{11} jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, hydroxy, C_1 - C_6 -alkylem, arylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylem, hetero- C_1 - C_6 -alkylem, C_2 - C_6 -alkinylem, C_2 - C_6 -alkenylem, thiol- C_1 - C_6 -alkylem C_1 - C_6 -alkylthio- C_1 - C_6 -alkyl cykloalkylem, cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, heterocykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, aralkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxy-alkylkarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxykarbonylar- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, arylthio- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z thio substituentů, perfluor- C_1 - C_6 -alkylem, trifluormethyl- C_1 - C_6 -alkylem, halo- C_1 - C_6 -alkylem, alkoxykarbonyl-amino- C_1 - C_6 -alkylem a amino- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde amino- C_1 - C_6 -alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonylem, nebo kde R^8 a R^9 nebo R^{10} a R^{11} a uhlík, ke kterému jsou připojené tvoří karbonylovou skupinu, nebo kde R^8 a R^9 nebo R^{10} a R^{11} , nebo R^8 a R^{10} spolu s atomy, ke kterým jsou připojené tvoří 5- až 8-členný karbocyklický kruh nebo 5- až 8-členný heterocyklický kruh obsahující jeden nebo dva heteroatomy, kterými jsou dusík, kyslík nebo síra, s výhradou, že pouze jeden z R^8 a R^9 nebo R^{10} a R^{11} je hydroxy,

R^{12} a $R^{12'}$ jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_6 -alkylem, arylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylem, heteroaralkylem, C_2 - C_6 -alkinylem, C_2 - C_6 -alkenylem, thiol- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem, cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, heterocykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, aralkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, amino- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxyalkylkarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxykarbonylar- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylthio- C_1 - C_6 -alkylem, arylthio- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z těchto thio substituentů, perfluor- C_1 - C_6 -alkylem, trifluormethyl- C_1 - C_6 -alkylem, halo- C_1 - C_6 -alkylem, alkoxykarbonylamino- C_1 - C_6 -alkylem a amino- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde amino- C_1 - C_6 -alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonylem,

R^{13} je vybráný ze skupiny tvořené hydrido, benzylem, fenylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_2 - C_6 -alkynylem, C_2 - C_6 -alkenylem a C_1 - C_6 -hydroxyalkylovou skupinou, a

G-A-R-E-Y je substituent, který má výhodně délku větší než pentylová skupina a výhodněji délku větší než hexylová skupina. Substituent G-A-R-E-Y má výhodně délku menší než icosylová skupina a výhodněji délku menší než stearylová skupina.

V tomto substituentu:

G je arylová nebo heteroarylová skupina,

A je vybráný ze skupiny tvořené

(1) -O-,

(2) -S-,

(3) - NR^{17} -,

(4) -CO-N(R^{17}) nebo -N(R^{17})-CO-, kde R^{17} je vodík, C_1 - C_6 -alkyl nebo fenyl,

(5) -CO-O- nebo -O-CO-,

(6) -O-CO-O-,

(7) -HN=NH-,

(8) -NH-CO-NH-,

(9) -C:C-,

(10) -NH-CO-O- nebo O-CO-NH-,

(11) -N=N-,

(12) -NH-CO-NH- a

(13) -CS-N(R^{18})- nebo -N(R^{18})-CO-, kde R^{18} je vodík, C_1 - C_6 -alkyl nebo fenyl, nebo

(A) chybí a G je vázán přímo na R,

R je skupina vybraná ze skupiny tvořené alkylem, alkoxyalkylem, arylem, heteroarylem, cykloalkylem, heterocykloalkylem, aralkylem, heteroaralkylem, heterocykloalkylalkylem, cykloalkylalkylem, cykloalkoxyalkylem, heterocykloalkoxyalkylem, aryloxyalkylem, heteroaryloxyalkylem, arylthioalkylem, heteroarylthioalkylem, cykloalkylthioalkylem a heterocykloalkylthioalkylovou skupinou, kde arylový, heteroarylový nebo cykloalkylový nebo heterocykloalkylový substituent je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo

dvěma substituenty, které jsou vybrané ze skupiny tvořené halo, alkylem, perfluoralkylem, perfluoralkoxy, perfluoralkylthio, trifluormethylalkylem, amino, alkoxykarbonylalkylem, alkoxy, C₁-C₂-alkylen-dioxy, hydroxykarbonylalkylem, hydroxykarbonylalkylamino, nitro, hydroxy, hydroxyalkylem, alkanoylamino a alkoxykarbonylovou skupinou a R je jiný než alkyl nebo alkoxyalkyl, když A je -O- nebo -S-,

E je vybrané ze skupiny tvořené (1) -CO-N(R¹⁹) nebo -N(R¹⁹)-CO-, kde R¹⁹ je heterocykloalkylová nebo cykloalkylová skupina,

(2) -CONH- nebo -NHCO-, a

(3) -CO-,

(4) -SO₂-NR¹⁹ nebo -R¹⁹-SO₂-,

(5) -SO₂-,

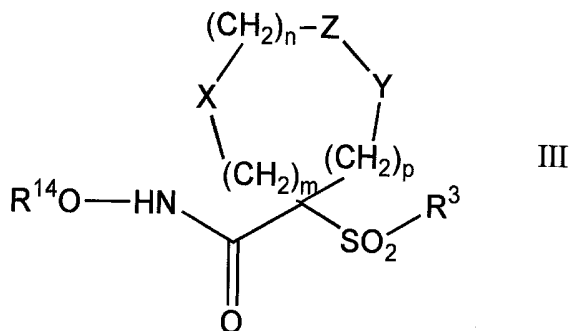
(6) -NH-SO₂- nebo -SO₂-NH- nebo

(7) E chybí a R je vázán přímo na Y a

Y chybí nebo vybrané ze skupiny tvořené hydrido, alkylem, alkoxy, haloalkylem, arylem, aralkylem, cykloalkylem, heteroarylem, hydroxy, arylkoxy, aralkoxy, heteroarylkoxy, heteroaralkylem, perfluoralkoxy, perfluoralkylthio, trifluormethylalkylem, alkenylem, heterocykloalkylem, cykloalkylem, trifluormethylem, alkoxykarbonylem a aminoalkylovou skupinou, kde arylový nebo heteroarylový nebo cykloalkylový nebo, heterocykloalkylový substituent je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené alkanoylem, halo, nitro, aralkylem, arylem, alkoxy a aminovou skupinou, kde aminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané z hydrido, alkylové a aralkylové skupiny.

G-A-R-E-Y substituent výhodně obsahuje dva až čtyři karbocyklické nebo heterocyklické kruhy, včetně arylové a heteroarylové skupiny G. Výhodněji je každý z těchto kruhů 6-členný. Další oddělené preference pro sloučeninu vzorce II zahrnují: (a) že A je -O- nebo -S-, (b) R je arylová, heteroarylová, cykloalkylová nebo heterocykloalkylová skupina, (c) E chybí a (d) Y je vybrané ze skupiny tvořené hydrido, alkylem, alkoxy, perfluoralkoxy a perfluoralkylthio skupinou.

Výhodnější sloučenina pro použití ve způsobu podle vynálezu odpovídá struktuře vzorce (III) níže:



kde R^3 je skupina, která se skládá z arylové nebo heteroarylové skupiny s jediným kruhem, který je 5- nebo 6-členný, a je sám substituovaný ve své vlastní 4-poloze, když je to 6-členný kruh, a ve své 3- nebo 4- poloze, když je to 5-členný kruh, substituentem vybraným ze skupiny tvořené thiofenoxi, 4-chlorfenoxi, 3-chlorfenoxi, 4-methoxyfenoxi, 3-benzodioxol-5-yloxy, 3,4-dimethylfenoxi, 4-fluorfenoxi, 4-fluorthiofenoxi, fenoxi, 4-trifluormethoxyfenoxi, 4-trifluormethylfenoxi, 4-(trifluormethylthio)fenoxi, 4-(trifluormethylthio)thiofenoxi, 4-chlor-3-fluorfenoxi, 4-isopropoxyfenoxi, 4-isopropylfenoxi, (2-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)oxy, 4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxi, 4-chlor-3-methylfenoxi, 3-methylfenoxi, 4-ethoxyfenoxi, 3,4-difluorfenoxi, 4-fluor-3-chlorfenoxi, 4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)fenoxi, 3,5-difluorfenoxi, 3,4-dichlorfenoxi, 4-cyklopentylfenoxi, 4-brom-3-methylfenoxi, 4-bromfenoxi, 4-methylthiofenoxi, 4-fenylfenoxi, 4-benzylfenoxi, 6-chinolinylxy, 4-amino-3-methylfenoxi, 3-methoxyfenoxi, 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenylxy, 3-hydroxymethylfenoxi a 4-benzyloxyfenoxi skupina.

R^{14} je hydrido, farmaceuticky přijatelný kation nebo $C(W)R^{15}$, kde W je O nebo S a R^{15} je vybrán ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, arylem, C_1 - C_6 -alkoxy, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxy, ar- C_1 - C_6 -alkoxy, heteroarylem a amino C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde aminoalkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, arylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkoxykarbonylem, C_1 - C_6 -alkoxykarbonylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou, nebo (iii) kde C_1 - C_6 -alkyl aminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh,

m je nula, 1 nebo 2,

n je nula, 1 nebo 2,

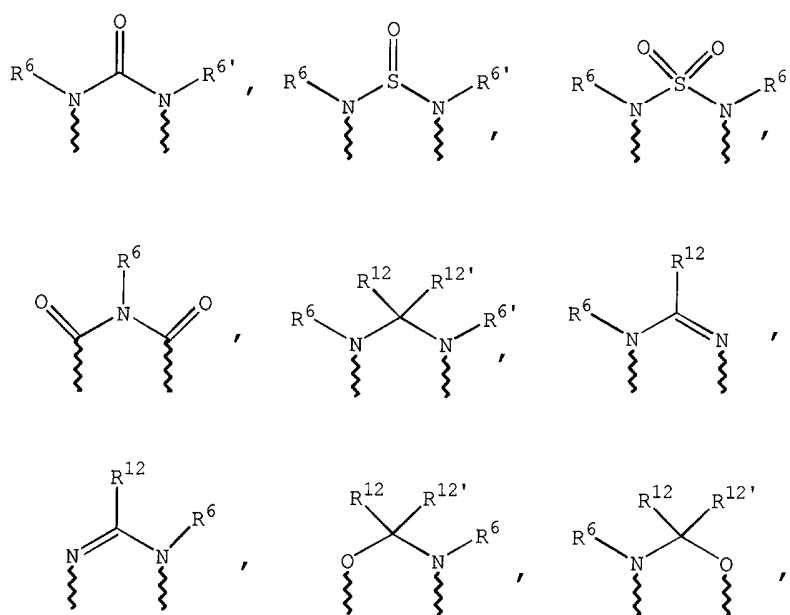
p je nula, 1 nebo 2,

součet $m + n + p = 1, 2, 3$ nebo 4 ,

(a) jedno z X, Y a Z je vybrané ze skupiny tvořené $C(O), NR^6, O, S, S(O), S(O)_2$ a $NS(O)_2R^7$ a zbývající dvě X, Y a Z jsou CR^8R^9 a $CR^{10}R^{11}$, nebo

(b) X, Y a Z spolu tvoří skupinu, která je vybraná ze skupiny tvořené $NR^6C(O), NR^6S(O), NR^6S(O)_2, NR^6S, NR^6O, NRS^6(O), SS, NR^6NR^6$ a $OC(O)$, jednu zbývající X, Y a Z tvoří CR^8R^9 , nebo

(c) n je nula a X, Y a Z spolu tvoří skupinu, která je vybraná ze skupiny tvořené



kde vlnovky jsou vazby k atomům naznačeného kruhu,

R^6 a $R^{6'}$ jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_6 -alkonylem, C_6 -aryl- C_1 - C_6 -alkylem, aroylem, bis(C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl)- C_1 - C_6 -alkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -haloalkylem, C_1 - C_6 -perfluoralkylem, C_1 - C_6 -trifluormethylalkylem, C_1 - C_6 -perfluoralkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem, C_3 - C_8 -heterocykloalkylem, C_3 - C_8 -heterocykloalkylkarbonylem, C_6 -arylem, C_5 - C_8 -heterocyklo, C_5 - C_8 -heteroarylem,

C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -arylsulfonylem, C_1 - C_6 -alkylsulfonylem, C_1 - C_6 -heteroarylsulfonylem, karboxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_4 -alkoxykarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonylem, C_1 - C_6 -alkyliminokarbonylem, C_6 -

-aryliminokarbonylem, C₃-C₆-heterocykloiminokarbonylem, C₆-arylthio-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkylthio-C₁-C₆-alkylem, C₆-arylthio-C₃-C₆-alkenylem, C₁-C₄-alkylthio-C₃-C₆-alkenylem, C₅-C₆-heteroaryl-C₁-C₆-alkylem, halo-C₁-C₆-alkonoylem, hydroxy-C₁-C₆-alkonoylem, thiol-C₁-C₆-alkonoylem, C₃-C₆-alkenylem, C₃-C₆-alkinylem, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkylem, C₁-C₅-alkoxykarbonylem, aryloxykarbonylem, CR⁸R⁹-C₁-C₅-alkylkarbonylem, hydroxy-C₁-C₆-alkylem, aminokarbonylem, kde aminokarbonylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₆-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou, hydroxyaminokarbonylem, aminosulfonovou skupinou, kde aminosulfonový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₆-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou, amino-C₁-C₆-alkylsulfonovou skupinou, kde amino-C₁-C₆-alkylsulfonový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₆-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou, a amino-C₁-C₆-alkylovou skupinou, kde aminoalkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₆-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou,

R⁷ je vybrán ze skupiny tvořené arylalkylem, arylem, heteroarylem, heterocyklo, C₁-C₆-alkylem, C₃-C₆-alkenylem, C₃-C₆-alkinylem a hydroxy-C₁-C₆-alkylovou skupinou,

R⁸ a R⁹ a R¹⁰ a R¹¹ jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, hydroxy, C₁-C₆-alkylem, arylem, ar-C₁-C₆-alkylem, heteroarylem, heteroar-C₁-C₆-alkylem, C₂-C₆-alkinylem, C₂-C₆-alkenylem, thiol-C₁-C₆-alkylem C₁-C₆-alkylthio-C₁-C₆-alkyl cykloalkylem, cykloalkyl-C₁-C₆-alkylem, heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkylem, aralkoxy-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkylem, hydroxy-C₁-C₆-alkylem, hydroxykylkarbonyl-C₁-C₆-alkylem, hydroxykarbonylar-C₁-C₆-alkylem, aminokarbonyl-C₁-C₆-alkylem, aryloxy-C₁-C₆-alkylem, heteroaryloxy-C₁-C₆-alkylem, arylthio-C₁-C₆-alkylem, heteroarylthio-C₁-C₆-alkylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z thio substituentů, perfluor-C₁-C₆-alkylem, trifluormethyl-C₁-C₆-alkylem, halo-C₁-C₆-alkylem,

alkoxykarbonylamino- C_1 - C_6 -alkylem a amino- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde amino- C_1 - C_6 -alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonylem, nebo kde R^8 a R^9 nebo R^{10} a R^{11} a uhlík, ke kterému jsou připojené tvoří karbonylovou skupinu, nebo kde R^8 a R^9 nebo R^{10} a R^{11} , nebo R^8 a R^{10} spolu s atomy, ke kterým jsou připojené tvoří 5- až 8-členný karbocyklický kruh nebo 5- až 8-členný heterocyklický kruh obsahující jeden nebo dva heteroatomy, kterými jsou dusík, kyslík nebo síra, s výhradou, že pouze jeden z R^8 a R^9 nebo R^{10} a R^{11} je hydroxy,

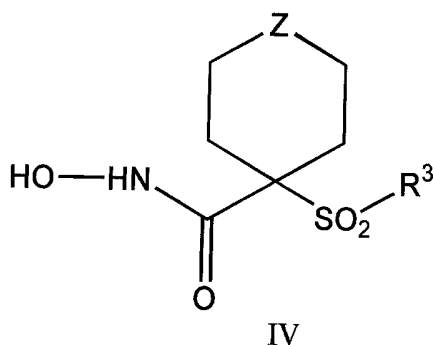
R^{12} a $R^{12'}$ jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_6 -alkylem, arylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylem, heteroaralkylem, C_2 - C_6 -alkynylem, C_2 - C_6 -alkenylem, thiol- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem, cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, heterocykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, aralkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, amino- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxyalkylkarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxykarbonylar- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylthio- C_1 - C_6 -alkylem, arylthio- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z těchto thio substituentů, perfluor- C_1 - C_6 -alkylem, trifluormethyl- C_1 - C_6 -alkylem, halo- C_1 - C_6 -alkylem, alkoxykarbonylamino- C_1 - C_6 -alkylem, a amino- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde amino- C_1 - C_6 -alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonylem a

R^{13} je vybraný ze skupiny tvořené hydrido, benzylem, fenylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_2 - C_6 -alkynylem, C_2 - C_6 -alkenylem a C_1 - C_6 -hydroxyalkylovou skupinou. Opět se zamýšlí použití sloučeniny vzorce III jako farmaceuticky přijatelné soli.

Preference pro sloučeninu vzorce III, které také platí pro sloučeninu vzorce II zahrnují následující, které jsou nezávisle preferované: (a) součet $m + n + p = 1$ nebo 2 a výhodněji 2, (b) Z je -O-, -S- nebo NR^6 (c) NR^6 je vybrané ze skupiny tvořené C_3 - C_6 -cykloalkylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -alkenylem, C_3 - C_6 -alkynylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, amino- C_1 - C_6 -alkylem, aminosulfonylem, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxykarbonylem a C_1 - C_6 -alkoxykarbonylem a (d) $m = n =$ nula, $p = 1$ a Y je NR^6 . Jiná preference pro sloučeninu obou

vzorců II a III je, že R^{14} je hydrido nebo že W z $C(W)R^{15}$ prekursorní formy léku je O a R^{15} je C_1 - C_6 -alkyl, aryl, C_1 - C_6 -alkoxy, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkyl nebo skupina aryloxy.

Ještě více preferovaná sloučenina pro použití ve způsobu podle vynálezu odpovídá struktuře vzorce (IV) níže:



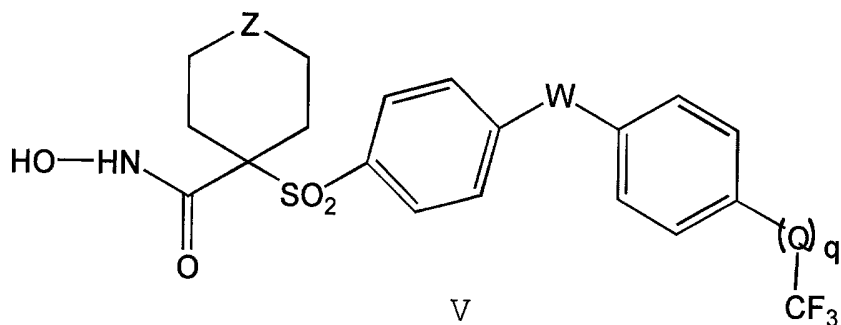
kde R^3 je, jak bylo definováno shora pro vzorce I, III a výhodněji, jak bylo definováno pro vzorec II (kde tato skupina R^3 je G-A-R-E-Y substituent), Nejvýhodněji R^3 je, jak bylo definováno pro vzorec III.

Z je vybrané ze skupiny tvořené O, S, NR^6 , SO, SO_2 a NSO_2R^7 ,

kde R^6 je vybrané ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_5 -alkylem, C_1 - C_5 -alkonoylem, benzylem, benzoylem, C_3 - C_5 -alkinylem, C_3 - C_5 -alkenylem, C_1 - C_3 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_5 -hydroxyalkylem, C_1 - C_5 -karboxyalkylem, C_1 - C_5 -alkoxy C_1 - C_5 -alkylkarbonylem, CR^8R^9 - C_1 - C_5 -alkylkarbonylem nebo CR^8R^9 - C_1 - C_5 -alkylem, kde R^8 a R^9 jsou nezávisle hydrido, C_1 - C_5 -alkyl, C_1 - C_5 -alkoxykarbonyl nebo aryl- C_1 - C_5 -alkoxykarbonyl, nebo CR^8R^9 spolu tvoří heterocyklický kruh obsahující 5- až 8- atomů v kruhu a

R^7 je vybraný ze skupiny tvořené arylalkylem, arylem, heteroarylem, heterocyklo, C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -alkinylem, C_3 - C_6 -alkenylem, C_1 - C_6 -karboxyalkylem a C_1 - C_6 -hydroxyalkylovou skupinou. Nejvýhodněji Z je O nebo NR^6 . Také zde se zamýšlí použití sloučeniny vzorce IV jako farmaceuticky přijatelné soli.

Ještě výhodnější skupina sloučenin pro použití ve způsobu podle vynálezu odpovídá struktuře vzorce V níže:



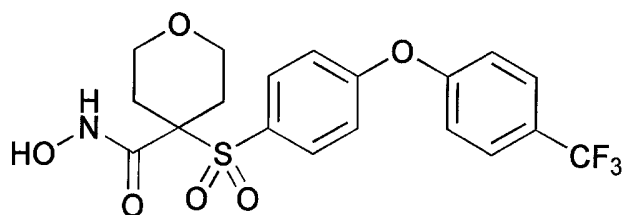
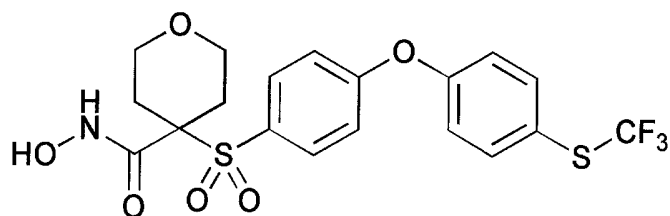
kde

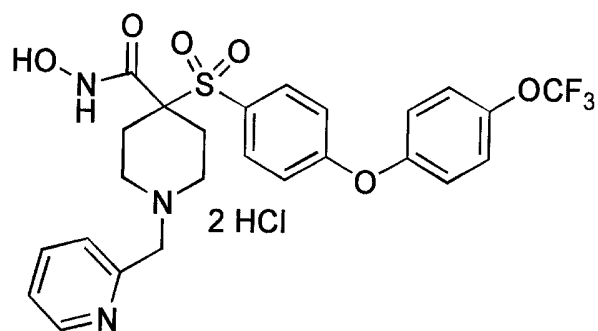
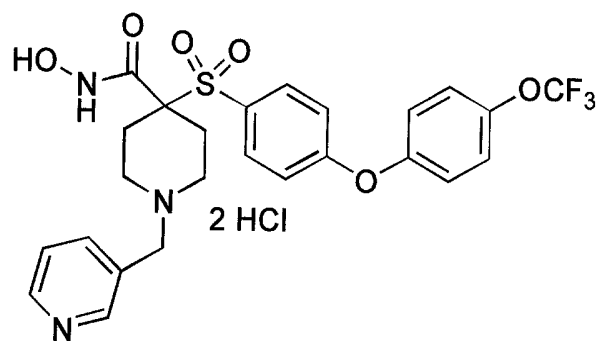
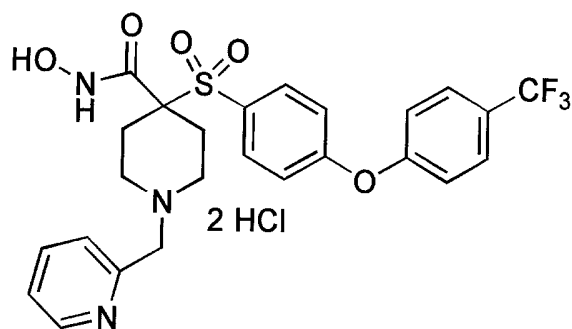
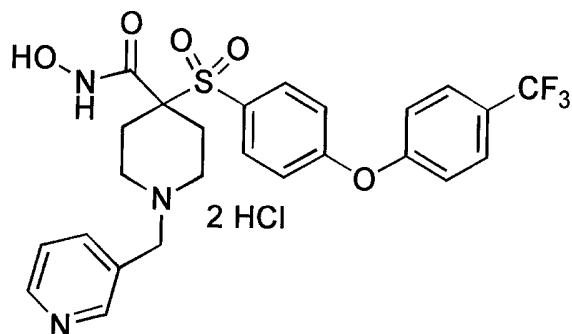
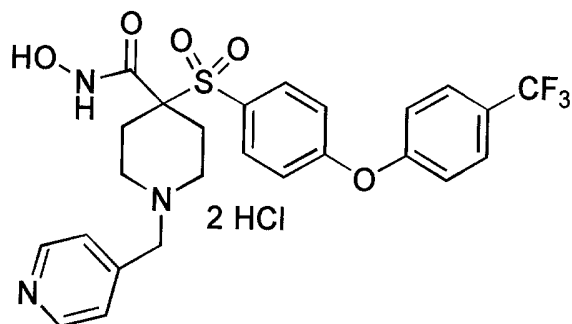
Z je, jak bylo definováno shora pro vzorec IV,

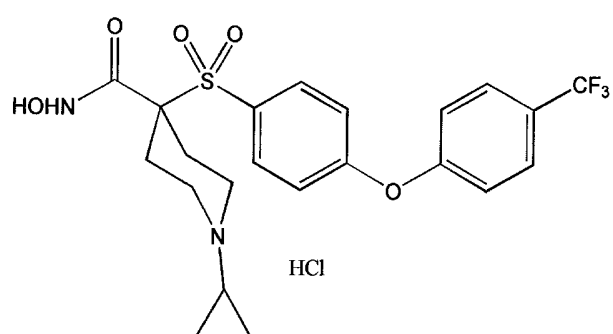
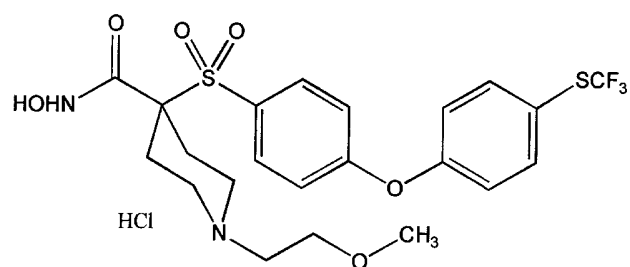
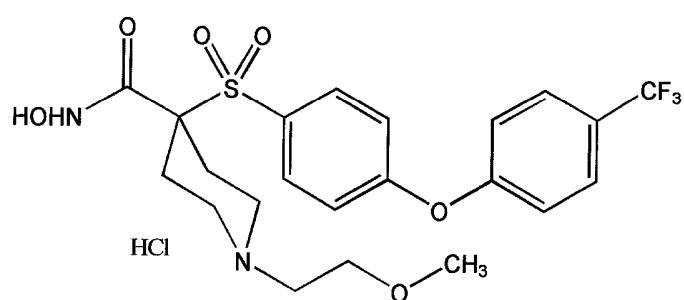
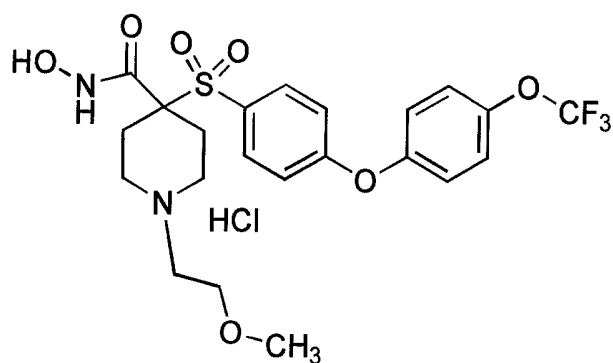
W a Q jsou nezávisle kyslík (O), NR^6 nebo síra (S), a R^6 je, jak bylo definováno ve vzorci IV a

q je nula nebo jedna, takže když q je nula, trifluoralkylová skupina je vázaná přímo na zobrazený fenylový kruh. Také zde se zamýšlí použití sloučeniny vzorce V jako farmaceuticky přijatelné soli.

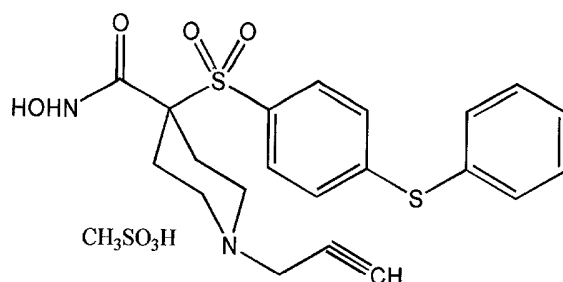
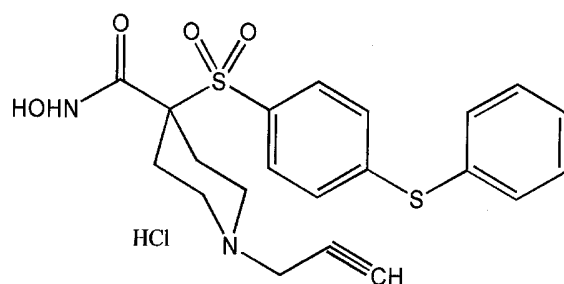
Zvláště preferovanými sloučeninami ve skupině definované vzorcem V mají strukturní vzorce ukázané níže:







Také zvláště preferovanými jsou následující sloučeniny:



Řada zvláště výhodných sloučenin, jejichž struktury odpovídají vzorcům I až V je osvětlena v Tabulkách a příkladech dále uvedených.

Jak se poznamenalo dříve, sloučeniny vzorců II, III, IV a V a jejich farmaceuticky přijatelné soli jsou samy sloučeniny podle vynálezu.

S výhodou v praxi skupina R^3 spojená s SO_2 je arylová nebo heteroarylová skupina, to je 5- nebo 6-členný jediný kruh, který je sám substituovaný jinou arylovou nebo heteroarylovou skupinou s jediným kruhem, alkylovou nebo alkoxy skupinou mající délku řetězce asi od 3 do 16 uhlíkových atomů (a výhodněji délku až do 14 uhlíkových atomů), fenoxyskupinou, thiofenoxyskupinou ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-S-}$), fenylazoskupinou ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-N}_2\text{-}$), N-piperidylovou skupinou ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N-}$), N-piperazylovou skupinou ($\text{NC}_4\text{H}_9\text{N-}$) nebo benzamido skupinou ($\text{-NHC(O) C}_6\text{H}_5$). Zde je arylová nebo heteroarylová skupina R^3 s jediným kruhem substituovaná ve své vlastní 4-poloze, když je to 6-členný kruh, a ve své 3- nebo 4- poloze, když je to 5-členný kruh.

Arylová nebo heteroarylová skupina skupiny R^3 spojené s SO_2 je výhodně sama substituovaná ve své vlastní 4-poloze, když je to 6-členný kruh, a ve své 3- nebo 4- poloze, když je to 5-členný kruh. Zvláště výhodný substituent je arylová nebo heteroarylová skupina s jediným kruhem, fenoxyskupina, thiofenoxyskupina, fenylazo, N-piperidyl, N-piperazyl nebo benzamido skupina, která je samotný nesubstituovaná nebo může být samotná substituovaná. 4- a 3-položky kruhů zde diskutované se číslují od poloh vazeb substituentu ve srovnání s formalizovaným číslováním poloh kruhu používaného v nomenklatuře heteroarylů, jak se diskutuje níže. Zde

jednotlivé atomy, jako halogeny (fluor, chlor, brom či jod) nebo substituenty obsahující délku řetězce jeden až pět atomů jiných než vodík, skupiny jako je fenyl, C₁-C₄ alkyl, trifluormethyl, trifluormethoxy, trifluorthiomethyl nebo karboxyethyl jsou výhodné, ačkoliv delší substituenty se mohou přizpůsobit celkové délce icosylové skupiny.

Příklady zvláště výhodných substituovaných skupin R³ spojených s SO₂ zahrnují 4-(fenyl)fenyl(bifenyl), 4-(4'-methoxyfenyl)fenyl, 4-(fenoxy)fenyl, 4-(thiofenyl)fenyl (4-(fenyl)-thio)fenyl), 4-(azofenyl)fenyl, 4-(4'-trifluormethylthio)fenoxy)fenyl, 4-(4'-trifluormethylthio)-thiofenyl)fenyl, 4-(4'-trifluormethyl)fenoxy)fenyl, 4-(4'-trifluormethyl)thiofenyl)fenyl, 4-(4'-trifluormethoxy)fenoxy)fenyl, 4-(4'-trifluormethoxy)thiofenyl)fenyl, 4-(4'-fenyl)-N-piperidyl)-fenyl, 4-(4'- acetyl)-N-piperazyl)fenyl a 4-(benzamido)fenyl.

Poněvadž radikál skupiny R³ spojené s SO₂ je sám výhodně substituovaný 6-členným kruhem, používají se zde společně dvě nomenklaturní soustavy pro usnadnění pochopení poloh substituentů. Prvá soustava používá číslování poloh pro kruh přímo spojený k SO₂ skupině, zatímco druhá soustava používá orto, meta nebo para pro polohu jednoho nebo více substituentů 6-členného kruhu spojeného k arylové nebo heteroarylové skupině spojené k SO₂. Ačkoliv orto, meta a para polohová nomenklatura se normálně nepoužívá pro alifatické kruhové soustavy, považují se za snadno srozumitelné pro popis daných sloučenin, když se používá ve spojení s číselnou soustavou pro kruh spojený k SO₂ skupině. Kde substituent R³ je jiný než 6-členný kruh, polohy substituentů se číslovají od polohy vazby aromatického nebo heteroaromatického kruhu. Pro pojmenování jednotlivých sloučenin se používá formální chemická nomenklatura.

Tedy 1-poloha shora diskutovaného arylu nebo heteroarylu spojeného k SO₂ je v poloze, ve které se SO₂ skupina váže ke kruhu. 4- a 3-polohy kruhů se zde číslovají od poloh substituentu vázaného od SO₂ vazby ve srovnání s formalizovaným číslováním poloh kruhu používaného v nomenklatuře heteroarylů.

Když se studuje podél svého nejdelšího řetězce, substituent R³ včetně svého vlastního substituentu má celkovou délku větší než nasycený řetězec pěti uhlíkových atomů (pentylová skupina), výhodněji délku větší než nasycený řetězec šesti uhlíkových atomů (hexylová skupina), například délku heptylového řetězce nebo delší. Substituent R³ má také délku menší než je nasycený řetězec asi 20 uhlíkových atomů (icosylová skupina, icosyl se dříve nazýval eicosyl a výhodněji délku asi 18 uhlíkových atomů (stearylová skupina), i když může být přítomno

mnohem více atomů v kruhových strukturách nebo substituentech. Tento požadavek na délku se diskutuje dále níže.

Nahlíženo obecněji a odhlédnuto od specifických skupin, ze kterých je konstruován, substituent R^3 (radikál, skupina nebo oblast) má délku, která je větší než pentylové skupiny. Takový substituent R^3 má také délku, která je menší než icosylové (didecyl) skupiny. Tím se říká, že R^3 je substituent mající minimální délku větší nasycený řetězec pěti uhlíkových atomů a preferovaněji délku větší než hexylová skupina, ale kratší než nasycený řetězec dvaceti uhlíkových atomů a preferovaně délku kratší než řetězec osmnácti uhlíkových atomů. Nejvýhodněji R^3 má délku, která je větší než oktylová skupina a menší než laurylová skupina.

Specifičtěji, R^3 má minimální délku hexylové skupiny pouze, když se substituent skládá ze dvou kruhů, které mohou být spojené nebo jednoduše kovalentně spolu svázané exocyklickou vazbou. Když R^3 neobsahuje dva spojené nebo svázané kruhy, například když skupina R^3 obsahuje alkyl nebo druhý, třetí nebo čtvrtý kruhový substituent, R^3 má délku, která je větší než hexylové skupiny. Příklady takových skupin R^3 s dvěma kruhy jsou 2-naftylová skupina nebo 2-chinolinyllová skupina (každá s délkou řetězce pěti uhlíkových atomů). Aniž bychom se chtěli vázat teorií, věříme, že přítomnost mnohočetných kruhů v R^3 zvyšuje selektivitu enzymatické aktivity a profil inhibitoru.

Délka řetězce skupiny se měří podél nejdelšího lineárního řetězce atomů ve skupině podle kosterních atomů kruhu, kde je to potřeba. Každý atom v řetězci, například uhlíku, kyslíku nebo dusíku, se považuje za atom uhlíku, aby se usnadnil výpočet.

Takové délky lze snadno určit podle potřeby s použitím publikovaných úhlů vazeb, délek vazeb a atomových poloměrů, aby se podle potřeby nakreslil a změřil řetězec, obvykle složený, nebo postavením modelů s použitím komerčně dostupných souprav, jejichž úhly vazeb, délky a atomové poloměry jsou v souladu s přijatými publikovanými hodnotami. Délky skupin (substituentů) lze také určit trochu méně přesně za předpokladu, že všechny atomy mají délky vazeb nasyceného uhlíku, že nenasycené a aromatické vazby mají stejné délky jako nasycené vazby a že úhly vazeb pro nenasycené vazby jsou stejné jako u nasycených vazeb, ačkoliv se dává přednost shora zmíněným způsobům měření. Například fenylová nebo pyridylová skupina má délku řetězce čtyř uhlíků, jako má propoxy skupina, zatímco bifenylová skupina má délku řetězce asi osmi uhlíků s použitím postupu měření.

Mimoto substituent R^3 , když se otáčí okolo osy položené polohou 1 spojenou s SO_2 a polohou 4 6-členného kruhu nebo polohou 1 spojenou s SO_2 a 3,4 vazbou 5-členného kruhu, substituent definuje tří-rozměrný objem, jehož nejširší rozměr má šířku asi jednoho furanylového kruhu až asi šířku dvou fenylových kruhů v příčném směru k ose rotace.

Když se použije toto kritérium na rotační šířku a také dříve diskutované kritérium, substituent 2-naftyl nebo substituent 8-purinylní jsou skupinou R^3 s vhodným rozměrem. Na druhé straně 1-naftyllová skupina nebo 7- či 9-purinylová skupina je příliš široká při rotaci a je vyloučena, aby byla skupinou R^3 .

Jako důsledek těchto požadavků na délku a šířku substituenty R^3 jako 4-(fenyl)fenyl (bifenyl), 4-(4'-methoxyfenyl)fenyl, 4-(fenoxy)fenyl, 4-(thiofenyl)fenyl, 4-(fenylthio)fenyl, 4-(azofenyl)fenyl, 4-(4'-trifluormethylthio)fenoxy)fenyl, 4-(4'-trifluormethylthio)thiofenyl)fenyl, 4-(4'-trifluormethyl)fenoxy)fenyl, 4-(4'-trifluormethyl)thiofenyl)fenyl, 4-(4'-trifluormethoxy)fenoxy)fenyl, 4-(4'-trifluormethoxy)thiofenyl)fenyl, 4-(4'-fenyl)-N-piperidyl)fenyl, 4-(4'-acetyl)-N-piperazyl)fenyl a 4-(benzamido)fenyl jsou zvláště preferované R^3 substituenty. Tyto substituenty mohou být samy také substituované na druhém kruhu od skupiny SO_2 v meta nebo para nebo obou jediným atomem nebo substituentem obsahujícím nejdelší délku řetězce až pěti uhlíkových atomů, vyjma vodíku.

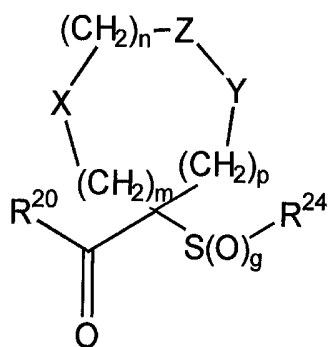
Aniž bychom se chtěli vázat teorií, věříme, že délka skupiny R^3 substituentu vázaného ke skupině SO_2 hraje roli v celkové aktivitě inhibiční sloučeniny obecně proti MMP enzymům. Délka substituční skupiny R^3 se také zdá hrát roli v selektivní aktivitě sloučeniny inhibitoru proti zvláštním MMP enzymům.

Ve zvláště preferované praxi R^3 je skupina PhR^{23} , kde Ph je fenyl. Fenylový kruh (Ph) a skupina PhR^{23} je substituovaný ve své para poloze (poloha 4) skupinou R^{23} , kterou může být jiná arylová nebo heteroarylová skupina s jediným kruhem, piperidylová skupina, piperazylová skupina, thiofenoxy skupina (C_6H_5-S-), fenylazo skupina ($C_6H_5-N_2-$), nebo benzamido skupina ($-NHC(O)C_6H_5$).

V jednom provedení zvláště preferované aromatické sulfonhydroxamátové inhibiční sloučeniny substituent R^{23} je fenoxy a je sám substituovaný ve své vlastní para poloze skupinou, která je vybraná ze skupiny tvořené halogenem, C_1 - C_4 -alkoxy skupinou, C_1 - C_4 -alkylovou skupinou, dimethylaminovou skupinou, karboxyl C_1 - C_3 -alkylenovou skupinou, C_1 - C_4 -alkoxy

karbonyl C₁-C₃-alkylenovou skupinou, trifluormethyl skupinou a karboxamido C₁-C₃-alkylenovou skupinou. Rozumí se, že kterýkoliv substituent R²³ může být substituovaný skupinou ze seznamu shora. Taková substituce je výhodná v para poloze.

Tento vynález také zamýšlí meziprodukt, který je užitečný pro přípravu sloučenin vzorců I-V. Takový meziprodukt odpovídá struktuře vzorce VI níže



VI

kde g je nula, 1 nebo 2, R²⁰ je -O-R²¹, kde R²¹ je vybraný ze skupiny tvořené hydrido, C₁-C₆-alkylem, arylem, ar-C₁-C₆-alkylovou skupinou, a farmaceuticky přijatelným kationem, nebo (b) -NH-O-R²², kde R²² je selektivně odstranitelná chránící skupina, jako je 2-tetrahydropyranyl, C₁-C₆-acyl, aroyl, benzyl, methoxybenzyl (MOZ) karbonyl C₁-C₆-alkoxy, trisubstituovaná silylová skupina nebo nitrofenylová skupina, pryskyřice pro syntézu peptidů a podobně, kde trisubstituovaná silylová skupina je substituovaná C₁-C₆-alkylem, arylem nebo ar-C₁-C₆-alkylem.

m je nula, 1 nebo 2,

n je nula, 1 nebo 2,

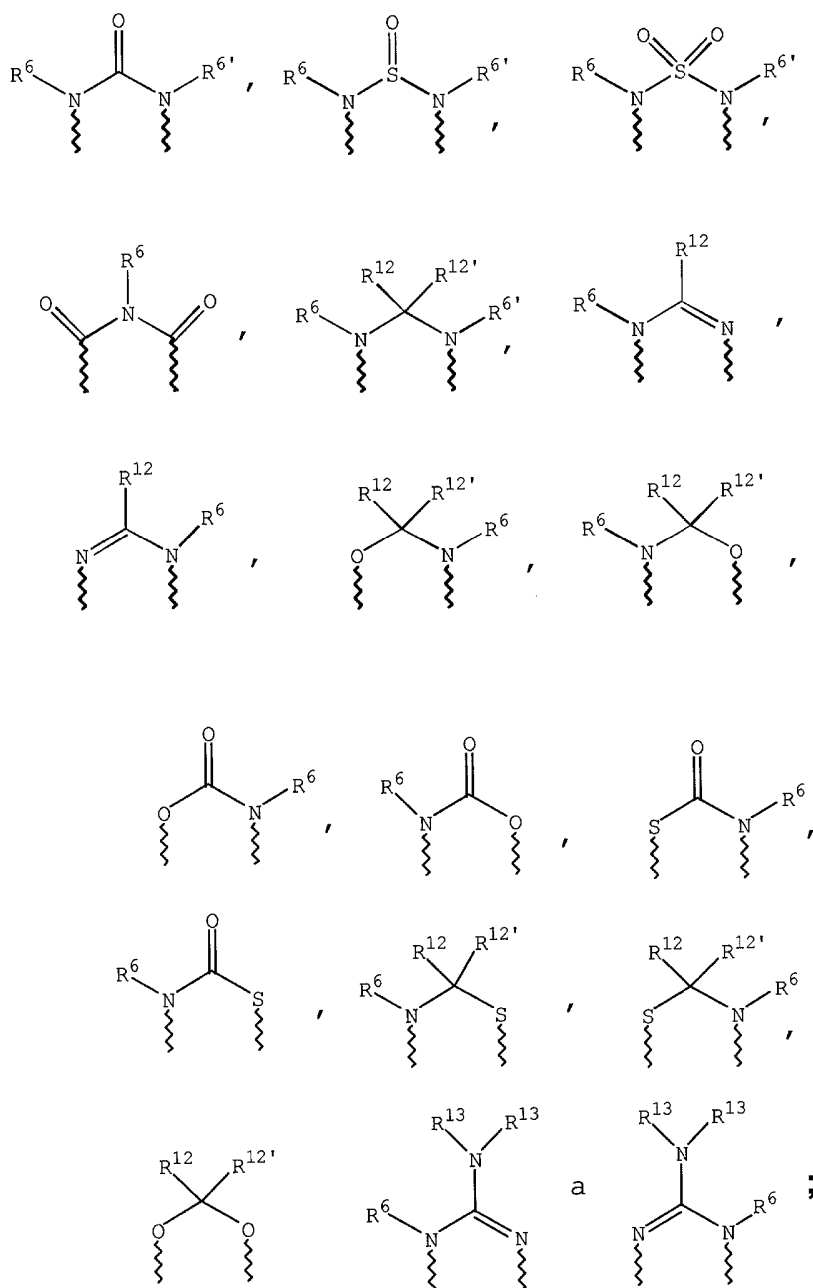
p je nula, 1 nebo 2,

součet m + n + p = 1, 2, 3 nebo 4,

(a) jedno z X, Y a Z je vybrané ze skupiny tvořené C(O), NR⁶, O, S, S(O), S(O)₂ a NS(O)₂R⁷ a zbývající dvě X, Y a Z jsou CR⁸R⁹ a CR¹⁰R¹¹ nebo

(b) X, Y a Z spolu tvoří skupinu, která je vybraná ze skupiny tvořené NR⁶C(O), NR⁶S(O), NR⁶S(O)₂, NR⁶S, NR⁶O, NRS⁶(O), SS, NR⁶NR⁶ a OC(O), jednu zbývající X, Y a Z tvoří CR⁸R⁹, nebo

(c) n je nula a X, Y a Z spolu tvoří skupinu, která je vybraná ze skupiny tvořené



kde vlnovky jsou vazby k atomům naznačeného kruhu,

R^6 a $R^{6'}$ jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_6 -alkonylem, C_6 -aryl- C_1 - C_6 -alkylem, aroylem, bis(C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl)- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -haloalkylem, C_1 - C_6 -perfluoralkylem, C_1 - C_6 -trifluormethylalkylem, C_1 - C_6 -perfluoralkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem, C_3 - C_8 -heterocykloalkylem, C_3 - C_8 -heterocykloalkylkarbonylem, C_6 -arylem, C_5 - C_6 -heterocyklo, C_5 - C_6 -heteroarylem, C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryl-

oxy-C₁-C₆-alkylem, heteroaryl-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkylem, heteroarylthio-C₁-C₆-alkylem, C₆-arylsulfonylem, C₁-C₆-alkylsulfonylem, C₁-C₆-heteroarylsulfonylem, karboxy-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₄-alkoxykarbonyl-C₁-C₆-alkylem, aminokarbonylem, C₁-C₆-alkyliminokarbonylem, C₆-aryliminokarbonylem, C₃-C₆-heterocykloiminokarbonylem, C₆-arylthio-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkylthio-C₁-C₆-alkylem, C₆-arylthio-C₃-C₆-alkenylem, C₁-C₄-alkylthio-C₃-C₆-alkinylem, C₅-C₆-heteroaryl-C₁-C₆-alkylem, halo-C₁-C₆-alkonoylem, hydroxy-C₁-C₆-alkonoylem, thiol-C₁-C₆-alkonoylem, C₃-C₆-alkenylem, C₃-C₆-alkinylem, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkylem, C₁-C₅-alkoxykarbonylem, aryloxykarbonylem, CR⁸R⁹-C₁-C₅-alkylkarbonylem, hydroxy-C₁-C₆-alkylem, aminokarbonylem, kde aminokarbonylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₆-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou, hydroxyaminokarbonylem, aminosulfonovou skupinou, kde aminosulfonový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₈-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou, amino-C₁-C₆-alkylsulfonovou skupinou, kde amino-C₁-C₆-alkylsulfonový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₈-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou a amino-C₁-C₆-alkylovou skupinou, kde amino-C₁-C₆-alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₈-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou,

R⁷ je vybrán ze skupiny tvořené benzylem, fénylem, C₁-C₆-alkylem, C₃-C₆-alkenylem, C₃-C₆-alkinylem a C₁-C₆-hydroxyalkylovou skupinou,

R⁸ a R⁹ a R¹⁰ a R¹¹ jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, hydroxy, C₁-C₆-alkylem, arylem, ar-C₁-C₆-alkylem, heteroarylem, hetero-C₁-C₆-alkylem,

C₂-C₆-alkinylem, C₂-C₆-alkenylem, thiol-C₁-C₆-alkylem C₁-C₆-alkylthio-C₁-C₆-alkylcykloalkylem, cykloalkyl-C₁-C₆-alkylem, heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkylem, aralkoxy-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkylem, hydroxy-C₁-C₆-alkylem, hydroxykylkarbonyl-C₁-C₆-alkylem, hydroxykarbonylar-C₁-C₆-alkylem,

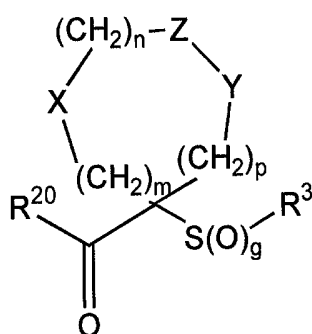
aminokarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, arylthio- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z thio substituentů, perfluor- C_1 - C_6 -alkylem, trifluormethyl- C_1 - C_6 -alkylem, halo- C_1 - C_6 -alkylem, alkoxykarbonylamino- C_1 - C_6 -alkylem a amino- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde amino- C_1 - C_6 -alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonylem, nebo kde R^8 a R^9 nebo R^{10} a R^{11} a uhlík, ke kterému jsou připojené tvoří karbonylovou skupinu, nebo kde R^8 a R^9 nebo R^{10} a R^{11} , nebo R^8 a R^{10} spolu s atomy, ke kterým jsou připojené tvoří 5- až 8-členný karbocyklický kruh nebo 5- až 8-členný heterocyklický kruh obsahující jeden nebo dva heteroatomy, kterými jsou dusík, kyslík nebo síra, s výhradou, že pouze jeden z R^8 a R^9 nebo R^{10} a R^{11} je hydroxy,

R^{12} a $R^{12'}$ jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_6 -alkylem, arylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylem, heteroaralkylem, C_2 - C_6 -alkinylem, C_2 - C_6 -alkenylem, thiol- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem, cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, heterocykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, aralkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, amino- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxykylkarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxykarbonylar- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylthio- C_1 - C_6 -alkylem, arylthio- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z těchto thio substituentů, perfluor- C_1 - C_6 -alkylem, trifluormethyl- C_1 - C_6 -alkylem, halo- C_1 - C_6 -alkylem, alkoxykarbonylamino- C_1 - C_6 -alkylem a amino- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde amino- C_1 - C_6 -alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonylem,

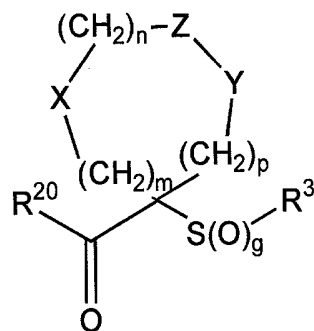
R^{13} je vybraný ze skupiny tvořené hydrido, benzylem, fenylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_2 - C_6 -alkinylem, C_2 - C_6 -alkenylem a C_1 - C_6 -hydroxyalkylovou skupinou, a

R^{24} je R^3 , jak byla definována ve vzorcích I, III, IV nebo je G-A-R-E-Y substituent vzorce II (vzorec VIA). Alternativně R^{24} je R^3 je arylová nebo heteroarylová skupina, která je

substituovaná spojovacím substituentem reaktivním pro spojení s jinou skupinou (vzorec VIB), jako je nukleofilně vytěsnitelná opouštějící skupina



VIA

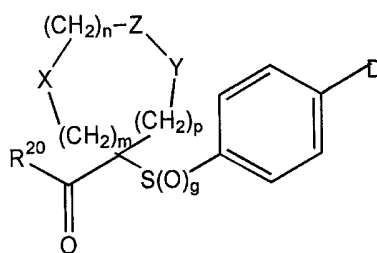


VIB

Příkladné nukleofilně vytěsnitelných opouštějících skupin D zahrnují halo (fluor, chlor, brom či jod), nitro, azido, fenylsulfoxido, aryloxy, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkylsulfonovou nebo arylsulfonovou skupinu a trisubstituovanou aminovou skupinu, ve které tři substituenty jsou nezávisle aryl, ar-C₁-C₆-alkyl nebo C₁-C₆-alkyl. Další spojovací substituenty zahrnují bez omezení hydroxylovou skupinu a aminovou skupinu, která může být spojena se skupinami obsahujícími karbonyl, aby se vytvořily estery, uretany, karbonáty, amidy a močoviny. Podobně lze použít karbonátové spojovací substituenty, aby se vytvořil ester, thioester nebo amid. Tedy spojovací substituent je užitečný pro konverzi spojovacího substituentu, jako je G-A-R-E-Y substituent diskutovaný shora, tvorbou kovalentní vazby.

Sloučenina vzorce VI se může spojit s jinou skupinou na spojovacím substituentu R^{3'}, aby se vytvořila sloučenina, jejíž nově vytvořená skupina R³ odpovídá vzorcům I, III, IV nebo je G-A-R-E-Y. Příklady takových spojení jsou nukleofilní vytěsnění, aby se vytvořily ethéry a thioethéry, a také tvorba esteru, amidu, močoviny, uretanu a podobných látek.

Zvláště preferovaným prekurzorním meziproduktem k meziprojektu vzorce VI je meziprojekt vzorce VII níže



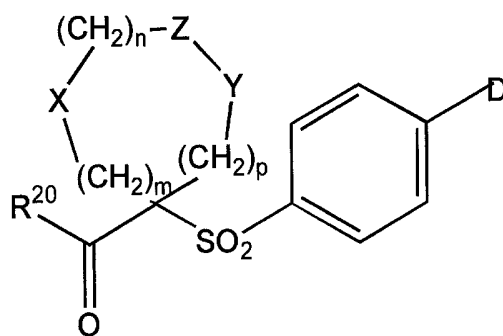
VII

kde m, n, p, g, X, Z, Y, D a R²⁰ jsou, jak byly definovány shora pro vzorec VI.

R²⁰ je preferovaně -O-R²², kde R²² je selektivně odstranitelná chránící skupina, jako je 2-tetrahydropyranyl, C₁-C₆-acyl, aroyl, benzyl, methoxybenzyl (MOZ) karbonyl C₁-C₆-alkoxy, o-nitrofenylová skupina, pryskyřice pro syntézu peptidů, jako je tak zvaná Merrifieldova pryskyřice pro syntézu peptidů, komerčně dostupná od Sigma Chemical CO., a podobně, s je 2-tetrahydropyranyl zvláště výhodný. Skupina -NH-O-R²² (R²⁰) ve vzorcích VI a VII se tedy má považovat za reakční produkt hydroxyl aminu, jehož kyslík je vázán na selektivně odstranitelnou chránící skupinu a na karboxylovou skupinu.

S ohledem na sloučeninu každého ze vzorců VI a VII, se používá písmeno dolního indexu "g", aby se ukázal oxidační stav atomu síry. Kde g je nula, síra je neoxidovaná, a zobrazená sloučenina je typicky reakční produkt sulfid síru obsahujícího syntonu, jak je dále ukázáno v příkladech. Kde g je 1, síra je oxidovaná na sulfoxid, zatímco když g je 2, síra je oxidovaná na sulfon, jak je také dále ukázáno. Sloučeniny vzorců VI nebo VII kde g je nula nebo 1 jsou samy typicky meziprodukty při tvorbě podobné sloučeniny kde g je 2 a meziprodukt je preferovaně sulfon.

Výhodný meziprodukt tedy odpovídá struktuře vzorce VI IA níže



VIIA

V popisu molekul a skupin deskriptory molekul se mohou kombinovat, aby daly slova nebo věty, které popisují strukturní skupiny, nebo se kombinují, aby popisovaly strukturní skupiny. Takové deskriptory se používají v tomto dokumentu. Všeobecné osvětlující příklady zahrnují takové výrazy jako aralkyl (nebo arylalkyl), heteroaralkyl, heterocykloaralkyl, cykloaralkylalkyl, aralkoxykarbonyl a podobně. Specifický příklad sloučeniny zahrnuté tímto

deskriptorem aralkoxykarbonylem je $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OCH}_2\text{-O(C=O)-}$, kde $\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$ je fenyl. Také se musí poznamenat, že strukturní skupina může mít v oboru více než jedno popisné slovo nebo větu, například heteroaryloxyalkylkarbonyl se také může nazývat heteroaryloxyalkanoyl. Takové kombinace se zde používají popisu při popisu procesů, sloučenin a kompozic tohoto vynálezu a dalších příkladech popisovaných níže. Následující seznam není zamýšlen jako vyčerpávající nebo vyčerpaný, ale dává osvětlovací příklady slov nebo vět (výrazů), které se zde používají.

Jak se zde používá výraz "alkyl", samotný nebo v kombinaci, znamená alkylovou skupinu s přímým řetězcem nebo rozvětveným řetězcem obsahující od 1 do asi 12 uhlíkových atomů, výhodně od 1 do asi 10 uhlíkových atomů a výhodněji od 1 do asi 6 uhlíkových atomů. Příklady takových skupin zahrnují methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, terc-butyl, pentyl, iso-amyl, hexyl, oktyl a podobně.

Výraz "alkenyl", samotný nebo v kombinaci, znamená uhlovodíkovou skupinu s přímým řetězcem nebo rozvětveným řetězcem mající jednu nebo více dvojných vazeb a obsahují od 2 do asi 12 uhlíkových atomů, výhodně od 2 do asi 10 uhlíkových atomů a výhodněji od 2 do asi 6 uhlíkových atomů. Příklady vhodných alkenylových skupin zahrnují ethenyl (vinyl), 2-propenyl, 3-propenyl, 1,4-pentadienyl, 1,4-butadienyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, decenyl a podobně.

Výraz "alkinyl", samotný nebo v kombinaci, znamená uhlovodíkovou skupinu s přímým řetězcem mající jednu nebo více trojných vazeb a obsahují od 2 do asi 12 uhlíkových atomů, výhodně od 2 do asi 10 uhlíkových atomů a výhodněji od 2 do asi 6 uhlíkových atomů. Příklady alkinylových skupin zahrnují ethinyl, 2-propinyl, 3-propinyl, decinyl, 1-butinyl, 2-butinyl, 3-butinyl a podobně.

Slovo "karbonyl" nebo "oxo", samotné nebo v kombinaci, znamená skupinu -(C=O)- , kde zbylé dvě vazby (valence) mohou být nezávisle substituované. Termín "karbonyl" má také zahrnovat hydrovanou karbonylovou skupinu $\text{-C(OH)}_2\text{-}$.

Termín "thiol" nebo "sulfhydyl", sám nebo v kombinaci, znamená thiaethérovou skupinu, například ethérovou skupinu, kde ethérový kyslík je nahrazen atomem síry.

Termín "amino", samotný nebo v kombinaci, znamená amin nebo NH_2 skupinu, zatímco termín mono-substituovaný amino, samotný nebo v kombinaci, znamená substituovanou amino - N(H)(substituent) skupinu, kde jeden vodíkový atom je nahrazen substituentem, a di-substituovaný amino znamená -N(substituent)_2 , kde oba vodíkové atomy amino skupiny jsou nahrazeny nezávisle vybranými substituenty.

Aminy, amino skupiny a amidy jsou sloučeniny, které mohou být označeny jako primární (I^0), sekundární (II^0), terciární (III^0), nebo nesubstituované, mono-substituované nebo di-substituované v závislosti na stupni substituce amino dusíku. Kvarterní amin (IV^0) znamená dusík se čtyřmi substituenty ($-N^+(\text{substituent})_4$), který je pozitivně nabit a doprovázen protiiontem, zatímco N-oxid znamená, že jeden substituent je kyslík a skupina je představena jako ($-N^+(\text{substituent})_3O^-$), například náboje jsou vnitřně kompenzované.

Termín "kyano", samotný nebo v kombinaci, znamená -C-trojná vazba-N ($-CN$) skupinu. Termín "azido", samotný nebo v kombinaci, znamená -C-N-trojná vazba-N (skupina $-NN$). Termín "hydroxyl", samotný nebo v kombinaci, znamená -OH skupinu. Termín "nitro", samotný nebo v kombinaci, znamená $-NO_2$ skupinu. Termín "azo", samotný nebo v kombinaci, znamená $-N=N-$ skupinu, kde vazby v koncových polohách nezávisle mohou být substituované.

Termín "hydrazino", samotný nebo v kombinaci, znamená $-NH-NH-$ skupinu, kde zobrazené zbylé dvě vazby (valence) mohou být nezávisle substituované. Vodíkové atomy hydrazino skupiny mohou být nezávisle nahrazeny substituenty a atomy dusíku mohou tvořit kyselé adiční soli nebo být kvarternizované.

Termín "sulfonyl", samotný nebo v kombinaci, znamená $-S(O)_2-$ skupinu, kde zbylé dvě vazby (valence) mohou být nezávisle substituované. Termín "sulfoxid", samotný nebo v kombinaci, znamená $-SO-$ skupinu, kde zbylé dvě vazby (valence) mohou být nezávisle substituované.

Termín "sulfon", samotný nebo v kombinaci, znamená $-SO_2$ skupinu, kde označené zbylé dvě vazby (valence) mohou být nezávisle substituované. Termín "sulfoxido", samotný nebo v kombinaci, znamená $-SO-$ skupinu, kde zbylé dvě vazby (valence) mohou být nezávisle substituované. Termín "sulfenamid", samotný nebo v kombinaci, znamená $-S-N=$ skupinu, kde zbylé tři vazby (valence) mohou být nezávisle substituované.

Termín "sulfid", samotný nebo v kombinaci, znamená $-S-$ skupinu, kde zbylé dvě vazby (valence) mohou být nezávisle substituované.

Termín "alkoxy", sám nebo v kombinaci, znamená alkyl etherickou skupinu, kde termín alkyl byl definován shora. Příklady vhodných alkyl etherických a etherických skupin zahrnují methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, terc-butoxy a podobně.

Termín "cykloalkyl", sám nebo v kombinaci, znamená cyklickou alkylovou skupinu, která obsahuje 3 do asi 8 uhlíkových atomů. Termín "cykloalkylalkyl" znamená alkylovou skupinu, která je substituovaná cykloalkylovou skupinou obsahující 3 až 8, výhodně 3 až asi 6 uhlíkových atomů. Příklady takových cykloalkylových skupin zahrnují cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a podobně.

Heterocyklická (heterocyklo) nebo heterocyklo část heterocyklokarbonylové, heterocyklooxykarbonylové, heterocykloalkoxykarbonylové heterocykloalkylové skupiny a podobně, je nasycená či částečně nenasycená monocyklická, bicyklická nebo tricyklická heterocyklická skupina obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z dusíku, kyslíku a síry. Taková skupina může být případně substituována na jednom či více atomech uhlíku halogenem, alkylem, alkoxyem, oxo skupinou a podobně a nebo na sekundárním dusíkovém atomu (například -NH-) kruhu alkylem alkanoyem, arylem nebo arylalkylem, nebo na terciárním dusíkovém atomu (například =N-) oxido skupinou, která je připojena přes atom uhlíku. Terciární dusíkový atom s třemi substituenty také může být připojen, aby tvořil skupinu N-oxidu (=N(O)-).

Termín "aryl", sám nebo v kombinaci, znamená 5- nebo 6-člennou karbocyklickou aromatickou skupinu obsahující kruh nebo spojenou kruhovou soustavu obsahující dva nebo tři kruhy, které mají všechny uhlíkové atomy v kruhu, například arylovou skupinu. Příklady karbocyklických skupin zahrnují fenylovou, indenylovou a naftylovou skupinu.

Termín "heteroaryl", sám nebo v kombinaci, znamená 5- nebo 6-člennou aromatickou skupinu obsahující kruh nebo spojenou kruhovou soustavu (skupinu) obsahující dva nebo tři kruhy, které mají uhlíkové atomy a také jeden nebo více heteroatomů v kruhu (kruzích), jako jsou síra, kyslík, nebo dusík. Příklady takových heterocyklických nebo heteroarylových skupin jsou piperidyl, piperaziny, morfoliny, thiamorfoliny, pyrroly, imidazoly (například imidazol-4-yl, benzyloxykarbonylimidazol-4-yl a podobně), pyrazoly, pyridyl, pyriziny, pyrimidiny, furyl, tetrahydrofuryl, thienyl, triazoly, oxazoly, oxadiazoly, thiazoly, thiadiazoly, indoly (2-indolyl a podobně), chinoliny (například 2-chinoliny, 3-chinoliny, 1-oxido-2-chinoliny a podobně), isochinoliny (například 1-isochinoliny, 3-isochinoliny a podobně), tetrahydrochinoliny (například 1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoliny a podobně), tetrahydroisochinoliny (například 1,2,3,4-tetrahydro-1-oxo-chinoliny a podobně), chinozaliny, beta-karboliny, 2-benzofurankarbonyl, benzothiofenyl, 1-, 2-, 4- nebo 5-benzimidazolyl a podobně skupiny.

Když arylová nebo heteroarylová skupina je substituentem (skupina, substituent nebo radikál), může být sama substituovaná, posledně jmenovaný substituent je nezávisle vybrán ze

skupiny tvořené kyano, perfluoralkylem, trifluormethoxy, trifluormethylthio, haloalkylem, trifluormethylalkylem, aralkoxykarbonylem, arylkoxykarbonylem, hydroxy, halo, alkylem, alkoxykem, nitro, thiolem, hydroxykarbonylem, aryloxy, arylthio, aralkylem, arykem, arylkarbonylamino, heteroaryloxy, heteroarylthio, heteroaralkylem, cykloalkylem, hetero-cyklooxy, heterocyklothio, heterocykloamino, cykloalkyloxy, heteroaralkylthio, aralkyloxy, aralkylamino, heterocyklo, heteroarykem, arylazo, hydrokarbonylalkoxy, alkoxykarbonylalkoxy, alkonoykem, arylkarbonykem, aralkonoykem, alkanoyloxy, aralkonoyloxy, hydroxyalkylem, hydroxyalkoxy, alkylthio, alkoxyalkylthio, alkoxykarbonykem, aryloxyalkoxyarykem, arylthioalkylthioarykem, aryloxyalkylthioarykem, arylthioalkoxyarykem, hydroxykarbonylalkoxy, hydroxykarbonylalkylthio, alkoxykarbonylalkylem, alkoxykarbonylalkylthio, amino,

kde aminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty k němu připojenými, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené alkylem, arykem, heteroarykem, aralkylem, cykloalkylem, aralkoxykarbonylem, alkoxykarbonylem, arylkarbonylem, aralkonoykem, heteroarylkarbonylem, heteroaralkonoykem a alkonoylovou skupinou, nebo (iii) kde aminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh obsahující žádný až dva další heteroatomy, kterými jsou dusík, kyslík nebo síra, a kde samotný kruh je (a) nesubstituovaný nebo (b) substituovaný jednou nebo dvěma skupinami nezávisle vybranými ze skupiny tvořené alkylem, arykem, aralkylem, heteroarykem, hydroxy, alkoxy, alkonoykem, cykloalkylem, heterocykloalkylem, alkoxykarbonylem, hydroxyalkylem, trifluormethylem, benzo spojeným heterocykloalkylem, hydroxyalkoxyalkylem, aralkoxykarbonylem, hydroxykarbonylem, aryloxykarbonylem, benzo spojeným heterocykloalkoxy, benzo spojenýma cykloalkylkarbonylem, heterocykloalkylkarbonylem a cykloalkylkarbonylem, karbonylamino, kde karbonylaminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) je zreagovaný amin amino kyseliny nebo (iii) je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené alkylem, hydroxyalkylem, hydroxyheteroaralkylem, cykloalkylem, aralkylem, trifluormethylalkylem, heterocykloalkylem, benzo spojeným heterocykloalkylem, benzo spojeným cykloalkylem a N,N-disubstituovanou aminoalkylovou skupinou, nebo (iv) karboxaminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický, heteroarylový nebo benzo spojený heterocykloalkylový kruh, který je samotný nesubstituovaný nebo substituovaný jednou nebo dvěma skupinami nezávisle vybranými ze skupiny tvořené alkylem, alkoxykarbonylem, nitro, heterocykloalkylem, hydroxy, hydroxykarbonylem, arykem, aralkylem, heteroaralkylem, a aminovou skupinou,

kde aminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené alkylem, arykem a heteroarykem

nebo (iii) kde aminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh a aminoalkylová skupina

kde aminoalkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené alkylem, arylem, aralkylem, cykloalkylem, aralkoxykarbonylem, alkoxykarbonylem, a alkonoylovou skupinou, nebo (iii) kde aminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh.

Termín "aralkyl", sám nebo v kombinaci, znamená alkylovou skupinu, jak byla definována shora, jako benzyl, 2-fenylethyl a podobně.

Termín "aralkoxykarbonyl", sám nebo v kombinaci, znamená skupinu vzorce aralkyl-C(O)-O-, ve kterém výraz "aralkyl" má shora uvedený význam. Příkladem aralkoxykarbonylové skupiny je benzyloxykarbonyl. Termín "aryloxy" znamená skupinu vzorce aryl-O-, ve kterém výraz aryl má shora daný význam.

Termíny "heteroaralkyl" a "heteroaryloxy" znamená skupiny strukturně podobné aralkylu a aralkoxy, které se tvoří z heteroarylových skupin. Příklady skupin zahrnují 4-pikoliny a 2-pyrimidinoxy.

Termíny "alkanoyl" nebo "alkylkarbonyl" samotné nebo v kombinaci, znamenají acylovou skupinu odvozenou od alkankarboxylové kyseliny. Příklady skupin zahrnují: formyl, acetyl, propionyl, butyryl, valeryl, 4-methylvaleryl a podobně.

Termíny "aralkanoyl" nebo "aralkylkarbonyl" znamenají acylovou skupinu odvozenou od alkankarboxylové kyseliny substituované arylem, jako jsou fenylacetyl, 3-fenylpropionyl (hydrocinamoyl), 4-fenylbutyryl, (2-naftyl)acetyl, 4-chlorhydrocinamoyl, 4-aminohydrocinamoyl, 4-methoxyhydrocinamoyl a podobně.

Termíny "aroyl" nebo "arylkarbonyl" znamenají acylovou skupinu odvozenou od aromatické karboxylové kyseliny. Příklady takových skupin zahrnují aromatické karboxylové kyseliny, případně substituovanou benzoovou nebo naftoylovou kyselinu, jako je benzoyl, 4-chlorbenzoyl, 4-karboxybenzoyl, 4-(benzyloxykarbonyl)benzoyl, 2-naftoyl, 6-karboxy-2-naftoyl, 6-(benzyloxykarbonyl)-2-naftoyl, 3-benzyloxy-2-naftoyl, 3-hydroxy-2-naftoyl, 3-(benzyloxyformamid)-2-naftoyl a podobně.

Výraz "cykloalkylalkoxykarbonyl" znamená acylovou skupinu vzorce cykloalkylalkyl-O-CO-, kde cykloalkyl má shora uvedený význam. Výraz "aryloxyalkanoyl" znamená acylovou skupinu vzorce aryl-O-alkanoyl, kde aryl a alkanoyl mají shora uvedený význam. Výraz

"heterocykloxykarbonyl" znamená acylovou skupinu odvozenou od heterocykl-O-CO-, kde heterocykl byl definován shora.

Výraz "heterocyklohydroalkanoyl" je acylová skupina vzorce heterocyklo - substituovaná alkankarboxylová kyselina, kde heterocyklo má shora daný význam. Výraz "heterocykloalkoxykarbonyl" znamená acylovou skupinu odvozenou od heterocyklo - substituovaný hydrokarbyl-O-CO-, kde heterocyklo má shora daný význam. Výraz "heteroaryloxykarbonyl" znamená acylovou skupinu odvozenou od heteroaryl-O-CO-, kde heteroaryl má shora uvedený význam.

Termín "aminokarbonyl", samotný nebo v kombinaci, znamená karbonylovou (karbamoylovou) skupinu odvozenou od karboxylové kyseliny substituované aminem, kde aminová skupina (amidový dusík) může být nesubstituovaná (-NH₂) nebo substituovaná primární nebo sekundární aminová skupina obsahující jeden nebo dva substituenty vybrané z vodíku, alkylových, arylových, aralkylových, cykloalkylových a cykloalkylových skupin a podobně, jak bylo uvedeno. Hydroxamát je N-hydroxykarboxamid.

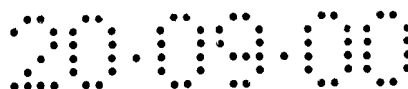
Termín "aminoalkanoyl" znamená acylovou skupinu odvozenou od alkankarboxylové kyseliny substituované aminem, kde aminová skupina může být primární nebo sekundární aminová skupina obsahující substituenty nezávisle vybrané z vodíku, alkylových, arylových, aralkylových, cykloalkylových, cykloalkylalkylových skupin a podobně.

Výraz "halogen" znamená fluor, chlor, brom či jod. Výraz "haloalkyl" znamená alkylovou skupinu mající význam definovaný shora, kde jeden či více vodíkových atomů je nahrazen halogenem. Příklady takových haloalkylových skupin zahrnují chlormethyl, 1-bromethyl, fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, 1,1,1-trifluorethyl a podobně.

Výraz "perfluoralkyl" znamená alkylovou skupinu, kde každý vodíkový atom byl nahrazen atomem fluoru. Příklady takových perfluoralkylových skupin, navíc k trifluormethylu shora, jsou perfluorbutyl, perfluorisopropyl, perfluordodecyl a perfluordecyl.

Výraz "perfluoralkoxy", samotný nebo v kombinaci, znamená perfluoralkylovou etherickou skupinu, kde výraz perfluoralkyl je, jak byly definovány shora. Příklady takových perfluoralkoxylových skupin, navíc k trifluormethoxy (F₃C-O-), jsou perfluorbutoxy, perfluorisopropoxy, perfluordodecoxy a perfluordecoxy.

Výraz "perfluoralkylthio", samotný nebo v kombinaci, znamená thioetherickou skupinu, kde výraz perfluoralkyl je, jak byly definovány shora. Příklady takových perfluoralkylových



skupin, navíc k trifluormethylthio ($\text{F}_3\text{C-S-}$), jsou perfluorbutylthio, perfluorisopropylthio, perfluordodecylthio a perfluordecylthio.

Výraz "aromatický kruh" v kombinacích jako substituovaný aromatický kruh sulfon, nebo substituovaný aromatický kruh sulfoxid znamená aryl nebo heteroaryl, jak byly definovány shora.

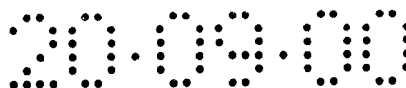
Výraz "farmaceuticky přijatelné" se zde používá jako adjektivum. Znamená to, že upravené slovo je vhodné pro použití jako farmaceutický produkt. Farmaceuticky přijatelné kationty zahrnují, ale nejsou na ně omezeny, vhodné soli alkalických kovů (skupina Ia), soli alkalických zemin (skupina IIa) a jiné fyziologicky přijatelné ionty kovů. Příklady iontů zahrnují hlinitý, vápenatý, lithný, hořečnatý, draselný, sodný a zinečnatý ve svých obvyklých valencích. Výhodné organické ionty zahrnují protonované terciární aminy a kvartérní amoniové kationty, z části včetně trimethylaminu, diethylaminu, N,N-dibenzylethylendiaminu, chlorprokainu, cholinu, diethanolaminu, megluminu (N-methylglukaminu) a prokainu. Příklady farmaceuticky přijatelných kyselin zahrnují bez omezení kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu bromovodíkovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu sírovou, kyselinu methansulfonovou, kyselinu octovou, kyselinu mravenčí, kyselinu vinnou, kyselinu maleovou, kyselinu malovou, kyselinu citronovou, kyselinu isocitronovou, kyselinu jantarovou, kyselinu mléčnou, kyselinu glukonovou, kyselinu glukuronovou, kyselinu pyrunovou, kyselinu šťavelovou, kyselinu oxaloctovou, kyselinu propionovou, kyselinu benzoovou a podobně.

"M" používané v reakčních schématech, které následují, představují opouštějící skupinu, jako je halogen, fosfátový ester nebo sulfátový ester.

Příprava užitečných sloučenin

Schémata A až C a schémata 1 až 19 zde níže ukazují chemické postupy, které mohou být užitečné pro přípravu sloučenin užitečných v tomto vynálezu, například sloučeniny vzorců I, II, III, IV a V a podobných cyklických inhibitorů. Mimoto se ukazuje příprava sloučenin vzorce VI a vzorce VII. Sloučeniny vzorce VI a vzorce VII se mohou použít jako meziprodukty pro přípravu sloučenin vzorců I, II, III, IV a V nebo předchůdců léků nebo MMP inhibitorů.

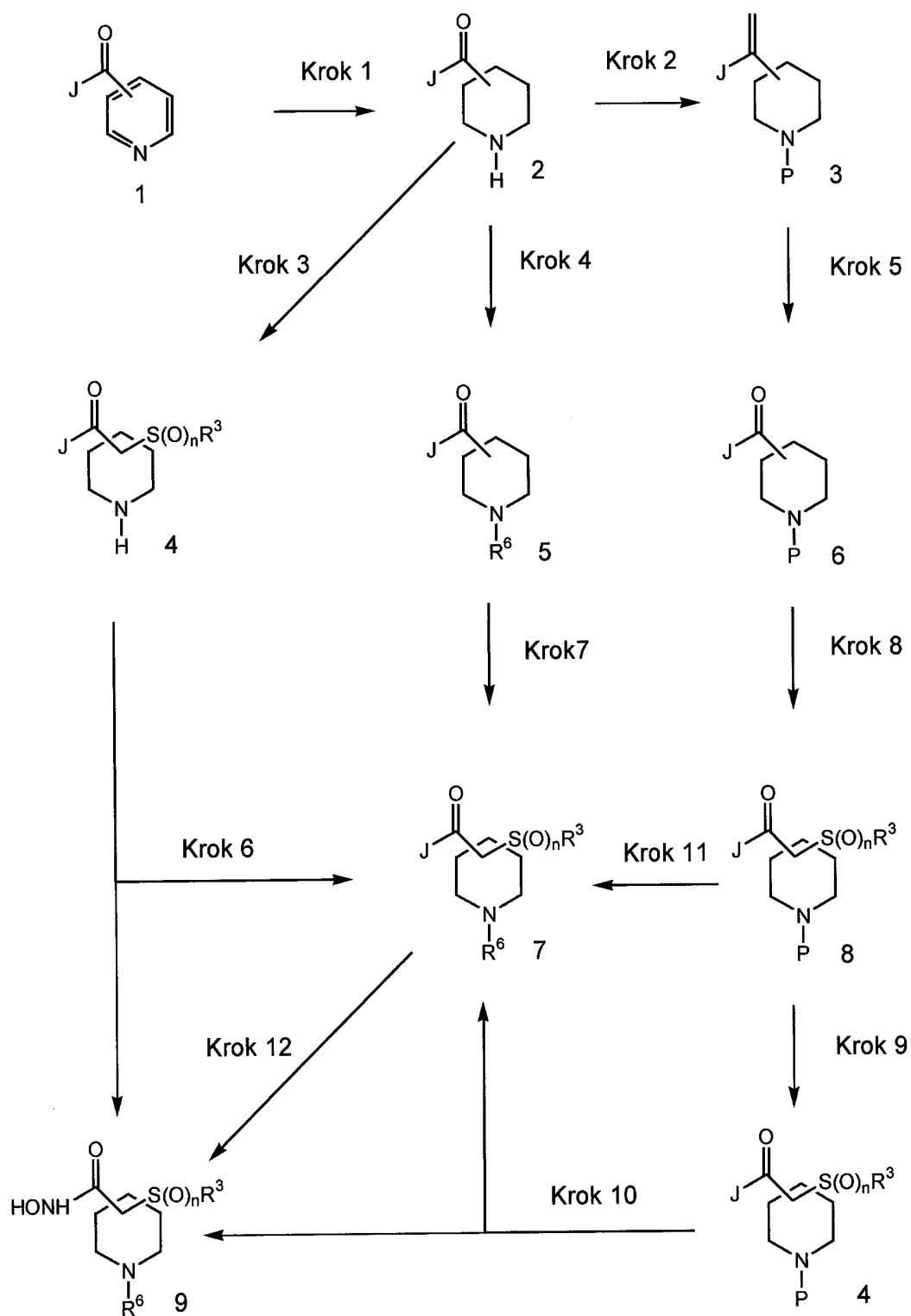
Ve schématech A až C symbol J nezávisle představují R^{20} nebo jiné synteticky užitečné skupiny, jako jsou amidy, chloridy kyselin, smíšené anhydridy a podobně. Ve schématu C n je 0, 1 nebo 2 a je výhodně 1 nebo 2. V těchto schématech n odpovídá g ve vzorcích VI a VII. Symbol P představuje chránící skupinu, která také může být členem skupiny R^6 . Ve schématu A pro jednoduchost a jasnost osvětlení jsou polohové isomery ukázané s vazbou přes kruh standardním



způsobem. Další schémata ukazují typicky pouze jeden polohový isomer, ale polohové isomery jsou těmito strukturami a reakcemi reprezentovány způsobem konsistentním se vzorci I, II, III, IV, V, VI a VII. Symbol B podobně představuje O, S, SO, SO₃ a NR⁶. Symboly C a C' jsou nezávisle elektrofilní skupiny nebo skupiny schopné účasti na kondenzační reakci. Zde by se mělo poznamenat, že šesti-členný kruh se ukazuje pro účely ilustrace, ale procedury a nebo reagenty jsou použitelné, aby reprezentovaly kombinace dovolující přípravu 5- až 6-členných kruhů.

Struktury ve schématech 1 až 19 se také ukazují se sloučeninami, které reprezentují jiné sloučeniny vynálezu. Aromatický kruh ve schématu C je aryl nebo heteroaryl. Skupiny -A-R-E-Y- jsou definovány jako dříve. Ukázané reakce vyžadující spiroheterocyklický dusík nemusí být použitelné pro takové sloučeniny se sírou nebo dusíkem.

Schéma A



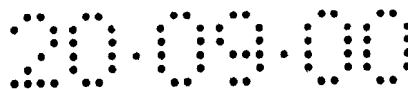


Schéma A ukazuje krok 1, redukci heteroarylové sloučeniny na karboxylový derivát. Obecně prvním produktem aminový heterocykl obsahující vodík, když výchozím materiálem je aromát nebo heterocykl obsahující R^6 , když výchozím materiálem je částečně nenasycený heterocykl.

Sloučenina 2 může reagovat různými cestami v závislosti na potřebách chemika. V kroku 2 lze chránit dusík přípravou například karbobenzoxylového (Z) nebo terc.butoxykarbonylového derivátu. Takové acylace lze provádět způsoby dobře známými v oboru, zejména v oboru amino kyselin a syntézy peptidů. Proces acylace s reagenty obsahujícími aktivovanou karboxylovou skupinu nebo aktivovanou sulfonylovou skupinu, aby se připravily sloučeniny se provádí stejným způsobem. Příklady takových acylačních skupin jsou karbonyl azidy, anhydridy, smíšené anhydridy, karbodiimidové deriváty nebo jiné méně tradiční aktivované estrové skupiny, jako je hydroxybenzotriazolový derivát. Tyto acylace mohou probíhat v přítomnosti báze, včetně mírných bází, jako je triethylamin nebo N-methylmorfolin, pokud se to žádá. Příprava některých aktivovaných esterových reagentů a jejich použití k přípravě jiných sloučenin užitečných v tomto vynálezu se diskutuje níže. Mělo by se vzpomenout, že skupiny tvořící P a sloužící jako selektivně odstranitelná chránící skupina také mohou být zařazeny jako část skupiny R^6 .

Krok 4 v schématu A ukazuje alkylaci nebo acylaci sloučeniny 2, aby vznikla sloučenina 5. Procesy alkylace a acylace jsou, jak se zde diskutuje. V kroku 5 se může změnit skupina J, pokud se to žádá. Příkladem takové změny je výměna esteru za THP-chráněného hydroxamátu nebo hydroxamátu nebo konverze kyseliny na chráněný hydroxamát a podobně.

Kroky 3, 7 a 8 ukazují přípravu derivátů sloučenin obsahujících síru nebo meziproductů těchto sloučenin. Výchozí materiál pro tyto kroky (například sloučeniny 2, 5 a 6) může reagovat s bází, aby se deprotonoval uhlík alfa ke karboxylové funkční skupině. Anion může reagovat se sirným elektrofilem, aby vznikl sulfon, sulfoxid nebo sulfid. Takové elektrofilů mohou mít například formu $R^{24}S-SR^{24}$, $R^{24}SO_2Cl$, $R^{24}SOCl$, $R^{24}SCl$, $R^{24}SCl$, $R^{24}S(O)-SR^{24}$ a podobně, kde R^{24} je arylový nebo heteroarylový materiál obsahující síru a obsahující spojovací substituent $R^{3'}$, který se může použít, aby se připravila jedna z obsahujících R^{24} skupin. Příprava aniontu vyžaduje bázi a může být potřeba silná báze, jako jsou amidy, hydridy nebo alkyly kovů, jak se zde diskutují. Rozpouštědla jsou aprotická. Dává se přednost dipolárně aprotickým rozpouštědlům s inertní atmosférou. Následující schémata obvykle užívají $R^{3'}$ pro R^{24} skupinu pro příklad ilustrace.

Mělo by se poznamenat, že tyto procesy produkují sulfidy (thioestery), sulfoxidy a sulfony, v závislosti na výchozím materiálu. Mimoto se sulfidy mohou oxidovat na sulfoxidy nebo sulfony a sulfoxidy se mohou oxidovat na jejich odpovídající sulfonové deriváty. Výběr polohy v syntetické sekvenci, aby se změnil oxidační stav síry, a také rozhodnutí o změně oxidačního stavu je pod kontrolou zkušeného chemika. Způsoby oxidace síry se diskutují níže.

Schéma A, kroky 6, 9, 10 a 12, nezávisle osvětlují vzájemnou konverzi skupin uvnitř J. Příklady takových konverzí záměnu esteru hydroxamové kyseliny nebo derivátu hydroxamové kyseliny na aktivovaný derivát hydroxamové kyseliny, konverzi karboxylové kyseliny na aktivovaný derivát karboxylové kyseliny nebo na derivát hydroxamové kyseliny (prekursor léku nebo chráněný derivát) nebo odstranění chránicí skupiny z derivátu hydroxamátu. Příprava aktivovaných karboxylových sloučenin jejich reakcí s nukleofily, jako je hydroxamová kyselina, chráněný hydroxamát nebo prekursor léku z hydroxamové kyseliny se diskutuje níže jako konverze chráněných derivátů hydroxamové kyseliny na hydroxamové kyseliny. Příprava například produktů odvozených od hydroxybenzotriazol/karbodiimidu se zde diskutuje. Příprava nebo hydrolýza esterů, amidů, derivátů amidů, chloridů kyselin, anhydridů kyselin, smíšených anhydridů a podobně jsou syntetické metody dobře známé v oboru, jiné se zde podrobně diskutují. Krok 6 osvětluje konverzi sloučeniny 4 na sloučeninu 9, aniž by se nejdříve konvertovala na sloučeninu 7.

Schéma B

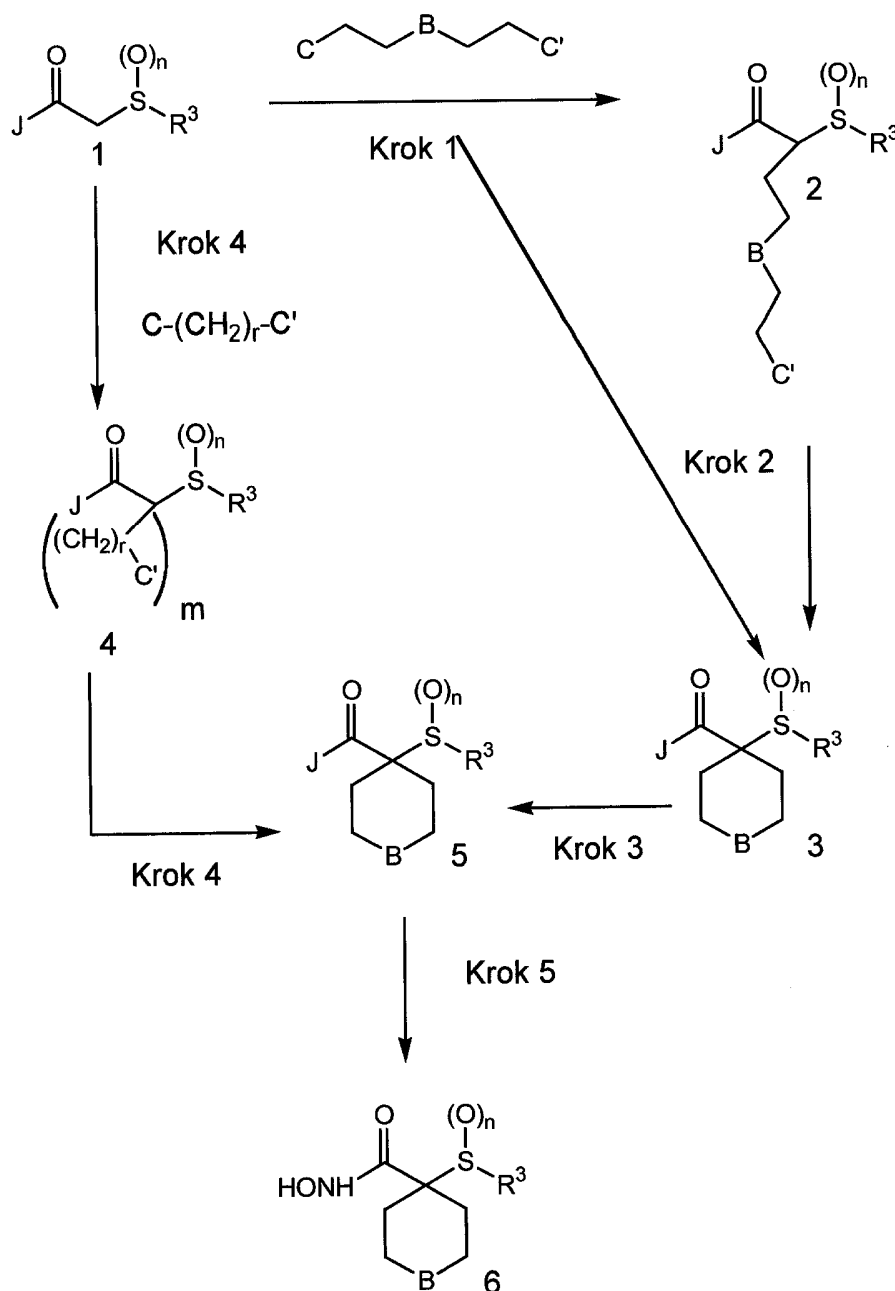


Schéma B ukazuje alternativní způsob přípravy sloučenin podle vynálezu. Shora šipkou ukázaný reagent v kroku 1 je reagent se dvěma aktivními skupinami ke heteroatomům (B) ukázaným dříve. Zde se opět daný ukázaný reagent vybral, aby dovolil jasné osvětlení reakce, ale je také zamýšlený, aby představoval reagenty, které dovolují přípravu polohy heteroatomu a sloučenin s 5-, 7- a 8-členným kruhem. Tyto reagenty odborník snadno vybere.

C a C' v reagentu v tomto kroku 1 jsou nezávisle elektrofil nebo skupina, kterou lze na elektrofil převést. Takové skupiny zahrnují halidy, estery sulfonové kyseliny, epoxidy, thioepoxidy, hydroxylové skupiny a podobně. Tento reagent reaguje s nukleofilním aniontem

karbonylové skupiny obsahující síru, jako je sloučenina 1. Anion se tvoří deprotonací sloučeniny 1 a příklady bází vhodných pro takovou deprotonaci se diskutují níže. Reakce s elektrofilním reagentem shora se provádí za alkylujících podmínek dobře známými v oboru a zde diskutovanými. Produktem této reakce může být buď sloučenina 2 nebo sloučenina 3, například reakci lze provádět podle potřeby jako jednu baňku nebo jako dvojstupňový proces.

Krok 3 ukazuje vzájemnou konverzi skupin J, pokud se požaduje. Krok 4 používá reagent, kde C například představuje nukleofil, jak se diskutoval shora a C' představuje elektrofil nebo nukleofil, jako je hydroxyl, thiol nebo R⁶-amino. Poznává se, že C' může být nezávisle nukleofil nebo elektrofil, když m je 2, například skupiny C' nemusí být stejné, když m je 2. Když m je 2, reakce s druhým molem báze poskytuje zkušenému chemikovi alternativní přípravu sloučeniny 5. Když C' je hydroxyl, thiol nebo R⁶-amino a m je 2, odborník může kondenzovat sloučeninu 4 například s aldehydem nebo ketonem za redukčních podmínek nebo s následující redukcí, aby se vytvořila sloučenina. Jako shora sloučenina, kde m je 2, se může vytvořit v jednom kroku (proces s jednou baňkou) nebo ve dvou krocích, což dovoluje chemikovi výběr reagentu(ů), aby byly stejné (jedna baňka) nebo různé (dva kroky).

Schéma b také osvětluje vzájemné konverze skupin uvnitř J, oxidační stav síry a skupin na dusíku, například skupin R⁶, aby se získala sloučenina. Tyto metody a způsoby se diskutují shora pro reakce v schématu A.

Schéma C

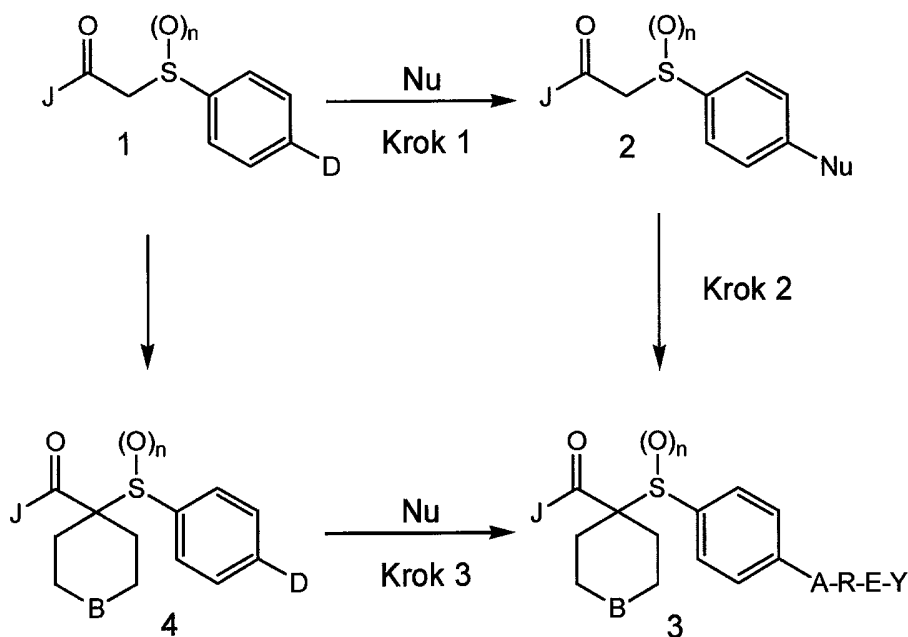


Schéma C ukazuje nukleofilní vytěsnění skupiny D, jak je zde definovaná. Tuto reakci lze provádět podobným způsobem k reakcím vytěsnění, jak se zde diskutovaly. Výběr oxidační stav síry provede odborník, ale dává se přednost sulfoxidovým nebo sulfonovým skupinám a nejvýhodnější je sulfon. Vytěsnění lze provádět buď před nebo za methylenem u karbonylové skupiny, která reaguje, aby se vytvořila spiro heterocyklická skupina.

Kroky 1, 2 a 3 také ukazují, že ačkoliv je možné nukleofilní vytěsnění provádět s jedním nukleofilem (Nu), produkt této reakce se může modifikovat způsoby dobře známými v oboru a zde ukázaným, aby se získala skupina -A-R-E-Y-, jak je definovaná shora.

Neomezující ilustrace takového procesu je dána, když D je fluorid. Fluoridová opouštějící skupina se může přímo nahradit aniontem 4-trifluormethylfenolu, 4-trifluormethoxyfenolu, 4-trifluormethylthiofenolu a podobně, aby se vytvořila sloučenina. To je proces s jednou baňkou pro sloučeninu 4. Jiné sloučeniny zahrnuté v -A-R-E-Y- lze připravit vytěsněním fluoridové opouštějící skupiny amoniakem, aby se získal amin, který se pak může acylovat způsoby zde diskutovanými například s 4-trifluormethylbenzoyl chloridem, aby se vytvořila sloučenina jiného produktu.

Funkční skupina R^6 se může změnit a nebo dále modifikovat na sloučeniny nebo v krocích ve schématech, jak si přeje nebo žádá odborník, aby se připravily sloučeniny. Lze zmínit vzájemnou konverzi funkčních skupin s dvojím účelem, jako jsou krátkodobé a dlouhodobé chránící skupiny na jiné skupiny R^6 . Řada jiných rutinních a nebo užitečných konverzí, včetně přípravy syntetických meziproduktů je velmi dobře známá v oboru. Několik neomezujících příkladů takových konverzí nebo reakcí zahrnují: redukce, nukleofilní vytěsnění/ substituční reakce, výměna nebo přípravy karboxylových nebo sulfonových kyselin, amidů, esterů, halidů kyselin, anhydridů kyselin, smíšených anhydridů a podobně, elektrofilní vytěsnění/ substituční reakce, oxidace, konverze kruh/řetězec, reakce otevření kruhu, kondenzační reakce včetně těch, které vyžadují sulfonové nebo karbonylové skupiny a nebo vazby uhlík-vodík ovlivněné jednou nebo oběma těmito skupinami. Výběr preparativních metod nebo konverzních metod sloučenin a pořadí reakcí provádí je odborník. Očekává se, že když by se daná sekvence nebo metoda ukázala jako nežádoucí, vybere se alternativa. Do výběru jsou zahrnuty způsoby pro přípravu či přidání skupin v jediném kroku s použitím konvergentní inhibiční strategie nebo příprava konečné skupiny R^6 se sledováním strategie po krocích.

Obecně tedy výběr výchozího materiálu a reakčních podmínek se může měnit, jak je dobře známé odborníkům. Obvykle není omezující žádná jediná množina podmínek, poněvadž se mohou aplikovat podle potřeby variace. Podmínky se také mohou vybrat dle libosti, aby

vyhovovaly specifickému účelu, jako jsou preparace v malém měřítku nebo preparace ve velkém měřítku. V obou případech se obvykle minimalizuje použití méně bezpečných materiálů nebo materiálů méně šetrných k okolí. Příklady takových materiálů jsou diazomethan, diethyl ether, soli těžkých kovů, dimethyl sulfid, chloroform, benzen a podobně.

Tyto reakce se mohou provádět pod suchou inertní atmosférou, jako je dusík nebo argon, pokud se to vyžaduje. Vybrané reakce známé odborníkům se mohou provádět pod suchou atmosférou, jako je suchý vzduch, zatímco jiné syntetické kroky, například vodná kyselá nebo bazická hydrolyza esteru nebo amidu se mohou provádět pod laboratorním vzduchem. Mimoto některé procesy těchto syntéz se mohou provádět v tlakových zařízeních při tlacích nad, rovných a pod atmosférickým tlakem. Použití takového zařízení pomáhá kontrolovat plynné reagenty, jako je vodík, amoniak, trimethylamin, methylamin, kyslík a podobně a také mohou pomáhat zabránit pronikání vzduchu nebo vlhkosti do probíhající reakce. Tato diskuse se nezamýšlí jako vyčerpávající a snadno se pozná, že odborník může snadno identifikovat a použít další nebo alternativní metody, podmínky, reakce a soustavy.

Ukázané reakce se obvykle provádí při teplotě mezi $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplotou refluxu v inertní atmosféře, jako je dusík nebo argon. Rozpouštědlo nebo směs rozpouštědel se mohou široce měnit v závislosti na reagentech a jiných podmínkách a mohou zahrnovat polární nebo dipolární aprotická rozpouštědla, jako jsou vypočteny, nebo směsi těchto rozpouštědel. Reakce lze provádět při nižších teplotách, jako je teplota suchého ledu/acetonu nebo kapalného dusíku, pokud se vyžaduje provádění takových reakcí jako jsou metalace nebo tvorba aniontu s použitím silné báze.

V některých případech mohou sloužit aminy, jako jsou trimethylamin, pyridin, jako reagenty a nebo rozpouštědla a nebo jako korozpouštědla. Někdy se mohou v těchto reakcích a jiných reakcích těchto schémat použít chránicí skupiny, aby se udržely nebo zachovaly skupiny v jiných částech molekuly (molekul) v polohách, které nejsou žádoucími reakčními centry. Příklady takových skupin, které odborník může udržet nebo zachovat zahrnují aminy, hydroxyly, thioly, kyseliny a podobně. Takové chránicí skupiny mohou zahrnovat acylové skupiny, aralkylové skupiny, karbamoylové skupiny, alkoxyalkylové ethéry, cykloalkoxy ethéry, aralkylové skupiny, silylové skupiny včetně trisubstituovaných silylových skupin, esterové skupiny a podobně. Příklady takových chránicích skupin zahrnují acetyl, trifluoracetyl, tetrahydropyran (THP), benzyl, terc-butoxykarbonyl (BOC nebo TBOC), benzyloxykarbonyl (Z nebo CBZ) terc-butyldimethylsilyl (TBDMS) nebo skupinu methoxyethoxymethylen (MEM). Příprava takových chránicích skupin a také jejich odstranění jsou dobře známé v oboru. Chránicí

skupiny se také mohou použít jako substituenty v sloučeninách, jejichž užitečnost je jako lék spíše než meziprodukt.

Řada reakcí nebo procesů vyžaduje báze, které mohou působit jako reaktanty, reagenty, deprotonující činidla, zhasěče kyselin, reagenty tvořící soli, rozpouštědla, korozpouštědla a podobně. Báze, které se mohou použít, zahrnují například hydroxidy kovů, jako hydroxid sodný, draselný, lithný či hořečnatý, oxidy kovů, jako oxid sodný, draselný, lithný, vápenatý či hořečnatý, uhličitany kovů, jako uhličitán sodný, draselný, lithný, vápenatý či hořečnatý, hydrogenuhličitany kovů, jako hydrogenuhličitán sodný nebo hydrogenuhličitán draselný, primární (I^0), sekundární (II^0) či terciární (III^0) organické aminy, jako alkyl aminy, arylalkyl aminy, alkylarylalkyl aminy, heterocyklické aminy nebo heteroaryl aminy, hydroxidy amonné nebo kvartérní hydroxidy amonné. Jako neomezuující příklady takových aminů lze zahrnout triethylamin, trimethylamin, diisopropylamin, methyldiisopropylethylamin, diazabicyklononan, tribenzylamin, dimethylbenzylamin, morfolin, N-methylmorfolin, N,N°-dimethylpiperazin, N-ethylpiperidin, 1,1,5,5-tetramethylpiperidin, dimethylaminopyridin, pyridin, chinolin, tetramethyldiamin a podobně.

Neomezuující příklady hydroxidů amonných, obvykle připravených z aminů a vody, mohou zahrnovat hydroxid amonný triethylamonium hydroxid, trimethylamonium hydroxid, methyldiisopropylamonium hydroxid, tribenzylamonium hydroxid, dimethylbenzylamonium hydroxid, morfolinium hydroxid, N-methylmorfolinium hydroxid, N,N°-dimethylpiperazinium hydroxid, N-ethylpiperidinium hydroxid a podobně.

Neomezuující příklady kvartérních hydroxidů amonných mohou zahrnovat tetraethylamonium hydroxid, tetramethylamonium hydroxid, dimethyldiisopropylethylamonium hydroxid, benzylmethyldiisopropylamonium hydroxid, methyldiazabicyklononylamonium hydroxid, methyltribenzylamonium hydroxid, N,N-dimethylmorfolinium hydroxid, N,N,N°-tetramethylpiperazinium hydroxid a N-ethyl-N°-hexylpiperidinium hydroxid a podobně.

Kovové hydridy, amidy nebo alkoholáty, jako je hydrid vápenatý, hydrid sodný, hydrid draselný, hydrid lithný, hydrid hlinitý, diisobutylaluminium hydrid (DIBAL), methoxid sodný, terc-butoxid draselný, ethoxid vápenatý, ethoxid hořečnatý, amid sodný, diisopropyl amid draselný a podobně také mohou být vhodnými reagenty. Organokovová deprotonační činidla jako alkyl nebo aryl lithiové reagenty, jako jsou methyl lithium, fenyli lithium terc-butyl lithium, lithium acetylid nebo butyl lithium, Grignardovy reagenty, jako methylmagnesiumbromid nebo methylmagnesiumchlorid, organokadmiové reagenty, jako dimethylkadmium a podobně, také mohou sloužit jako báze působící tvorbu solí nebo katalyzující reakci. Kvartérní hydroxidy



amonné nebo smíšené soli jsou také užitečné jako pomoc při spojení přenosem fází, nebo aby sloužily jako reagenty přenosu fází.

Farmaceuticky přijatelné báze mohou reagovat s kyselinami, aby se připravily farmaceuticky přijatelné soli. Mělo by se vzpomenout, že opticky aktivní báze se mohou použít, aby se připravily opticky aktivní soli, které se mohou použít pro optické rozdělení.

Reakční prostředí se může obecně skládat z jediného rozpouštědla, smíšených rozpouštědel stejné nebo různých tříd, nebo rozpouštědlo může sloužit jako reagent v jediném nebo smíšeném rozpouštědlovém systému. Rozpouštědla mohou být protická, aprotická nebo dipolárně aprotická.

Neomezující příklady protických rozpouštědel reakci zahrnují vodu, methanol (MeOH), denaturovaný nebo čistý 95% nebo absolutní ethanol, isopropanol a podobně. Typická aprotická rozpouštědla zahrnují aceton, tetrahydrofuran (THF), dioxan, diethylethér, terc-butylmethyl ether (TBME), aromatická rozpouštědla, jako je xylen, toluen nebo benzen, ethyl acetát, methyl acetát, butyl acetát, trichloethan, methylen chlorid, ethylendichlorid (EDC), hexan, heptan, isooktan, cyklohexan a podobně. Dipolárně aprotická rozpouštědla zahrnují sloučeniny jako dimethylformamid (DMF), dimethylacetamid (DMAc), acetonitril, DMSO, hexamethylfosfortriamid (HMPA), nitromethan, tetramethyl močovina, N-methylpyrrolidon a podobně. Neomezující příklady reagentů, které lze použít jako rozpouštědla nebo jako část smíšeného rozpouštědlového systému, zahrnují organické nebo anorganické mono- nebo multiprotické kyseliny nebo báze, jako jsou kyselina chlorovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina octová, kyselina mravenčí, kyselina citronová, kyselina jantarová, triethylamin, morfolin, N-methylmorfolin, piperidin, pyrazin, piperazin, pyridin, hydroxid draselný, hydroxid sodný, alkoholy nebo aminy pro tvorbu esterů nebo amidy nebo thiole pro přípravu produktů a podobně.

Příprava zde sloučenin může vyžadovat oxidaci dusíku nebo síry na deriváty N-oxidu nebo sulfoxidy či sulfony. Reagenty pro tento proces mohou zahrnovat jako neomezující příklady peroxoxymonosulfát (OXON(R)), peroxid vodíku meta-chlorperbenzoovou kyselinu, perbenzoovou kyselinu, peroctovou kyselinu, permléčnou kyselinu, terc-butyl hydroperoxid, terc-butyl chlornan, chlornan sodný, kyselinu chlornou, meta-perjodát sodný, kyselinu perjodnou a podobně. Slabší činidla jsou nejužitečnější pro přípravu sulfonů a sulfoxidů. Lze vybrat protická, aprotická, dipolárně aprotická rozpouštědla, buď čistá nebo smíšená, například methanol/voda.

Oxidaci lze provádět při teplotě od asi -78°C do asi 50°C a normálně se vybere v rozpětí -10°C do asi 40°C . Sulfoxid se nejlépe připraví s použitím jednoho oxidačního činidla. V případě aktivnějších oxidačních činidel může být žádoucí, ne však nutné, aby se reakce prováděly v atmosféře inertního plynu s odplyněnými rozpouštědly nebo bez nich. Mělo by se vzpomenout, že oxidaci sulfoxidu sulfon lze provádět v jenom kroku nebo ve dvou krocích přes sulfoxid, jak si to chemik přeje.

Redukce je dobře známý proces a užitečným způsobem je hydrogenace. V takových případech (katalytická redukce) může být kovový katalyzátor, jako je Rh, Pd, Pt, Ni a podobně, s dalším nosičem nebo bez něj, jako je uhlík, uhličitán barnatý a podobně. Rozpouštědla mohou být protická nebo aprotická čistá rozpouštědla nebo smíšená rozpouštědla, jak se požaduje. Redukce lze provádět za atmosférického tlaku až k tlaku mnoha násobků atmosférického tlaku s atmosférickým tlakem až výhodným tlakem asi 276 kPa nebo při velmi vysokých tlacích ve speciálním hydrogenacním zařízení dobře známým v oboru. Redukční alkylace aminů nebo aktivních methylenových sloučenin je také užitečným způsobem přípravy sloučenin. Takové alkylace lze provádět za podmínek redukční hydrogenace s použitím například aldehydů a ketonů. Reagenty pro přenos vodíku, jako jsou kyanoborohydrid sodný, hydrid hlinitý, lithiualuminium hydrid, boran, borohydrid sodný, diisobutylaluminium hydrid a podobně, také mohou být užitečné jako reagenty pro redukční alkylaci. Acylové skupiny se mohou redukovat podobným způsobem, aby se dostaly substituované aminy.

Alternativní metody alkylace uhlíku nebo dusíku je přímá alkylace. Taková alkylace je dobře známá v oboru a může se provádět reakcí aktivovaného uhlíku obsahujícího alespoň jeden vodík s bází, aby se vytvořil odpovídající anion, přidáním elektrofilního reagentu a umožněním průběhu reakce $\text{S}_{\text{N}}2$. Amin, který se má alkylovat, reaguje podobně, pouze nemusí být nutná deprotonace. Elektrofilny zahrnují halogenové deriváty, sulfonátové estery, epoxidy a podobně.

Báze a rozpouštědla pro alkylační reakce jsou ta, která se diskutovala shora. Výhodné jsou báze, které jsou bráněné, takže soutěž s elektrofilem je minimalizovaná. Další výhodné báze jsou kovové hydridy, anionty amidů nebo organokovové báze, jako je *n*-butyl lithium. Diskutovaná rozpouštědla, směsi rozpouštědel nebo směsi rozpouštědlo/reagent jsou vyhovující, ale aprotická nebo dipolárně aprotická rozpouštědla, jako je aceton, acetonitril, DMF a podobně, jsou příklady výhodných tříd.

V mnoha reakcích během různých syntéz se používají kyseliny. Například odstranění THP chránící skupiny, aby vznikla hydroxamová kyselina. Kyselinou může být mono-, di- nebo tri- protonová organická kyselina nebo anorganická kyselina. Příklady příklad zahrnují kyselinu

chlorovodíkovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu sírovou, kyselinu octovou, kyselinu mravenčí, kyselinu citronovou, kyselinu jantarovou, kyselinu bromovodíkovou, kyselinu fluorovodíkovou, kyselinu uhličitou, kyselinu fosforitou, kyselinu p-toluen sulfonovou, kyselinu trifluormethan sulfonovou, kyselinu trifluoroctovou, kyselinu difluoroctovou, kyselinu benzoovou, kyselinu methansulfonovou, kyselinu benzen sulfonovou, kyselinu 2,6-dimethylbenzen sulfonovou, kyselinu trichloroctovou, kyselinu nitrobenzoovou, kyselinu dinitrobenzoovou, kyselinu trinitrobenzoovou a podobně. Mohou to také být Lewisovy kyseliny, jako je chlorid hlinitý, trifluorid boritý, pentafluorid antimonický a podobně. Kyseliny v protické formě se také mohou použít pro hydrolyzu esterů, amidů a podobně, a také katalýze výměnných reakcí.

Je užitečná konverze karboxylové kyseliny jako esteru nebo amidu na hydroxamovou kyselinu nebo derivát hydroxamové kyseliny, jako je O-arylalkylethérická nebo O-cykloalkoxyalkylethérická skupina. V případě, že se použije hydroxylamin, reakce esteru nebo amidu s jedním nebo více ekvivalenty hydroxylamin hydroxylchloridu při teplotě místnosti nebo nad ní v rozpouštědle nebo rozpouštědlech, obvykle protických nebo částečně protických, jako jsou vypočtené shora, může dát hydroxamovou kyselinu přímo. Tento výměnný proces se může dále katalyzovat přidáním další kyseliny. Alternativně se může použít pro tvorbu hydroxylaminu z hydroxylamin hydroxylchloridu báze, jako je sůl alkoholu, například methoxid sodný v methanolu, in situ, který se může vyměnit s esterem nebo amidem. Jak se zmínilo shora, výměnu lze provádět s chráněným hydroxylaminem, jako je tetrahydropyranylhdroxylamin (THPONH₂), benzylhdroxylamin (BnONH₂) a podobně. V tomto případě jsou produkty sloučeniny, jak se ukazují v schématech A, B a C, to jest tetrahydropyranyl (THP) nebo benzy (Bn) deriváty hydroxamové kyseliny. Odstranění chránicí skupiny, pokud se to žádá, například po další transformaci v jiné části molekuly nebo po skladování, se dosáhne standardními metodami, dobře známými v oboru, jako je hydrolyza THP skupiny, jak se diskutuje shora, nebo redukční odstranění benzylové skupiny vodíkem a kovovým katalyzátorem jako je paladium, platina, paladium na uhlíku nebo nikl.

V případě, kde R²⁰ je hydroxyl, například kde meziprodukt je karboxylová kyselina, lze použít standardní spojovací reakce. Například kyselinu lze konvertovat na chlorid kyseliny, smíšený anhydrid nebo aktivovaný estrer, jako je hydroxybenzotriazol, a nechat reagovat s hydroxylaminem nebo chráněným hydroxylaminem v přítomnosti nekompetitivní báze na sloučeninu acylovanou na dusíku. To je též produkt, jak se diskutoval shora. Spojení tohoto typu jsou dobře známé v oboru a zejména v oboru peptidů a chemie amino kyselin.

Sloučeniny podle vynálezu mohou mít jeden nebo více asymetrických uhlíkových atomů a mohou tedy existovat ve formě optických isomerů, enantiomerů, diastereomerů a také ve formě racemických nebo neracemických směsí. Sloučenina také může existovat v jiných isomerních formách, jako jsou orto, meta nebo para isomery, cis a trans isomery, syn a anti isomery, E a Z isomery, tautomerní isomery, alfa a beta isomery, axiální a ekvatoriální isomery a isomery v důsledku zabráněné rotace. Isomer může existovat v rovnováze s jinými isomery v savcích nebo testovacích soustavách. Taková sloučenina také může existovat jako isomerní rovnovážná soustava s rozpouštědlem nebo vodou, například jako hydratovaný keton nebo aldehyd, jak je dobře známé v oboru. Všechny isomery jsou zahrnuty jako sloučeniny tohoto vynálezu.

Shora popsané chemické reakce jsou obecně popsány ve smyslu jejich nejširšího uplatnění pro přípravu sloučenin užitečných podle tohoto vynálezu. Někdy tyto reakce nemusí být použitelné pro každou sloučeninu zahrnutou do rozsahu nároků nebo mohou být pro daný případ nejisté. Sloučeniny, u nichž k tomu dojde, odborníci snadno poznají. Ve všech takových případech lze buď provést reakce úspěšně pomocí konvenčních modifikací, které jsou v literatuře velmi dobře známy, například vhodnou ochranou rušících skupin, záměnou alternativních konvenčních činidel, rutinní modifikací reakčních podmínek zde popsaných, nebo jinými zde popsanými reakcemi či jinak konvenčními reakcemi, které budou použitelné pro přípravu odpovídajících sloučenin podle vynálezu.

Schéma 1

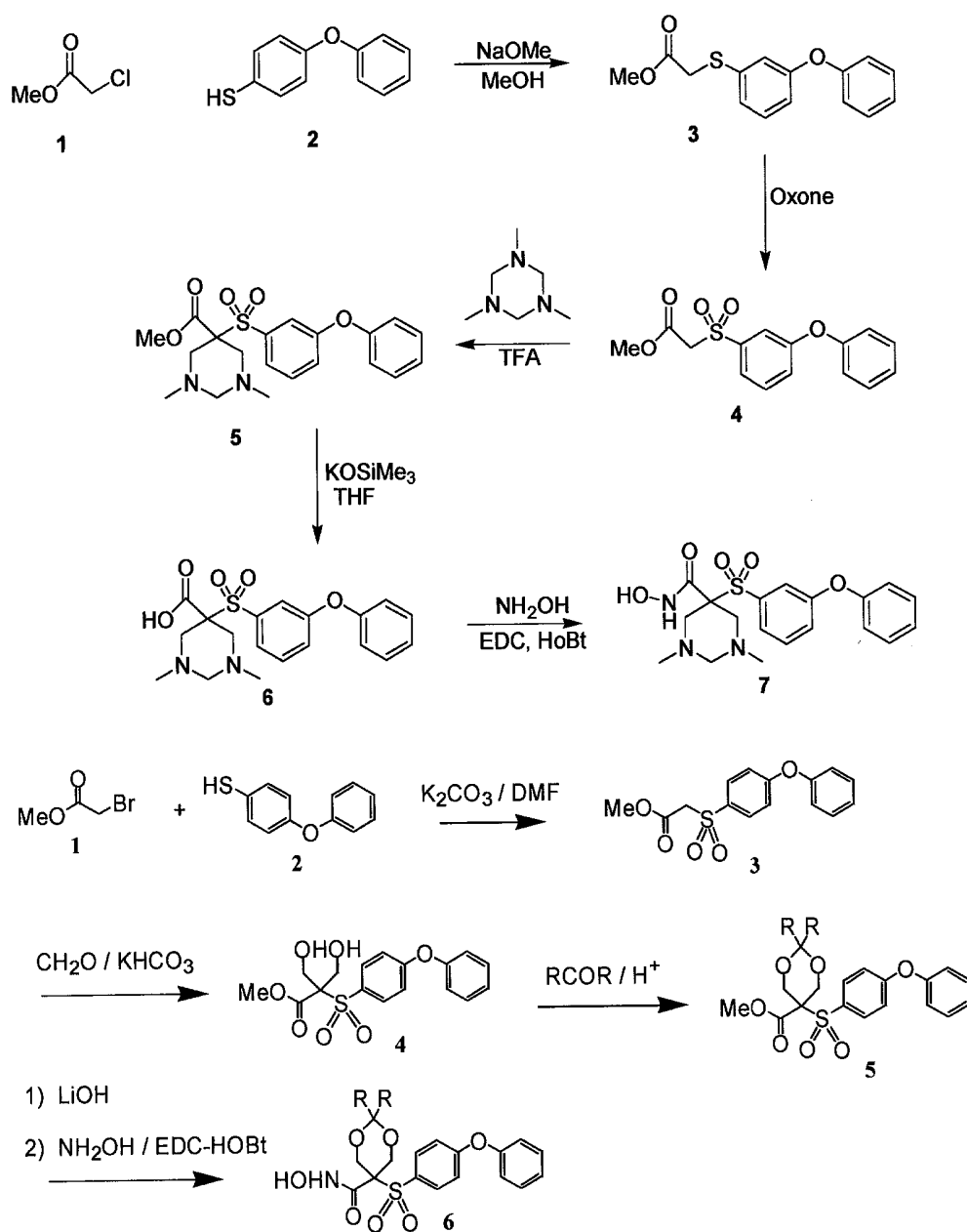


Schéma 2

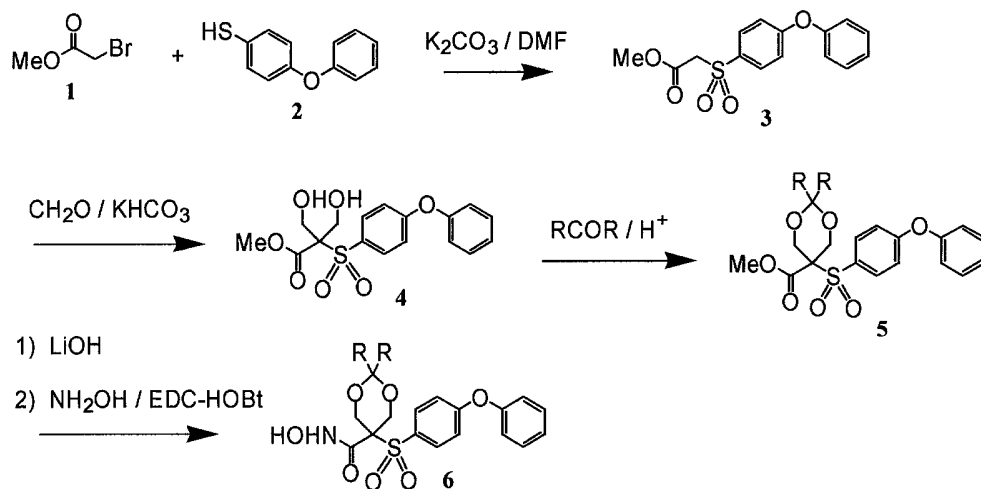


Schéma 3

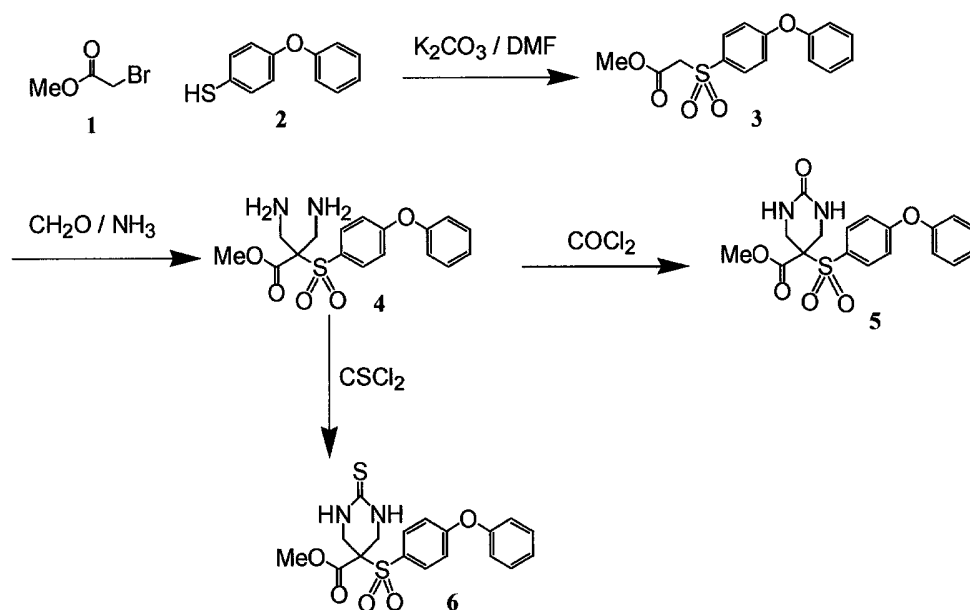


Schéma 4

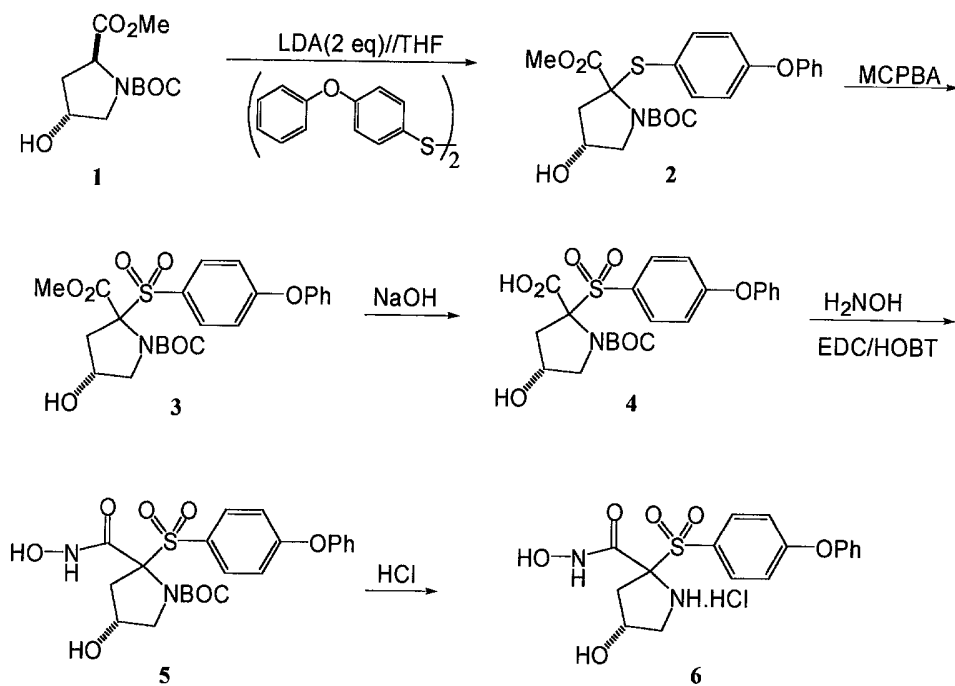


Schéma 5

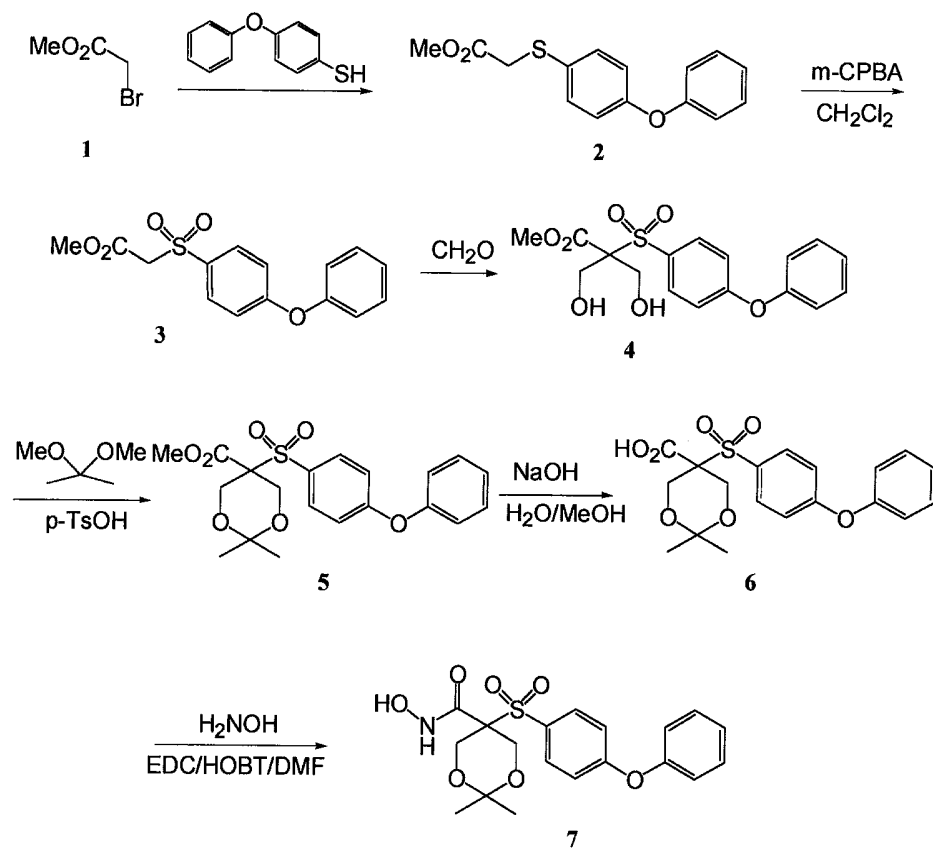


Schéma 6

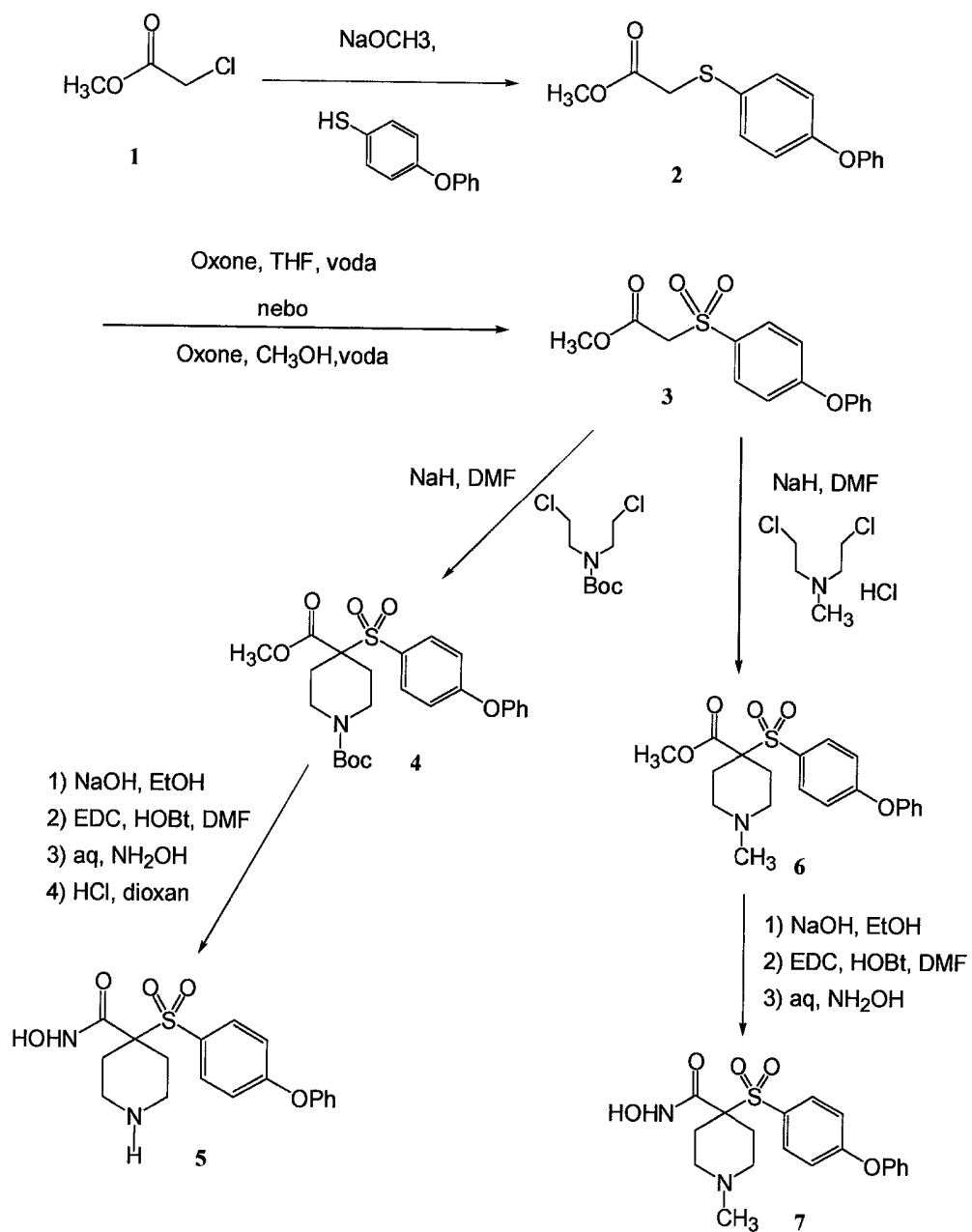


Schéma 7

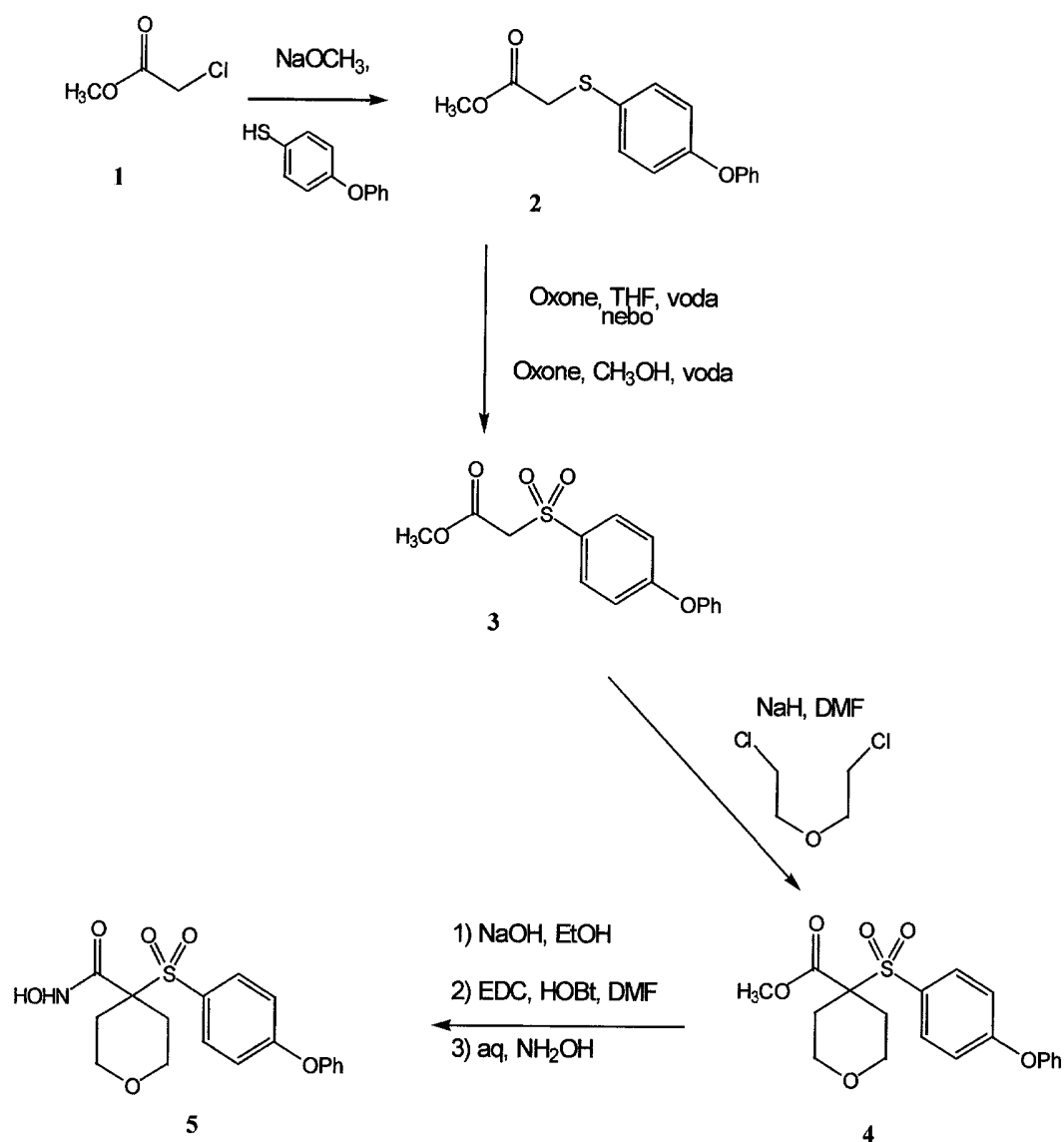


Schéma 8

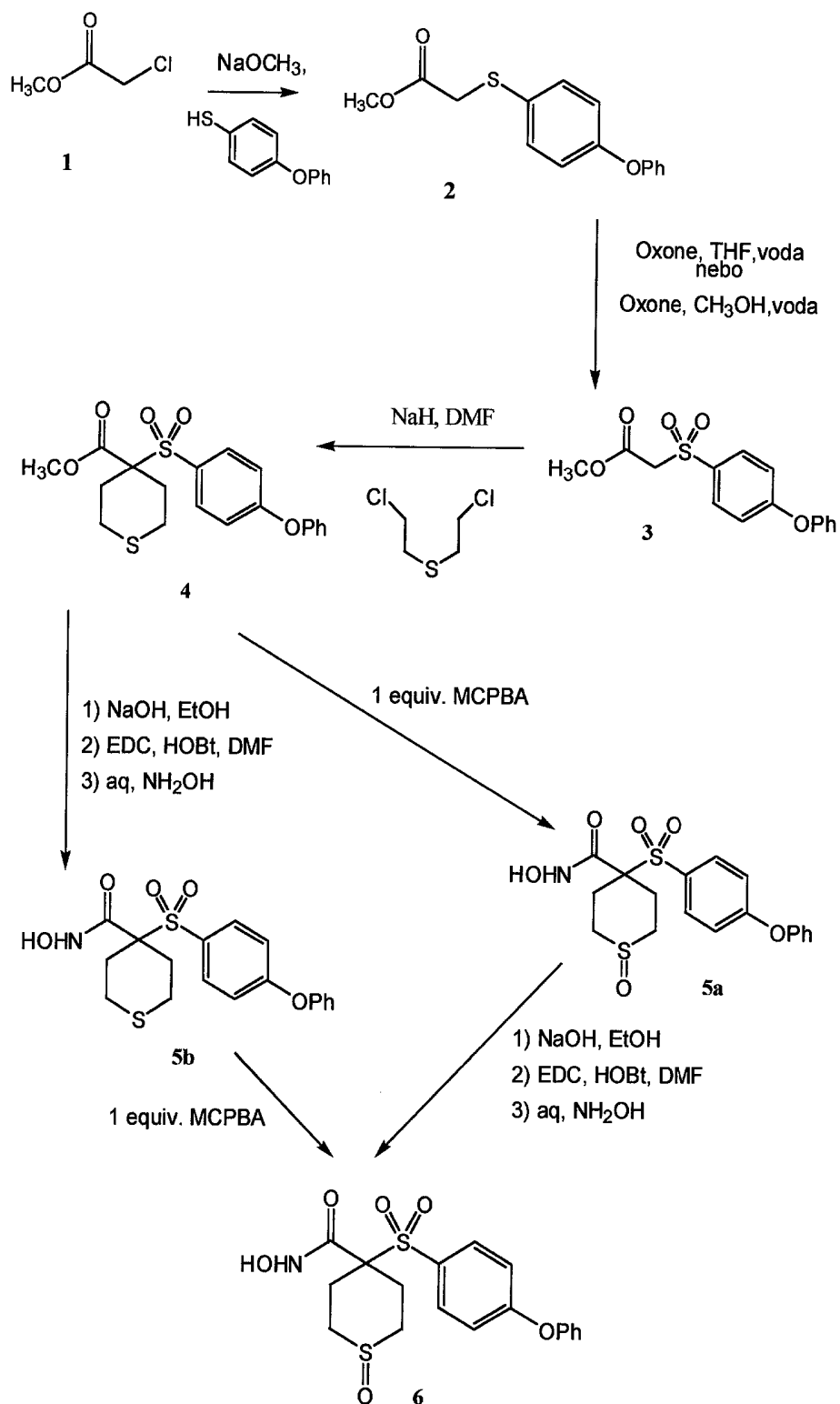


Schéma 9

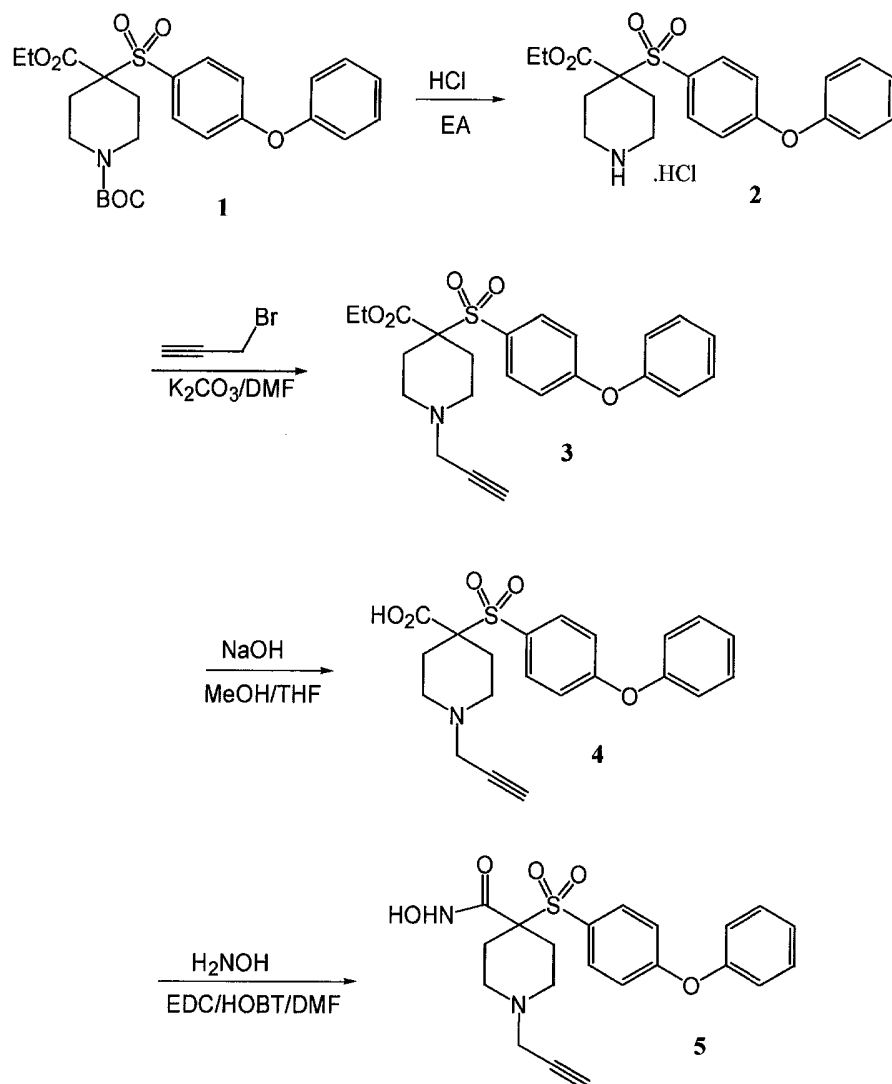


Schéma 10

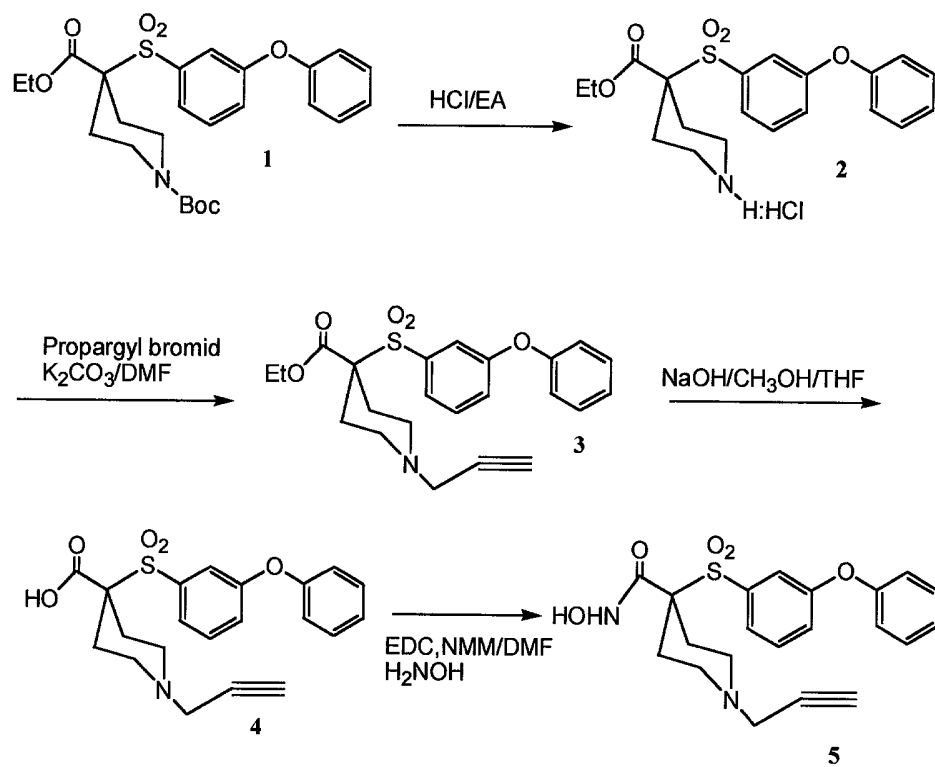


Schéma 11

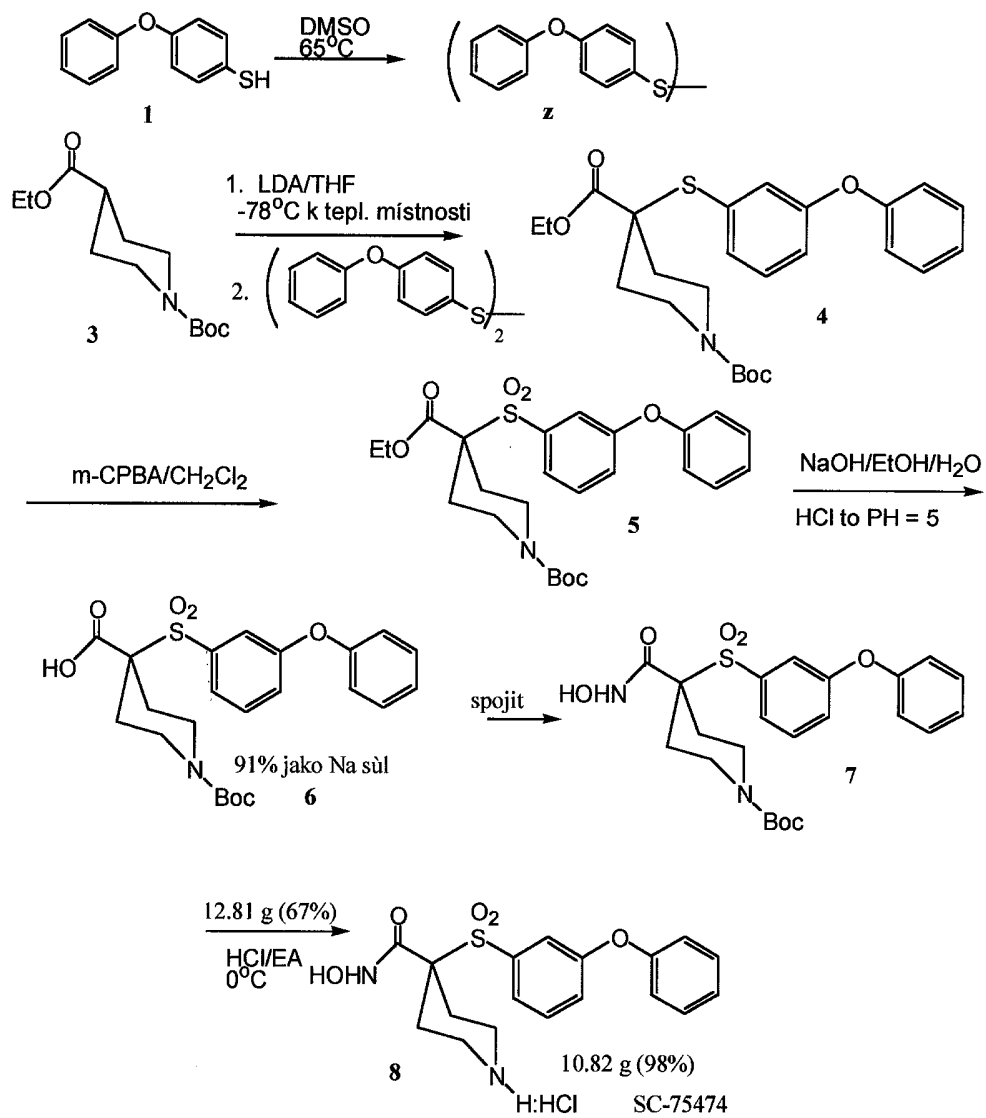


Schéma 12

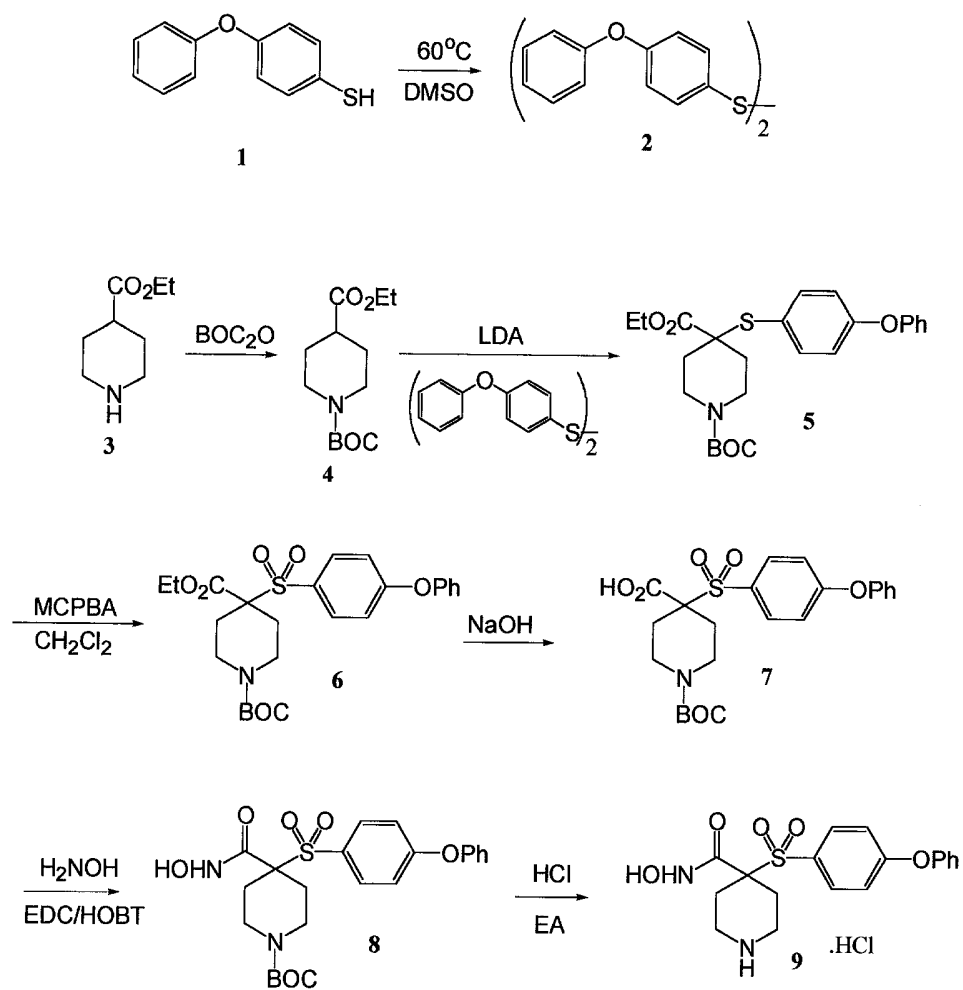


Schéma 13

Podobným způsobem lze připravit následující sloučeniny

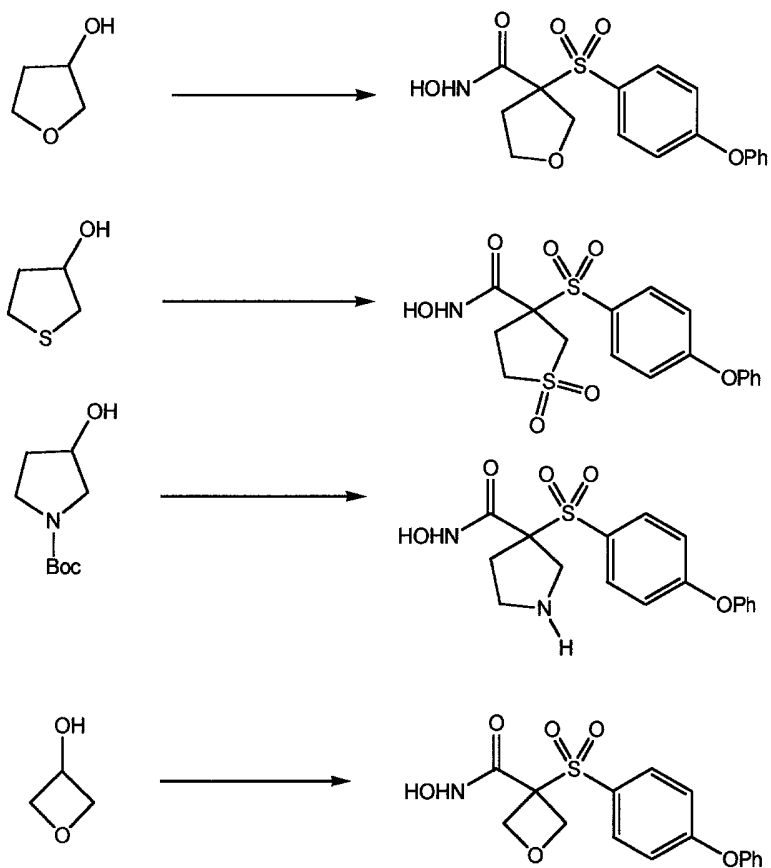


Schéma 14

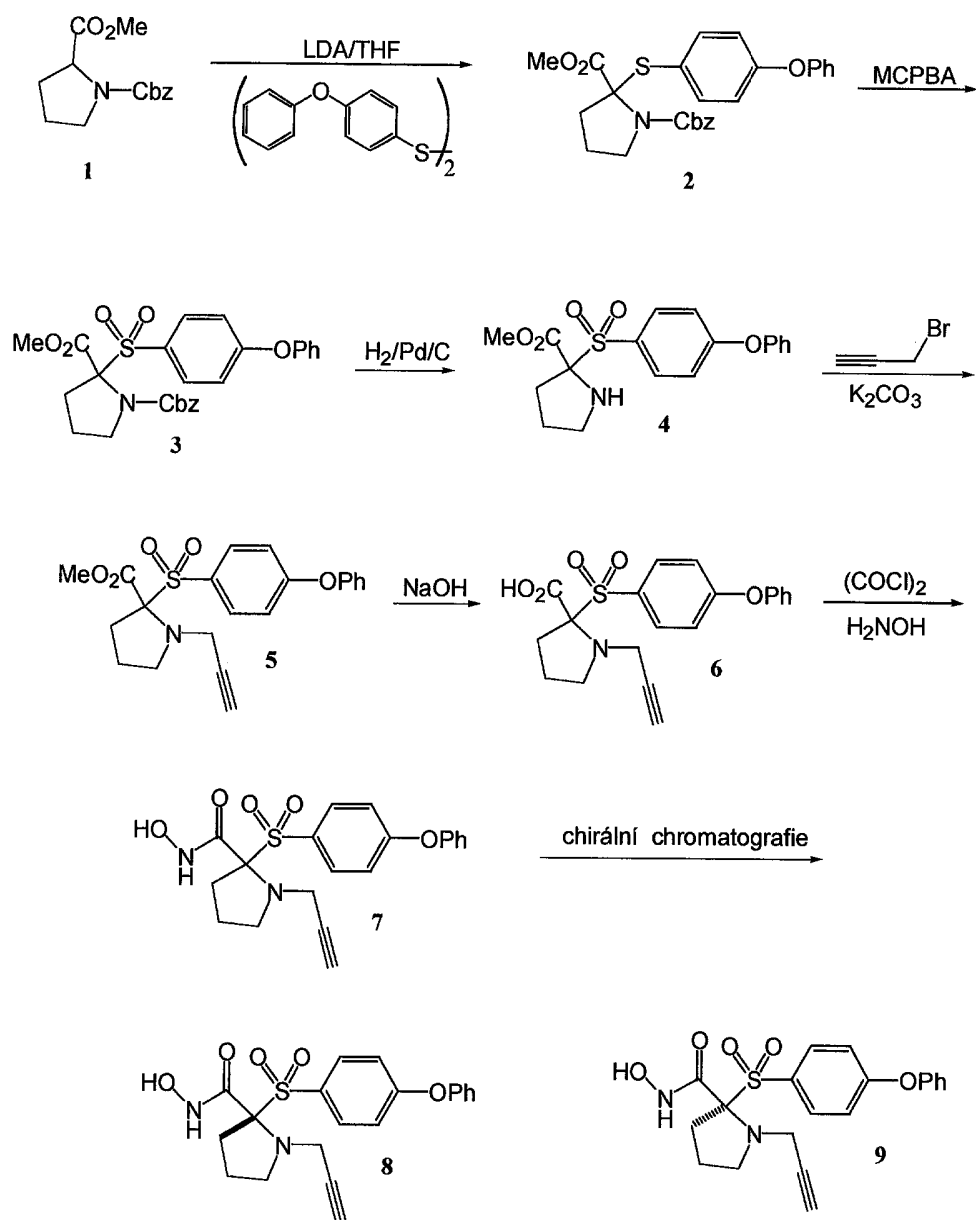


Schéma 15

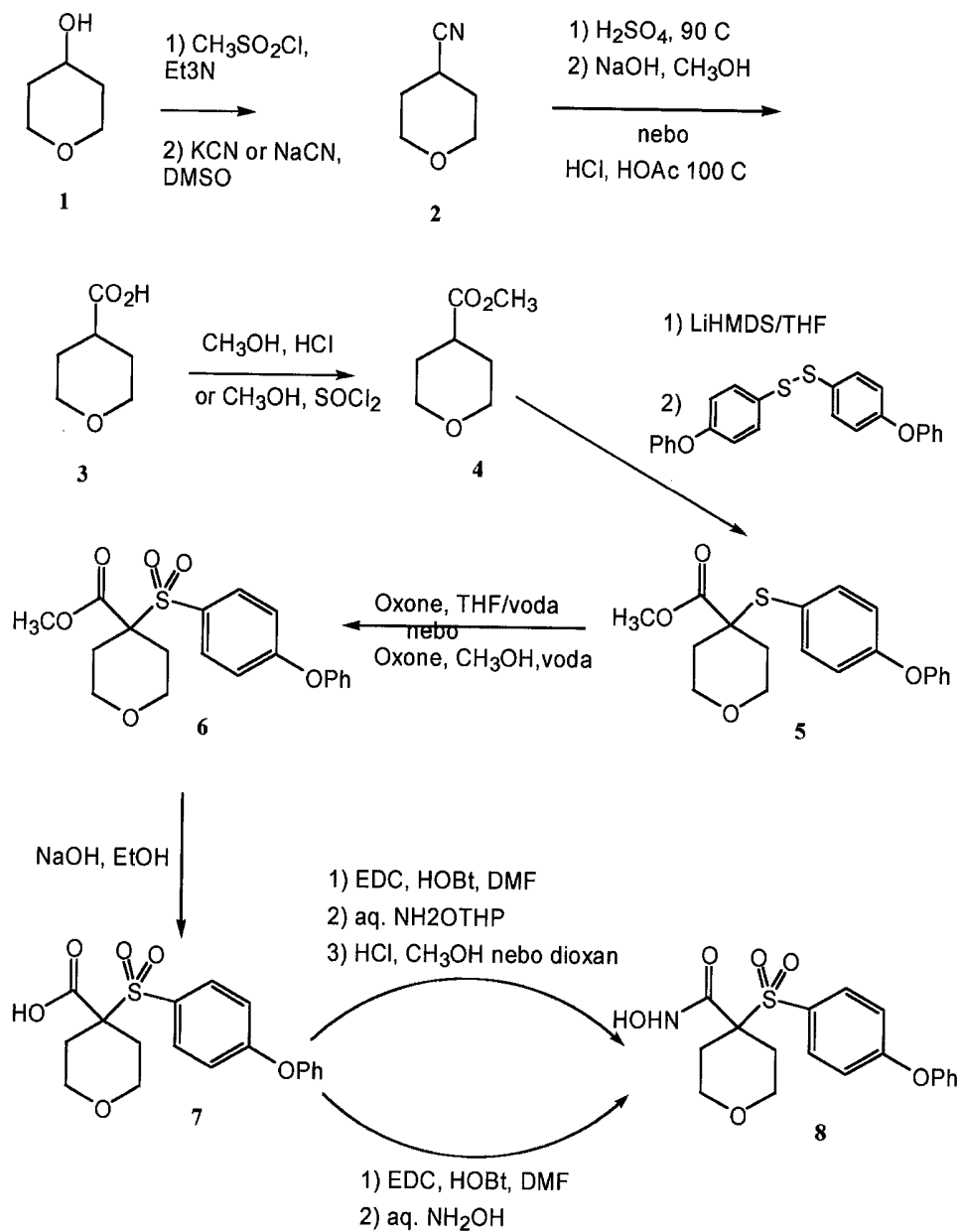


Schéma 16

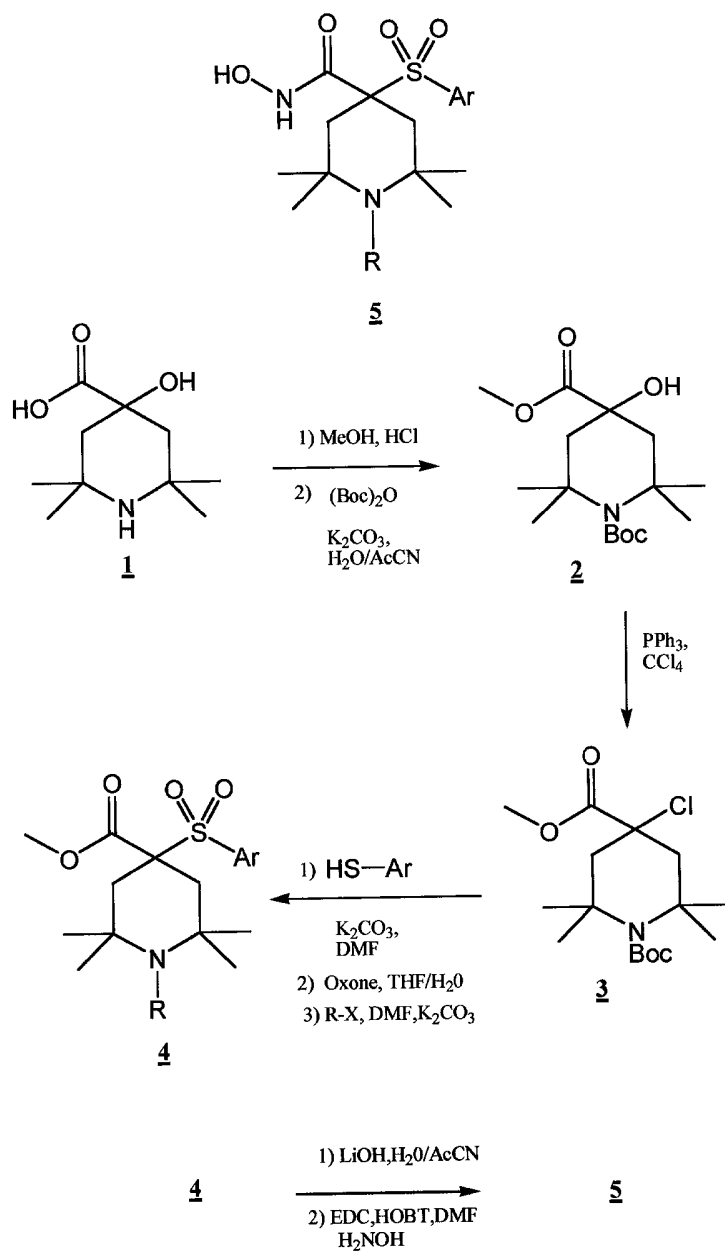


Schéma 17

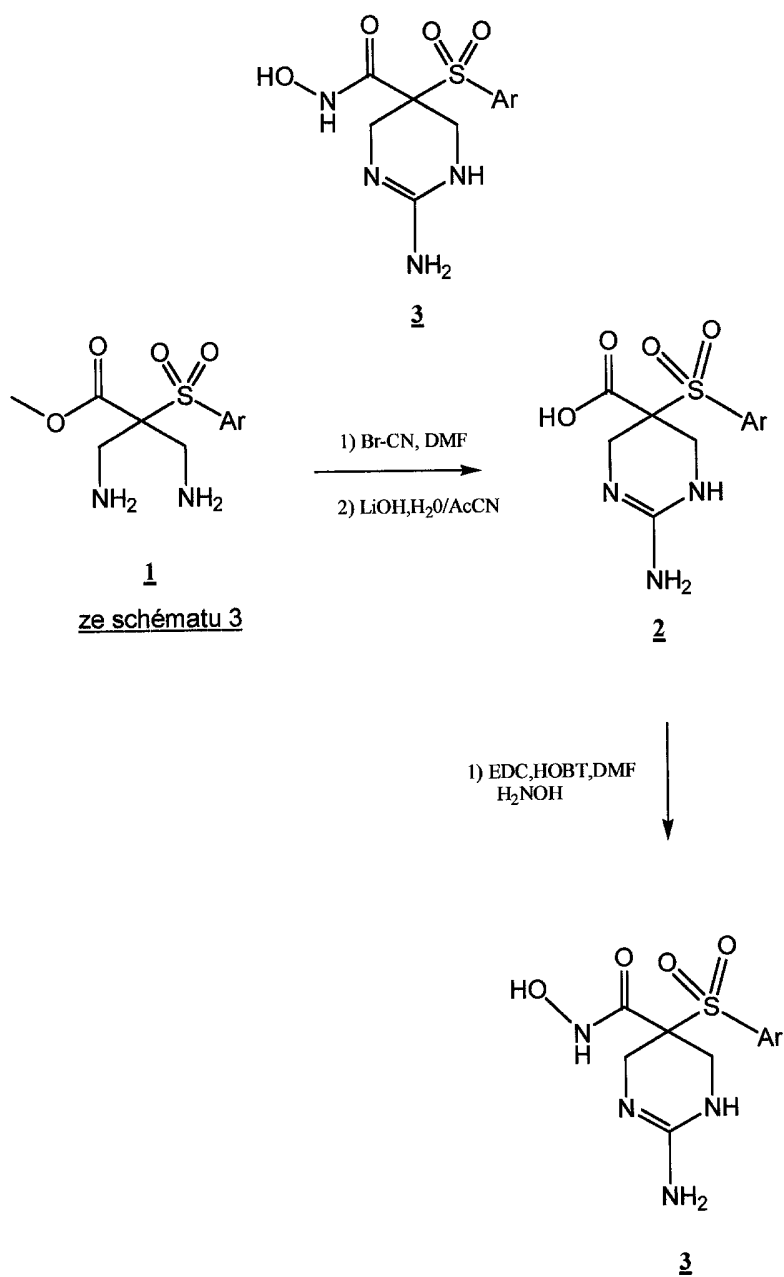


Schéma 18

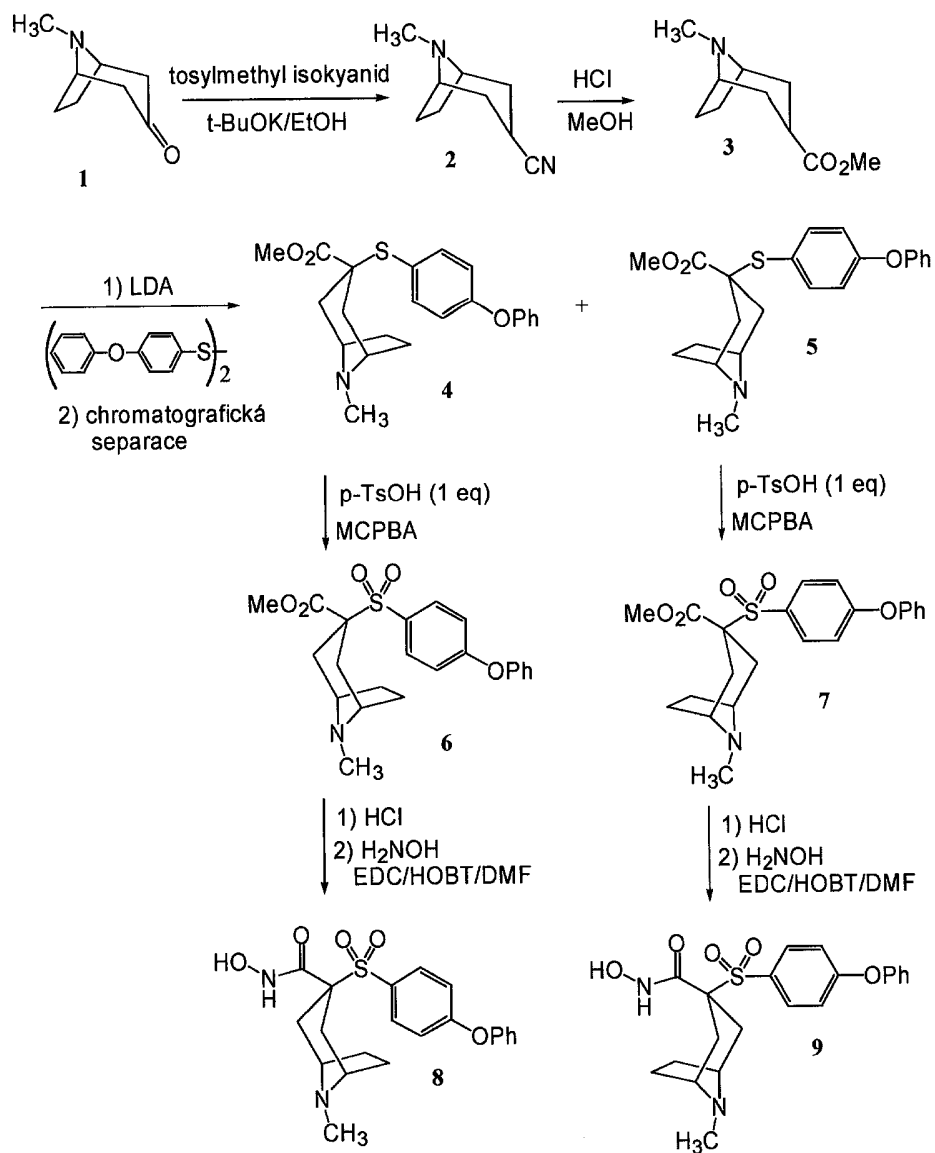
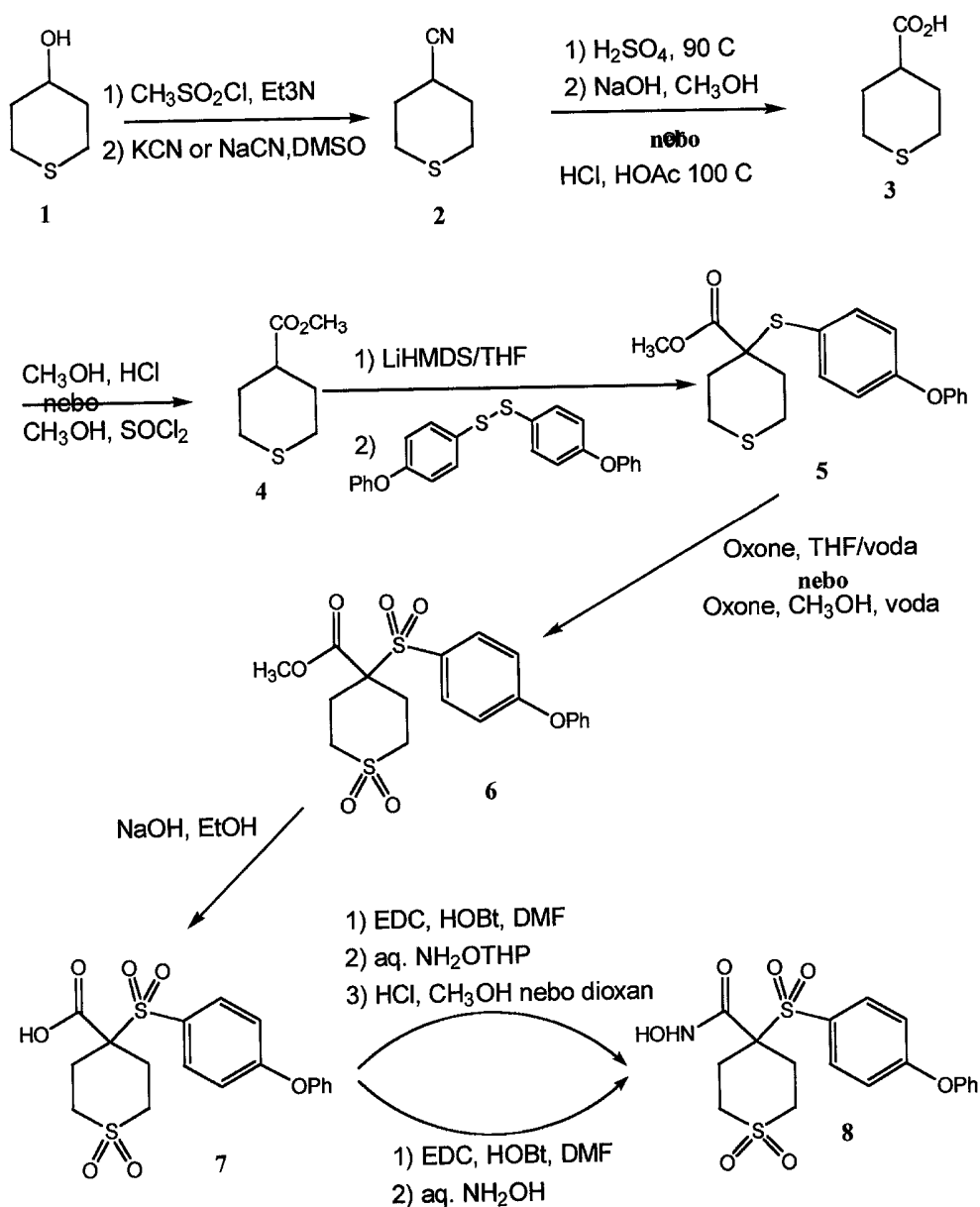


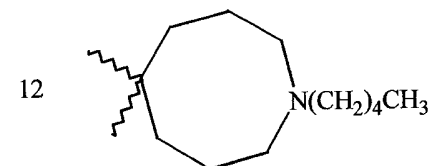
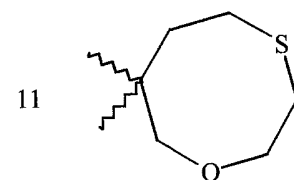
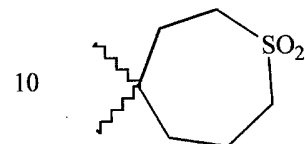
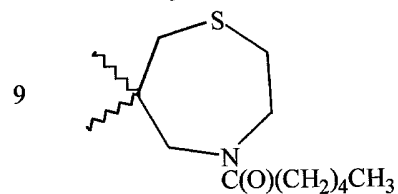
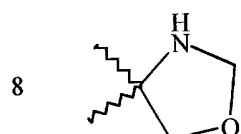
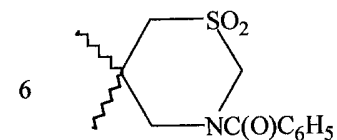
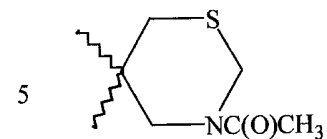
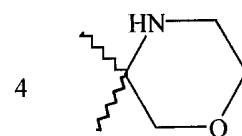
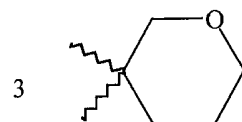
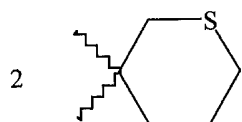
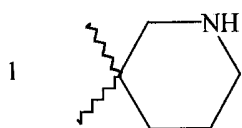
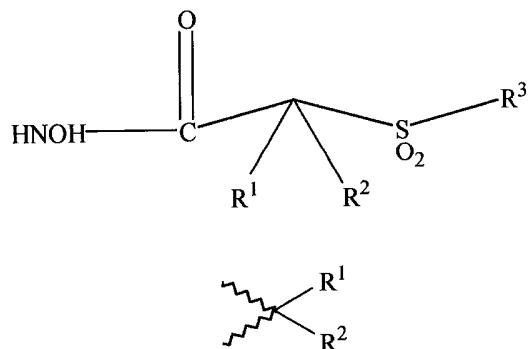
Schéma 19



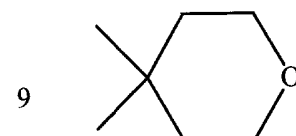
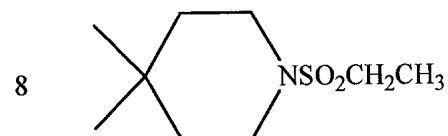
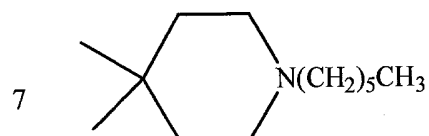
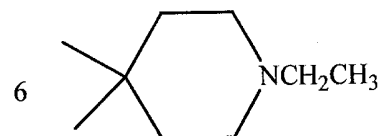
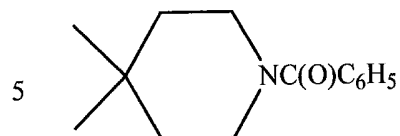
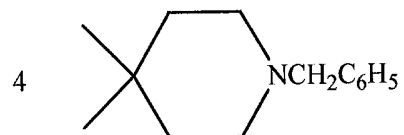
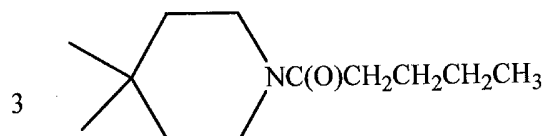
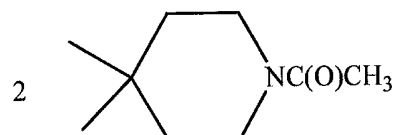
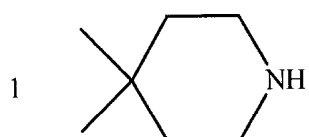
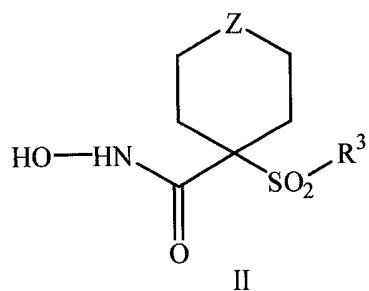
Tabulka 1 až tabulka 150 níže ukazují řadu aromatických inhibičních sloučenin sulfonhydroxamové kyseliny nebo strukturní vzorce, které osvětlují substituční skupiny. Každá skupina sloučenin je osvětlena obecným vzorcem nebo vzorci, následovaným sérií preferovaných skupin tvořících různé substituenty, které lze připojit v poloze jasně ukázané v obecném vzorci. Symboly substituentů, například R^1 , R^2 a R^3 , a nejsou typicky stejné s dříve použitými. Jedna nebo dvě vazby (vlnovka) jsou ukázané s těmito substituenty, aby se naznačily příslušné polohy připojení v ukázané sloučenině. Tato soustava je dobře známá v chemických

sděleních a široce se používá ve vědeckých publikacích a prezentacích. Například v tabulce 2 R^1 a R^2 spolu s atomy, ke kterým jsou připojené, tvoří proměnnou skupinu se strukturními celky, které mohou substituovat za R^1 a R^2 , jsou spolu ukázané v této tabulce.

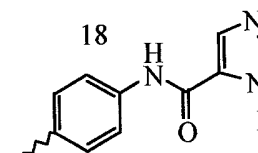
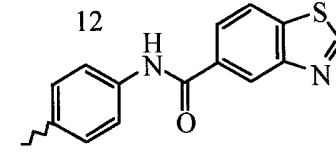
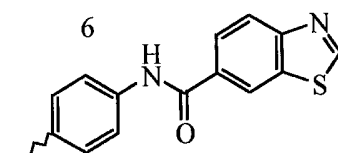
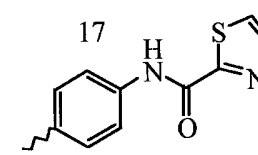
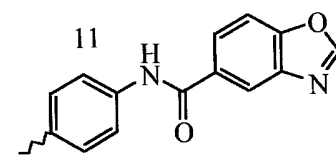
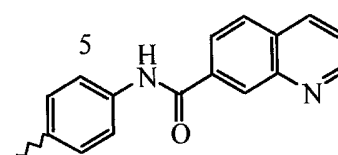
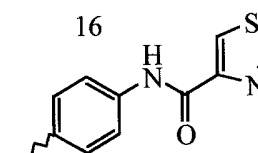
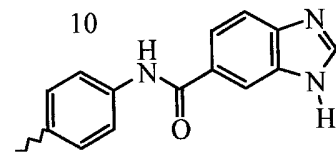
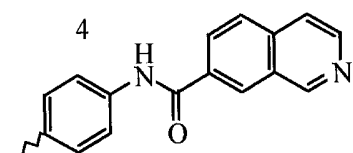
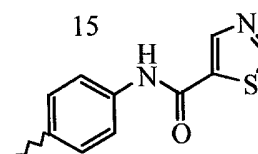
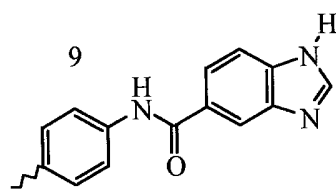
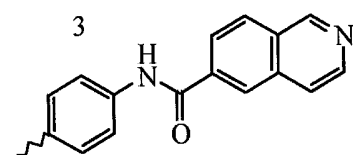
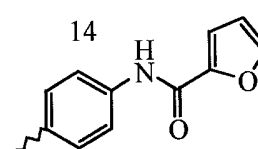
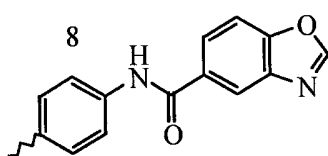
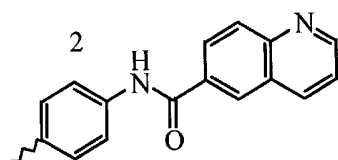
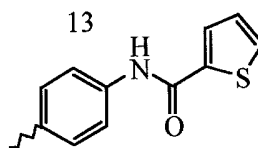
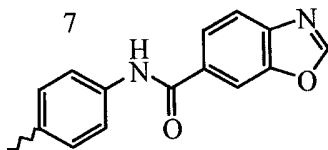
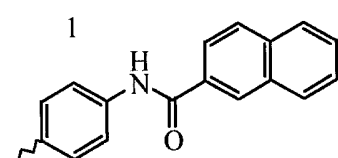
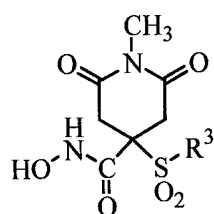
Tabulka 1



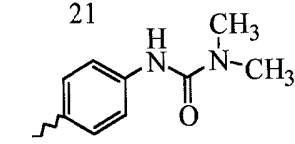
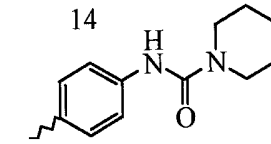
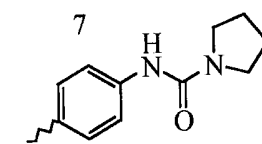
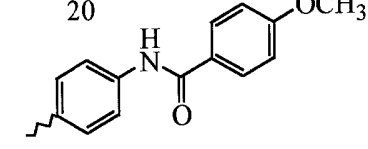
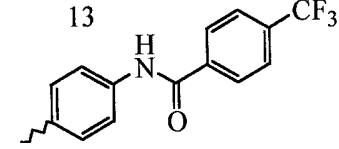
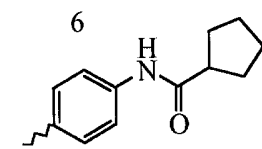
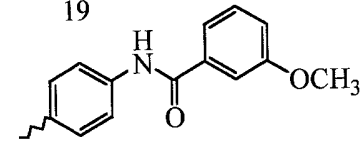
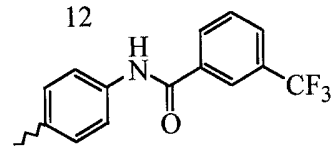
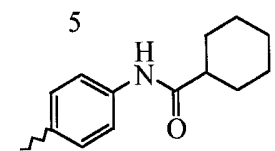
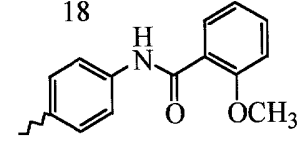
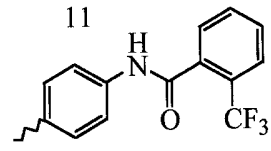
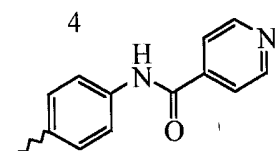
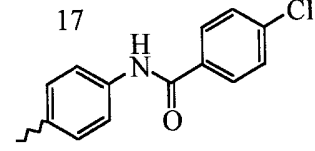
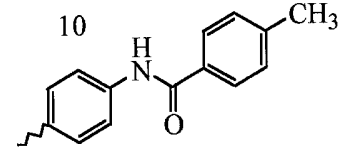
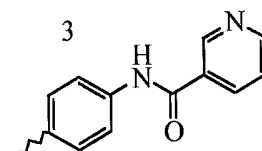
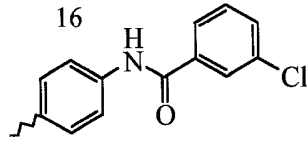
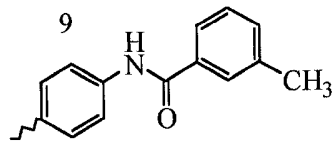
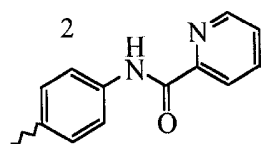
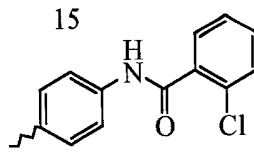
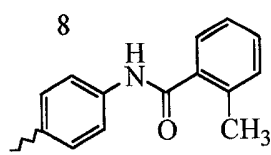
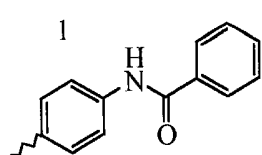
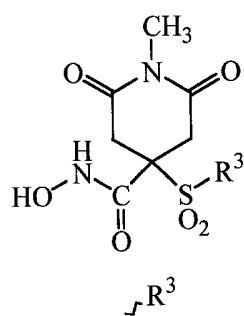
Tabulka 2



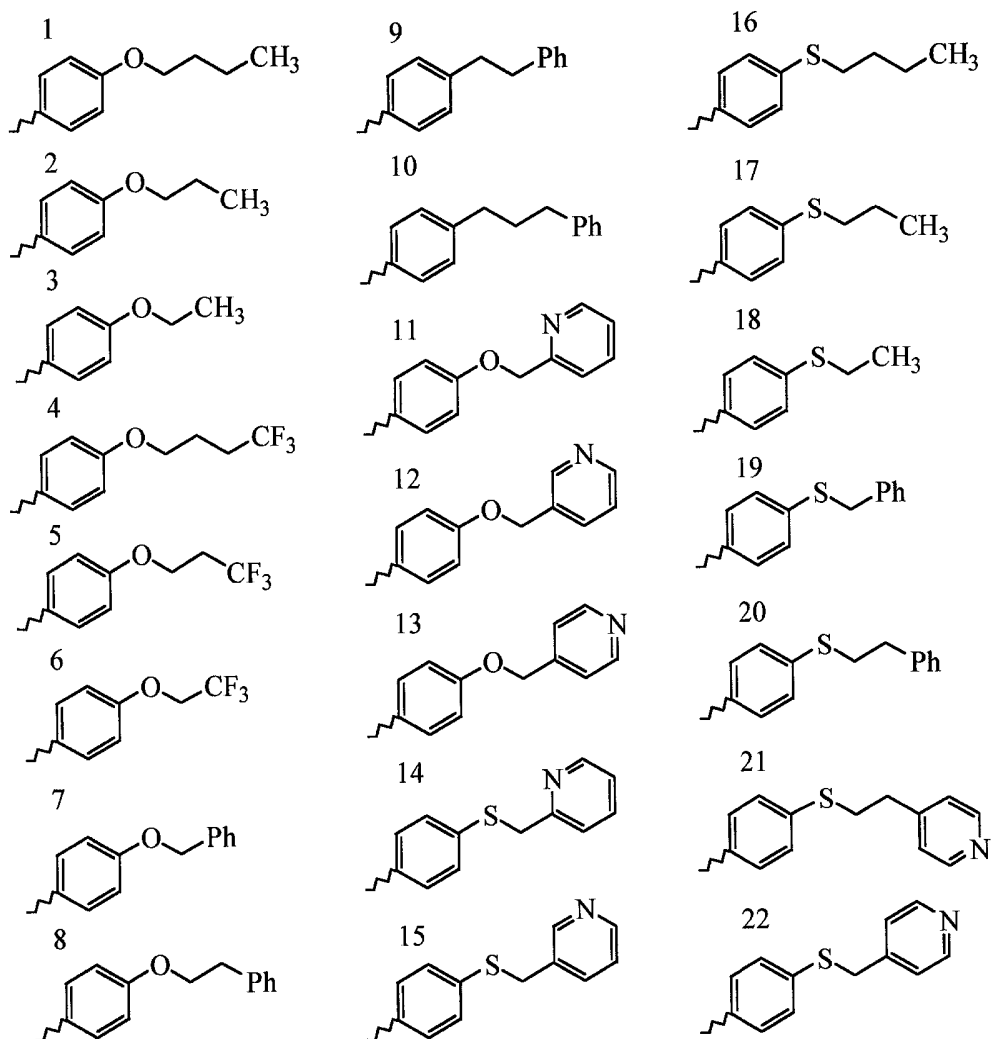
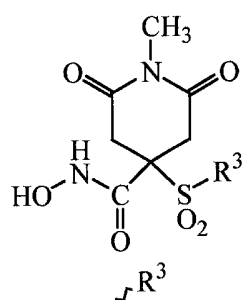
Tabulka 3

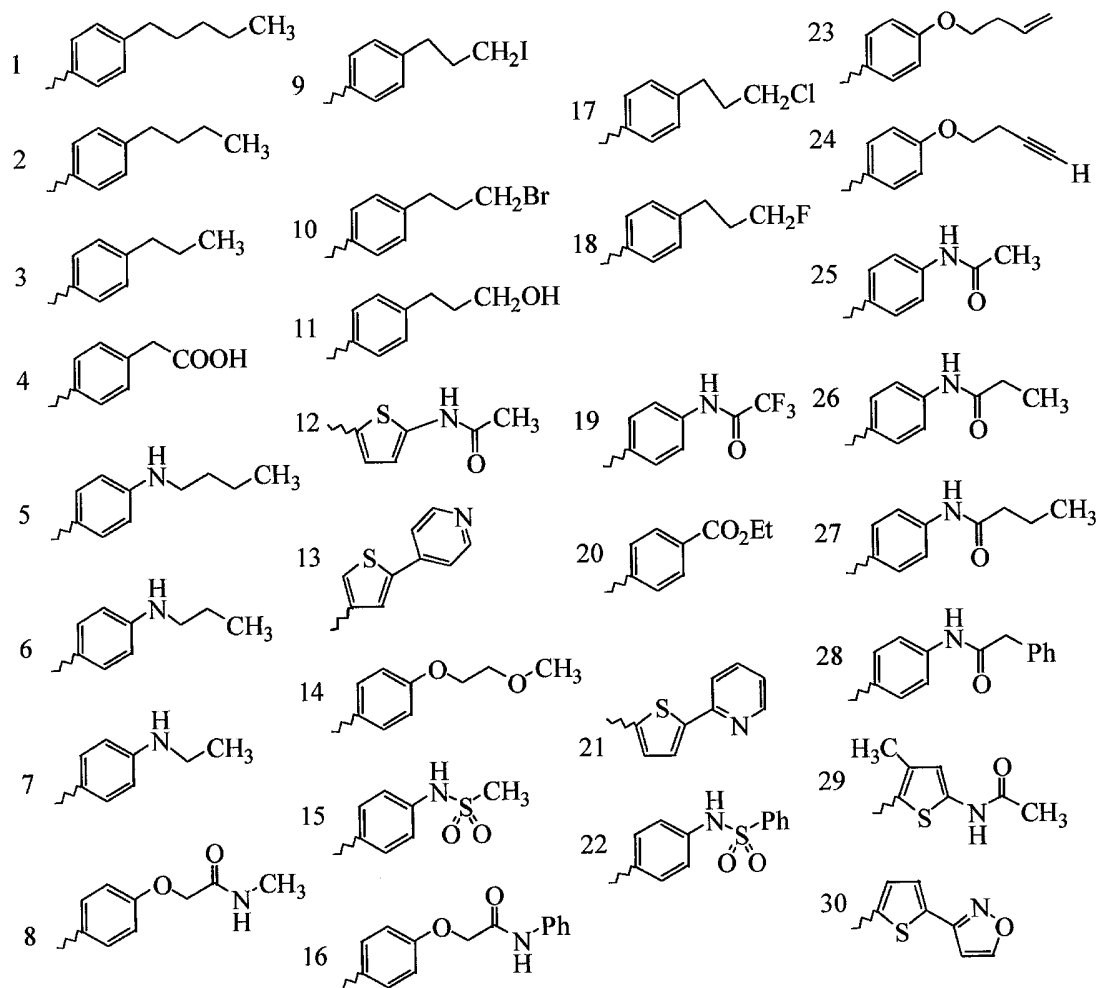


Tabulka 4

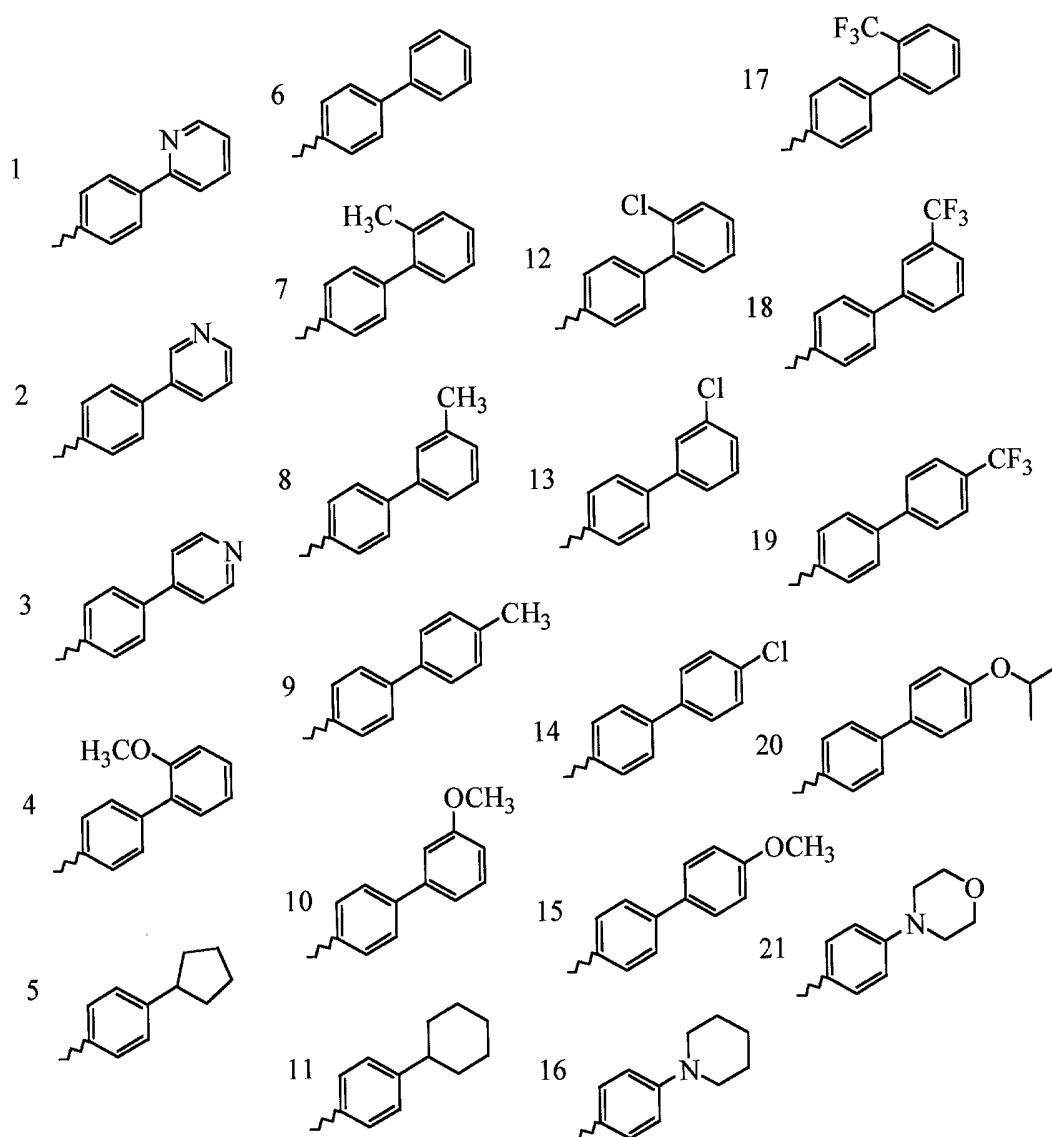
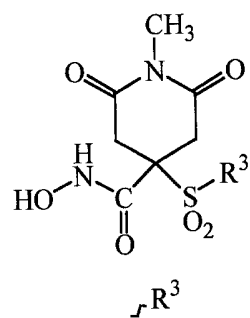


Tabulka 5

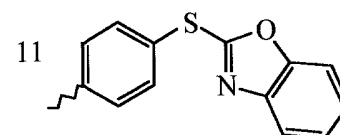
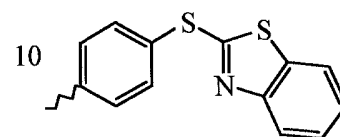
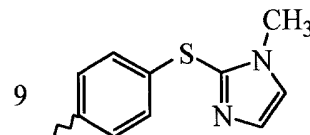
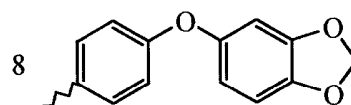
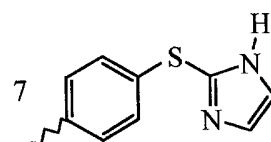
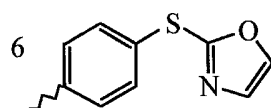
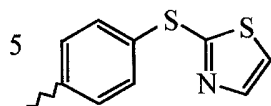
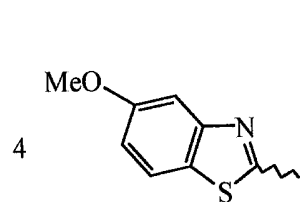
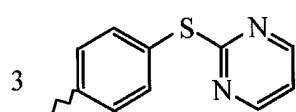
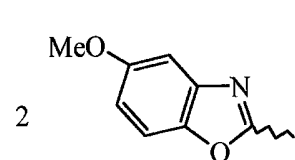
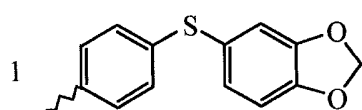
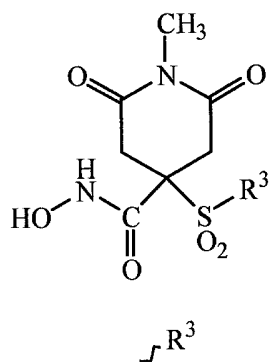


CN1C(=O)C(C(=O)N1)C(=O)S(=O)(=O)C2=CC=CC=C2

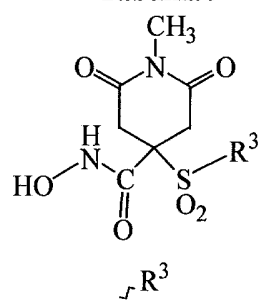
Tabulka 7



Tabulka 8

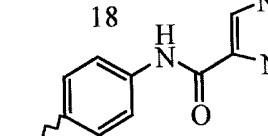
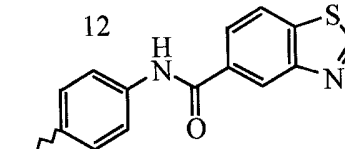
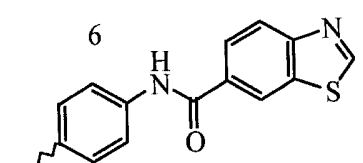
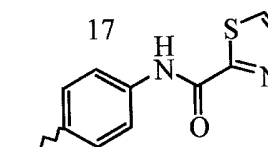
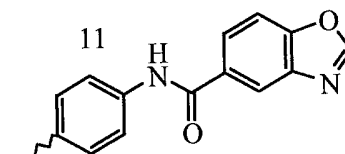
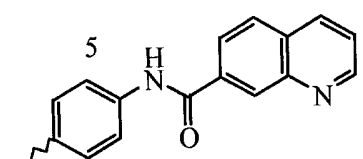
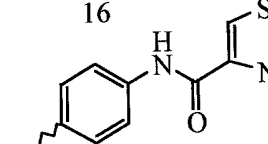
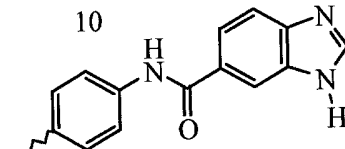
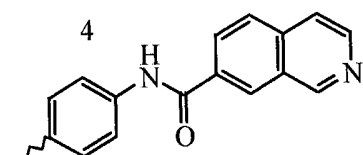
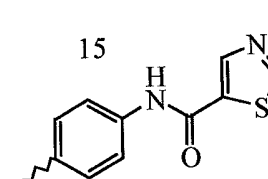
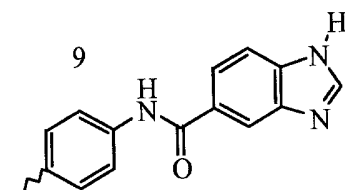
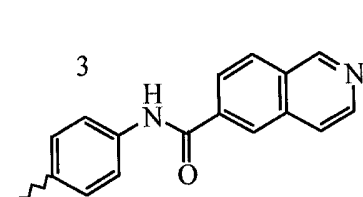
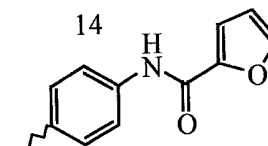
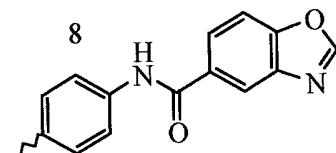
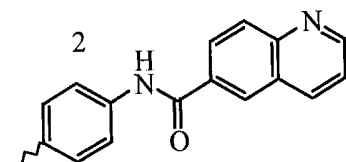
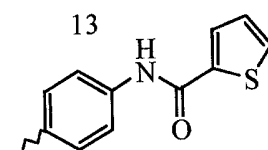
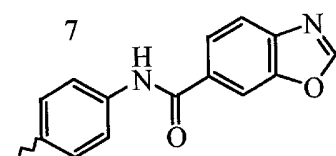
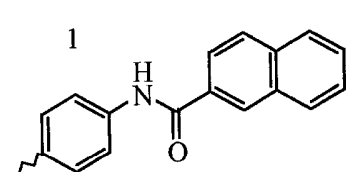
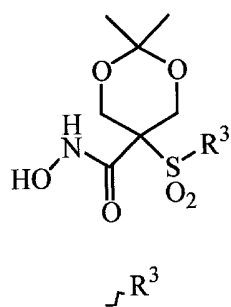


Tabulka 9

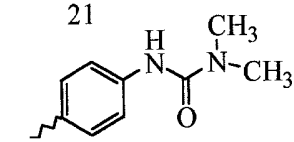
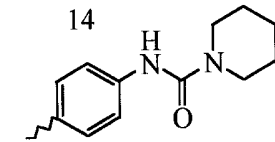
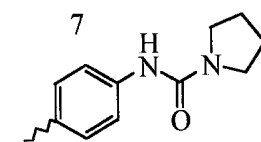
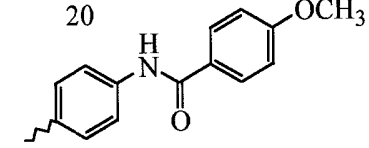
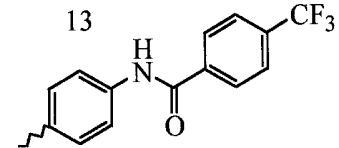
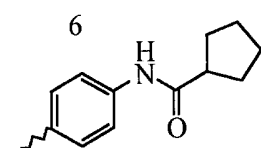
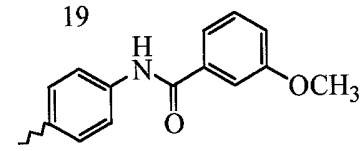
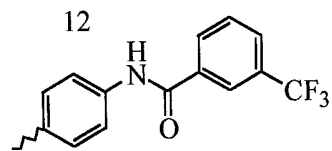
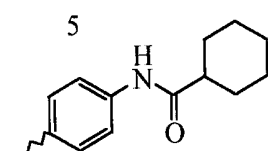
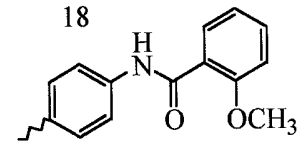
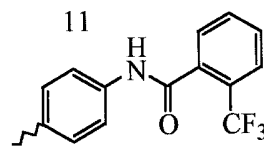
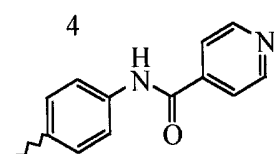
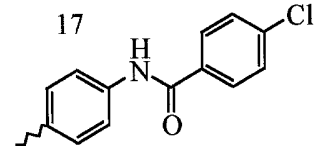
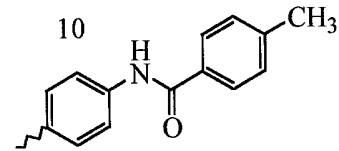
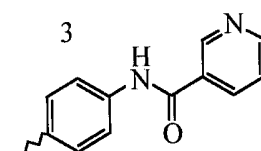
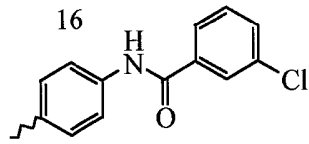
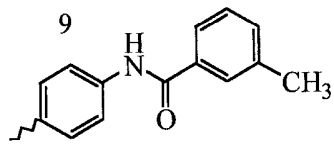
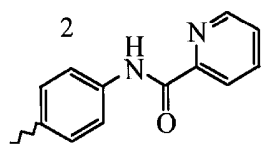
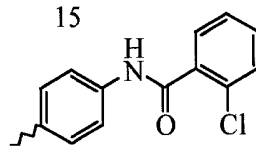
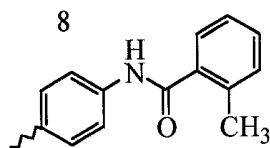
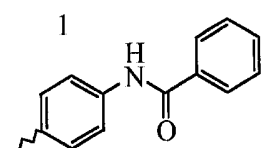
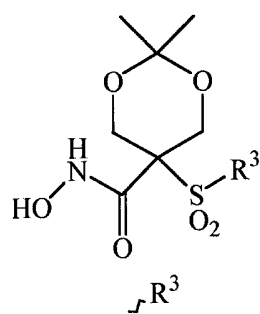


1 	8 	15
2 	9 	16
3 	10 	17
4 	11 	18
5 	12 	19
6 	13 	20
7 	14 	21

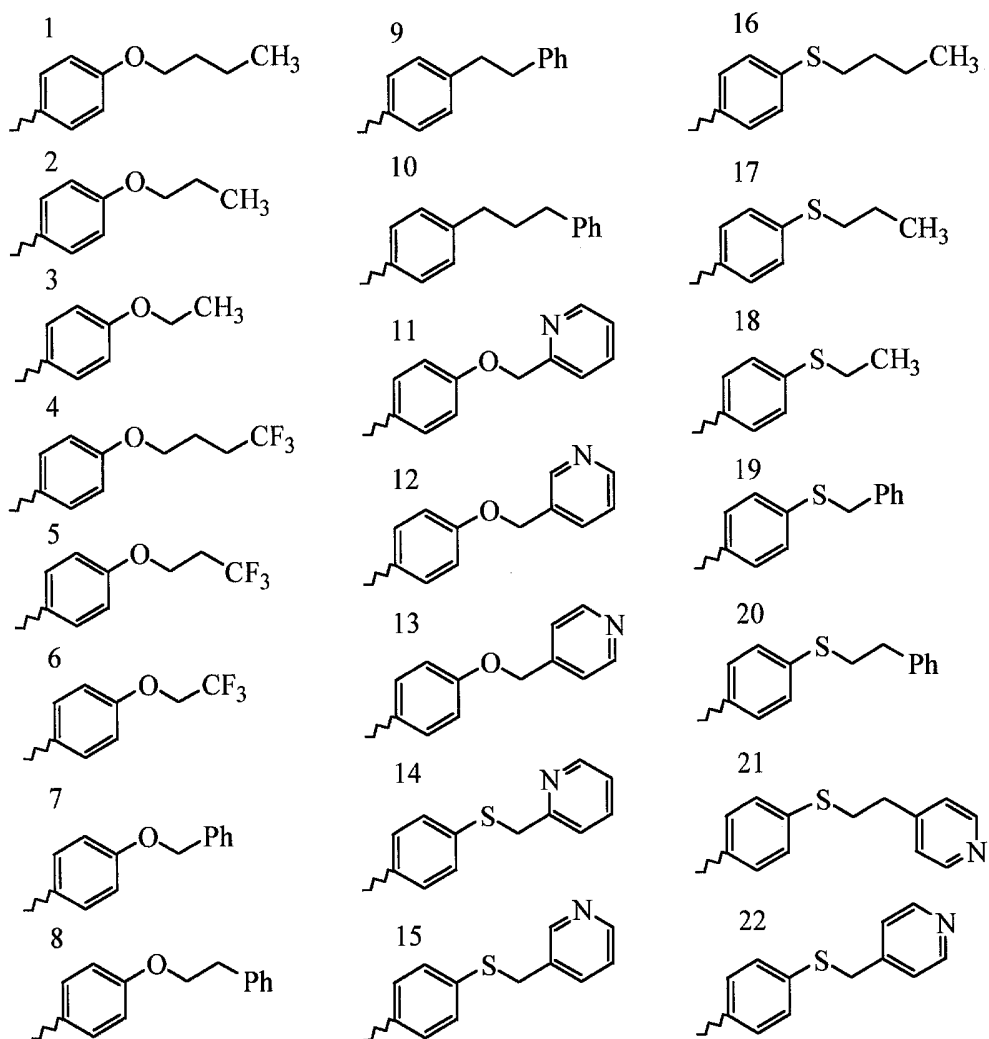
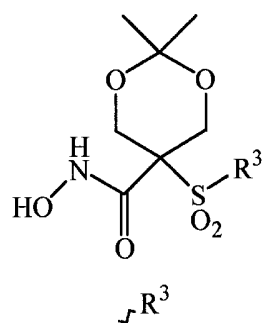
Tabulka 10



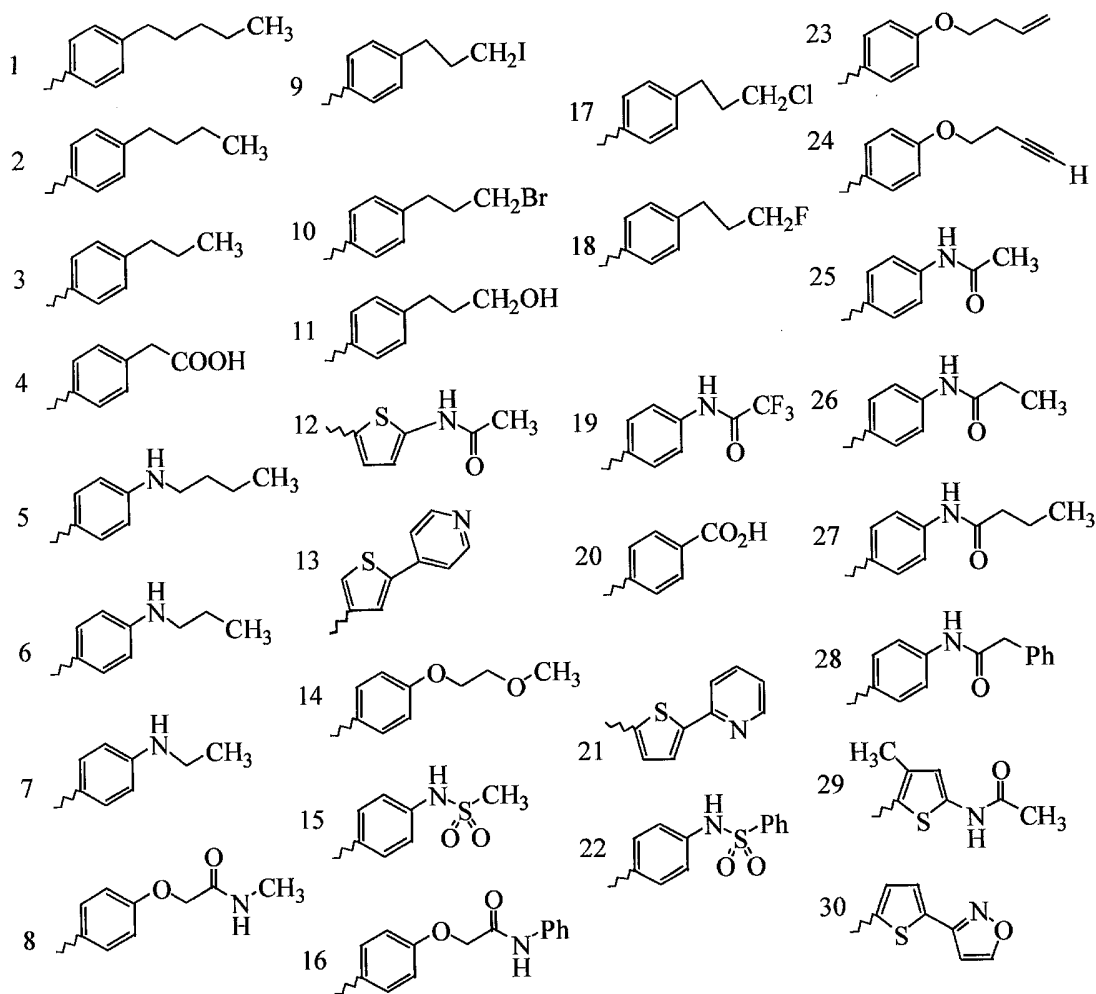
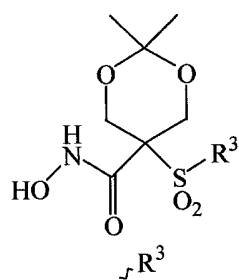
Tabulka 11



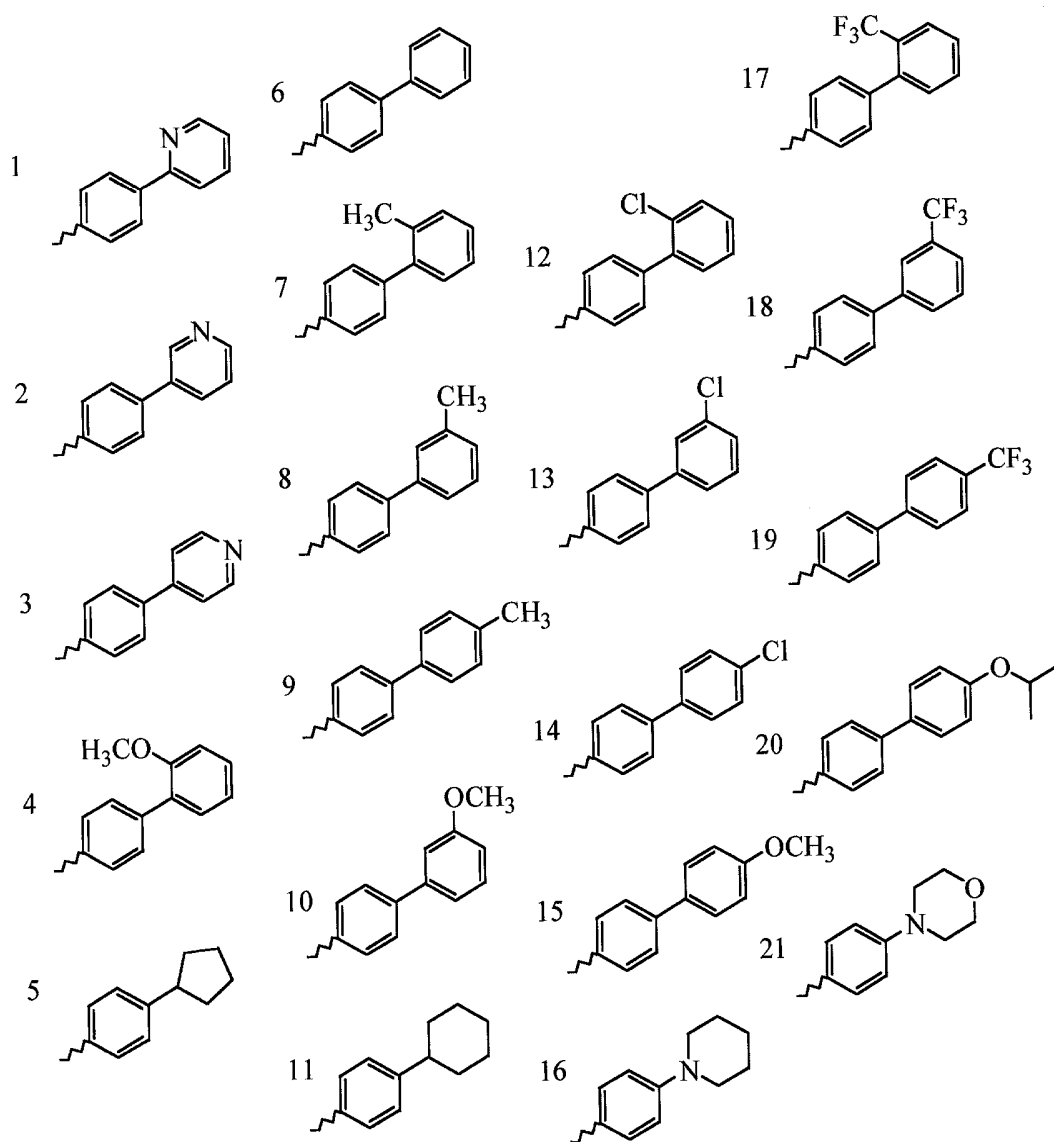
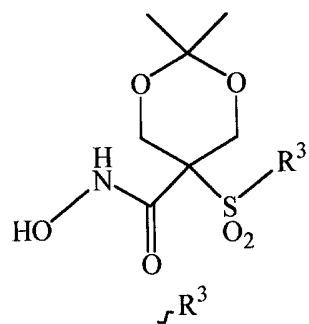
Tabulka 12



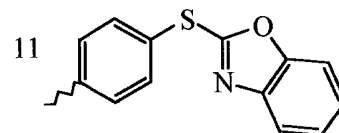
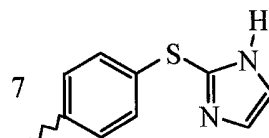
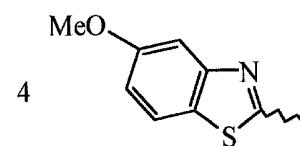
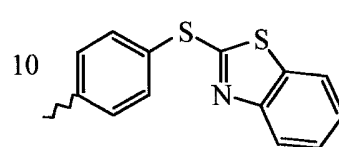
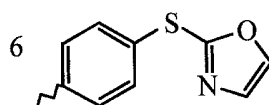
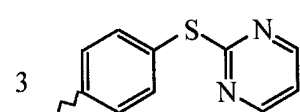
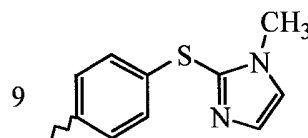
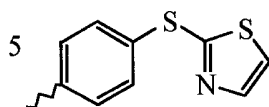
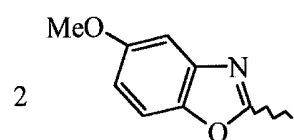
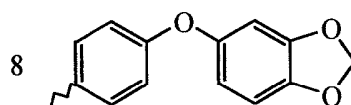
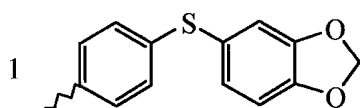
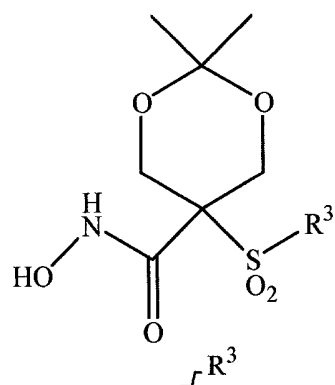
Tabulka 13



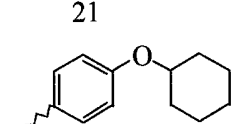
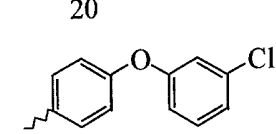
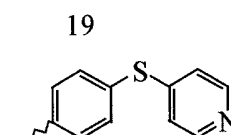
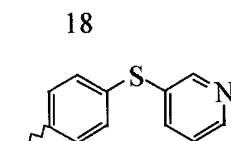
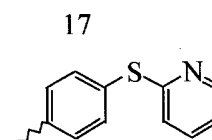
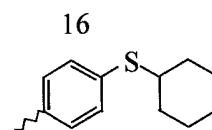
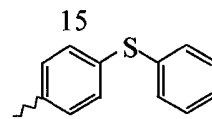
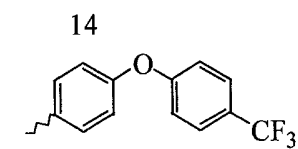
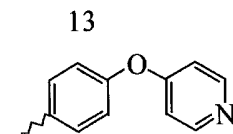
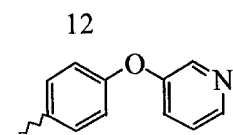
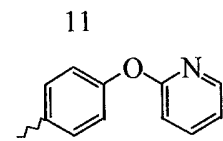
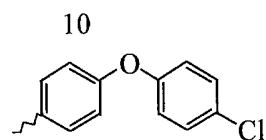
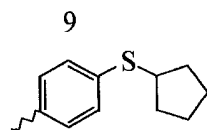
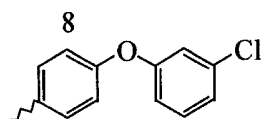
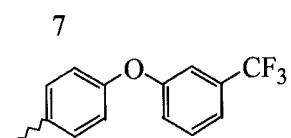
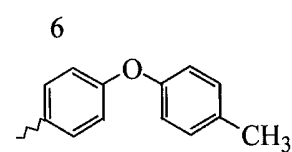
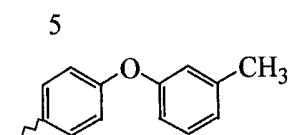
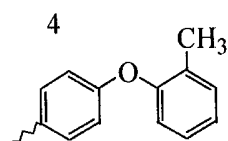
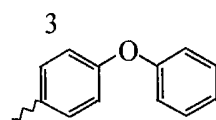
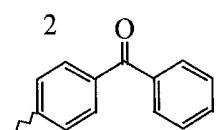
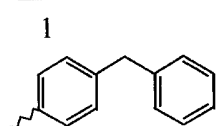
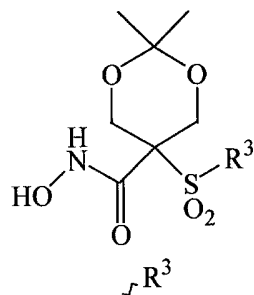
Tabulka 14



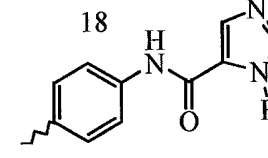
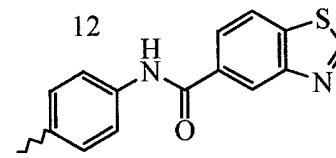
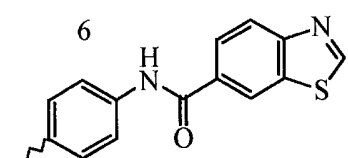
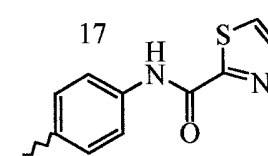
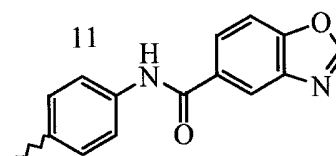
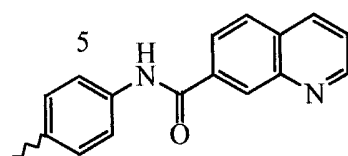
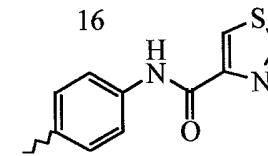
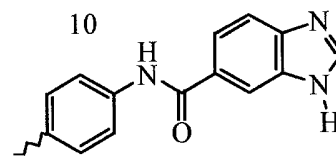
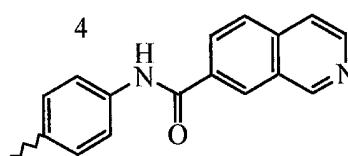
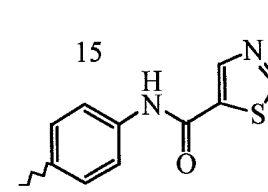
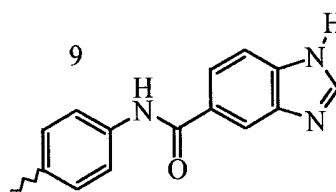
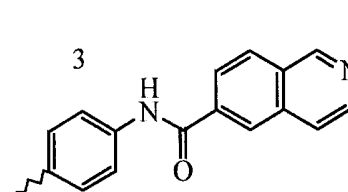
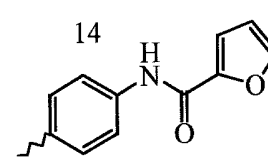
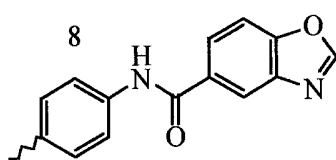
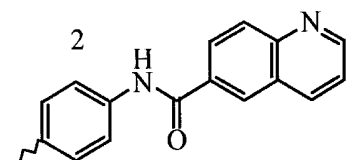
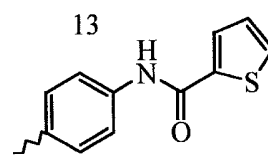
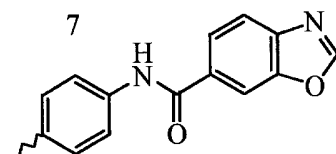
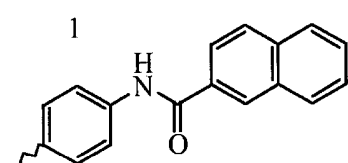
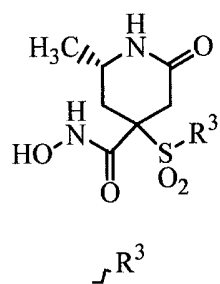
Tabulka 15



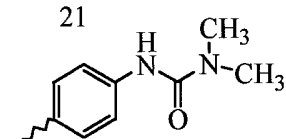
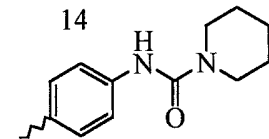
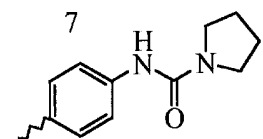
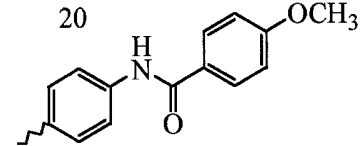
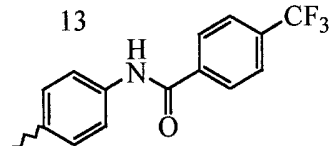
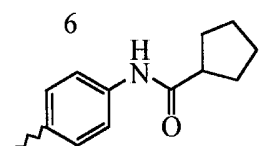
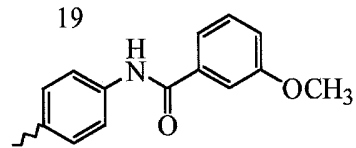
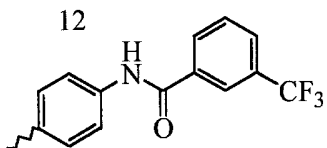
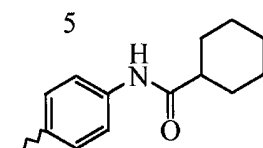
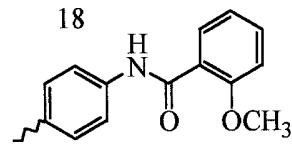
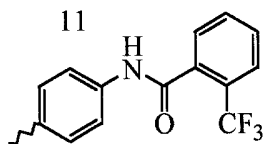
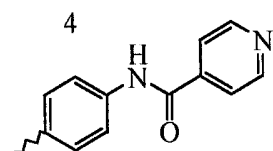
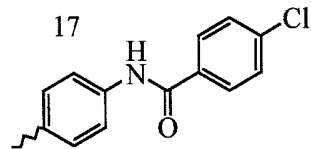
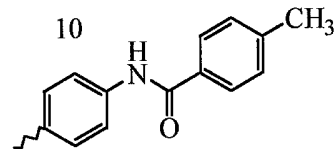
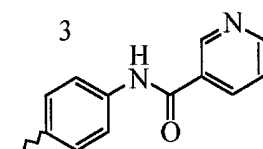
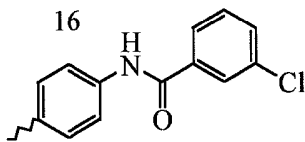
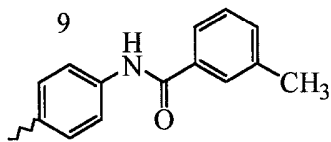
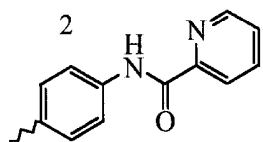
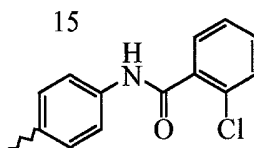
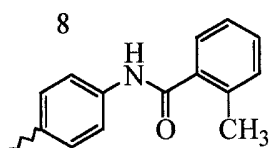
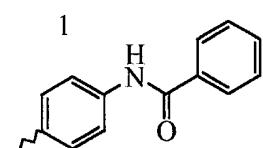
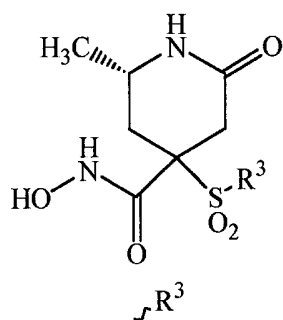
Tabulka 16



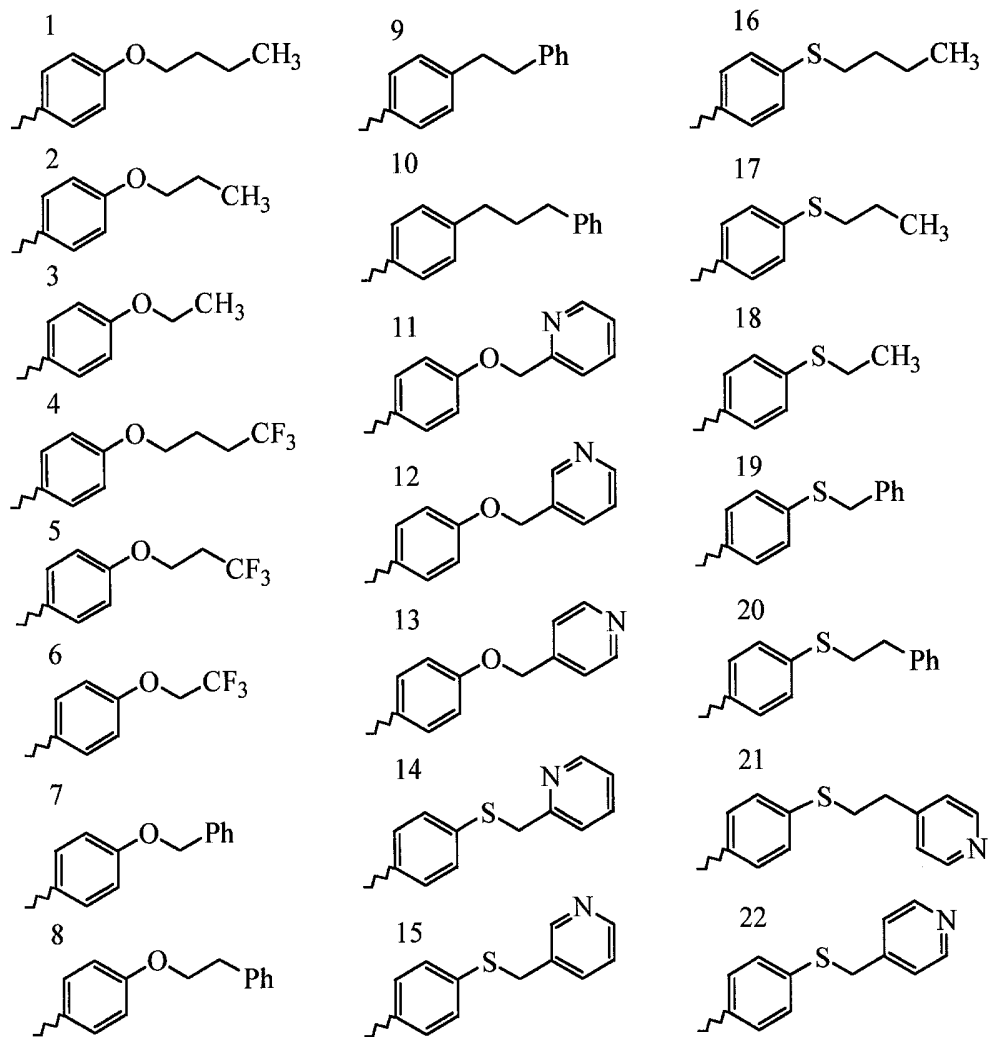
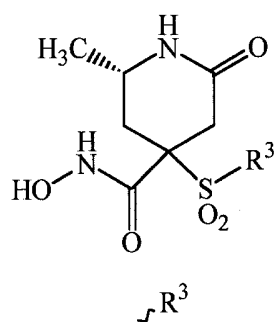
Tabulka 17



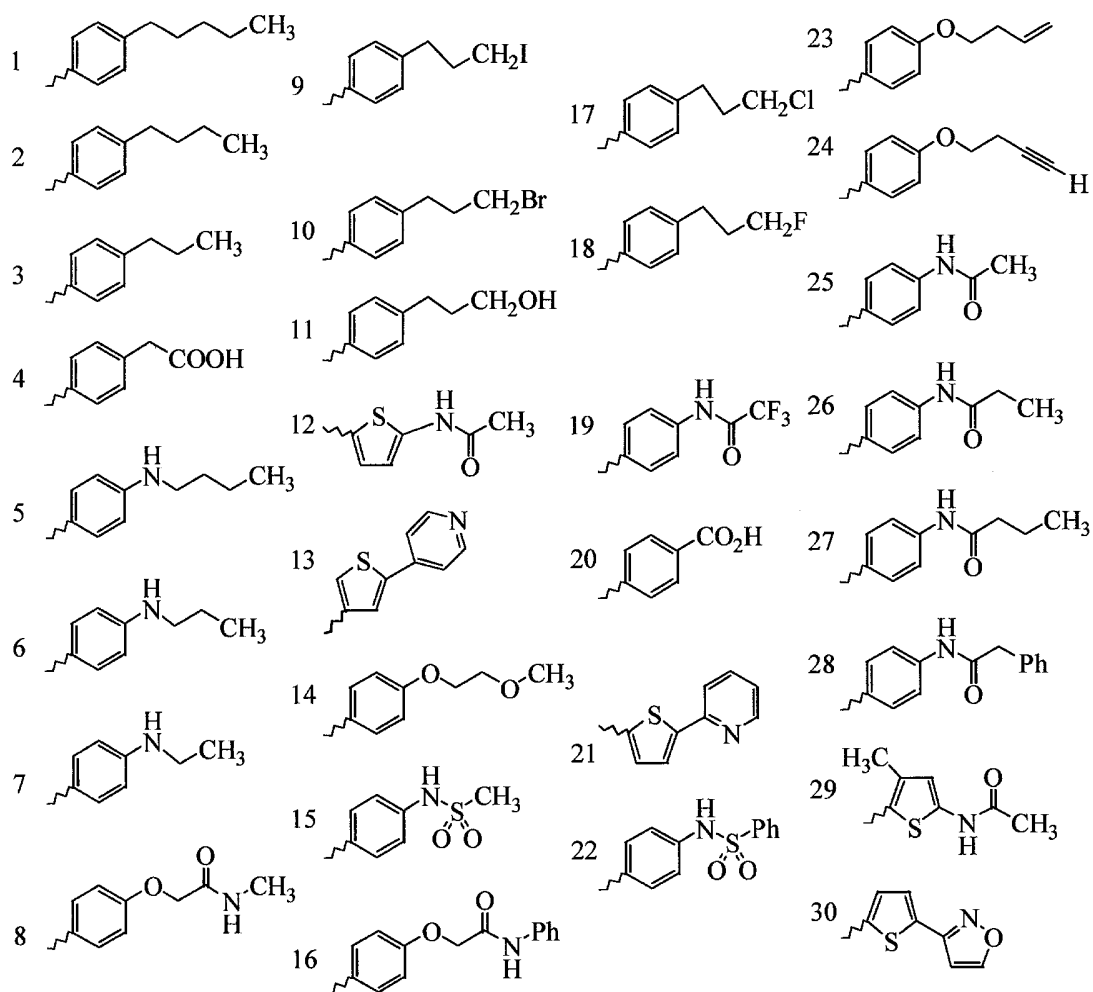
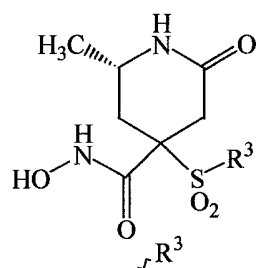
Tabulka 18



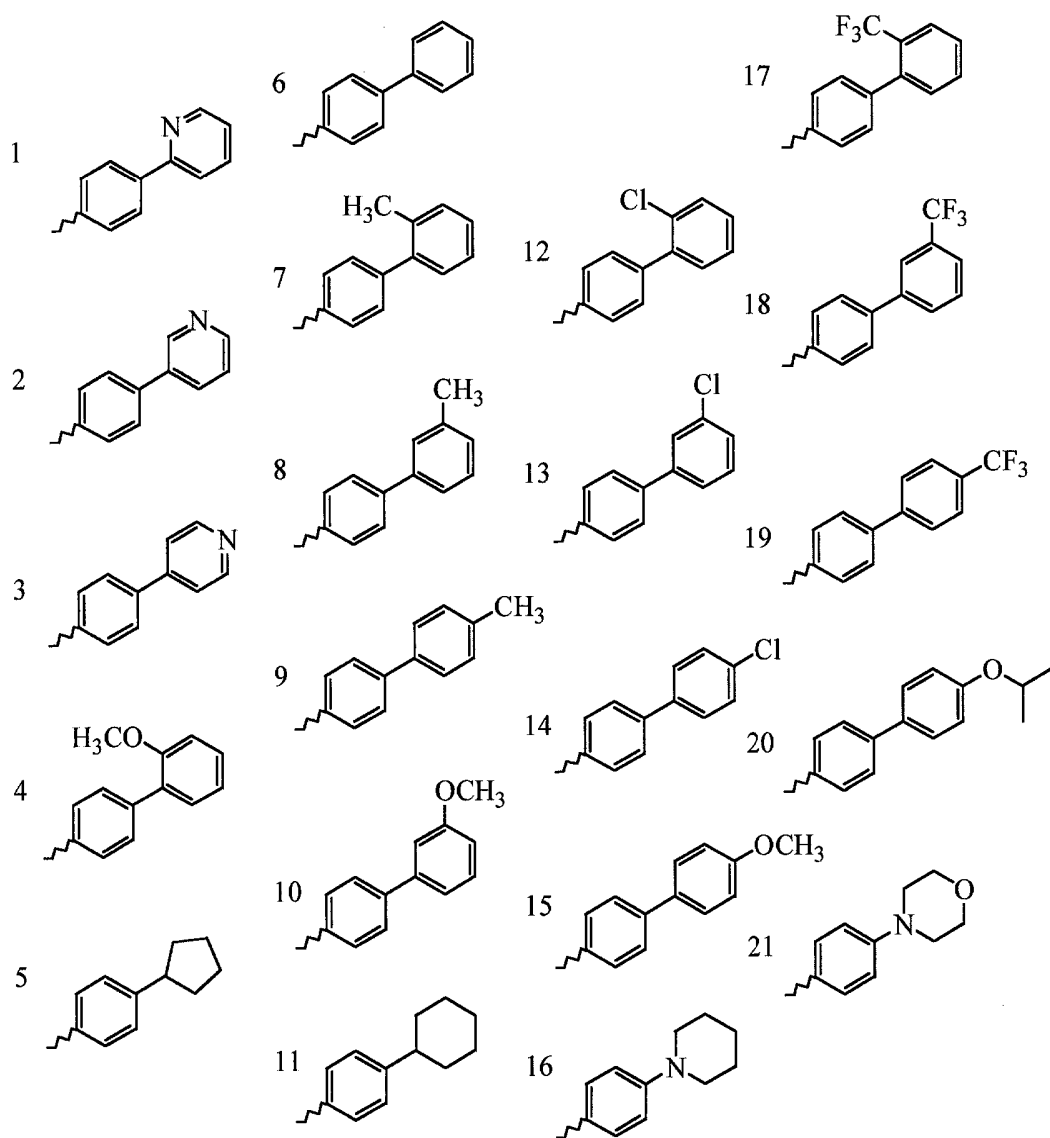
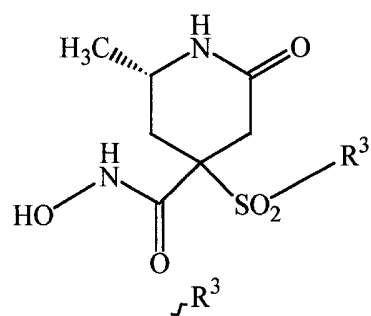
Tabulka 19



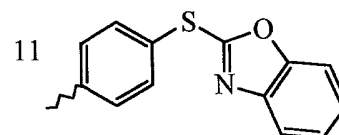
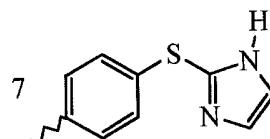
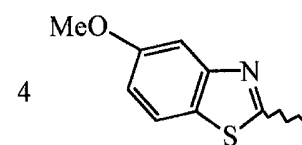
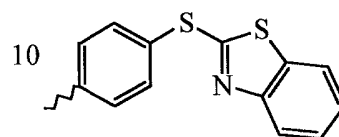
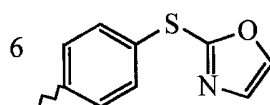
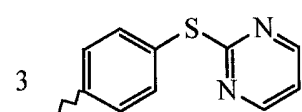
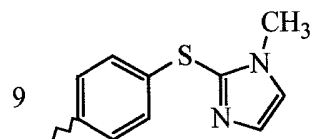
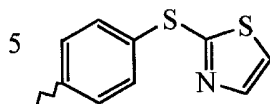
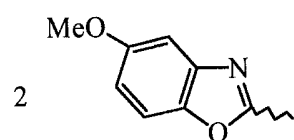
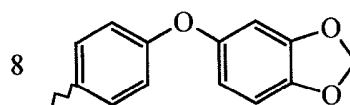
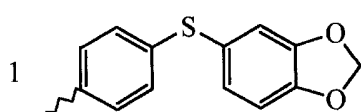
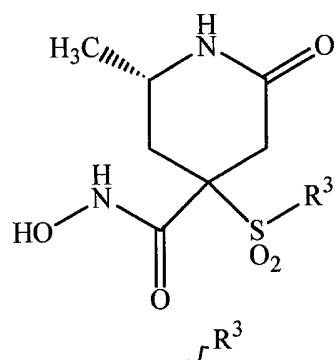
Tabulka 20



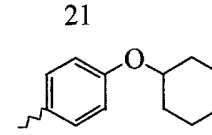
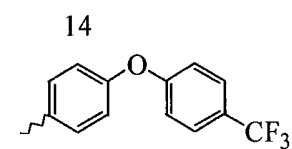
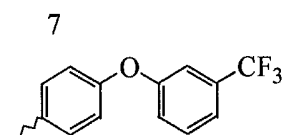
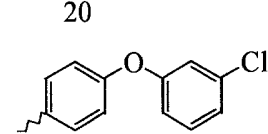
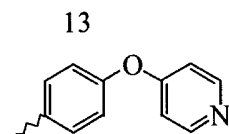
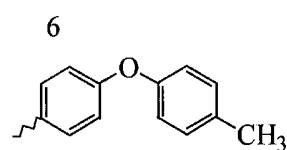
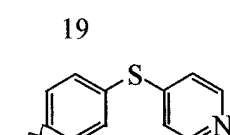
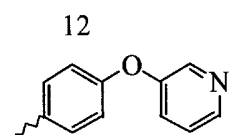
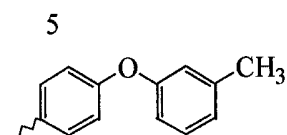
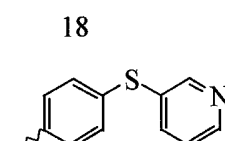
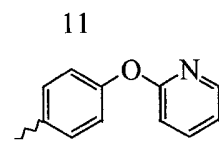
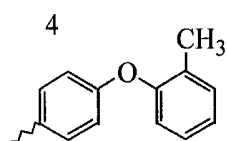
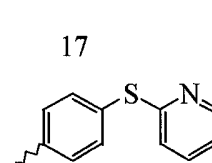
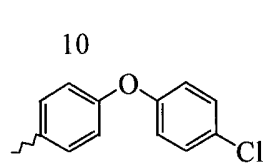
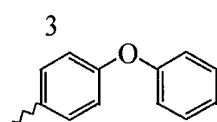
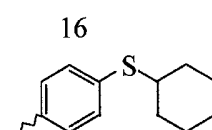
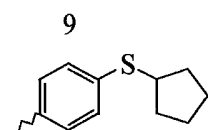
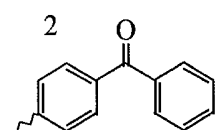
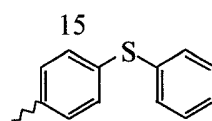
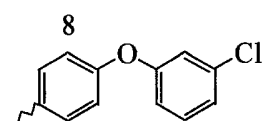
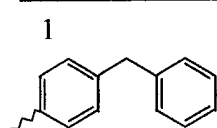
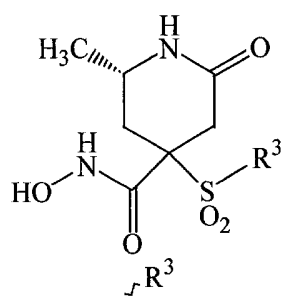
Tabulka 21



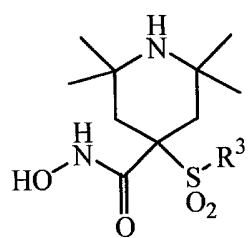
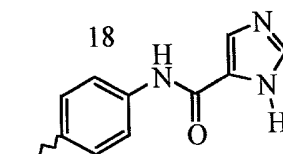
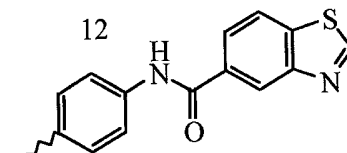
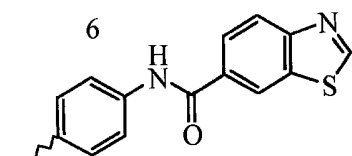
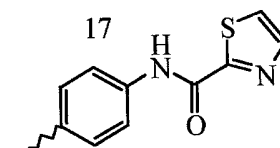
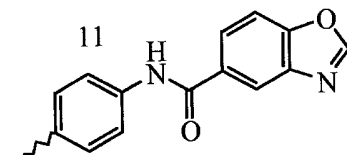
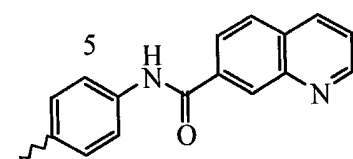
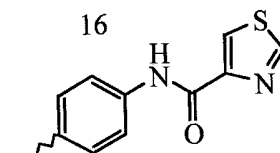
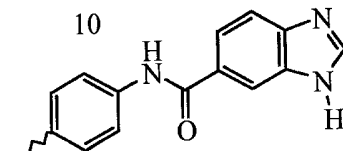
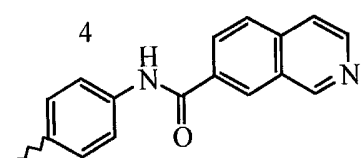
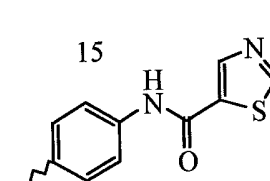
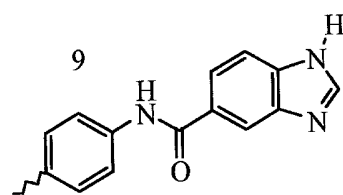
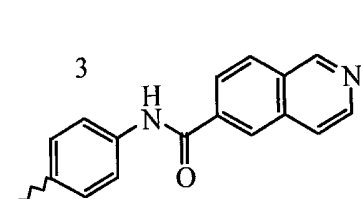
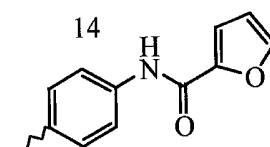
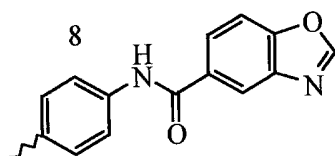
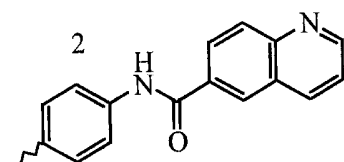
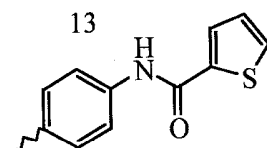
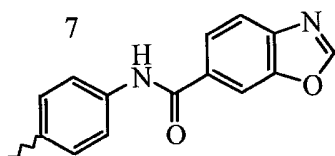
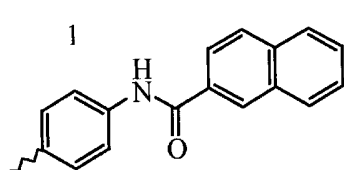
Tabulka 22



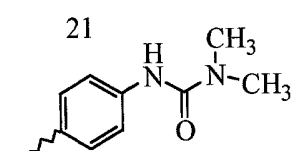
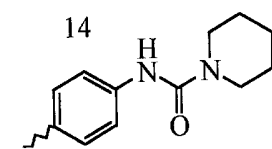
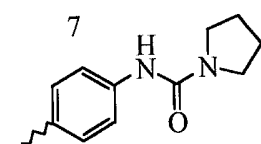
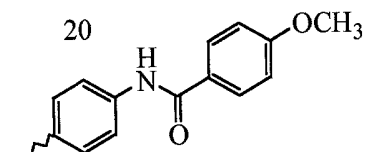
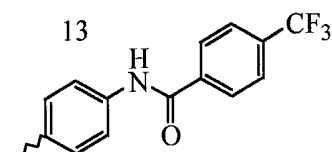
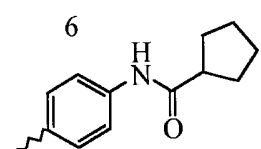
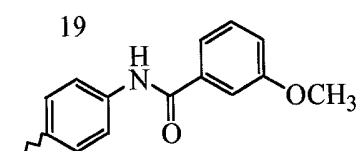
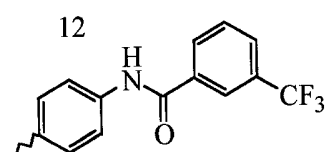
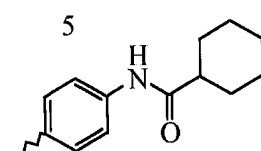
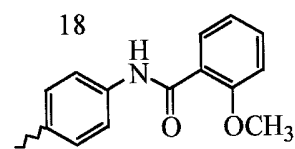
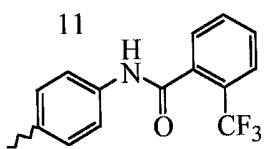
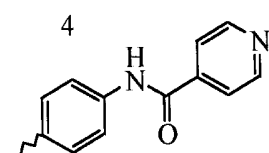
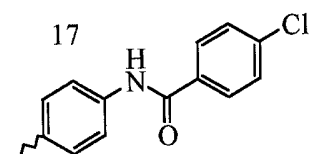
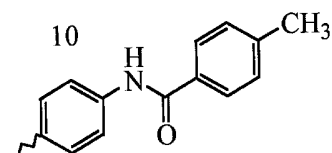
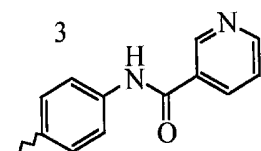
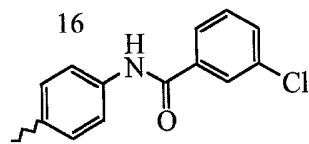
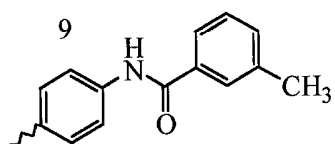
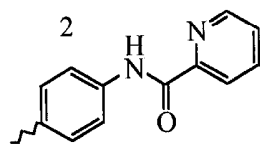
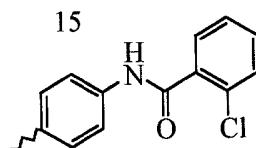
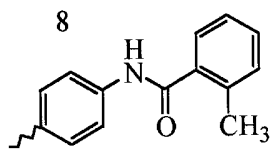
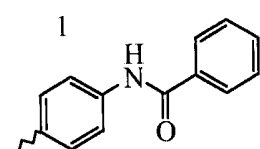
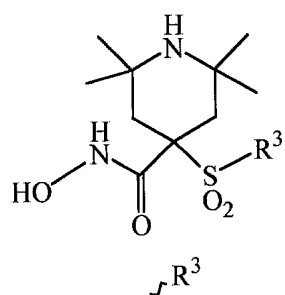
Tabulka 23



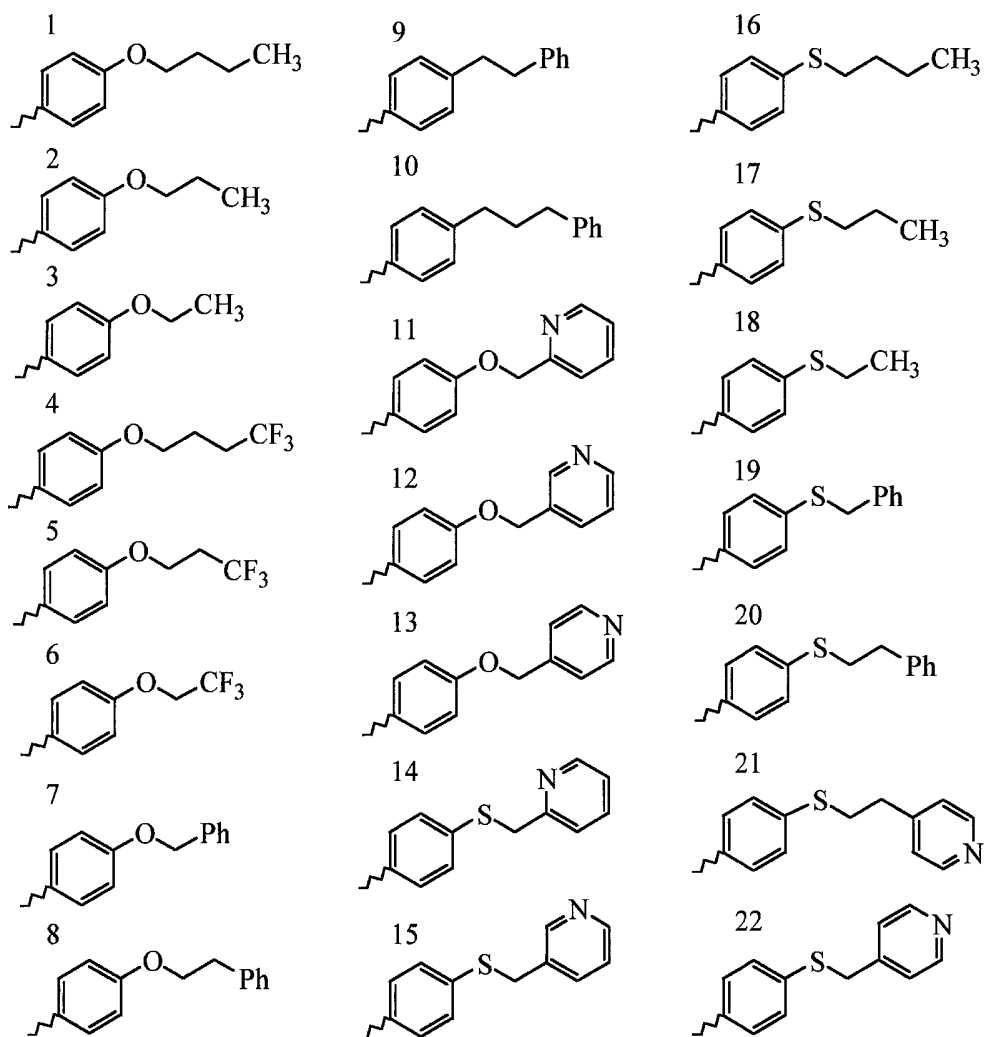
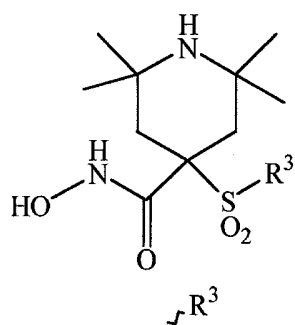
Tabulka 24

 R^3 

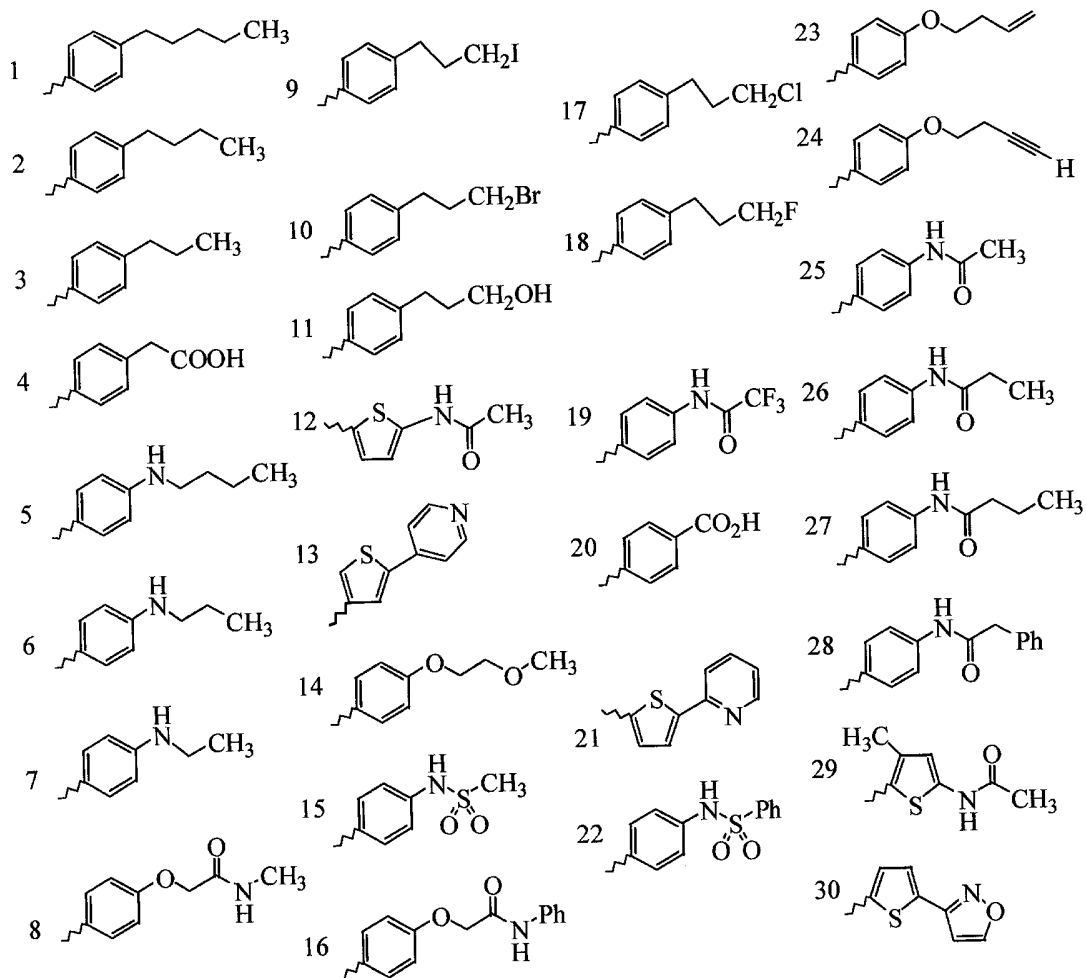
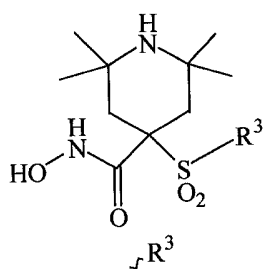
Tabulka 25



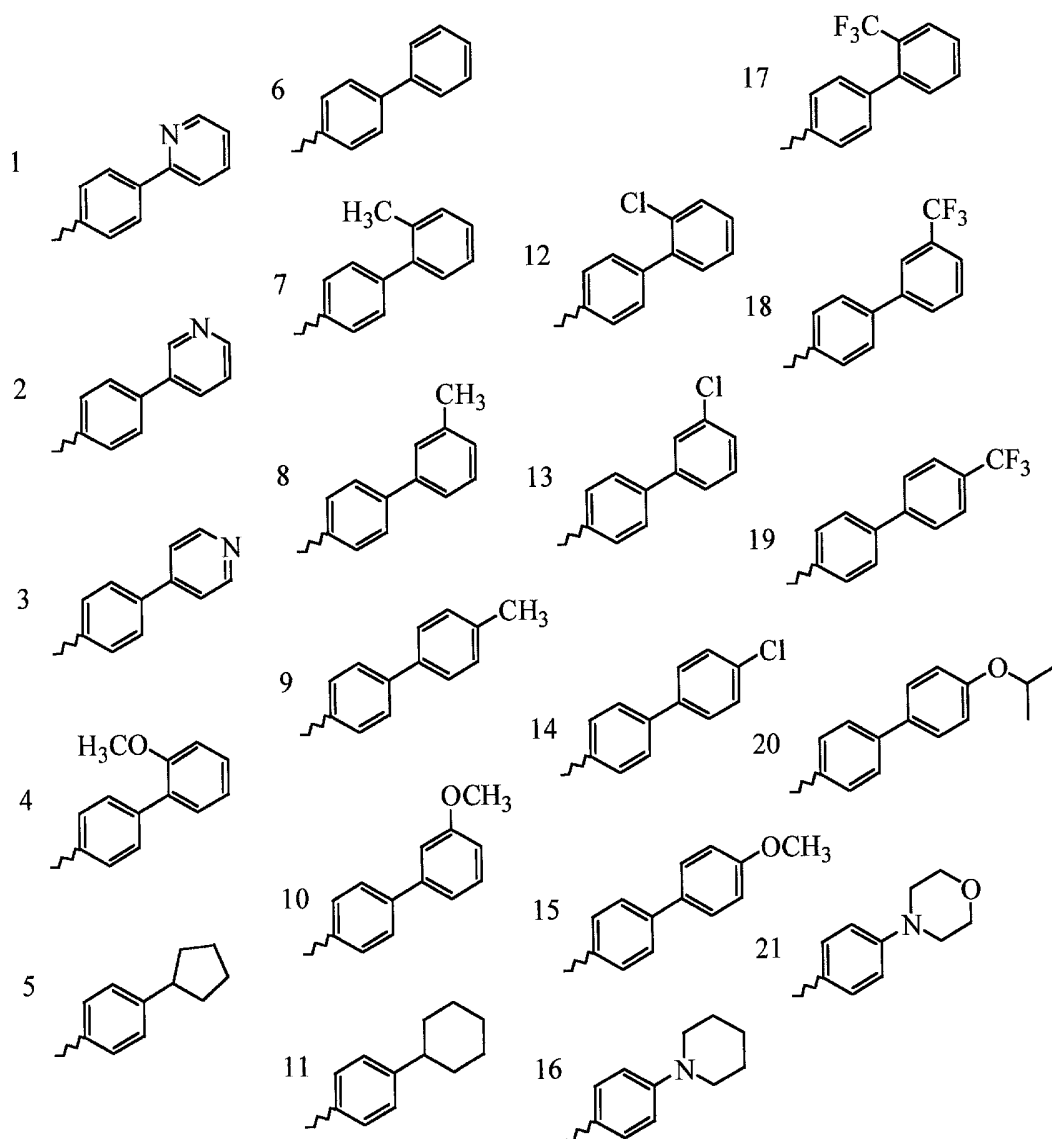
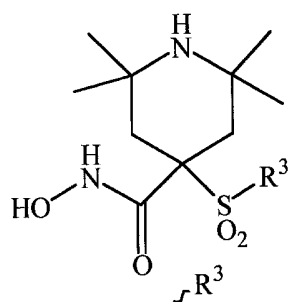
Tabulka 26



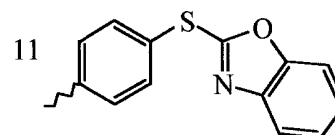
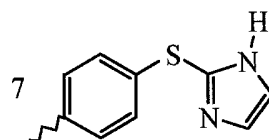
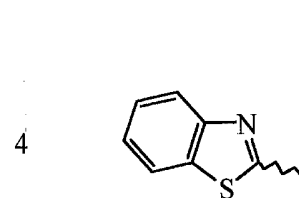
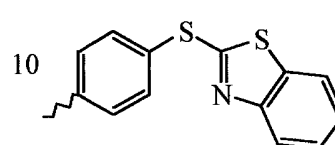
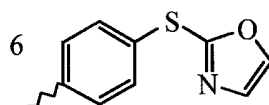
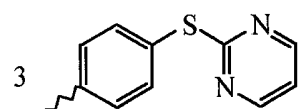
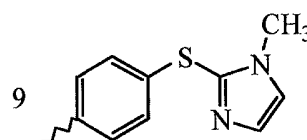
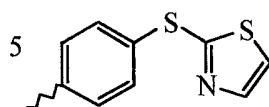
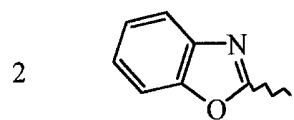
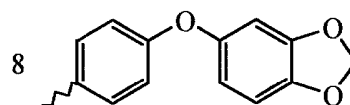
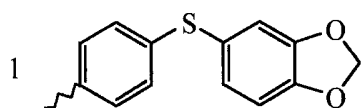
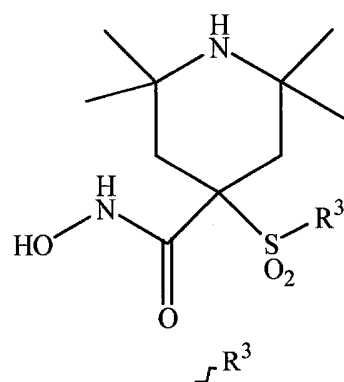
Tabulka 27



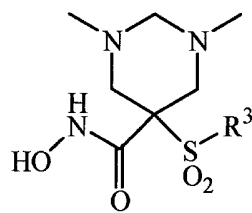
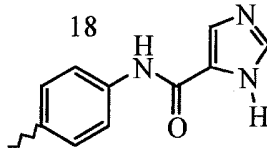
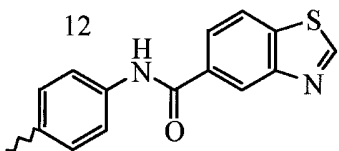
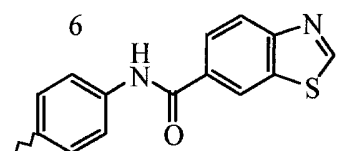
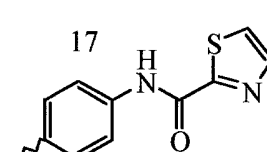
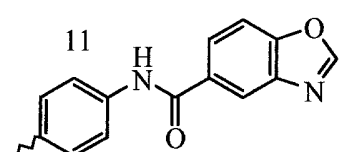
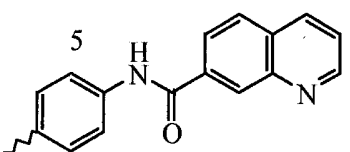
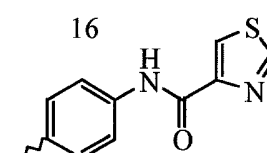
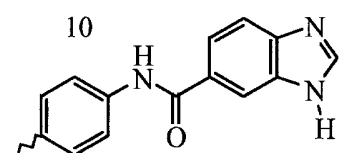
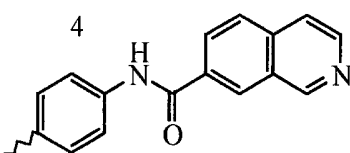
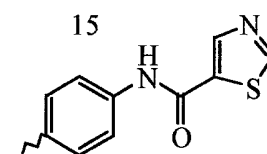
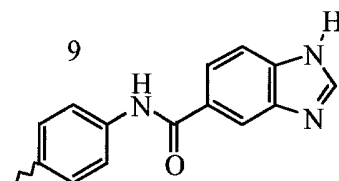
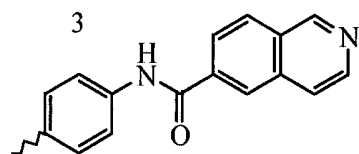
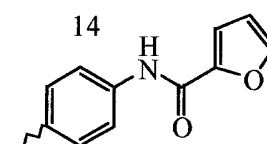
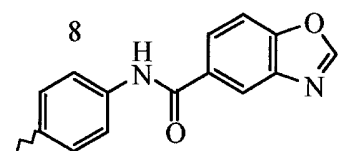
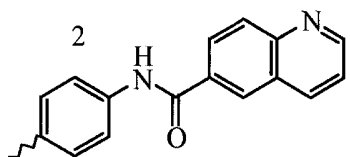
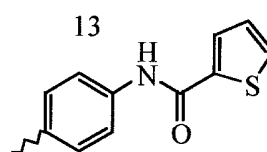
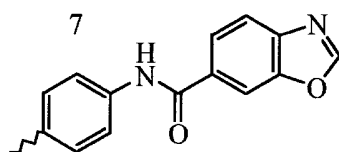
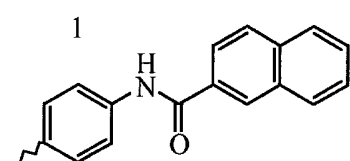
Tabulka 28



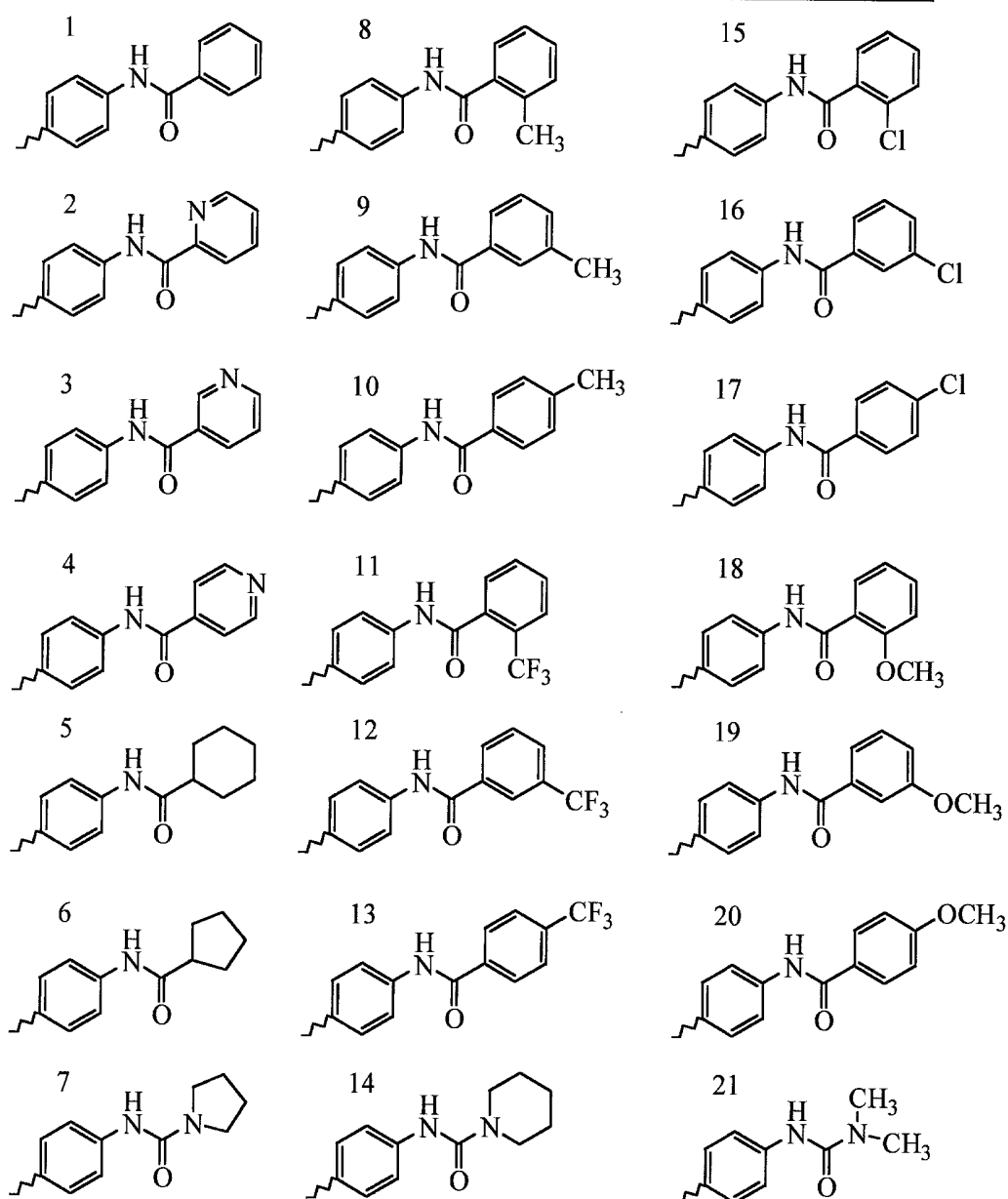
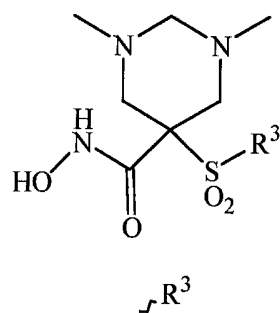
Tabulka 29



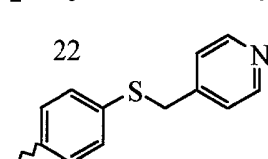
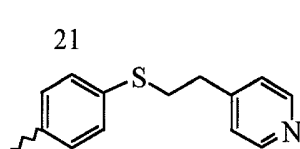
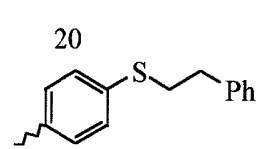
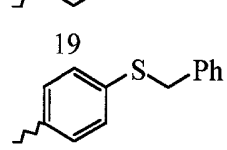
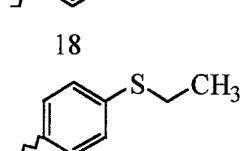
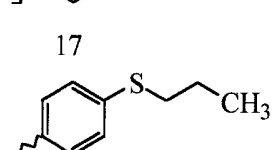
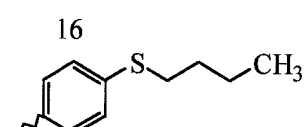
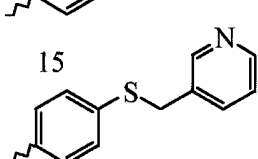
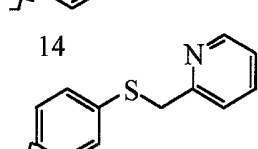
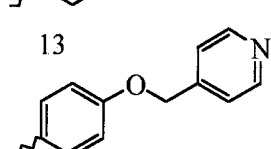
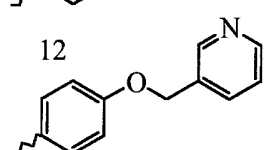
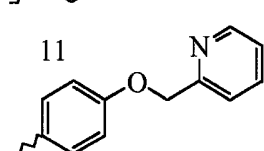
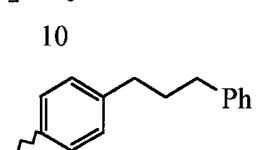
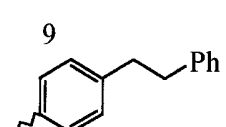
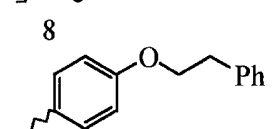
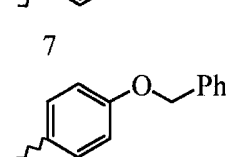
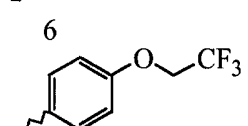
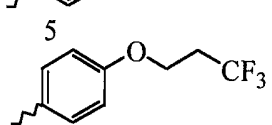
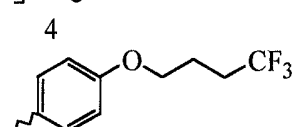
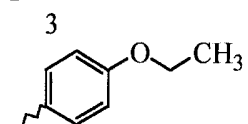
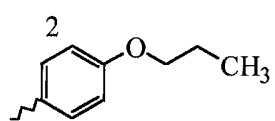
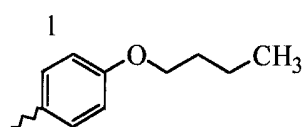
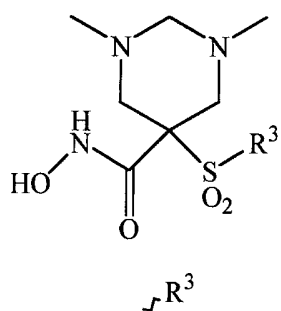
Tabulka 30

 R^3 

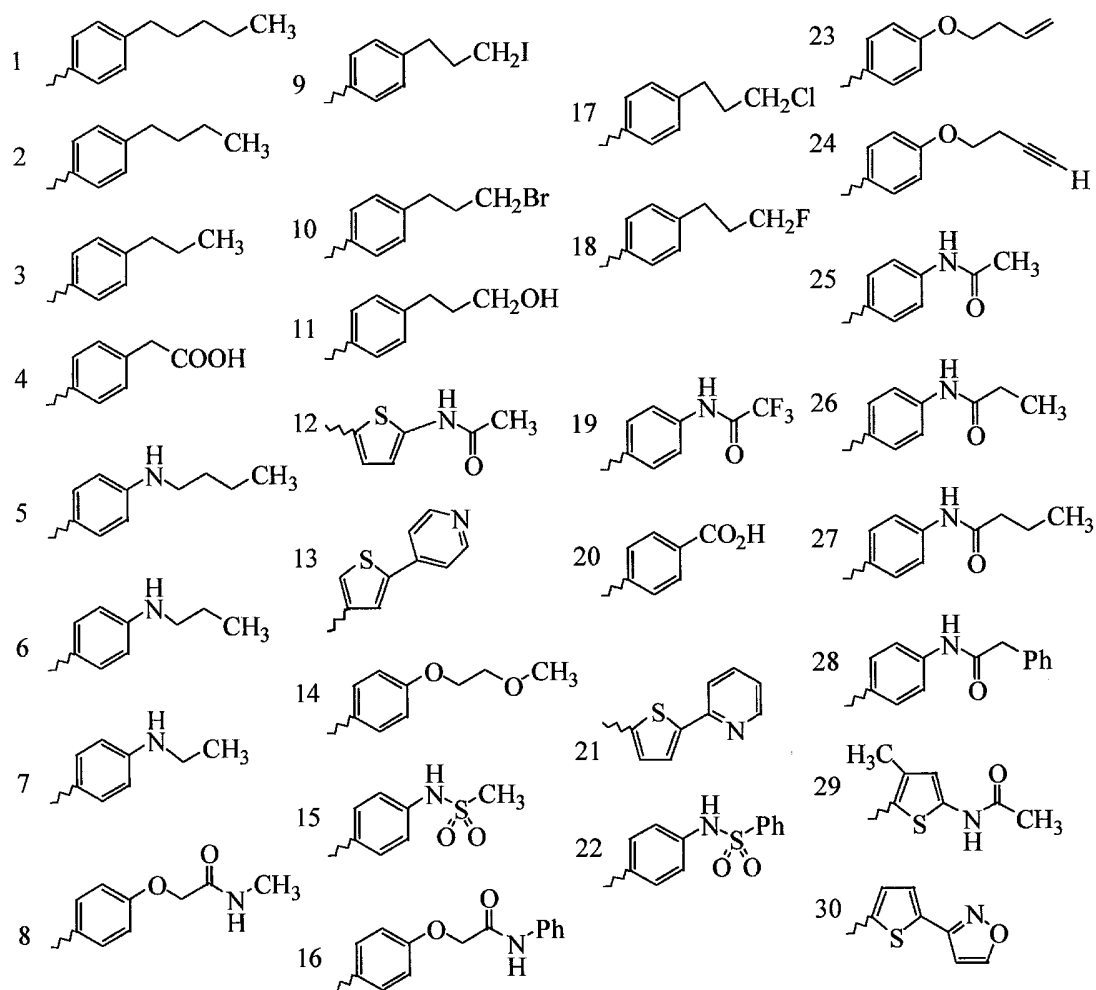
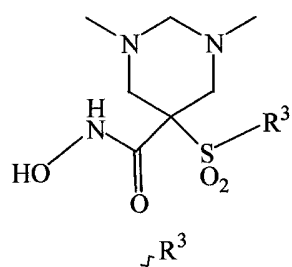
Tabulka 31



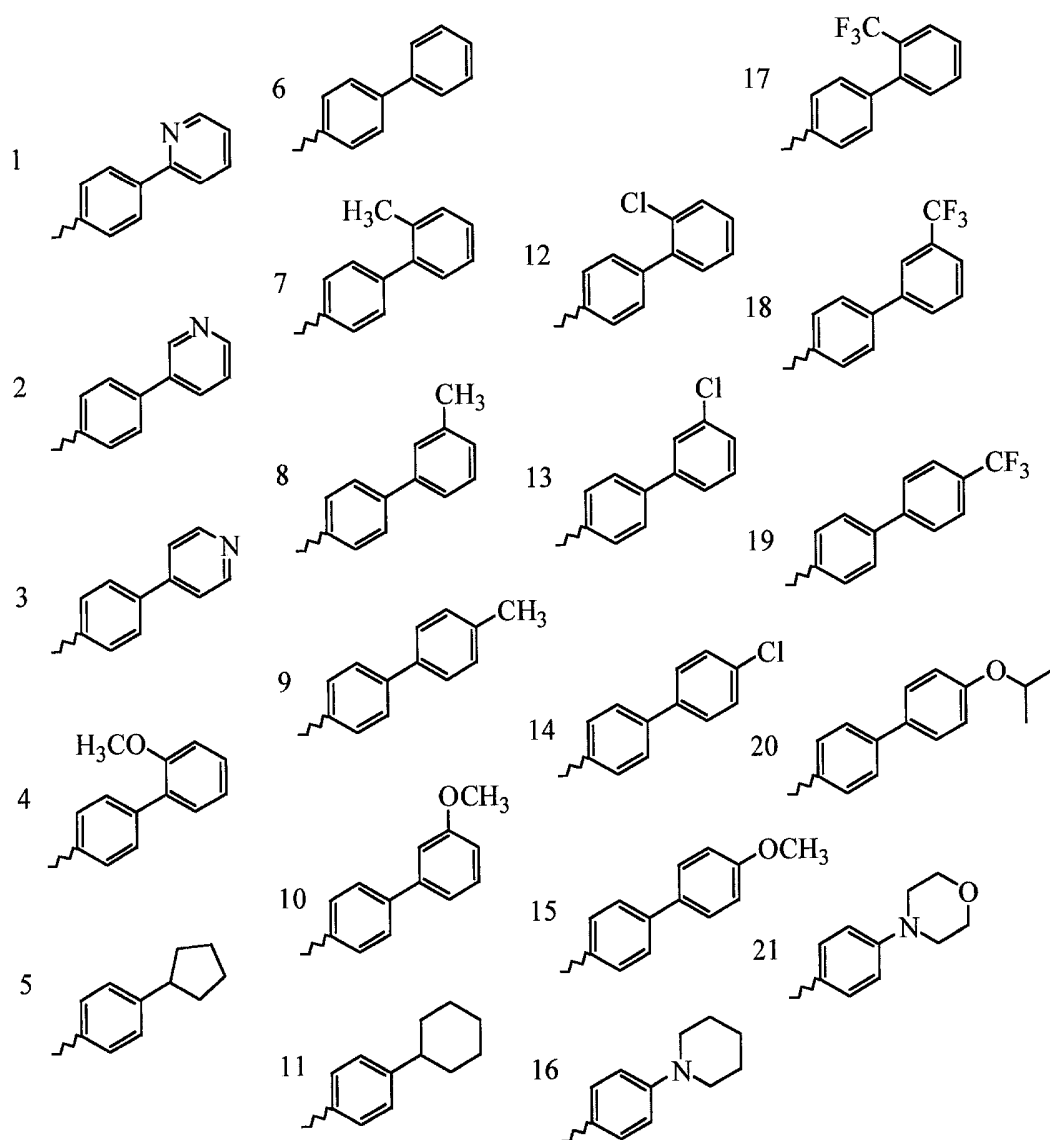
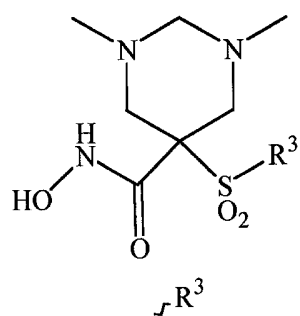
Tabulka 32

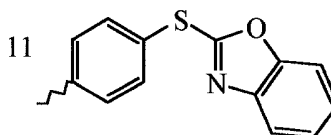


Tabulka 33

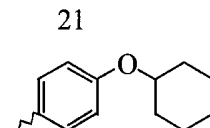
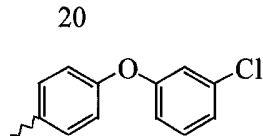
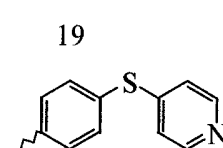
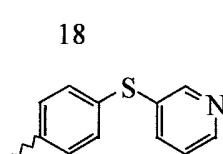
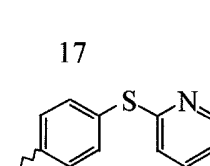
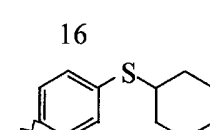
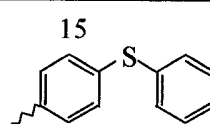
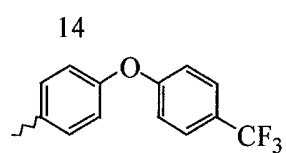
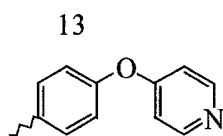
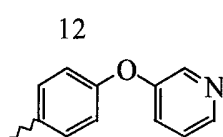
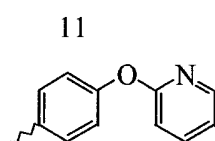
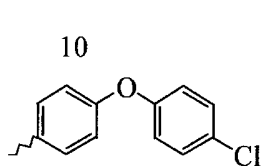
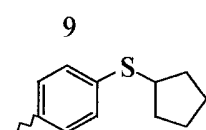
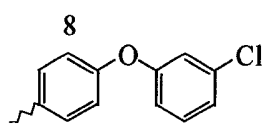
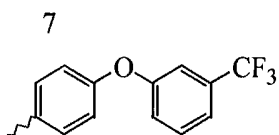
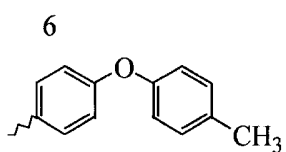
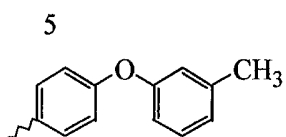
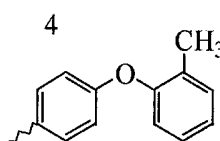
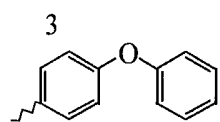
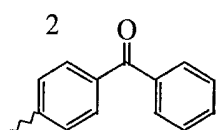
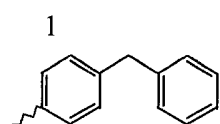
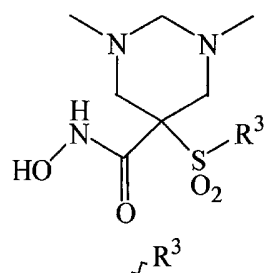


Tabulka 34

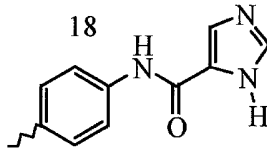
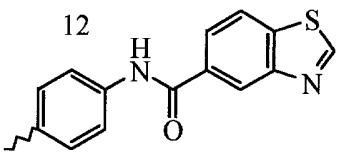
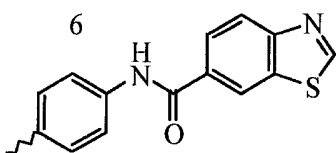
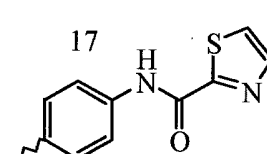
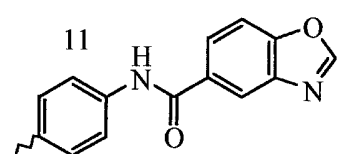
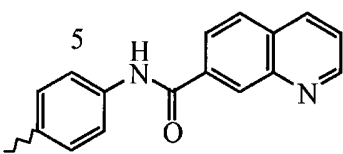
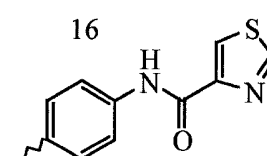
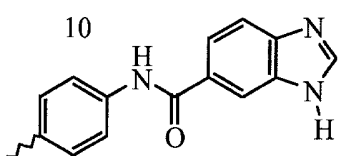
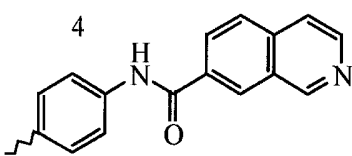
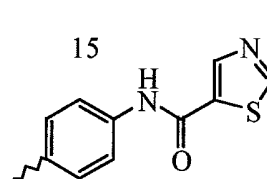
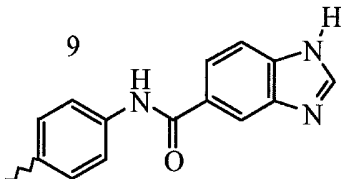
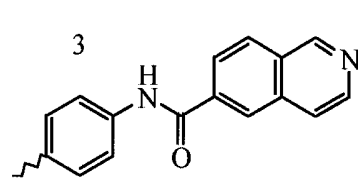
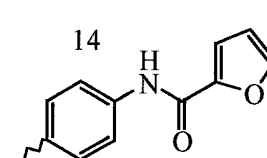
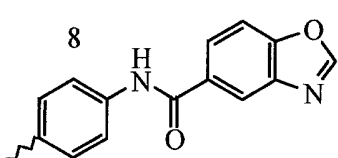
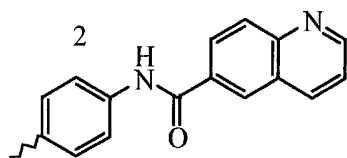
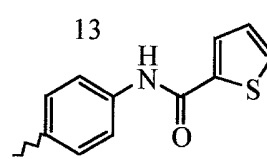
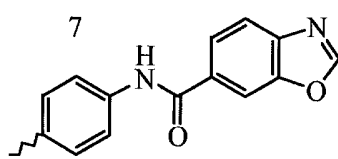
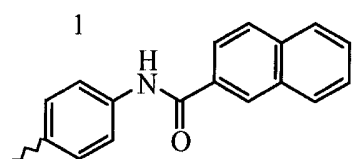
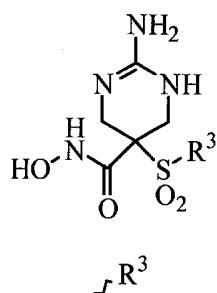


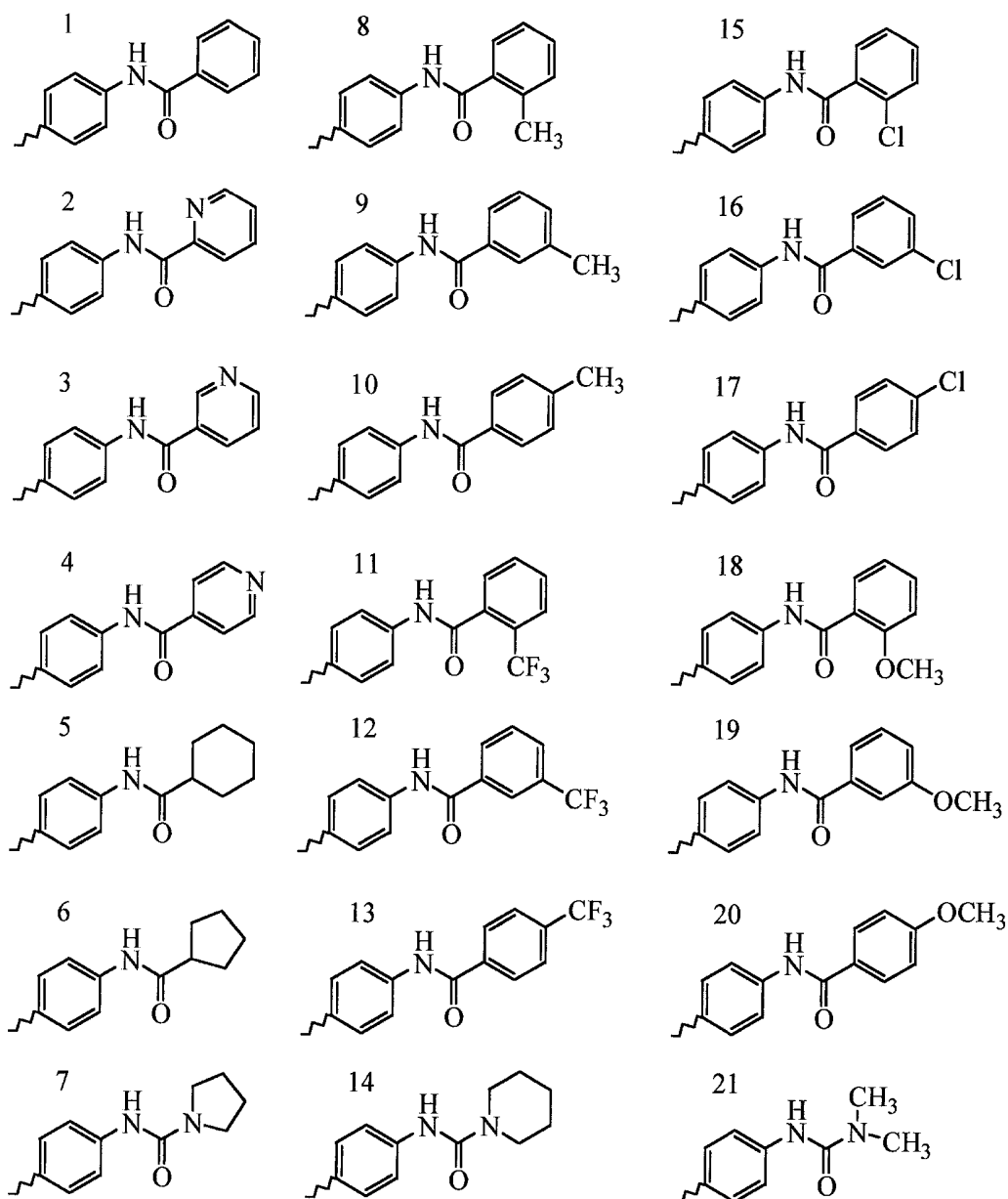
CC1(C)N(C)CC(C2(C)C(=O)N(O)C2)S(=O)(=O)C1

Tabulka 36

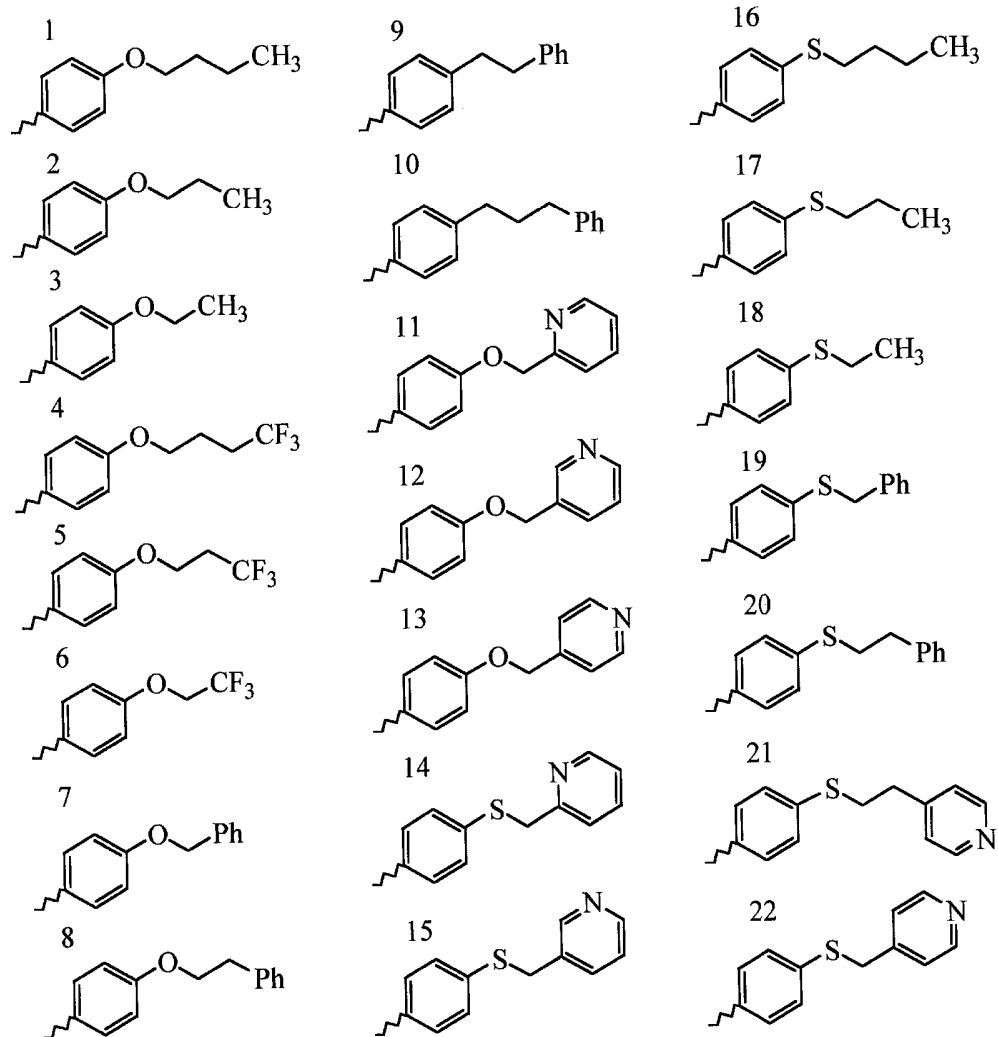
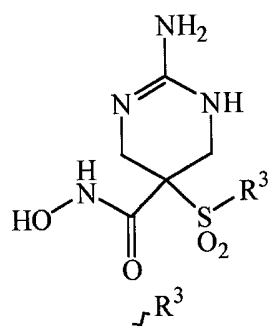


Tabulka 37

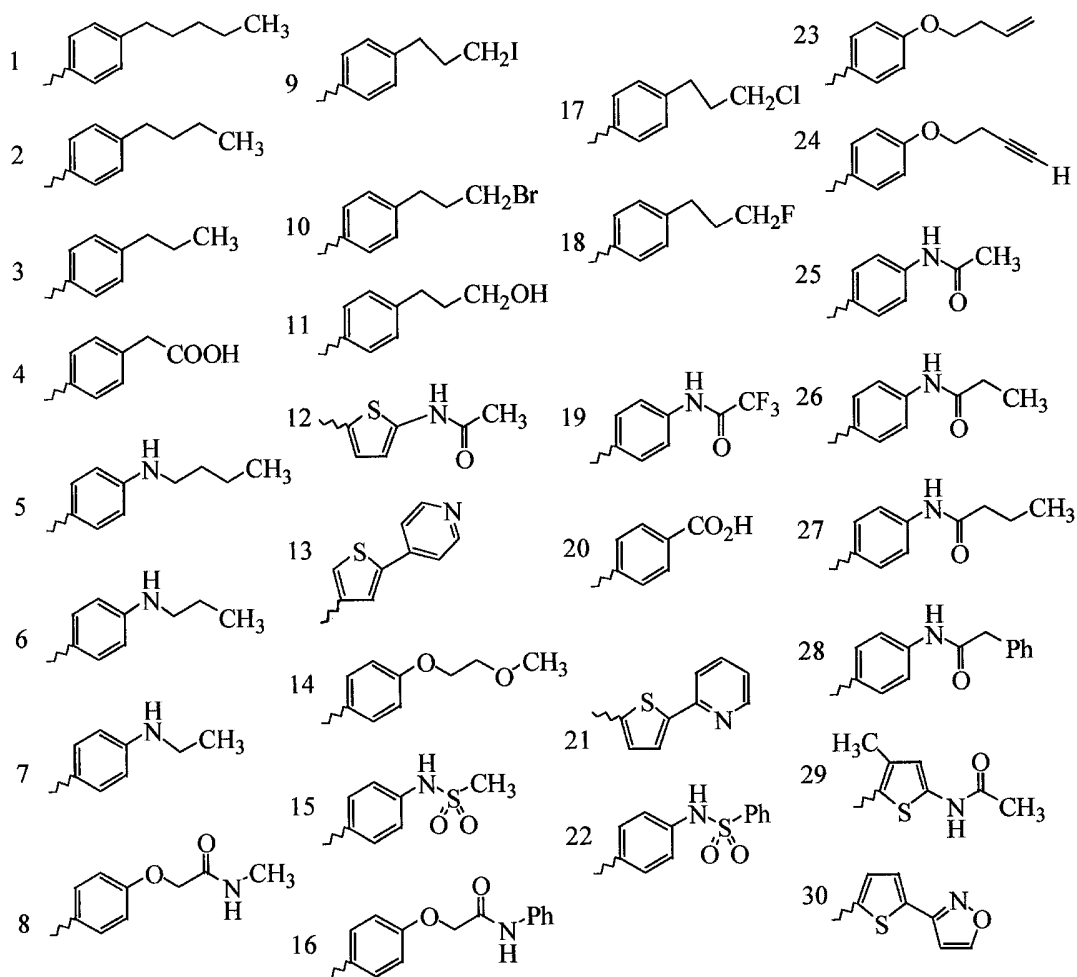
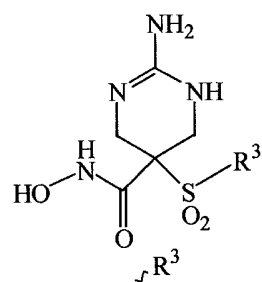


NC1=NC(C(=O)N)C(S(=O)(=O)R3)CC1R3

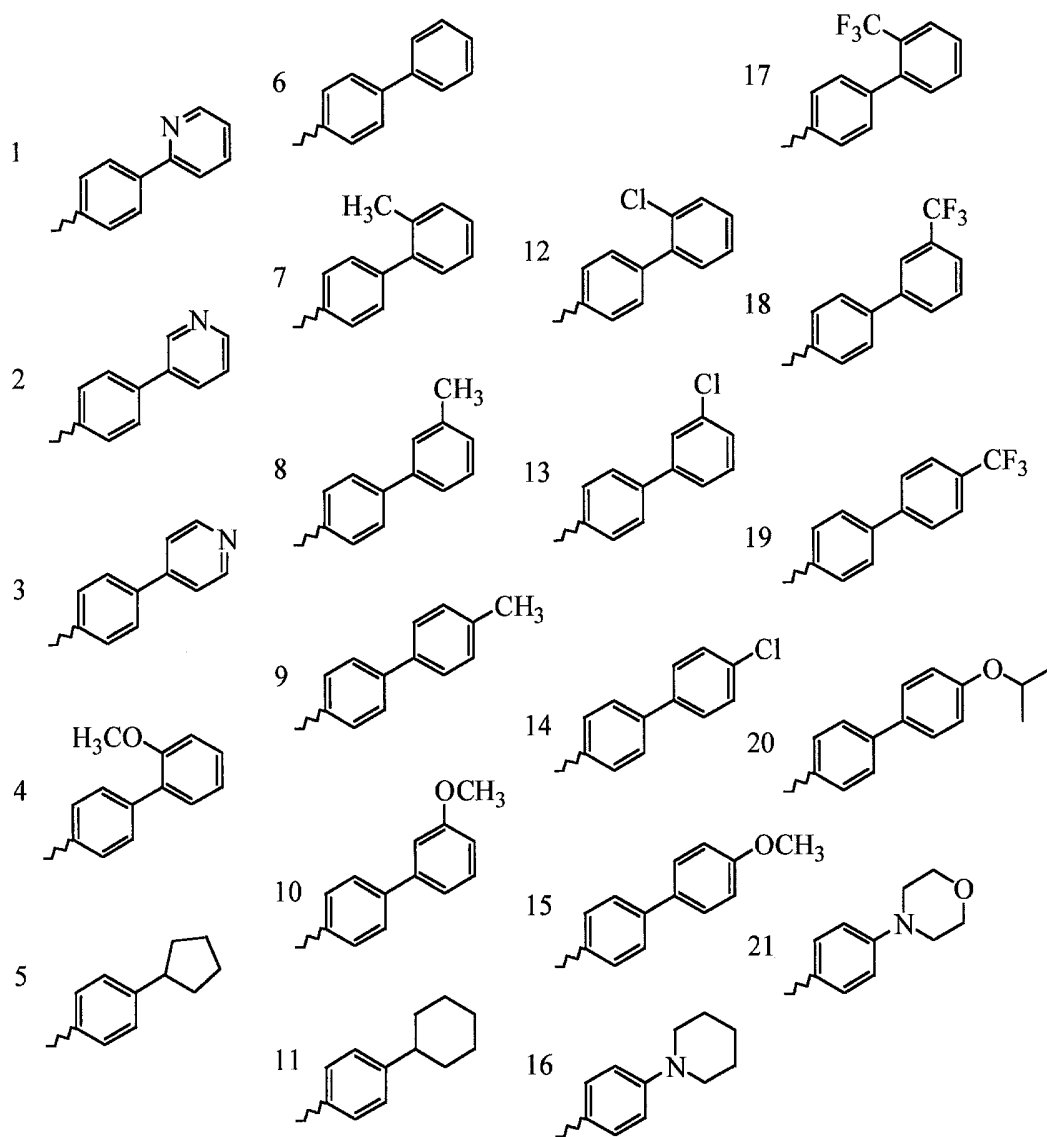
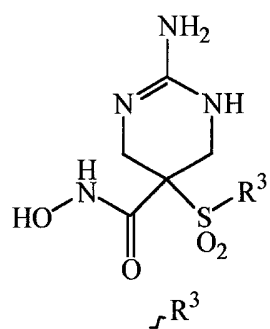
Tabulka 39



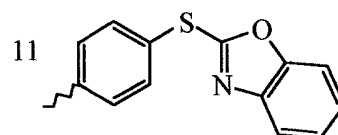
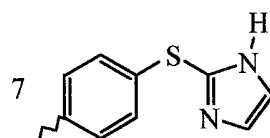
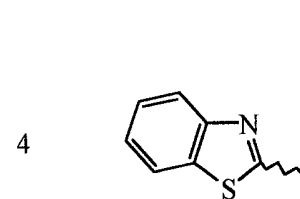
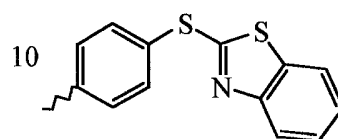
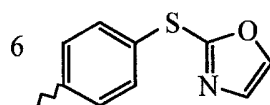
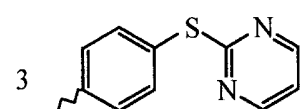
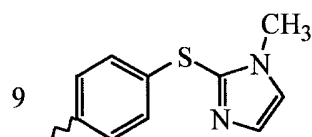
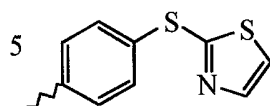
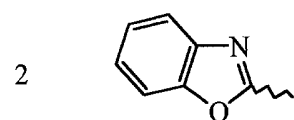
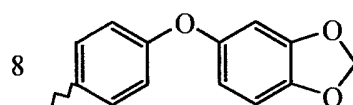
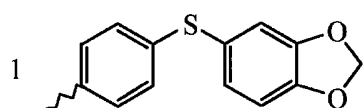
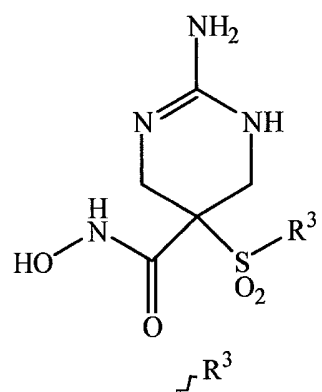
Tabulka 40



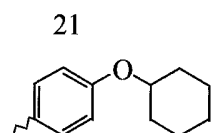
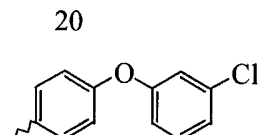
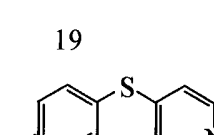
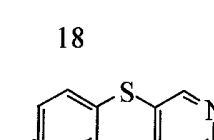
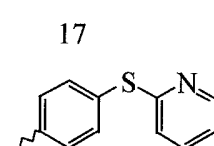
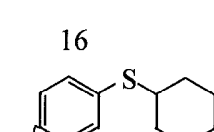
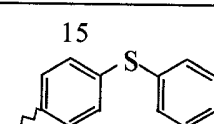
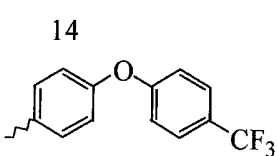
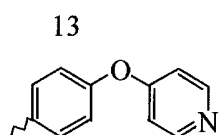
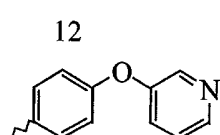
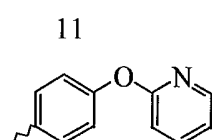
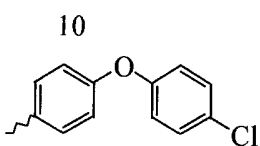
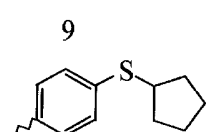
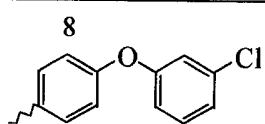
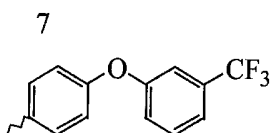
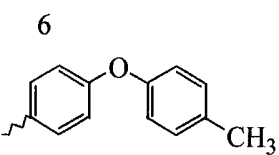
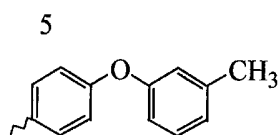
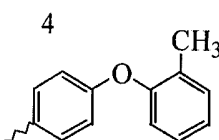
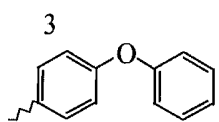
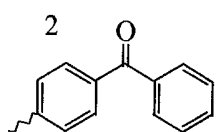
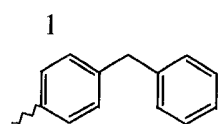
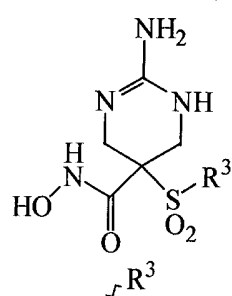
Tabulka 41



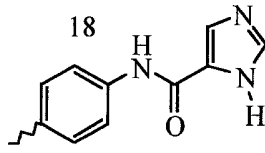
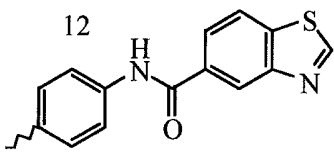
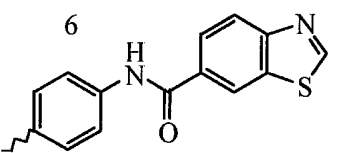
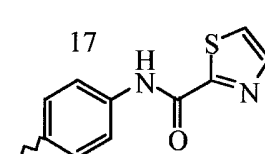
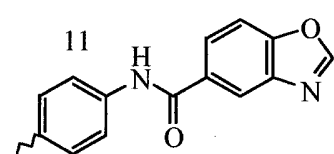
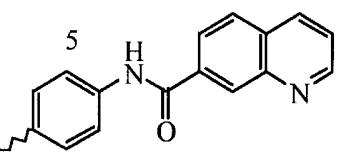
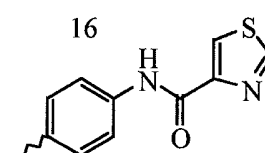
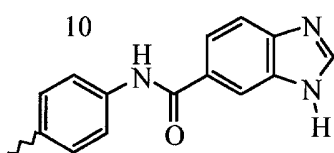
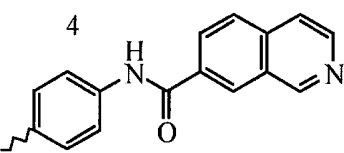
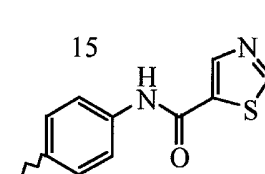
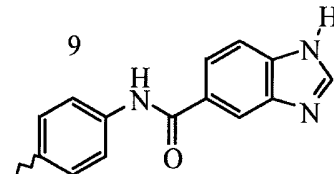
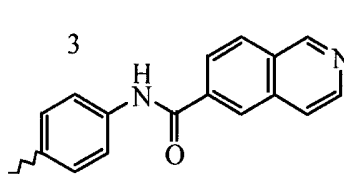
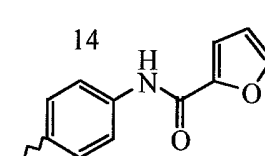
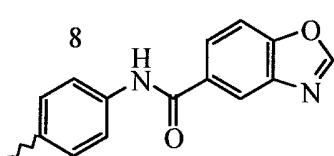
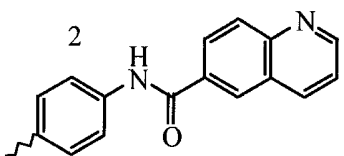
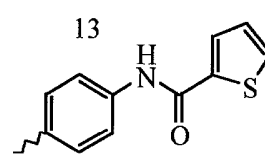
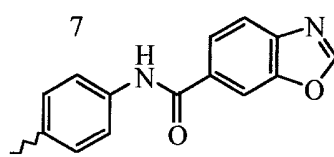
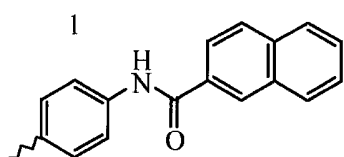
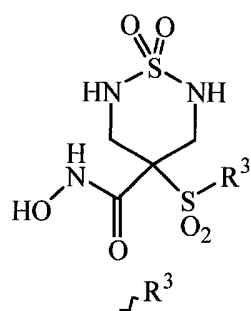
Tabulka 42



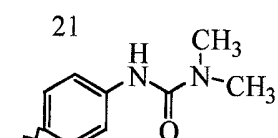
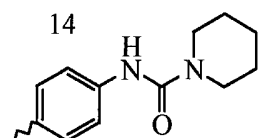
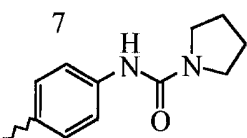
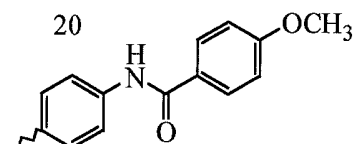
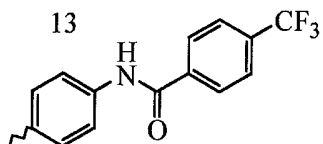
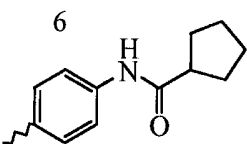
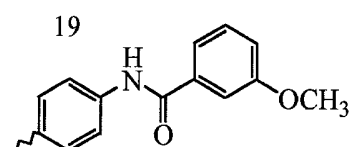
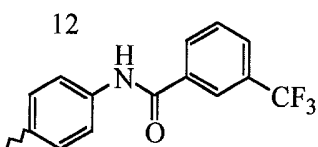
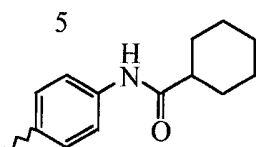
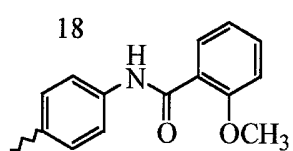
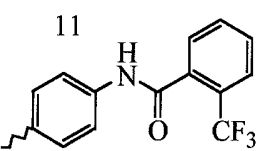
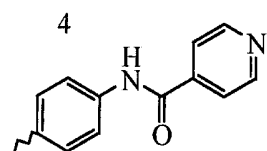
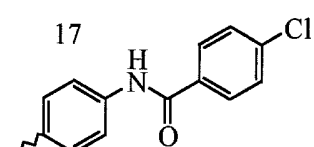
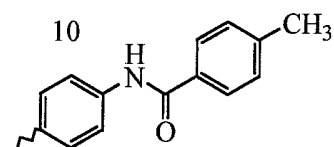
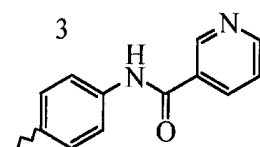
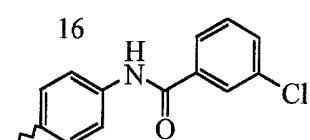
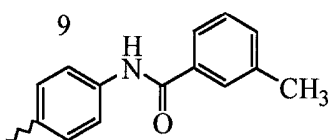
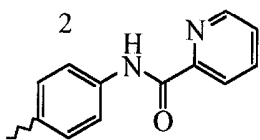
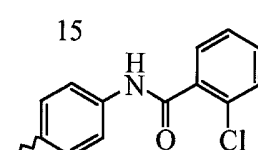
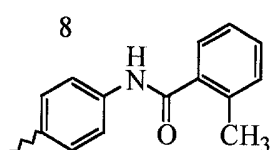
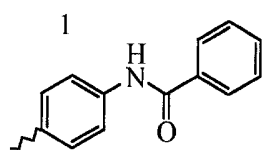
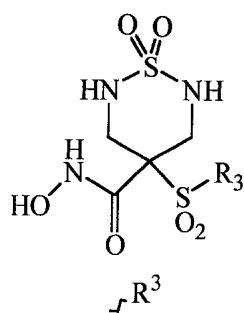
Tabulka 43



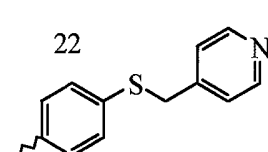
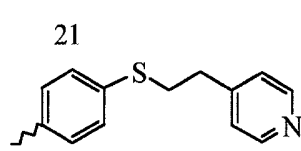
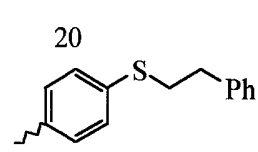
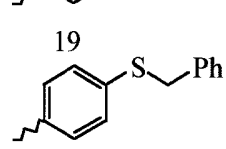
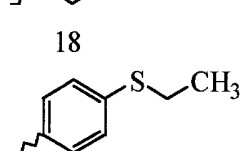
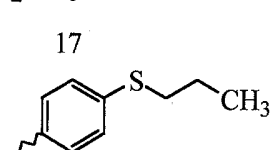
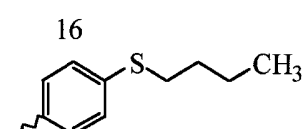
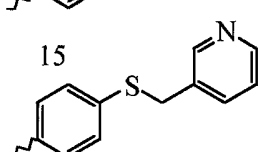
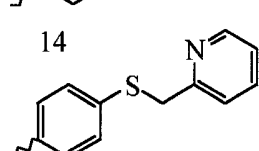
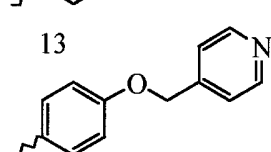
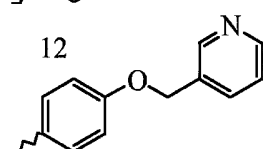
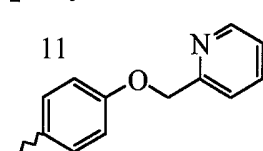
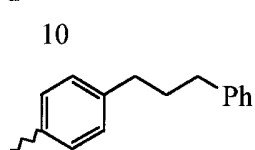
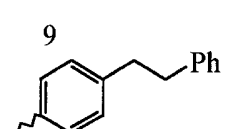
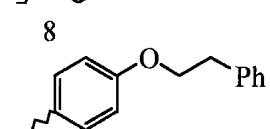
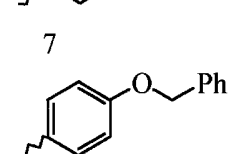
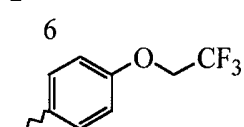
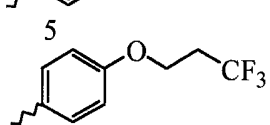
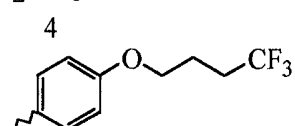
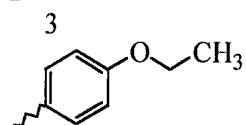
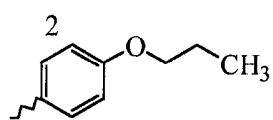
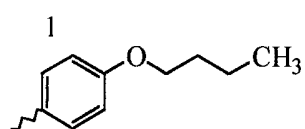
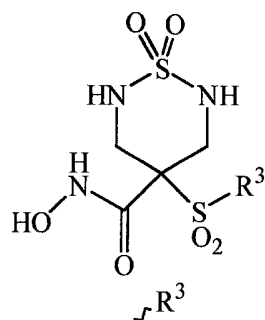
Tabulka 44



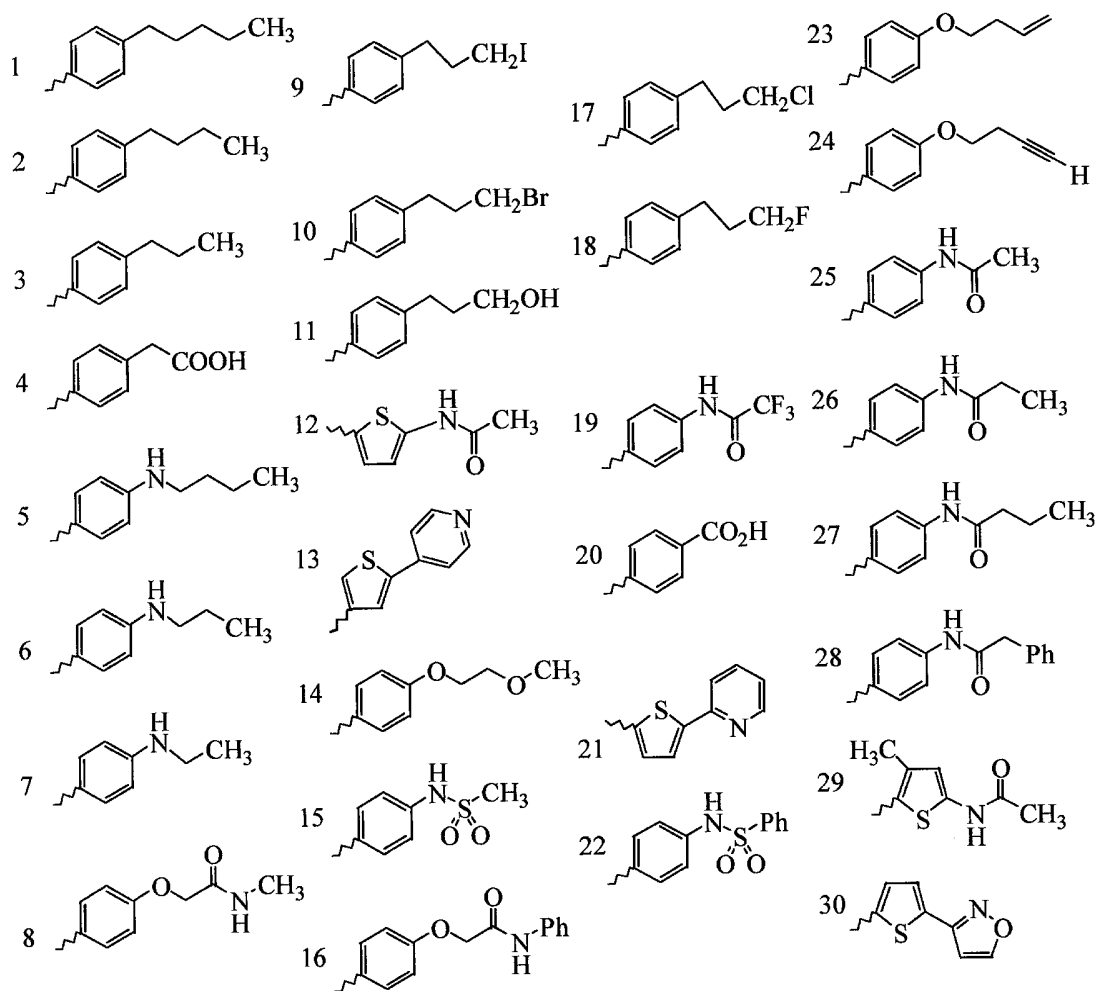
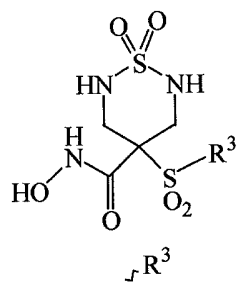
Tabulka 45



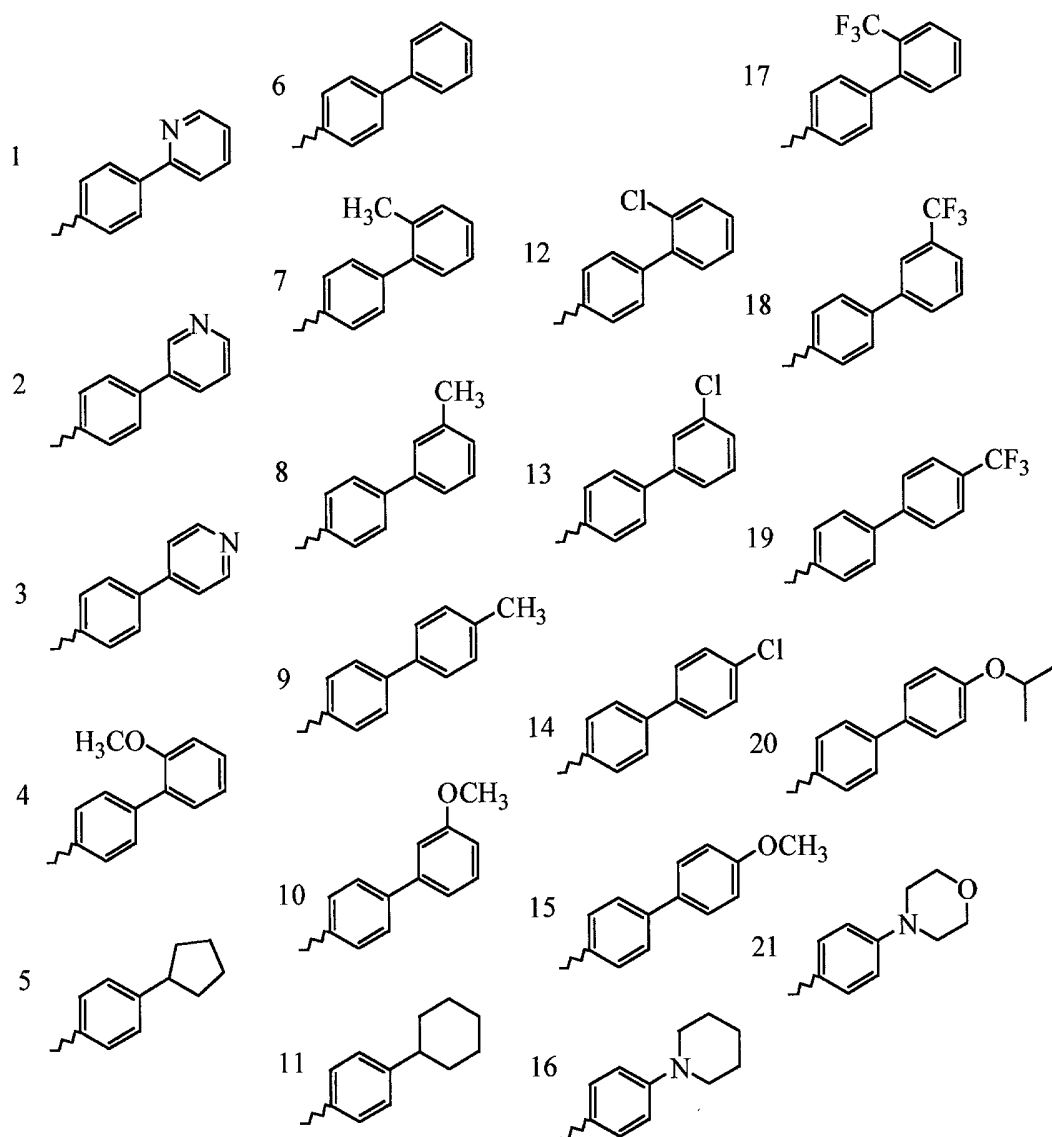
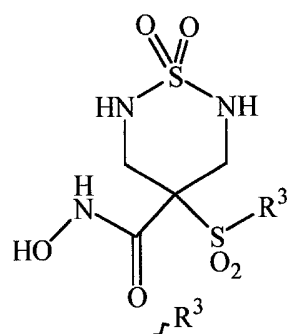
Tabulka 46



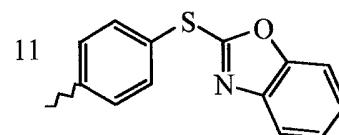
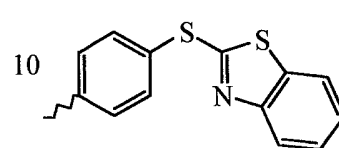
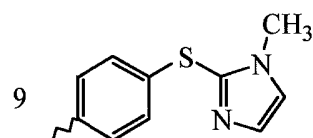
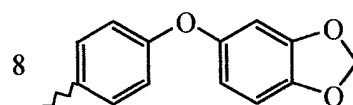
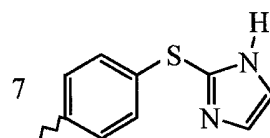
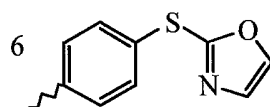
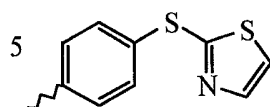
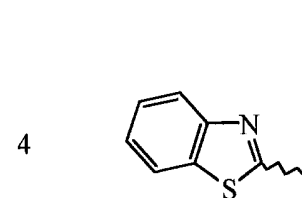
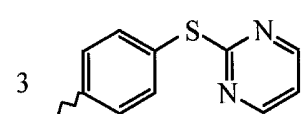
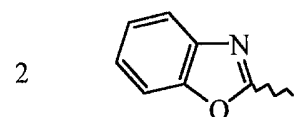
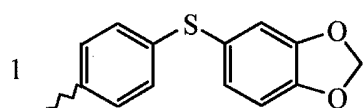
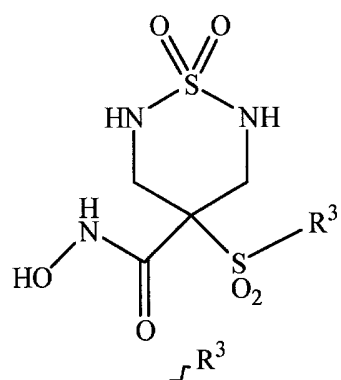
Tabulka 47



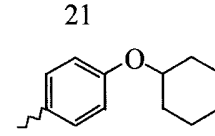
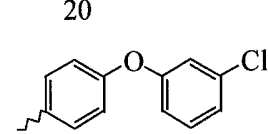
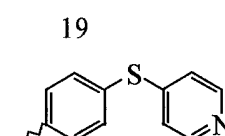
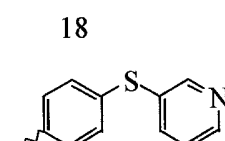
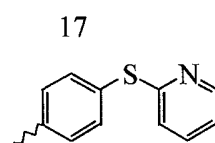
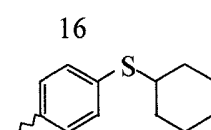
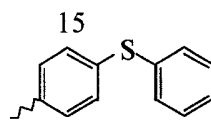
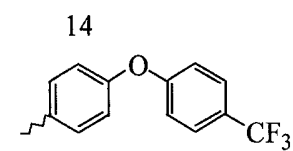
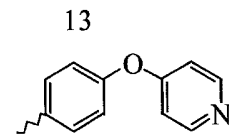
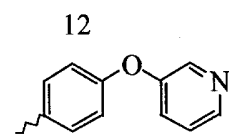
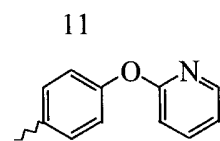
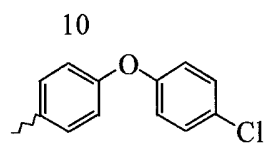
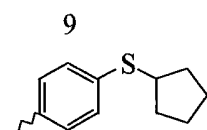
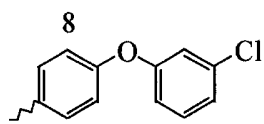
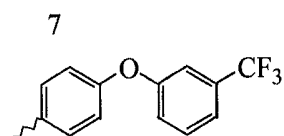
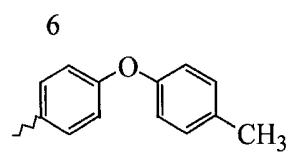
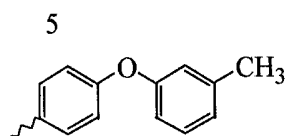
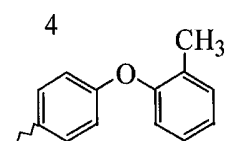
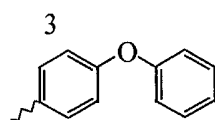
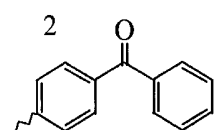
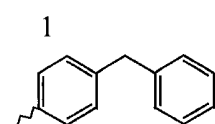
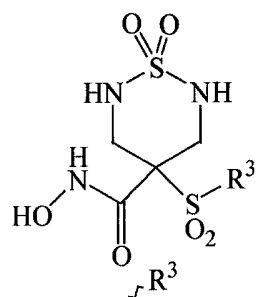
Tabulka 48



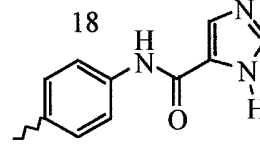
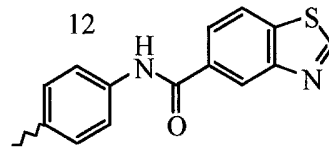
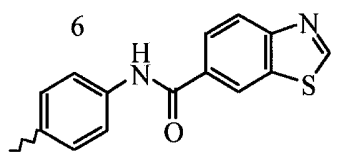
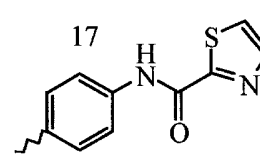
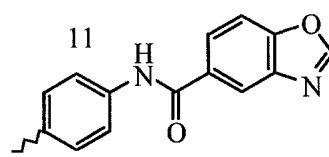
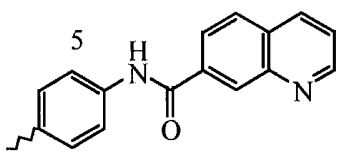
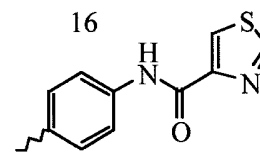
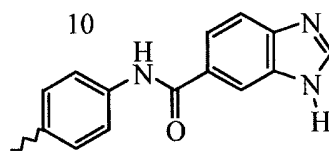
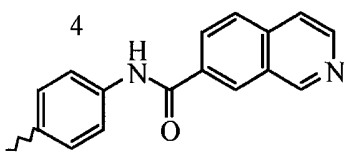
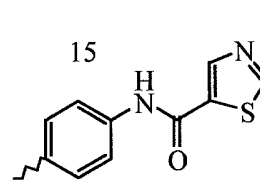
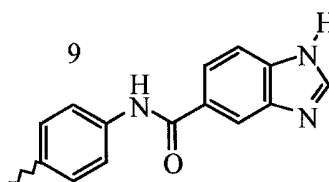
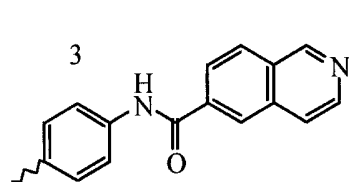
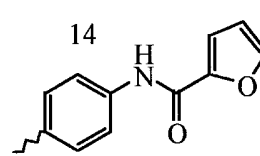
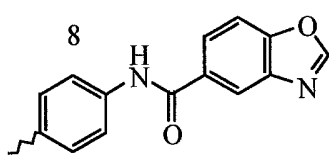
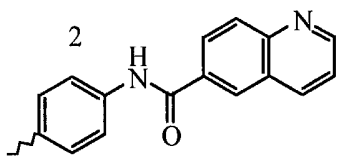
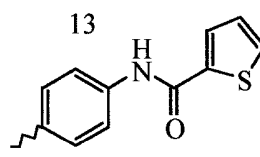
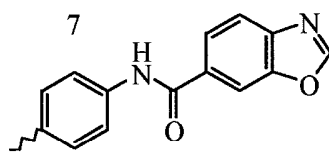
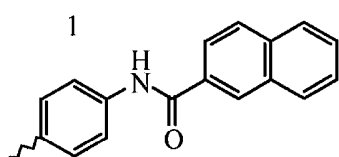
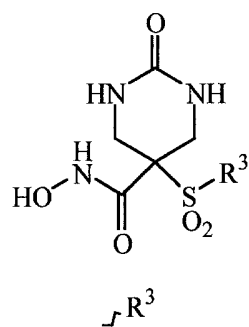
Tabulka 49



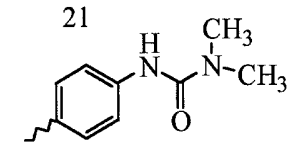
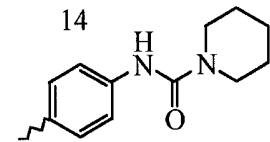
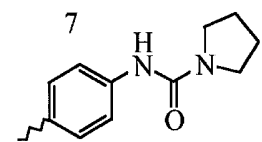
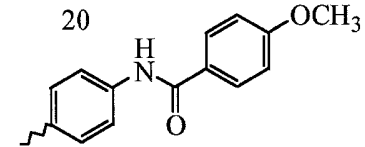
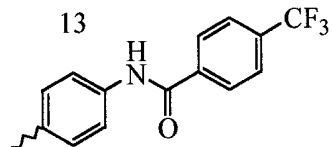
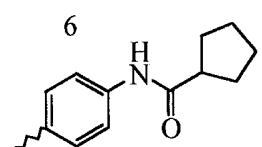
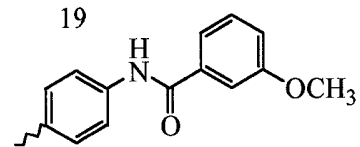
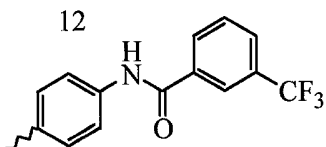
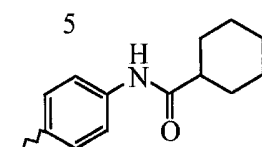
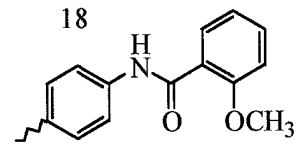
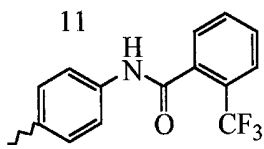
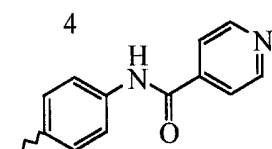
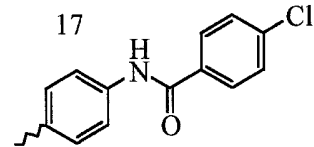
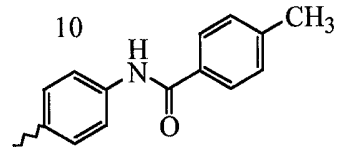
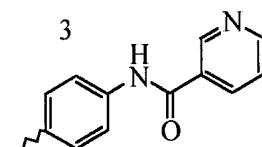
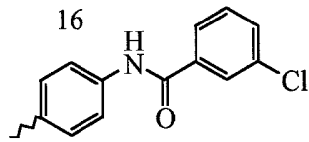
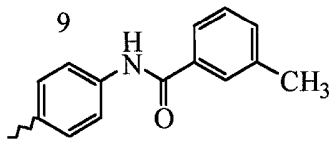
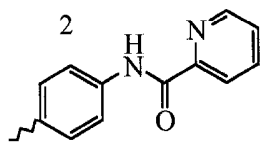
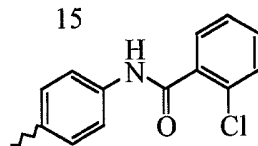
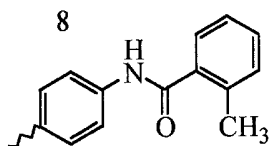
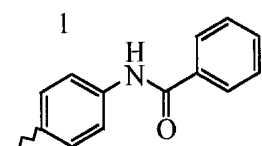
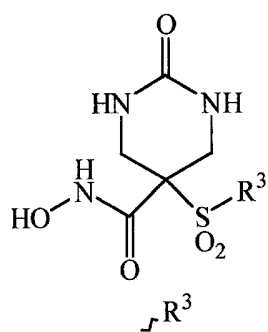
Tabulka 50



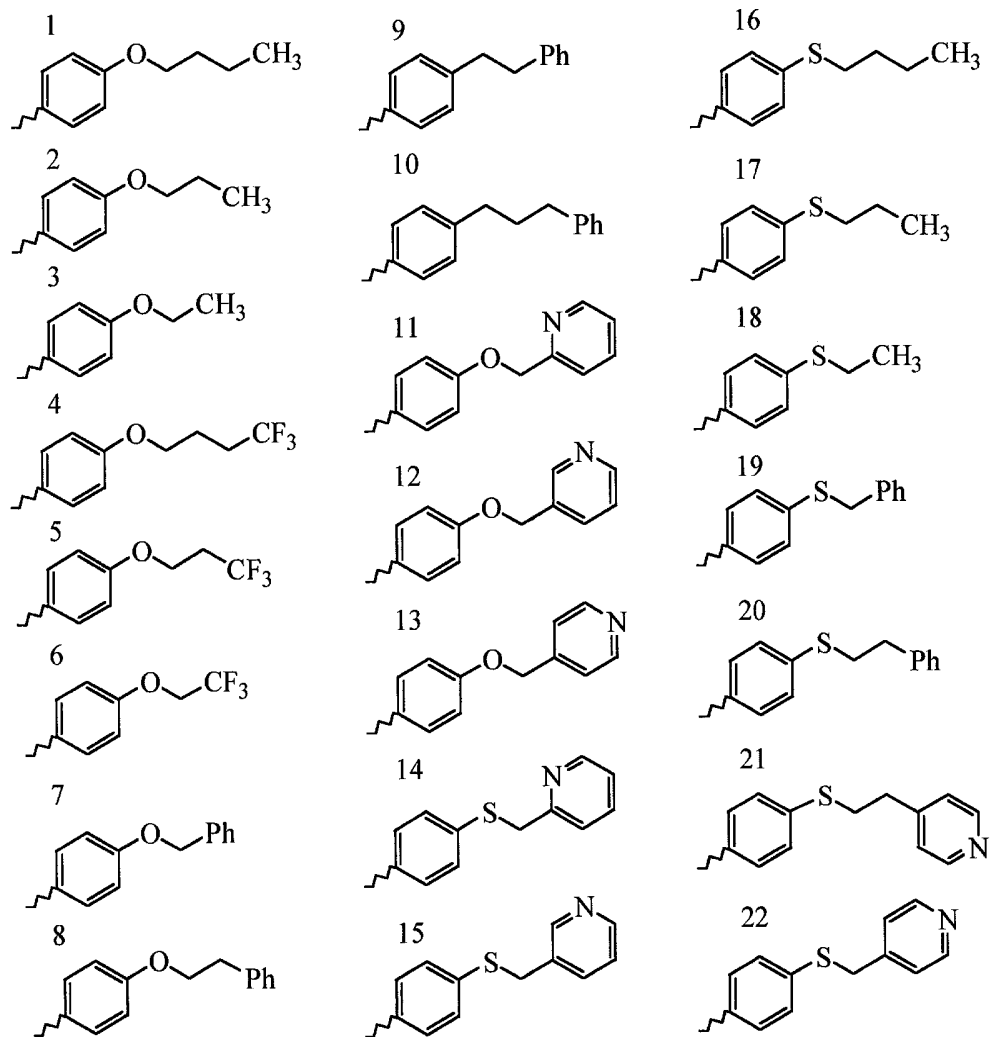
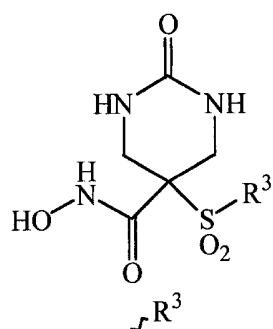
Tabulka 51



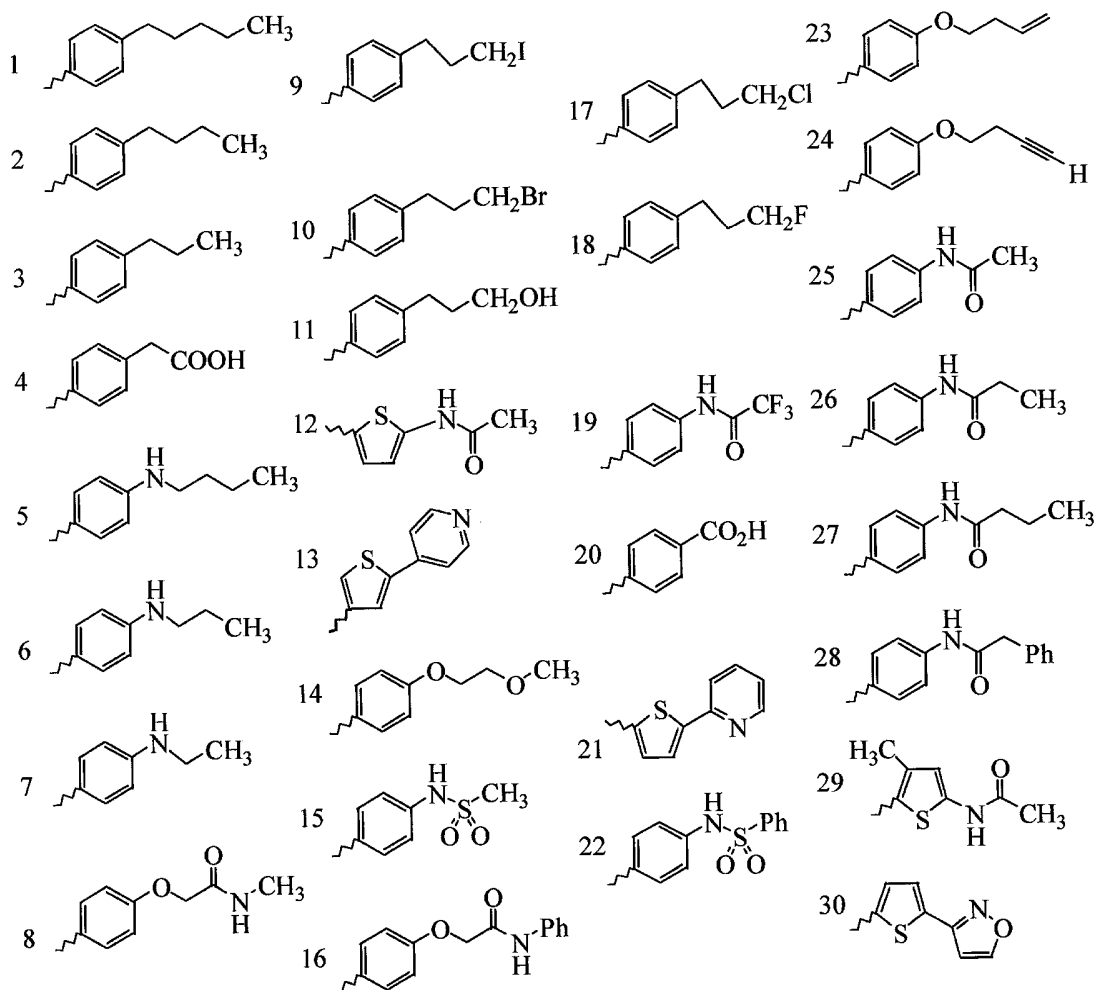
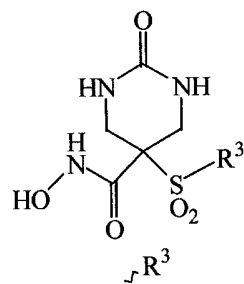
Tabulka 52



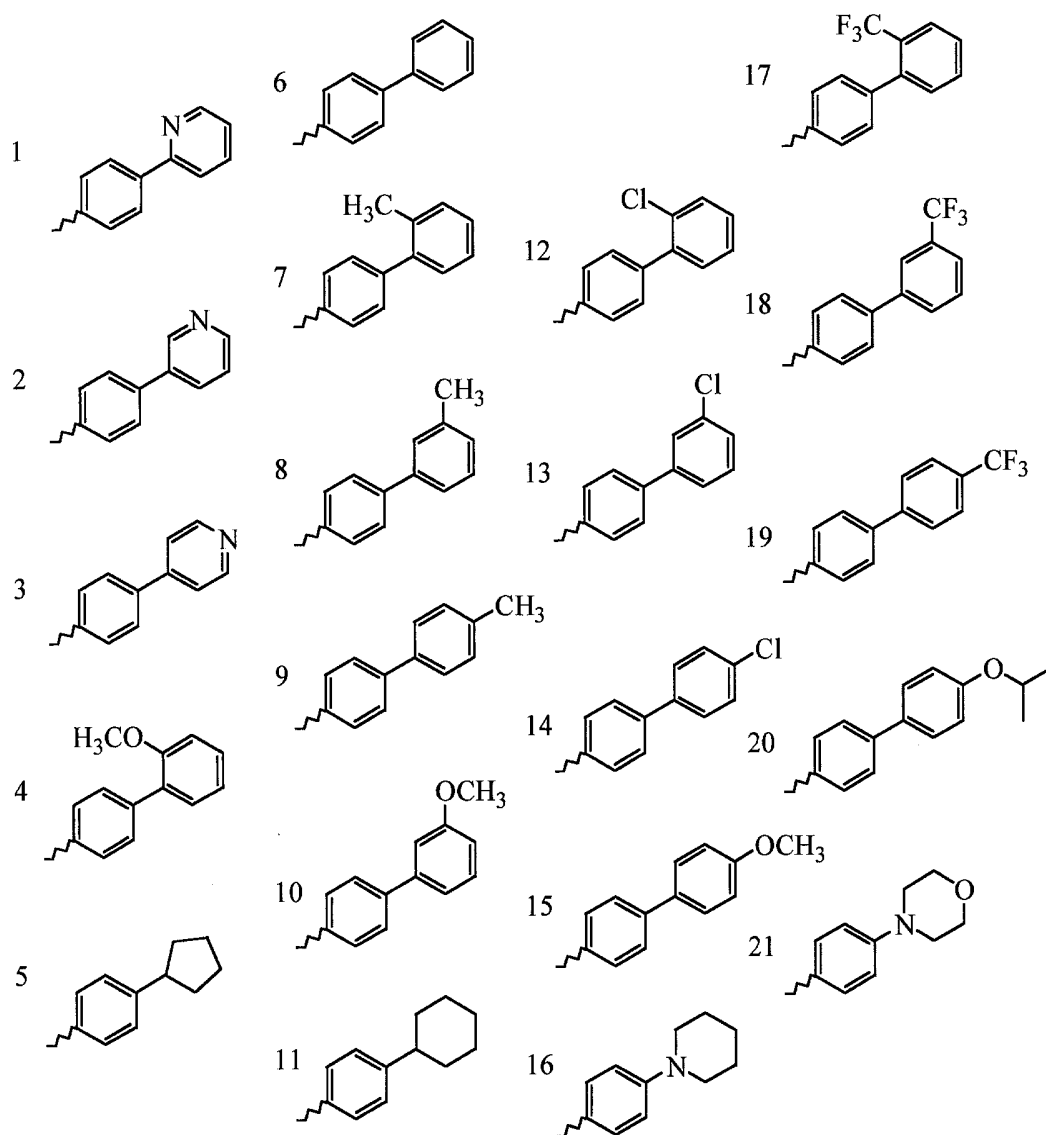
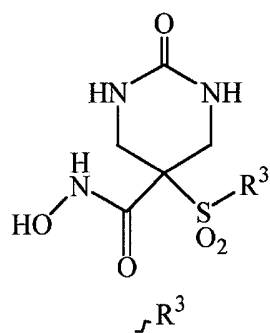
Tabulka 53



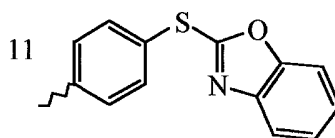
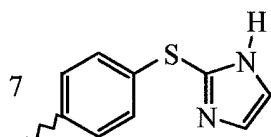
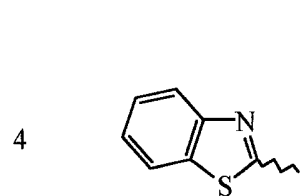
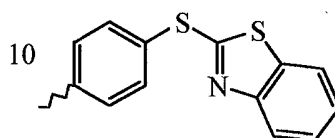
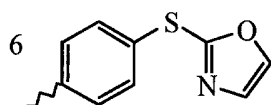
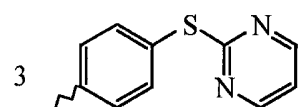
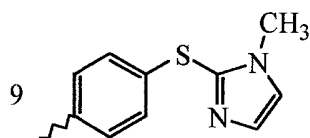
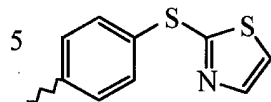
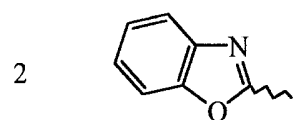
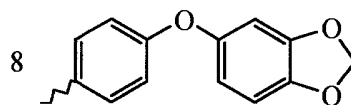
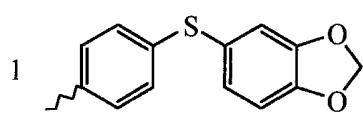
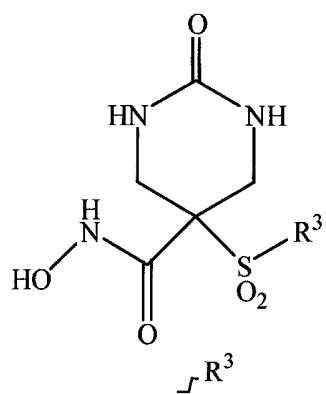
Tabulka 54



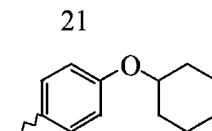
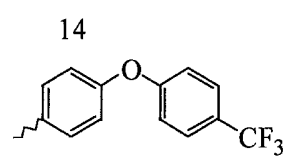
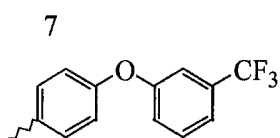
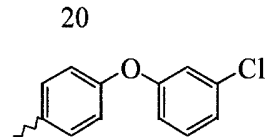
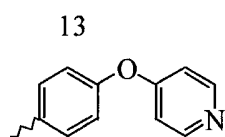
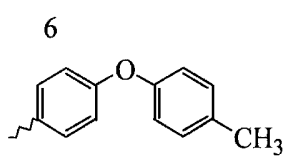
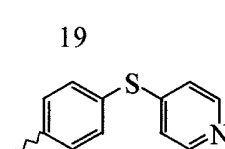
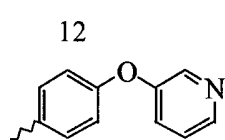
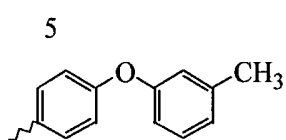
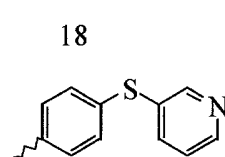
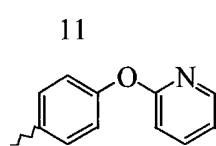
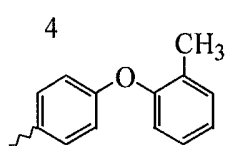
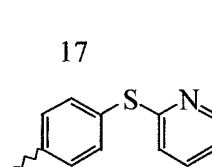
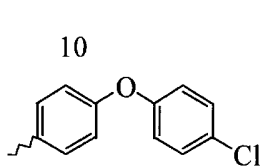
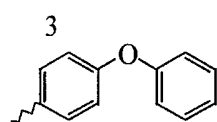
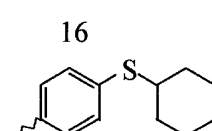
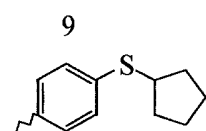
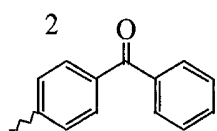
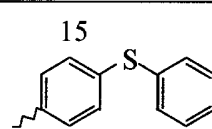
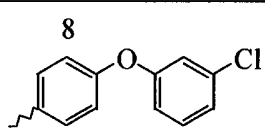
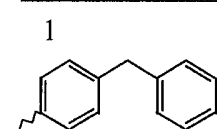
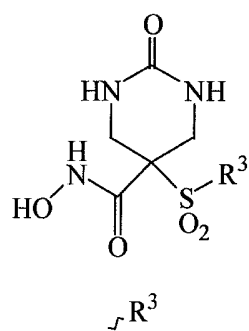
Tabulka 55



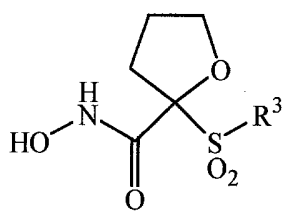
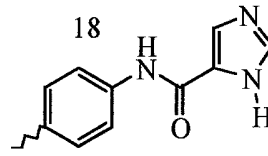
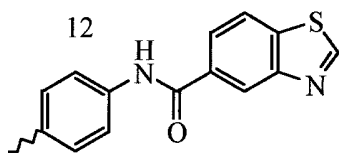
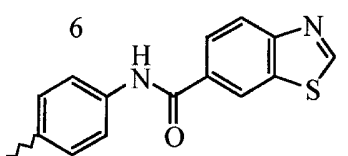
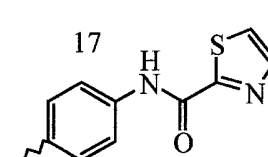
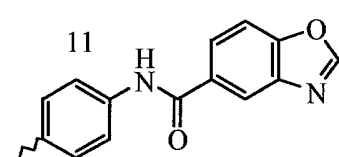
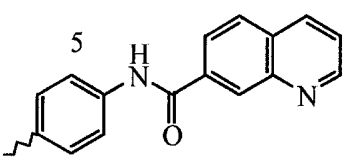
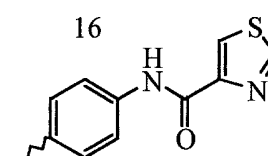
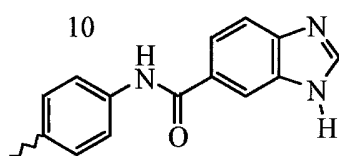
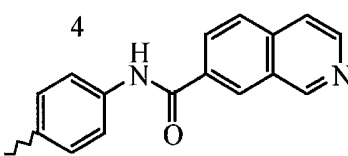
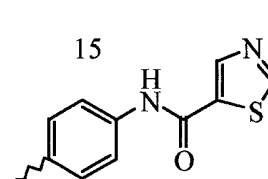
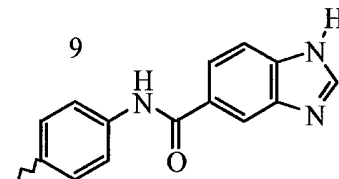
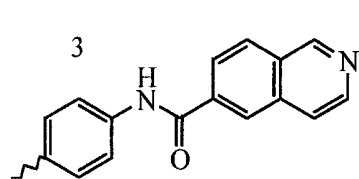
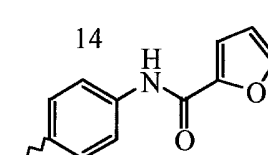
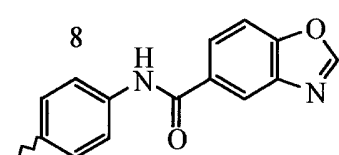
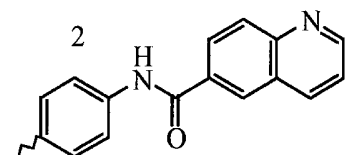
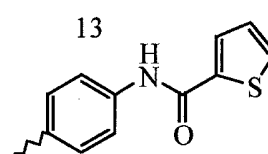
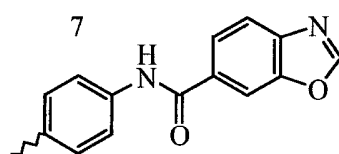
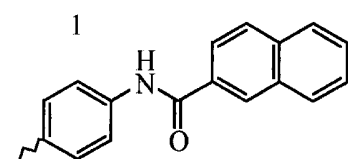
Tabulka 56



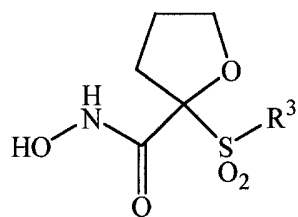
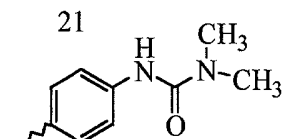
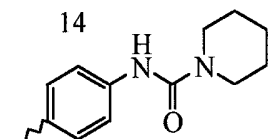
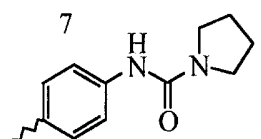
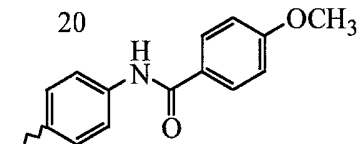
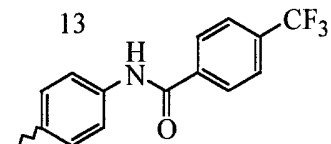
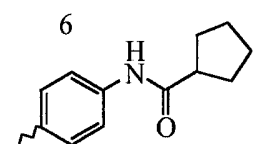
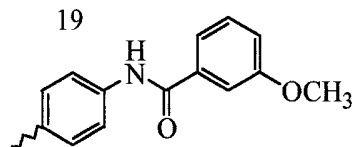
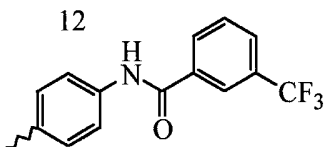
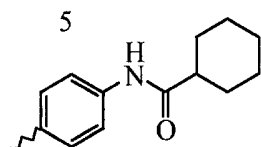
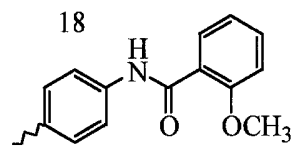
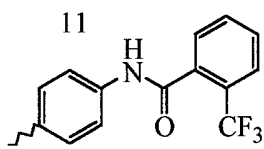
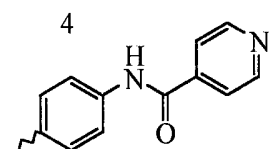
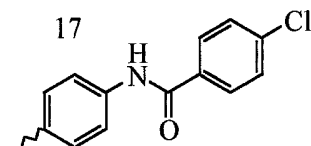
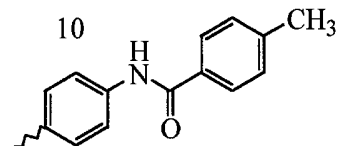
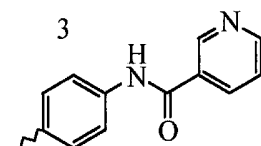
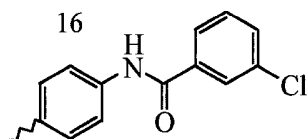
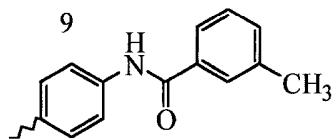
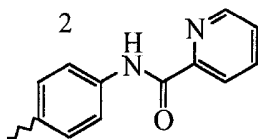
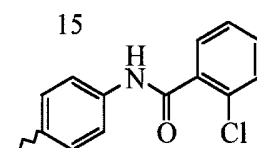
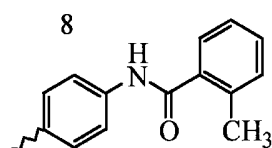
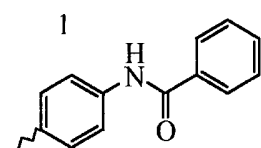
Tabulka 57



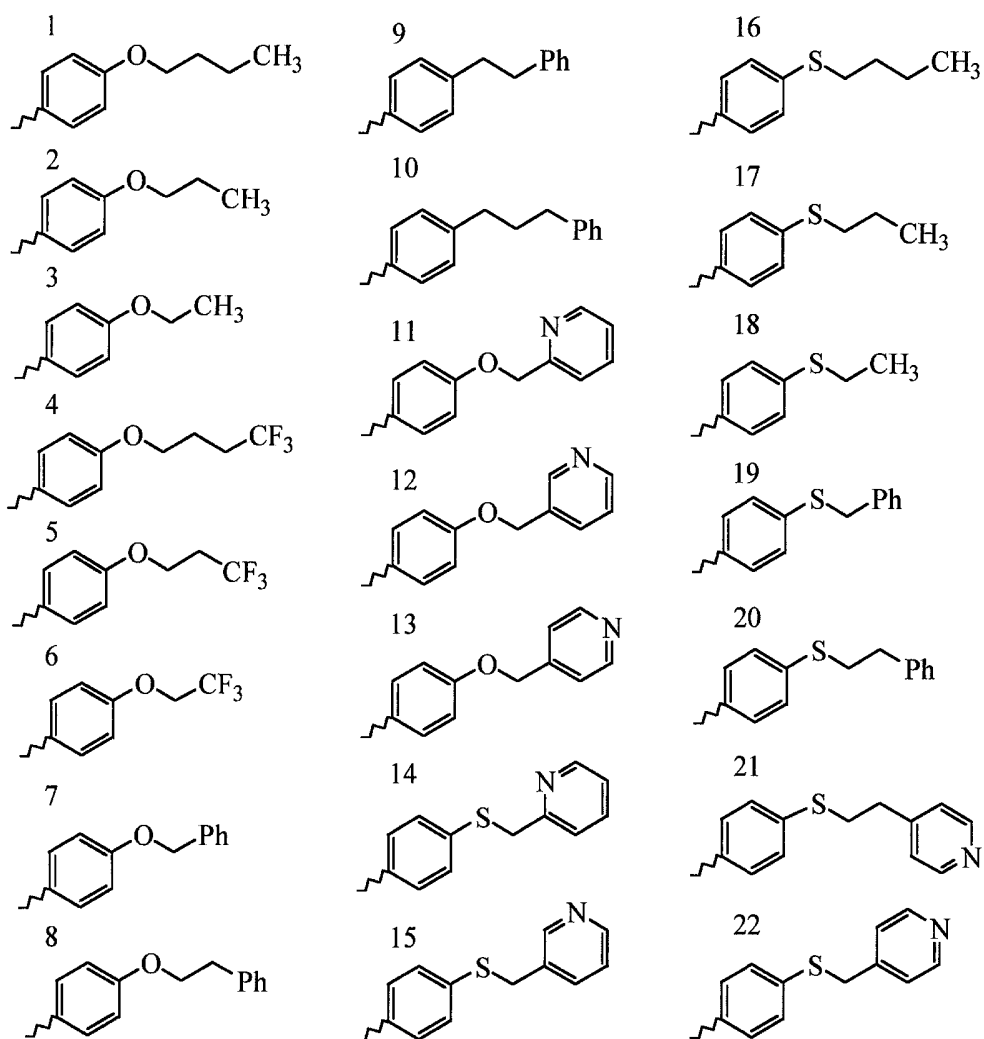
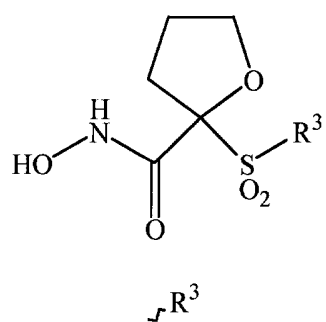
Tabulka 58

 R^3 

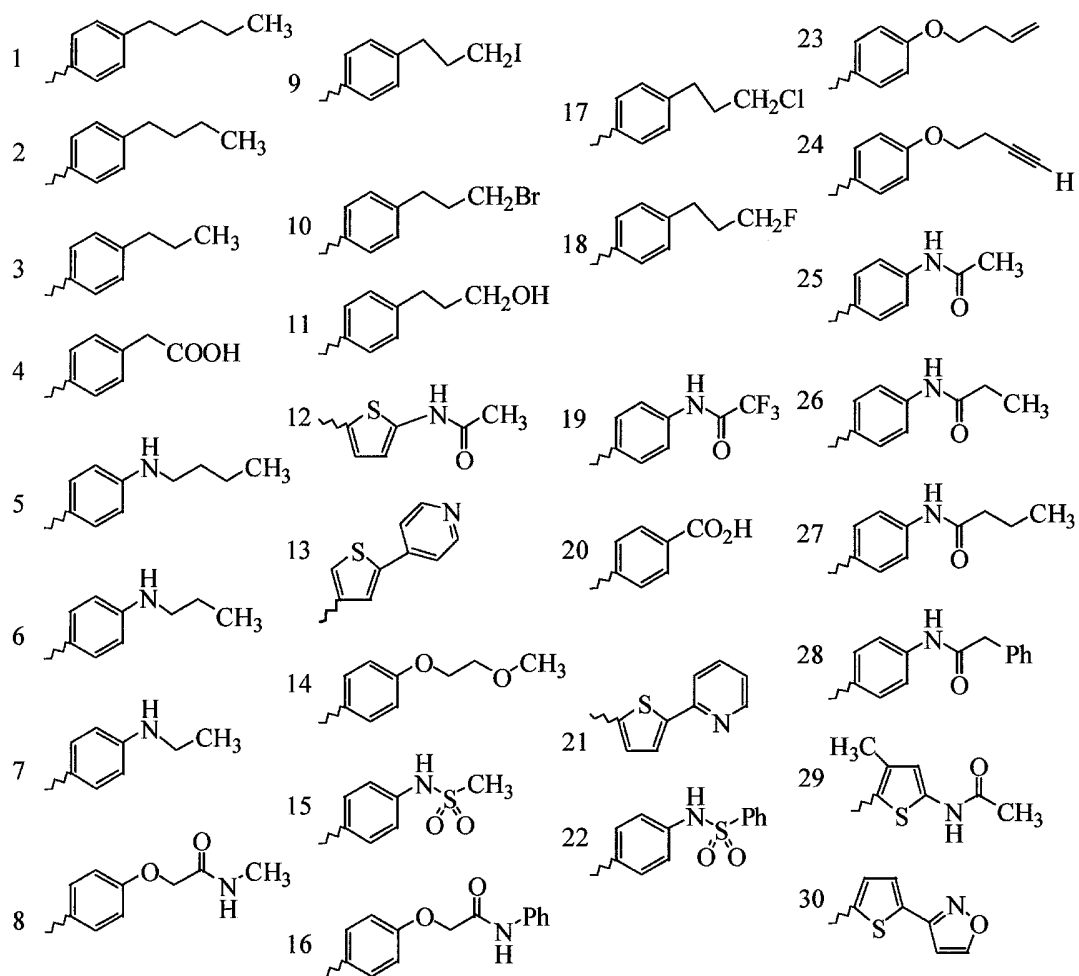
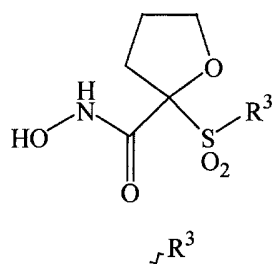
Tabulka 59

 R^3 

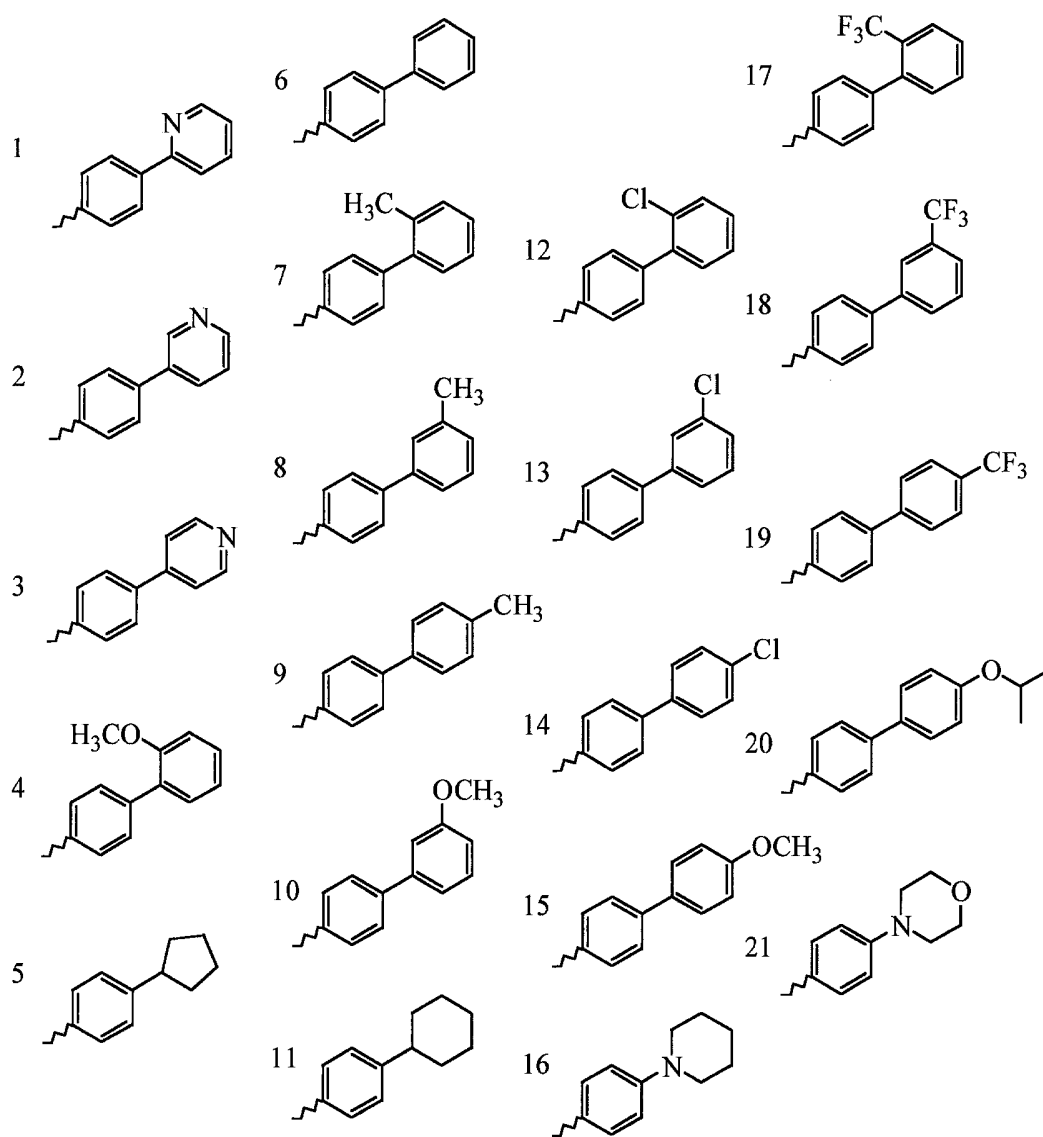
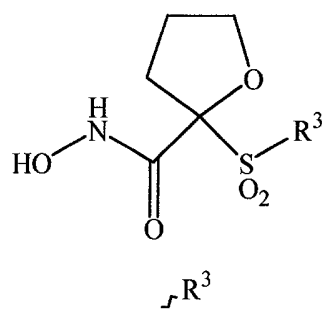
Tabulka 60



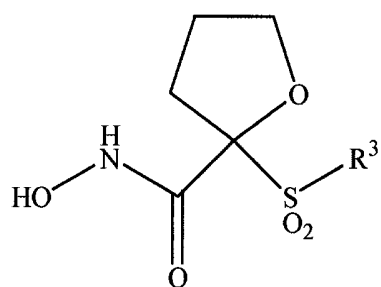
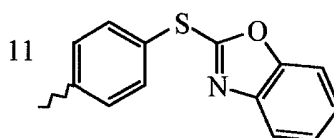
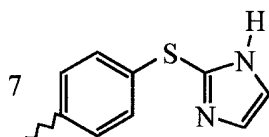
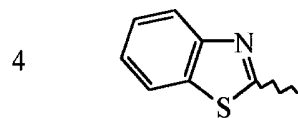
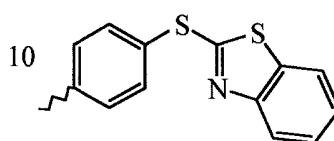
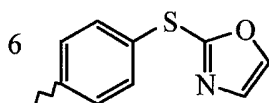
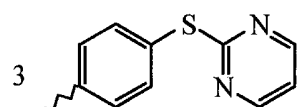
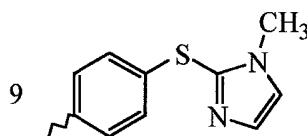
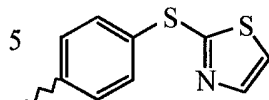
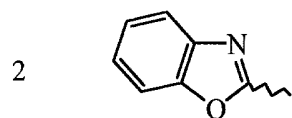
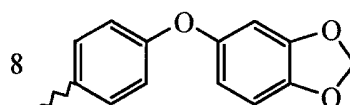
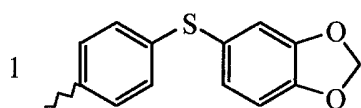
Tabulka 61



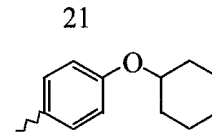
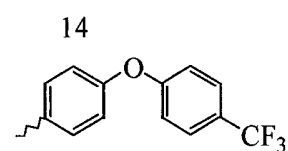
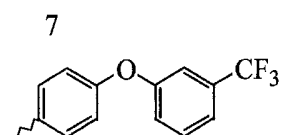
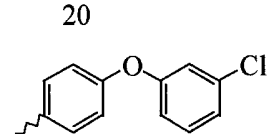
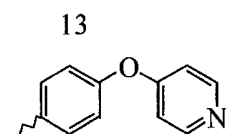
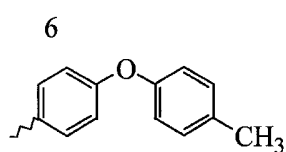
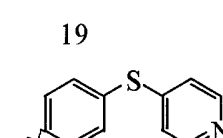
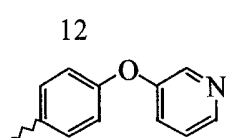
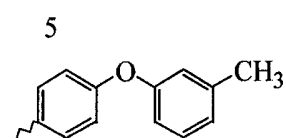
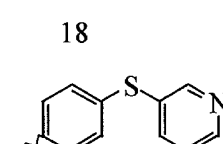
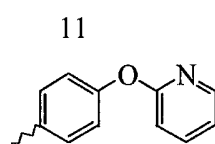
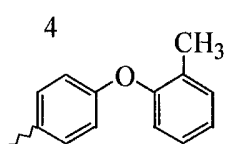
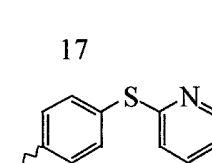
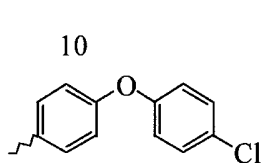
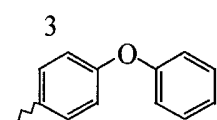
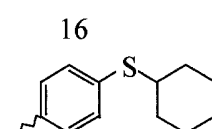
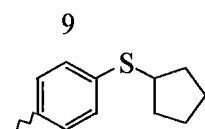
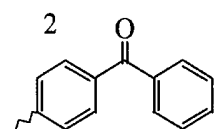
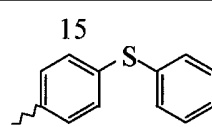
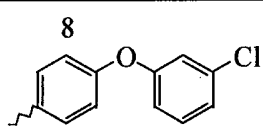
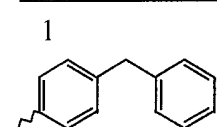
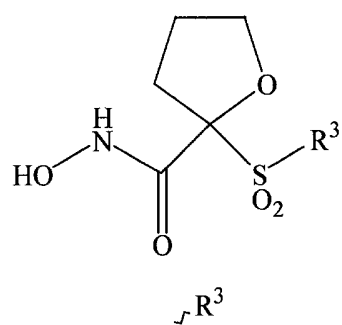
Tabulka 62



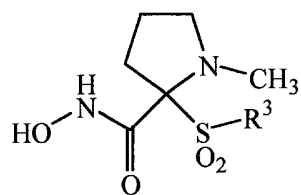
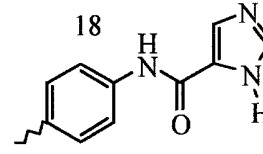
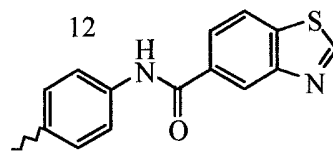
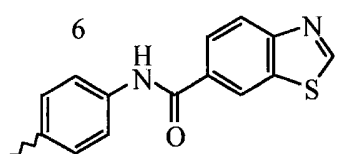
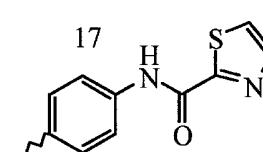
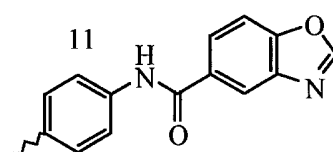
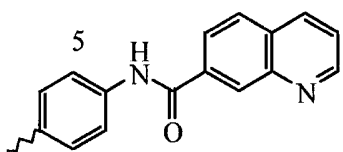
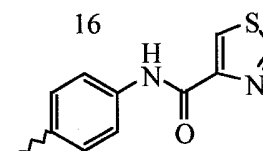
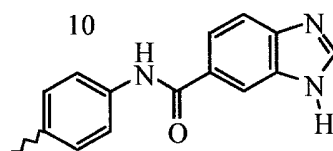
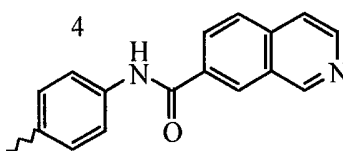
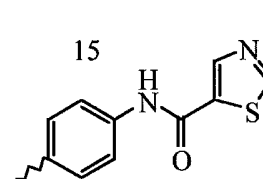
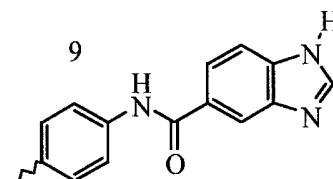
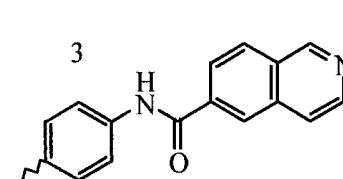
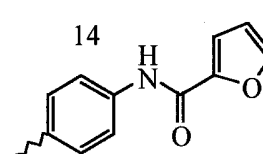
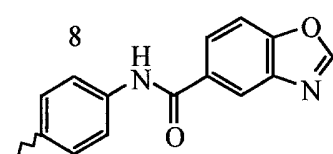
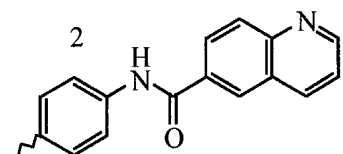
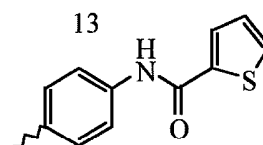
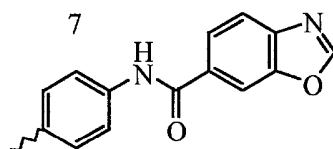
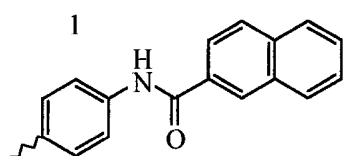
Tabulka 63

 R^3 

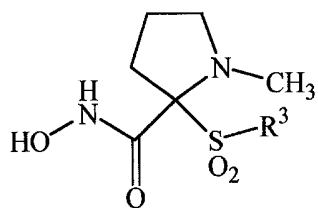
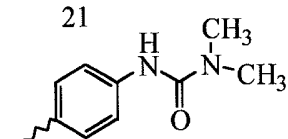
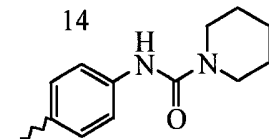
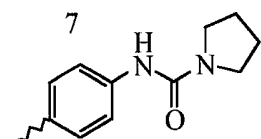
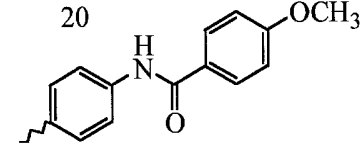
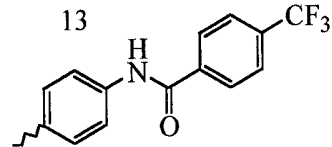
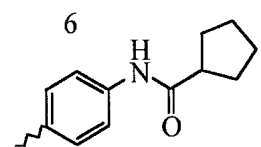
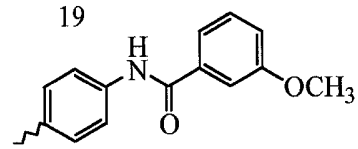
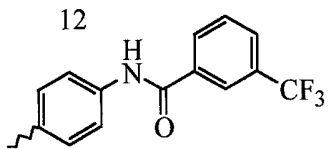
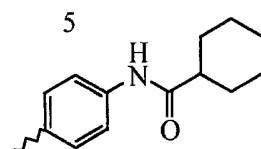
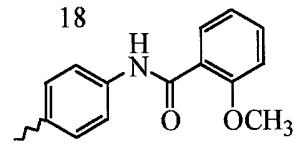
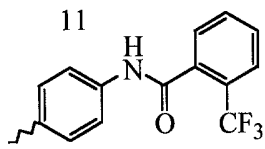
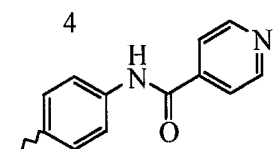
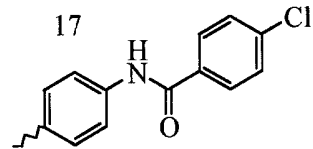
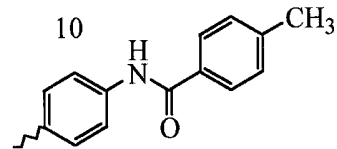
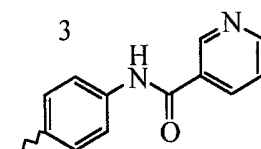
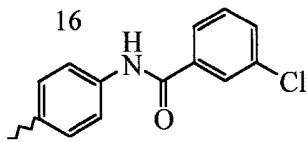
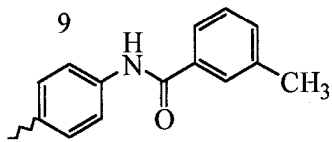
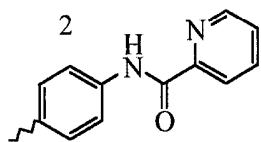
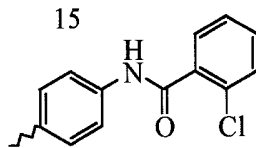
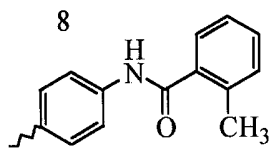
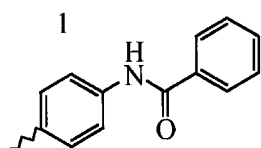
Tabulka 64



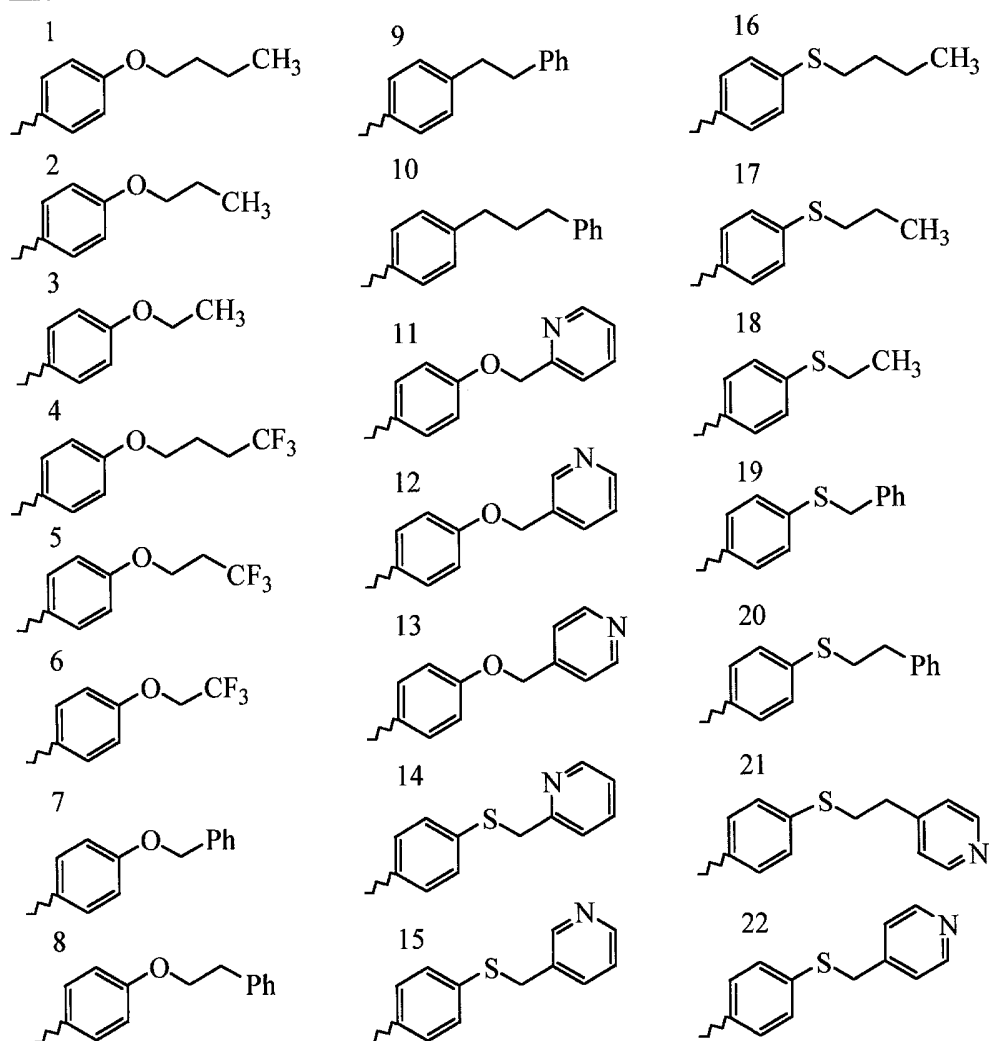
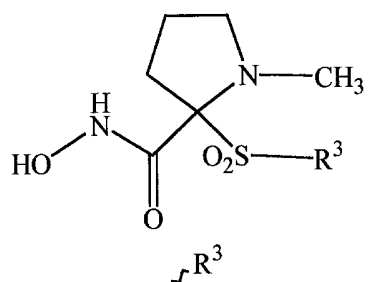
Tabulka 65

 R^3 

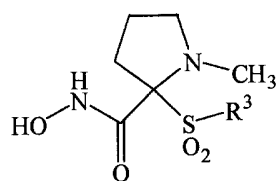
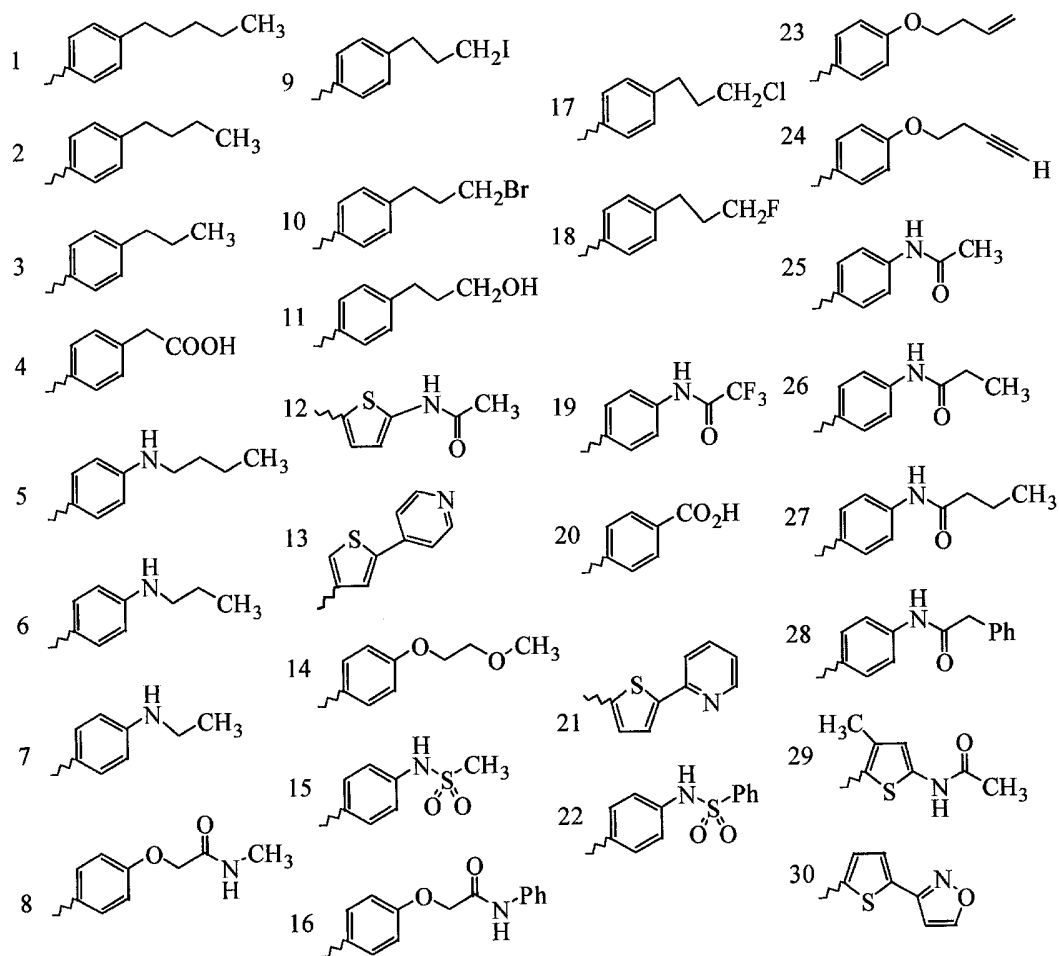
Tabulka 66

 R^3 

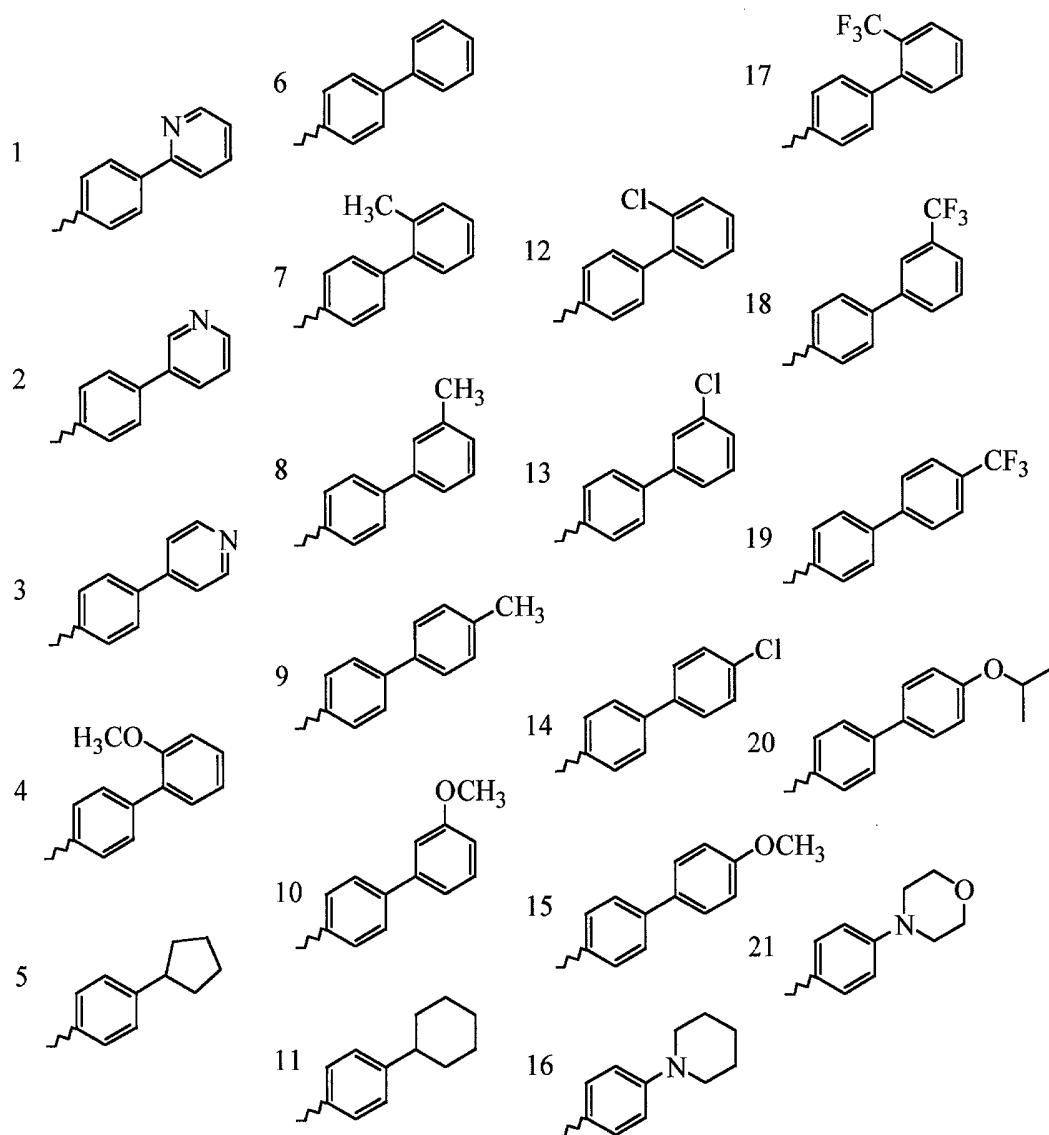
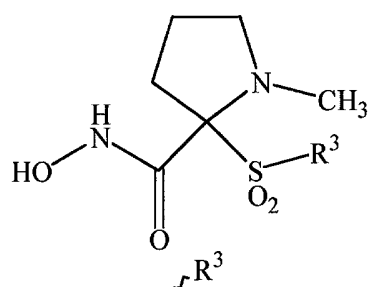
Tabulka 67



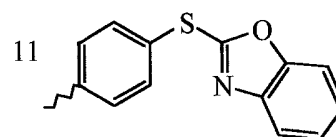
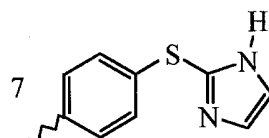
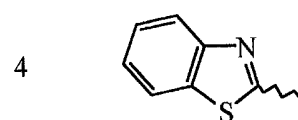
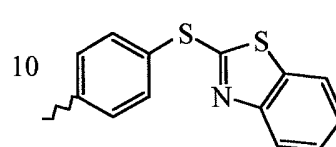
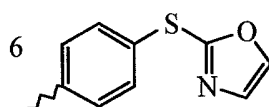
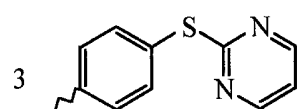
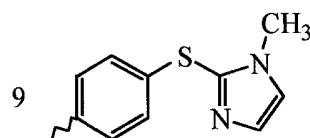
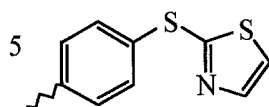
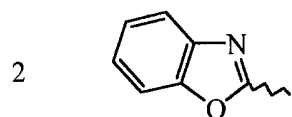
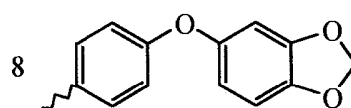
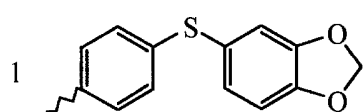
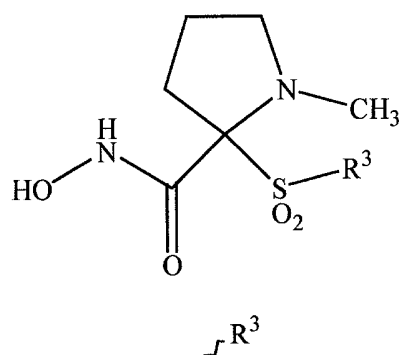
Tabulka 68


 R^3


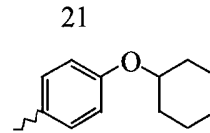
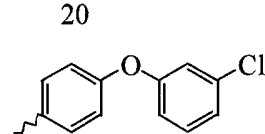
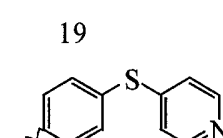
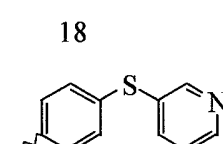
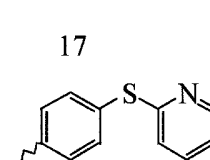
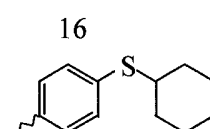
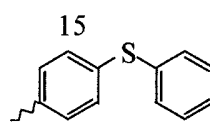
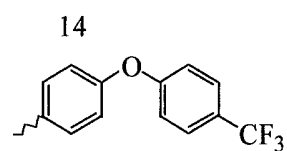
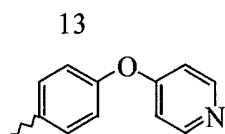
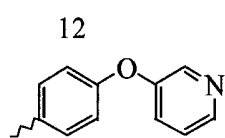
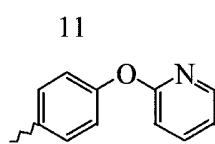
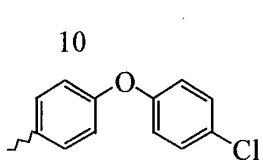
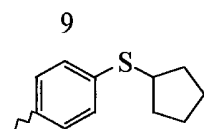
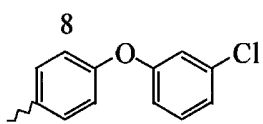
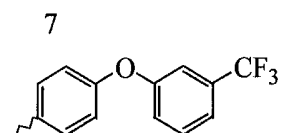
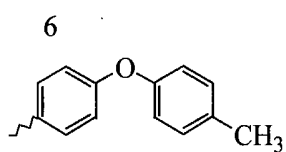
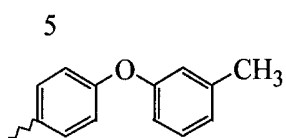
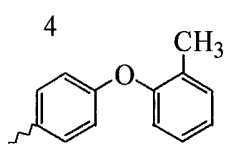
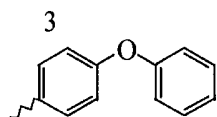
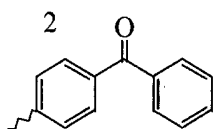
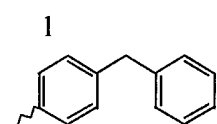
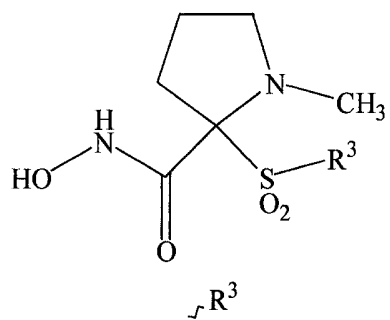
Tabulka 69



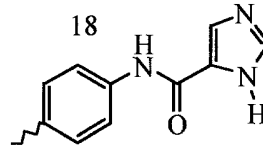
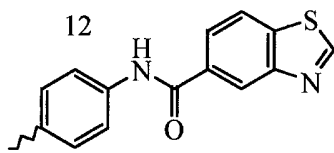
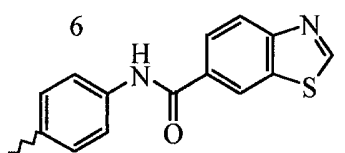
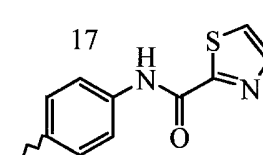
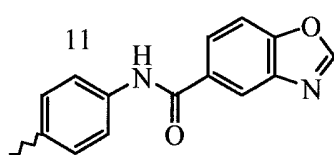
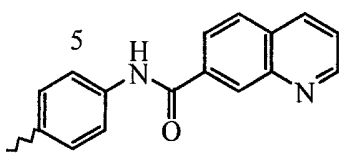
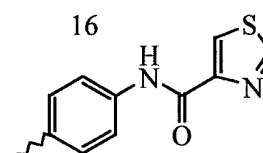
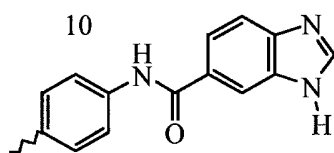
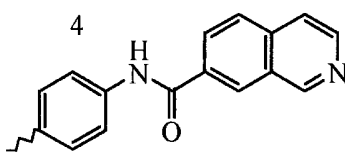
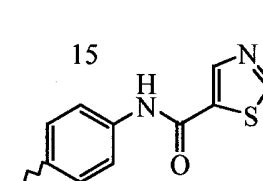
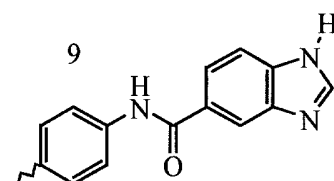
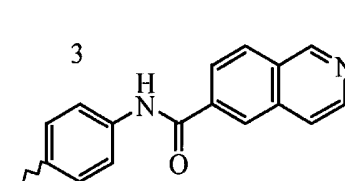
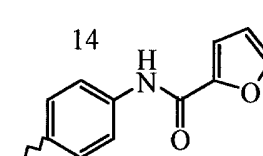
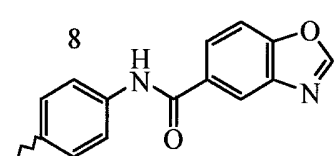
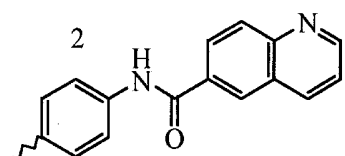
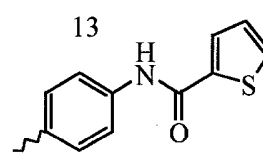
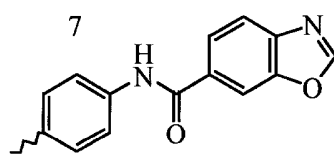
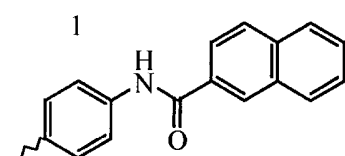
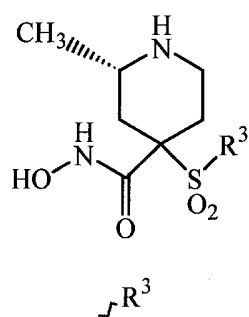
Tabulka 70



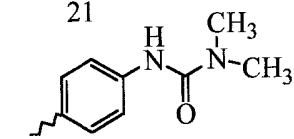
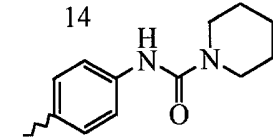
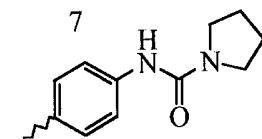
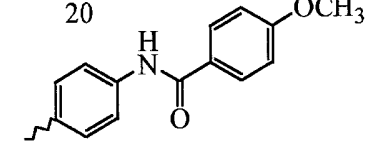
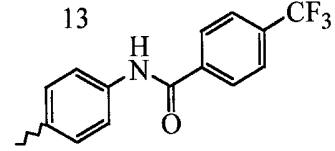
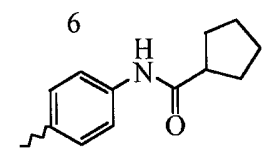
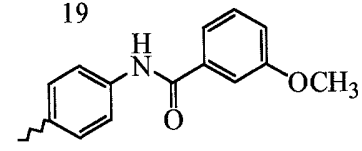
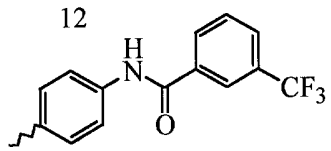
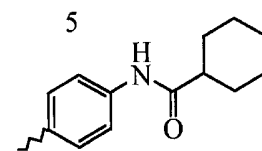
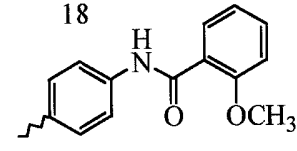
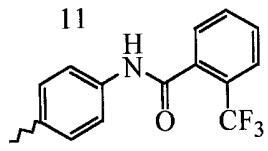
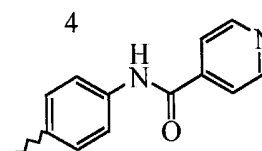
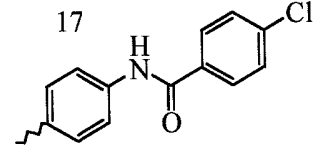
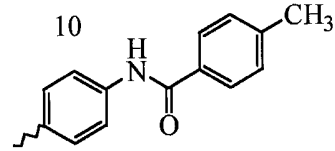
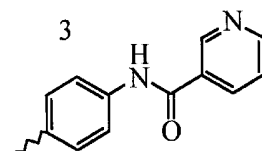
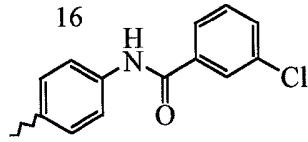
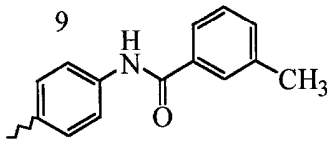
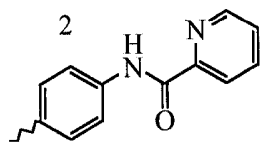
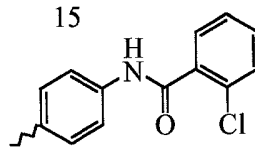
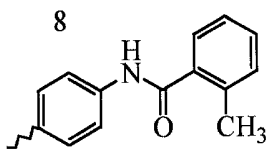
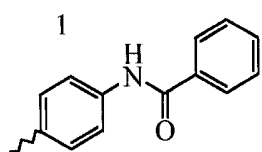
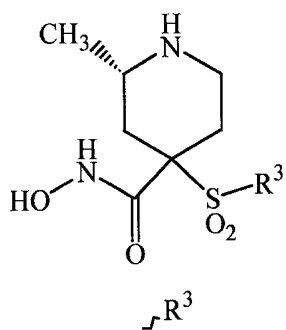
Tabulka 71



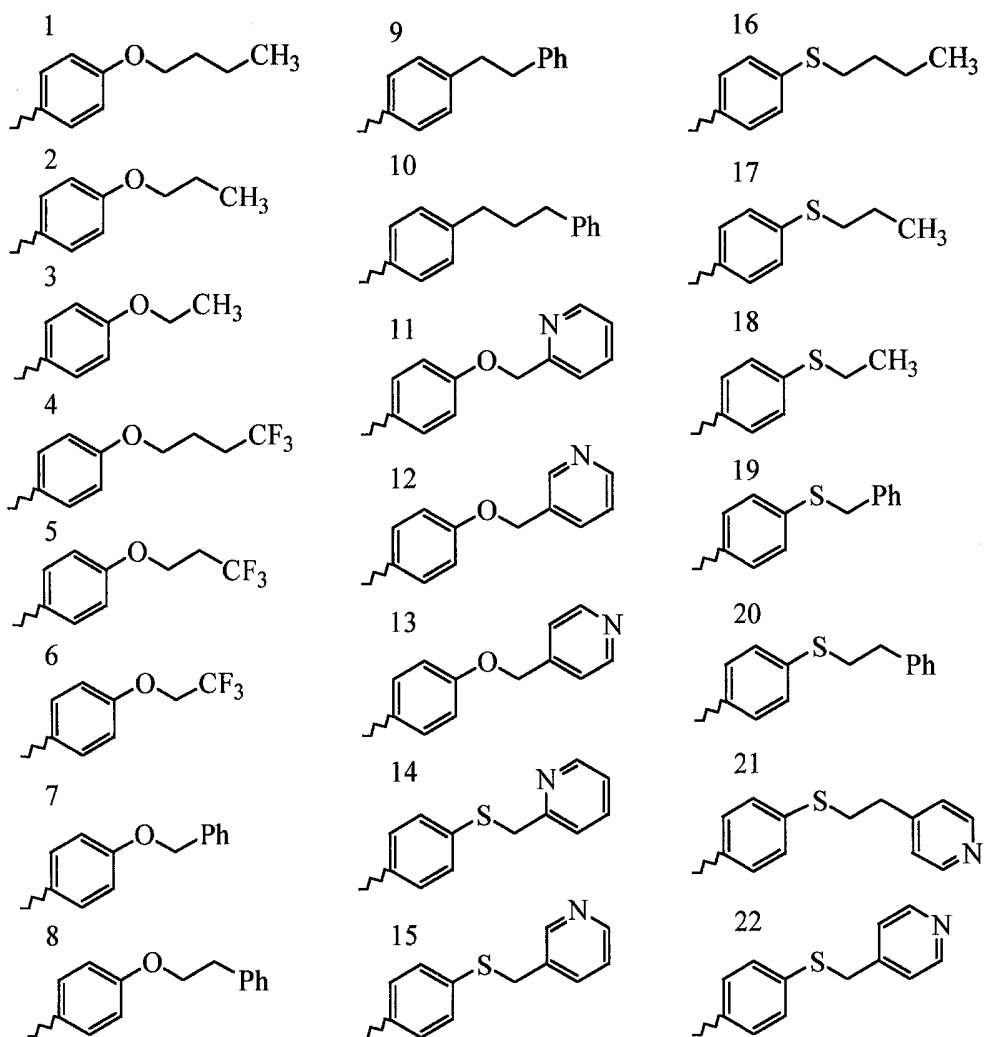
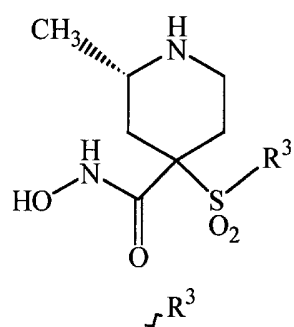
Tabulka 72



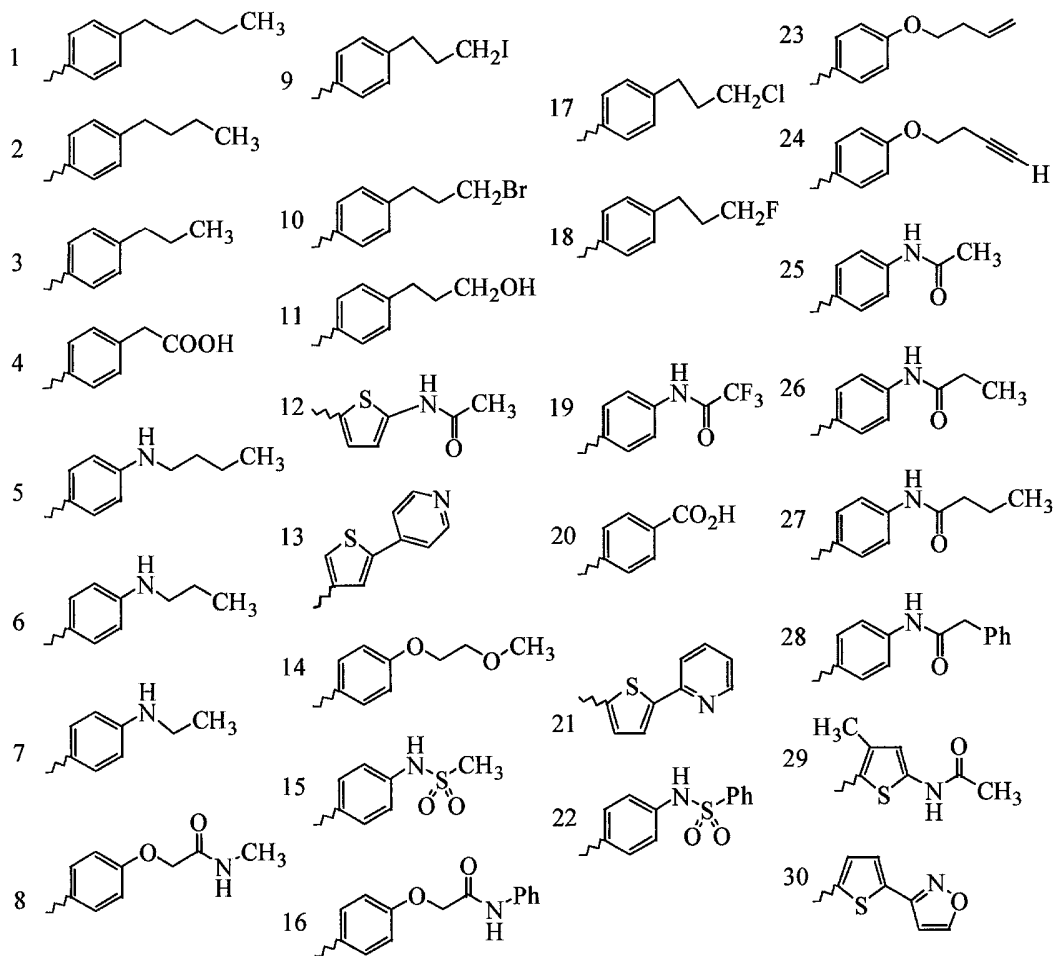
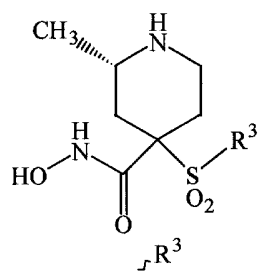
Tabulka 73



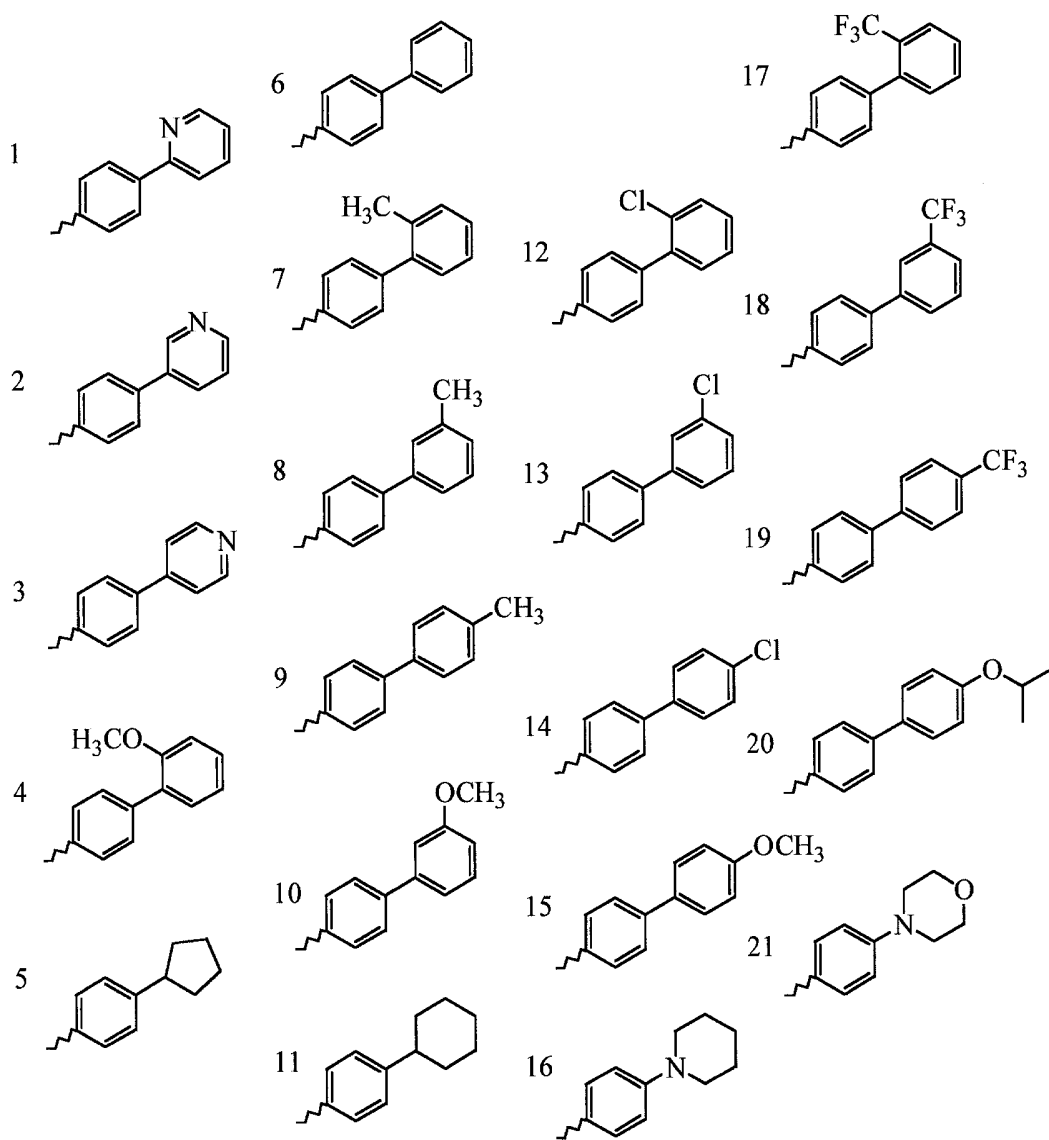
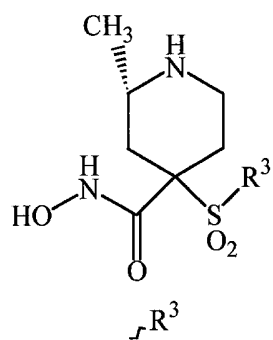
Tabulka 74



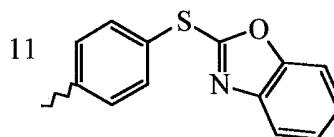
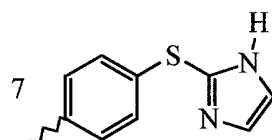
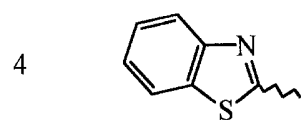
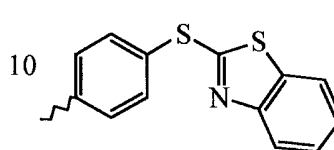
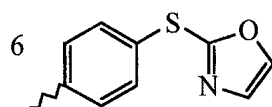
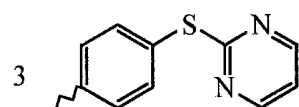
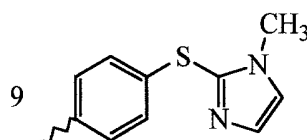
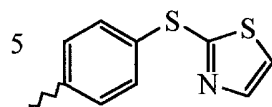
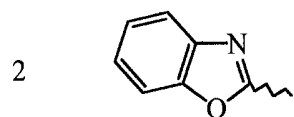
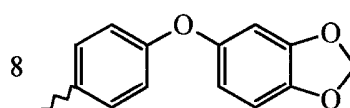
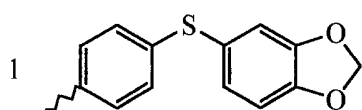
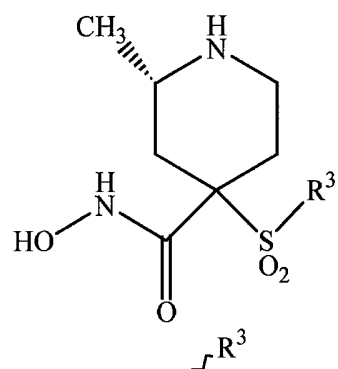
Tabulka 75



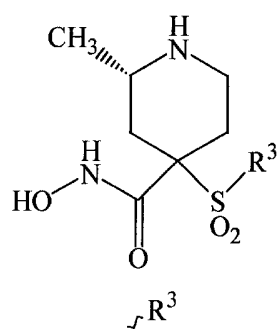
Tabulka 76



Tabulka 77

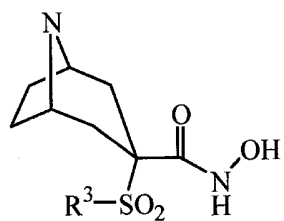
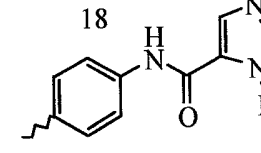
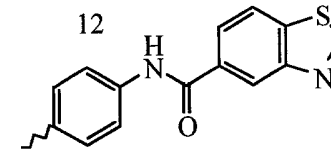
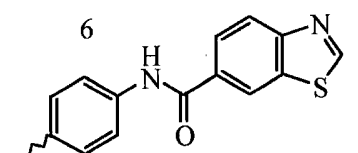
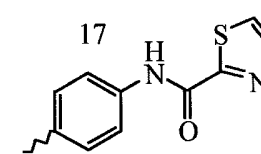
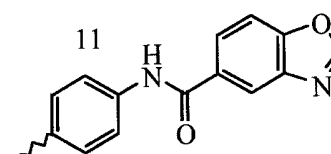
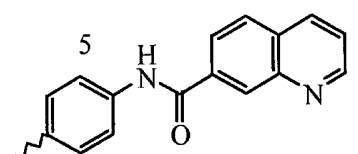
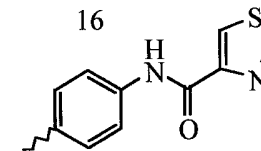
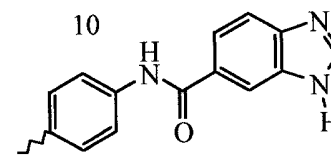
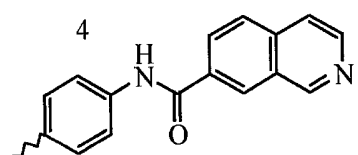
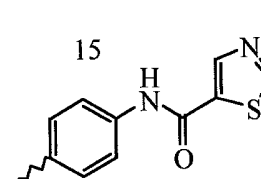
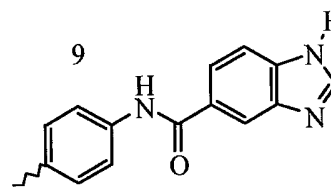
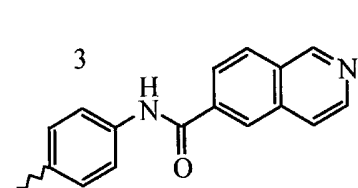
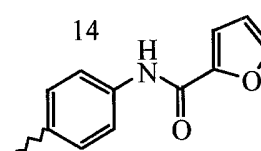
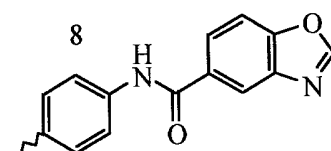
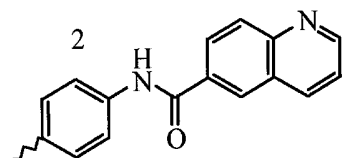
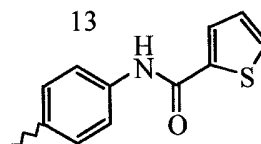
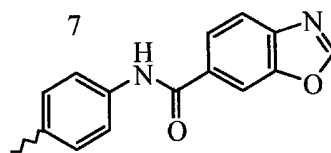
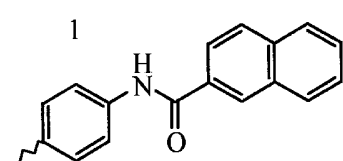


Tabulka 78

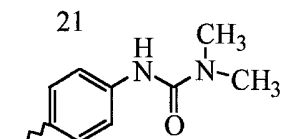
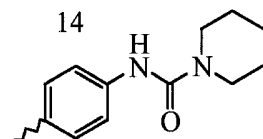
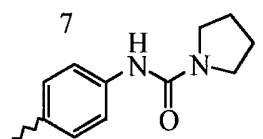
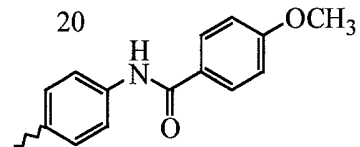
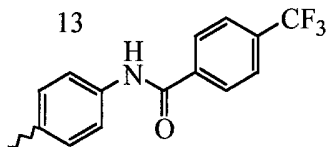
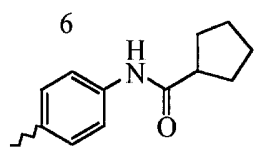
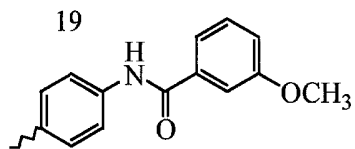
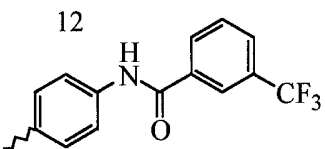
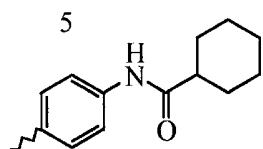
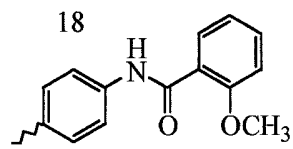
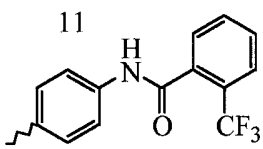
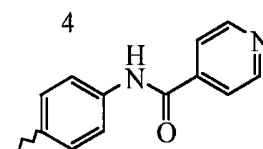
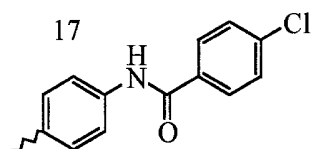
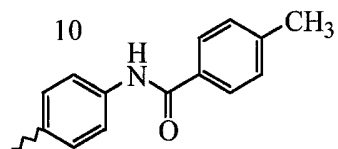
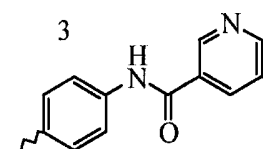
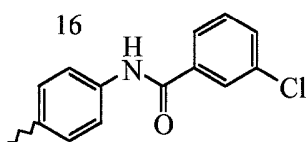
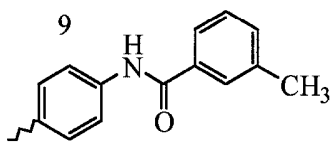
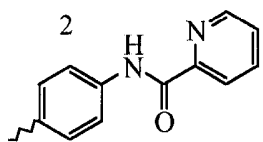
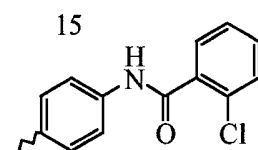
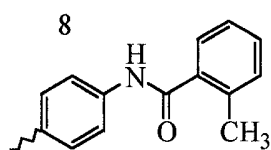
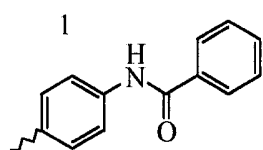
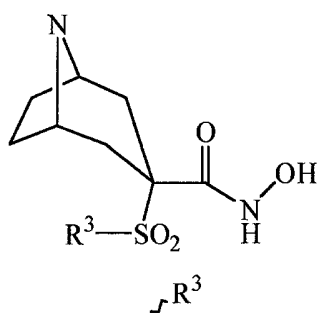


1	8	15
2	9	16
3	10	17
4	11	18
5	12	19
6	13	20
7	14	21

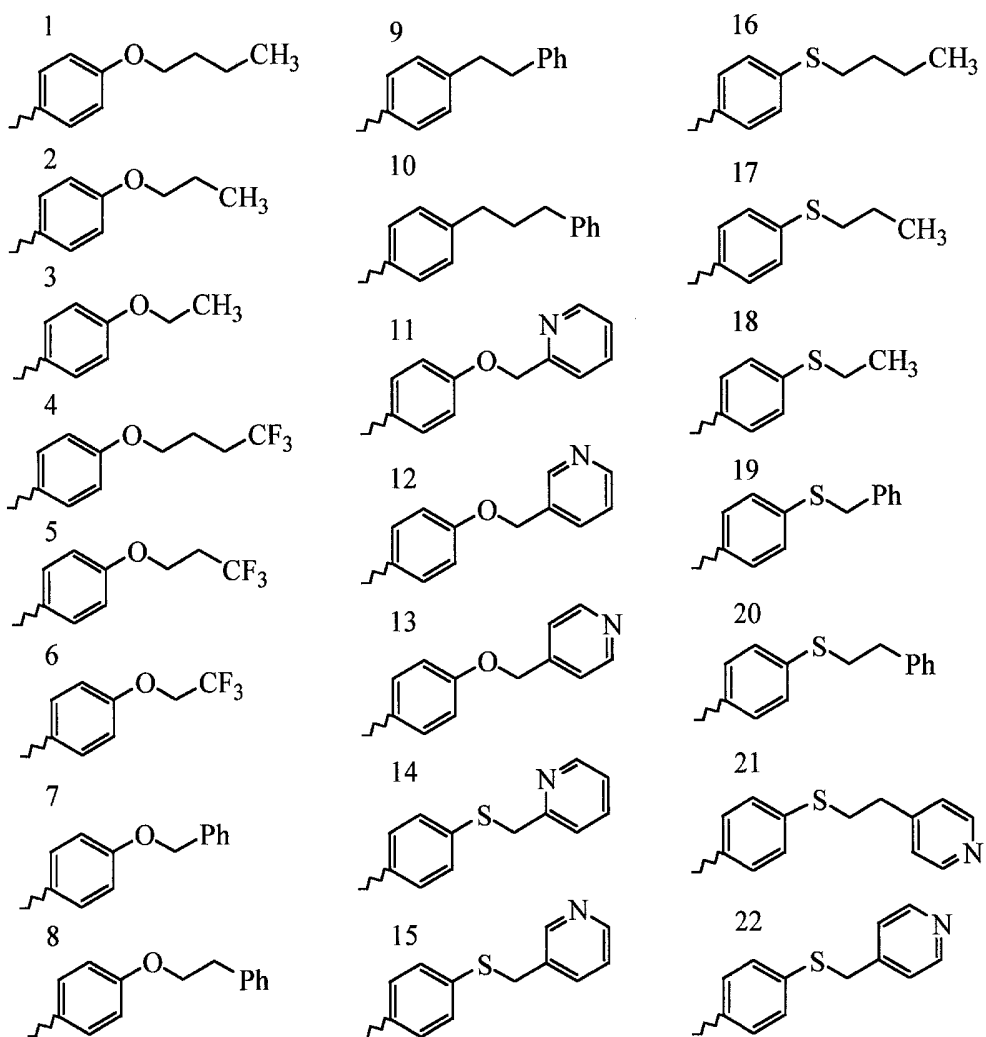
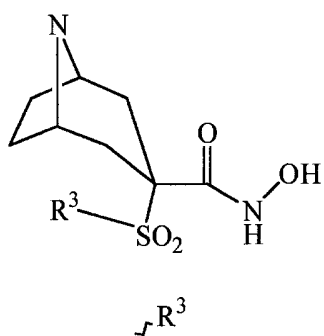
Tabulka 79

 R^3 

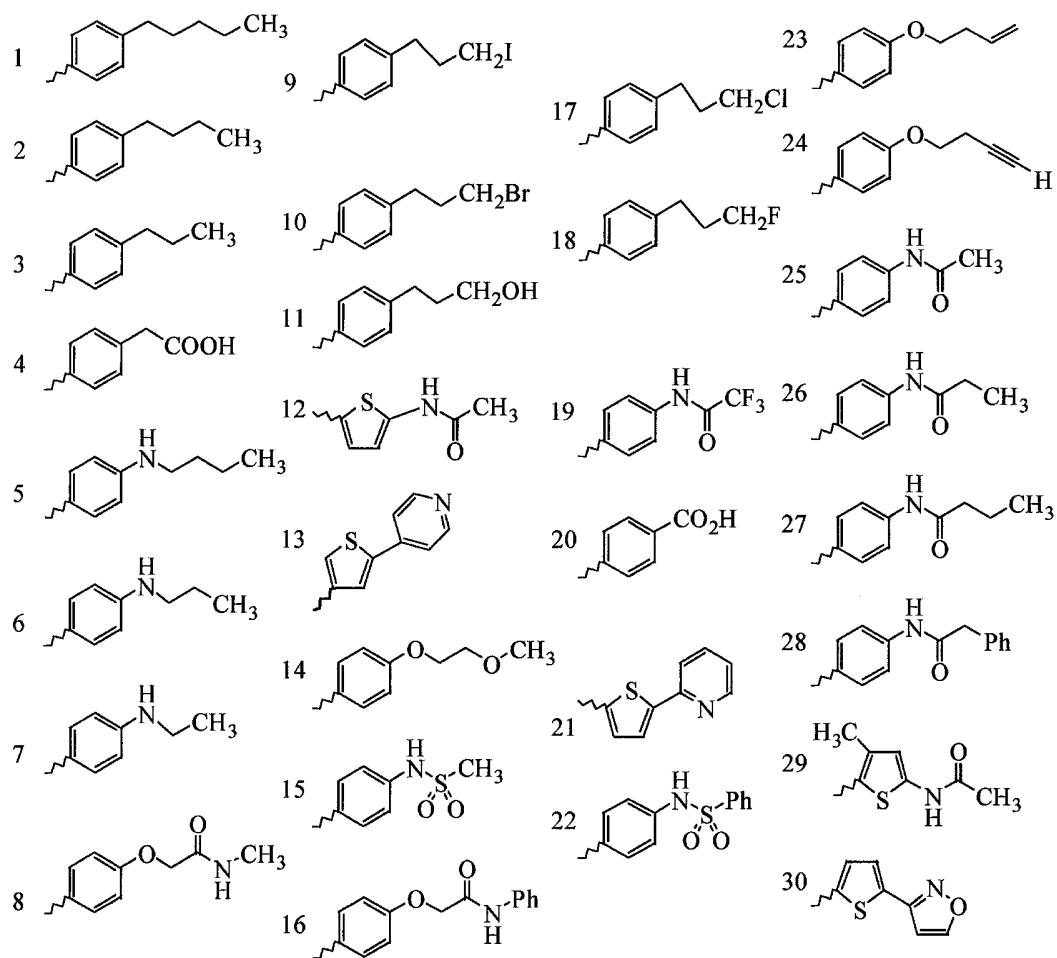
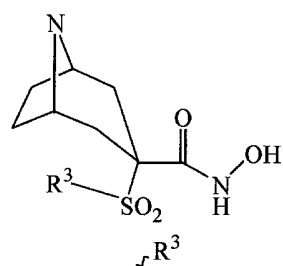
Tabulka 80



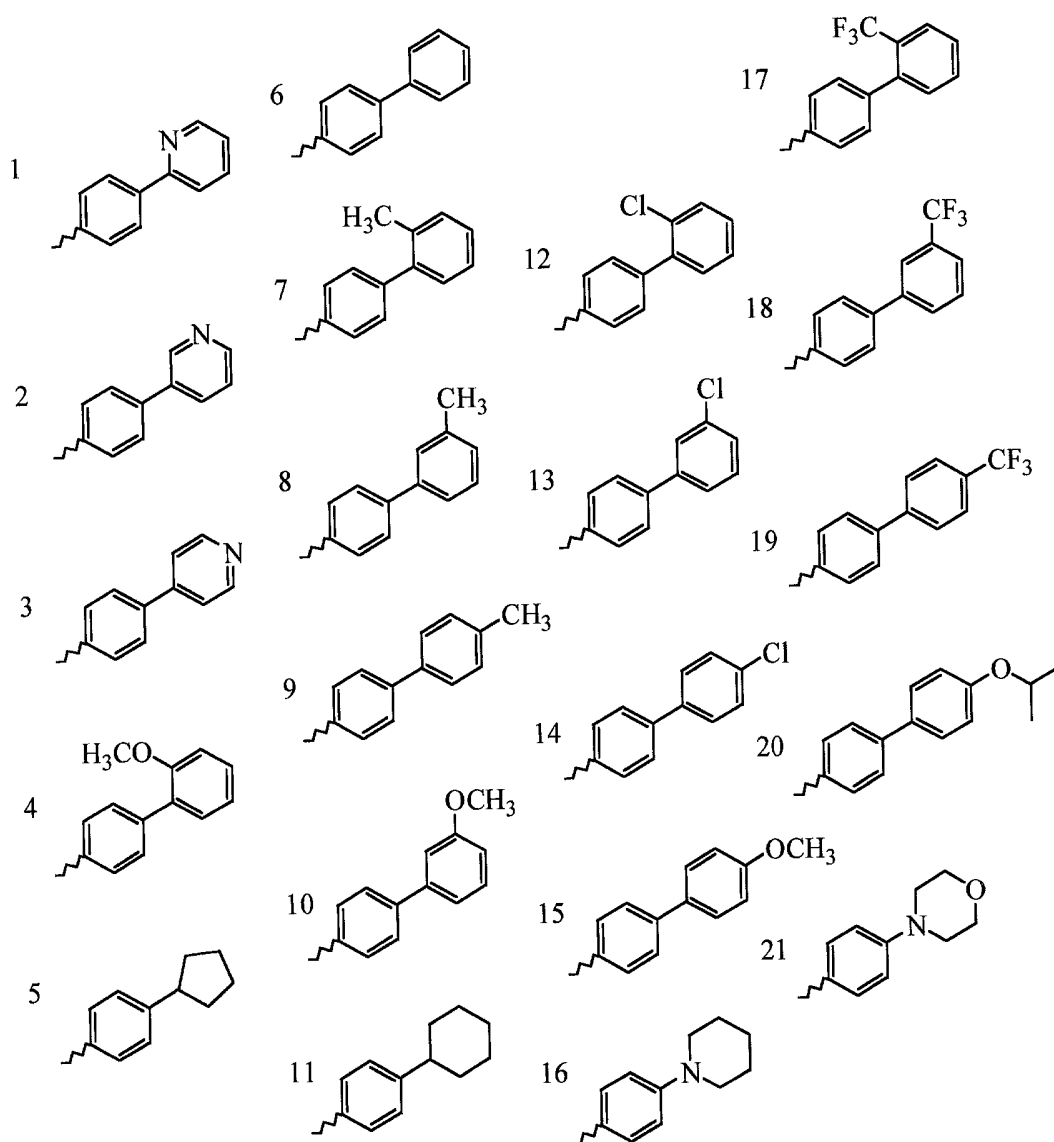
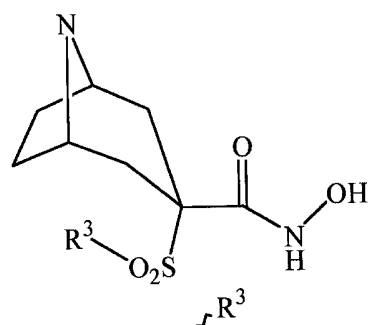
Tabulka 81



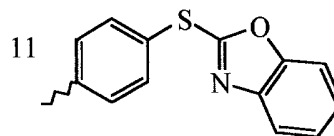
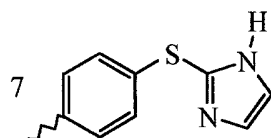
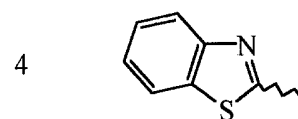
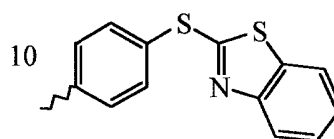
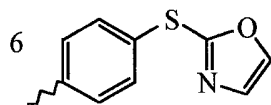
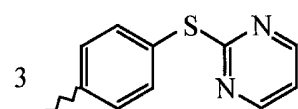
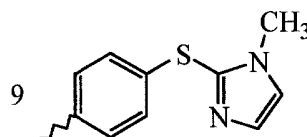
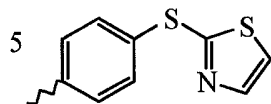
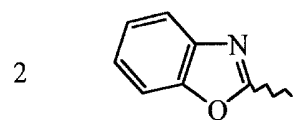
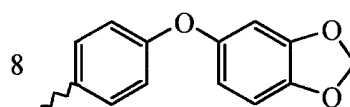
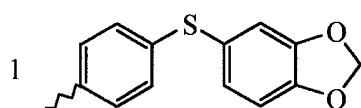
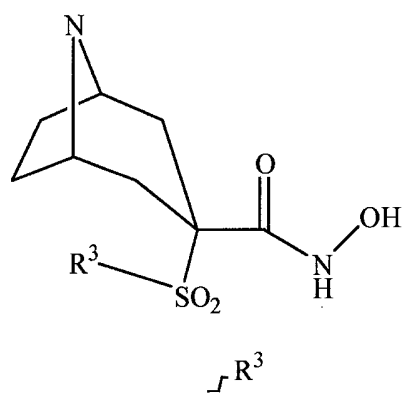
Tabulka 82



Tabulka 83



Tabulka 84



Tabulka 85

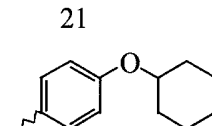
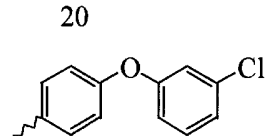
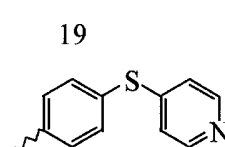
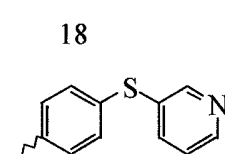
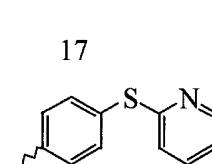
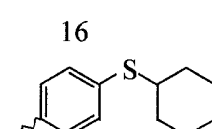
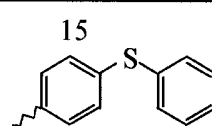
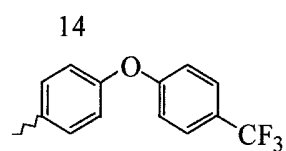
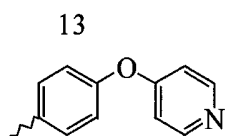
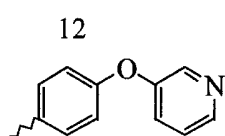
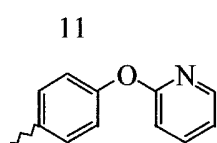
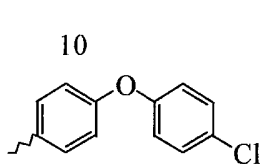
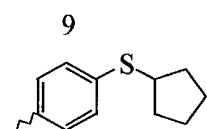
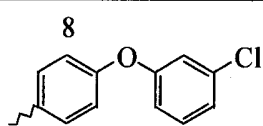
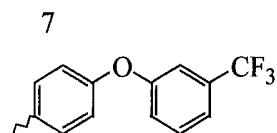
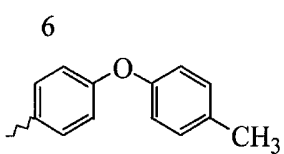
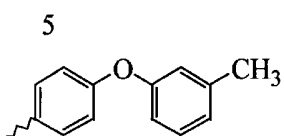
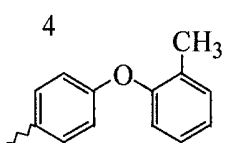
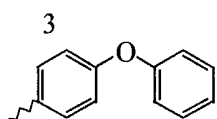
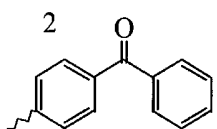
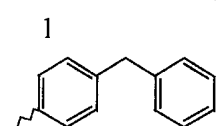
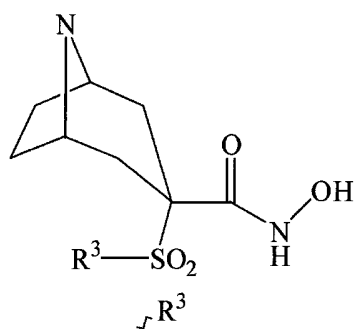
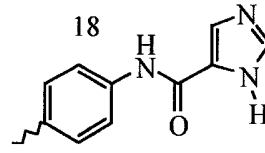
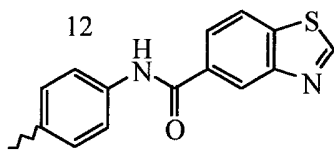
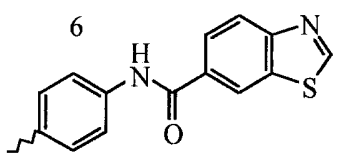
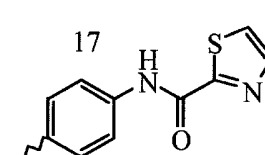
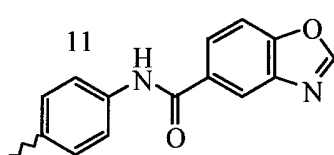
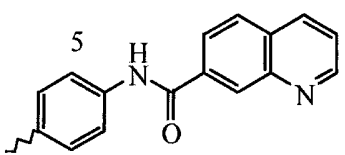
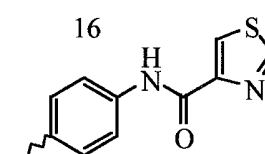
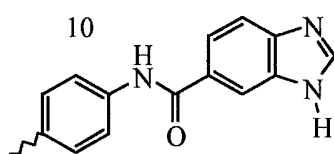
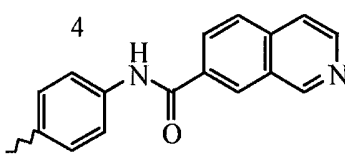
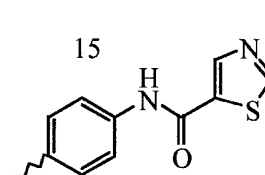
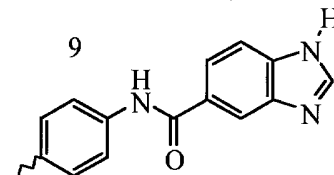
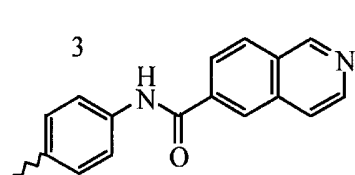
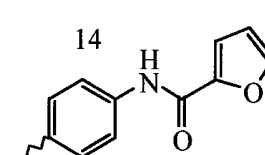
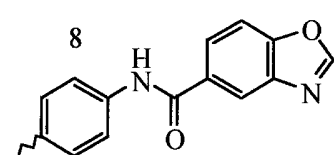
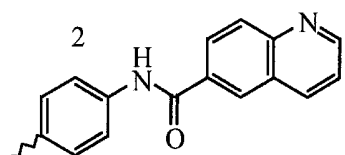
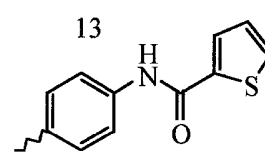
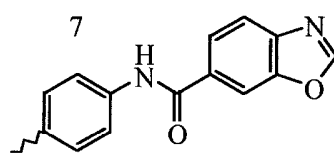
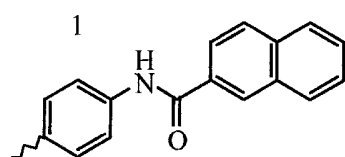
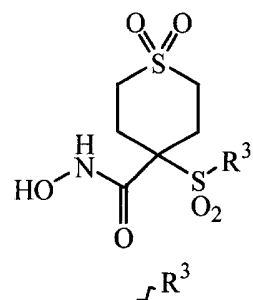
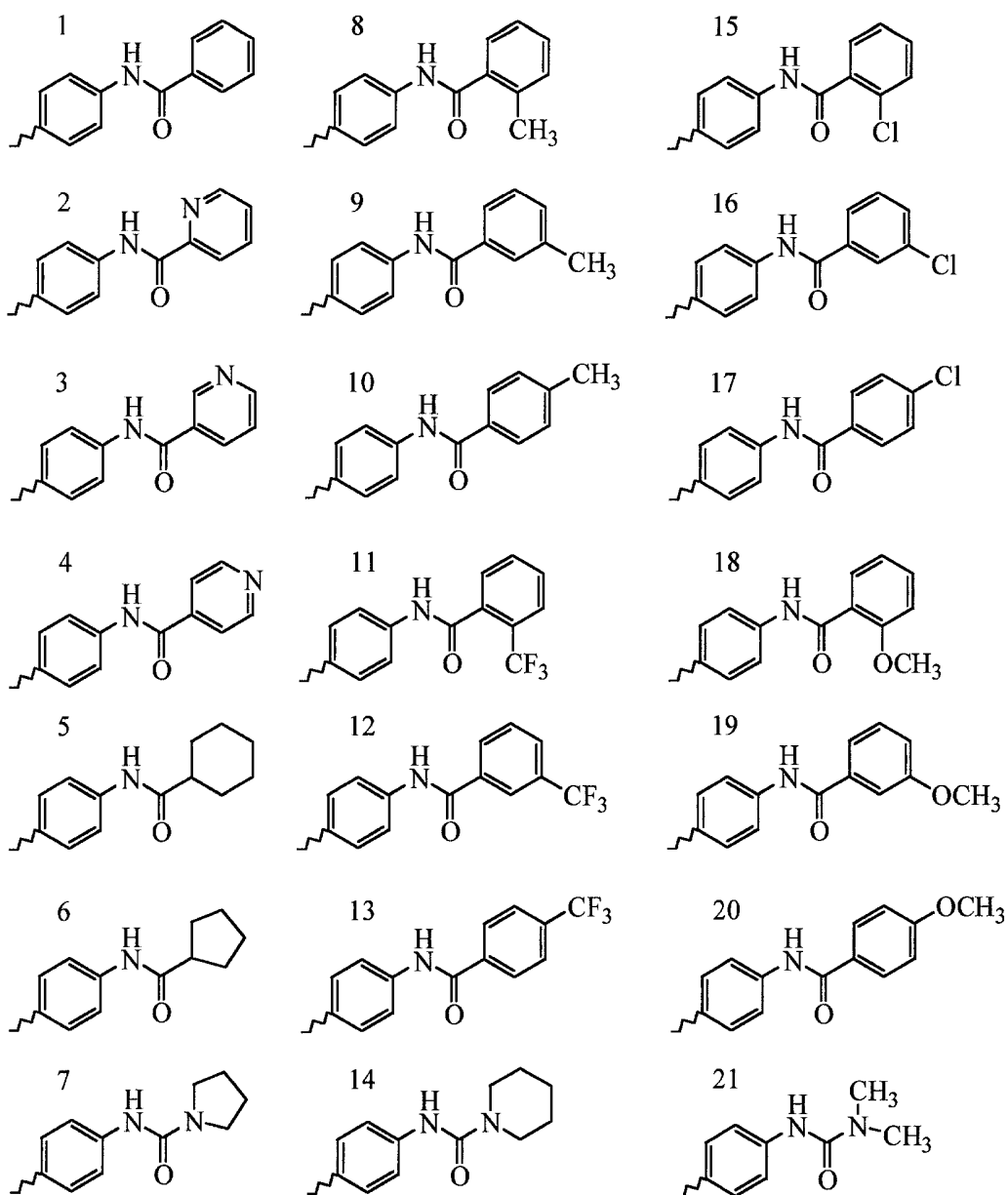
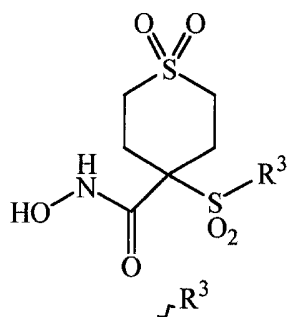


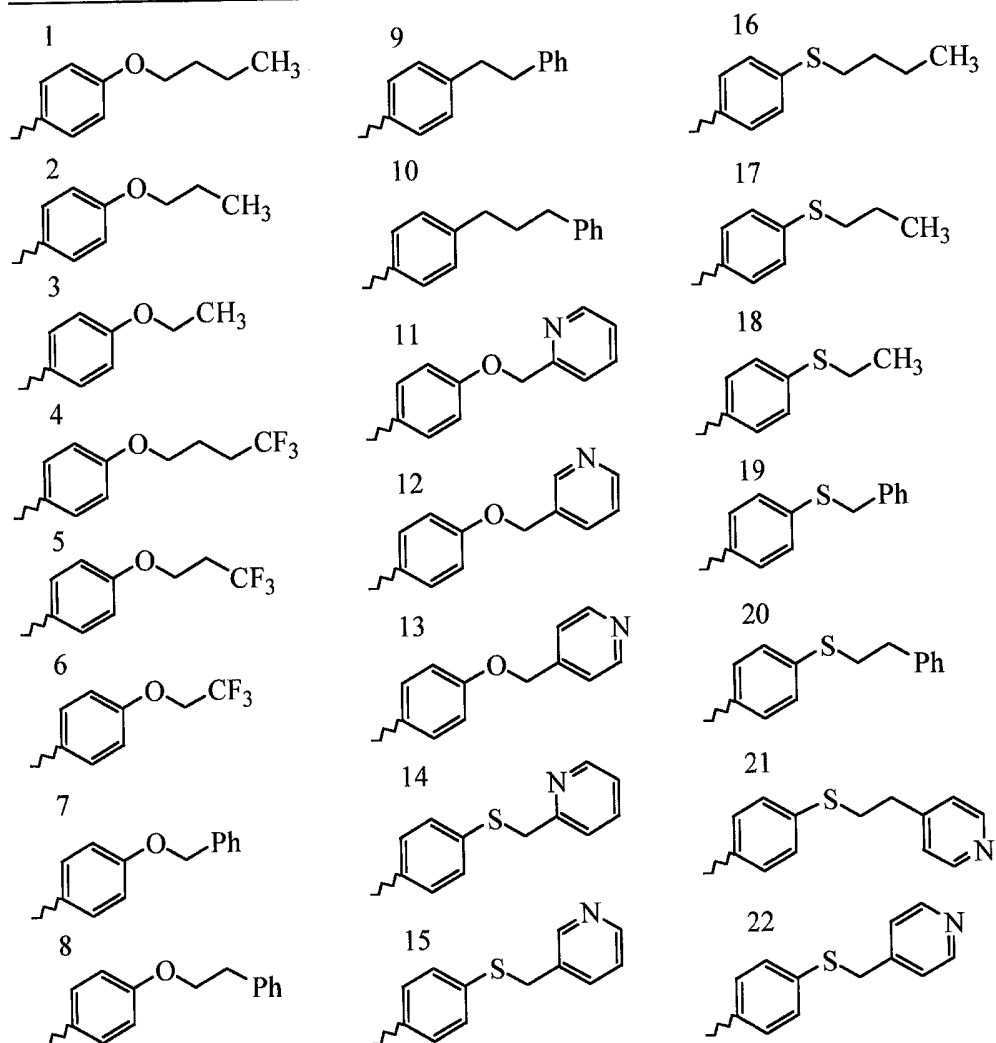
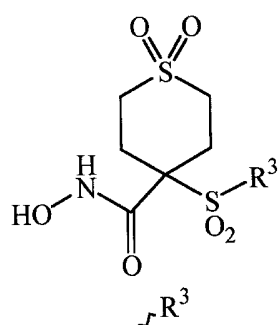
Table 86



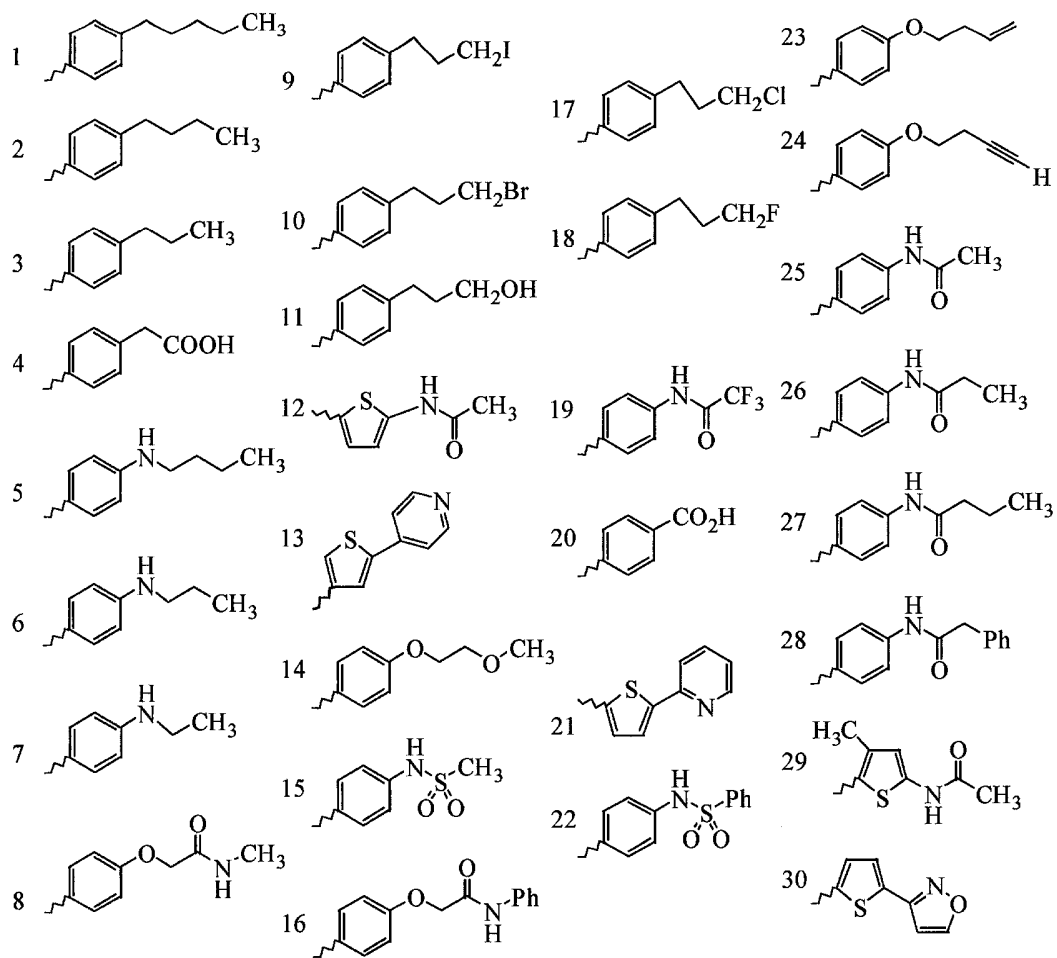
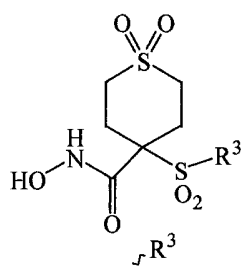
Tabulka 87



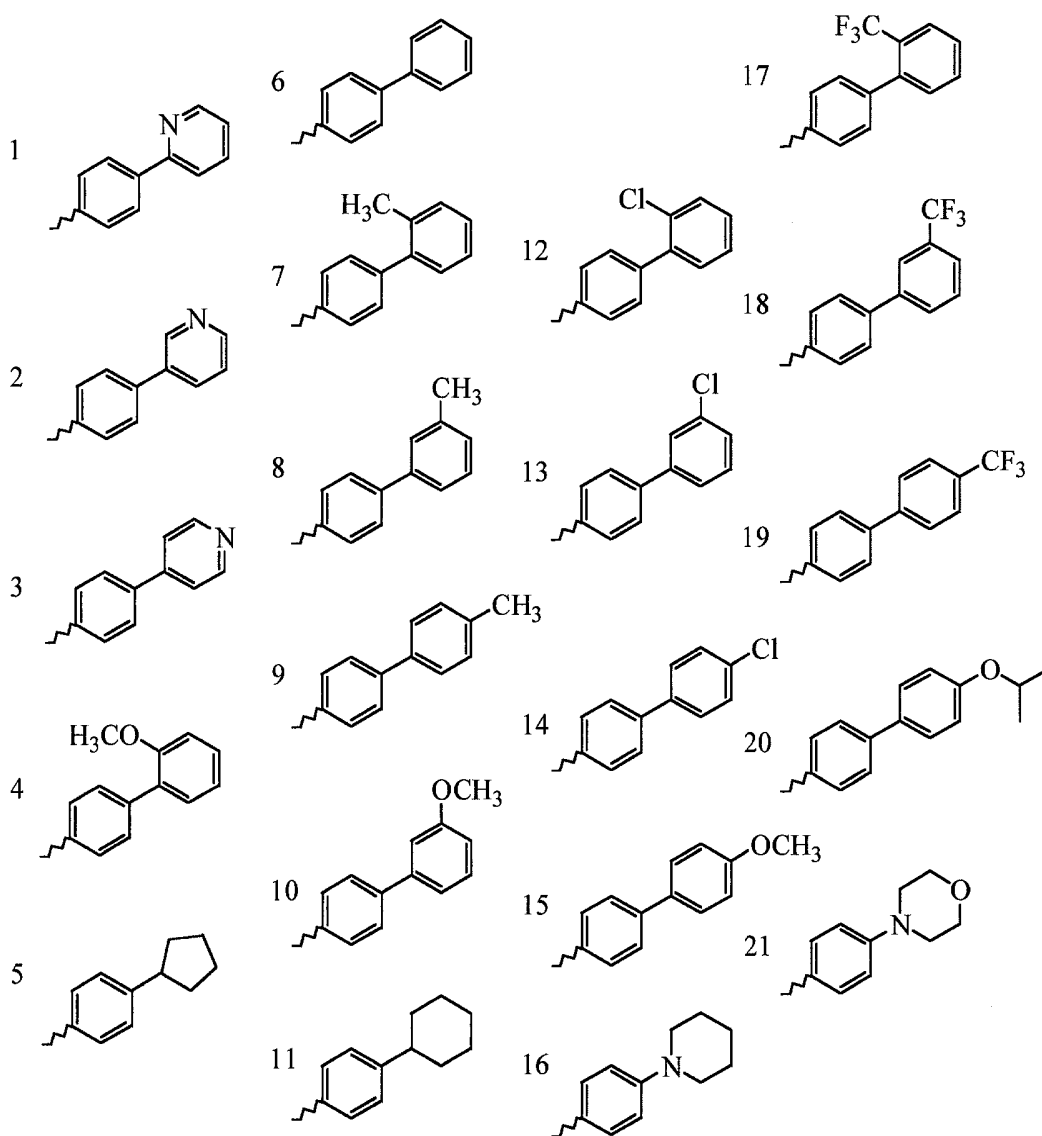
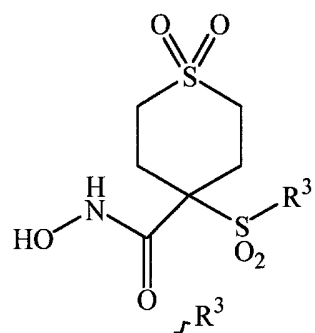
Tabulka 88



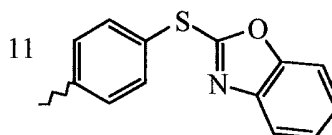
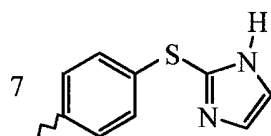
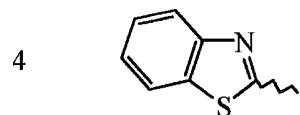
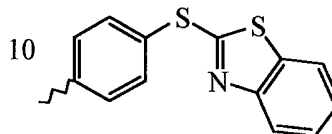
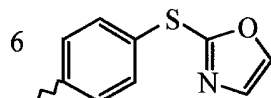
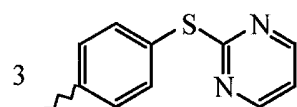
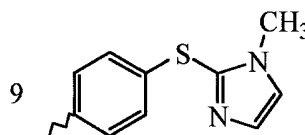
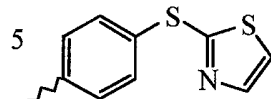
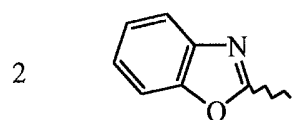
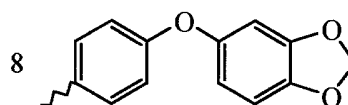
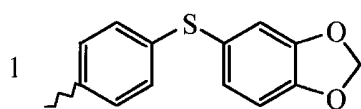
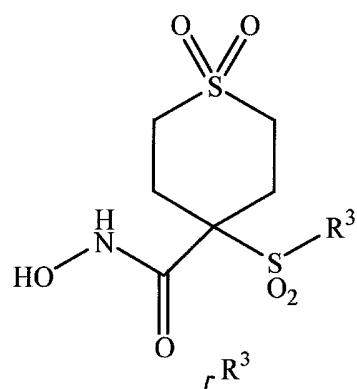
Tabulka 89



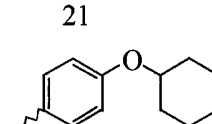
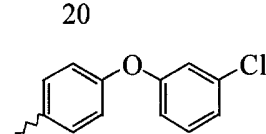
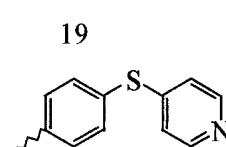
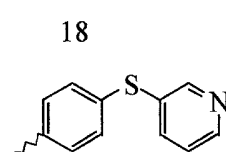
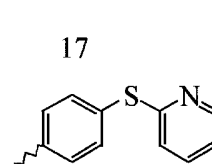
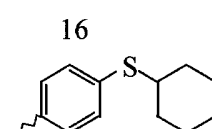
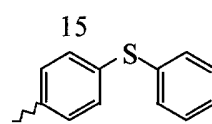
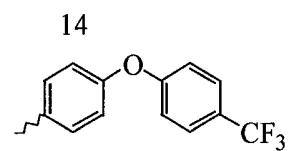
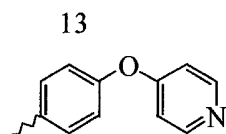
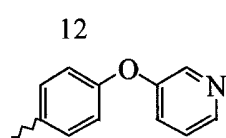
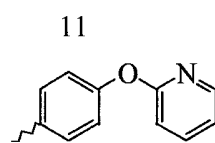
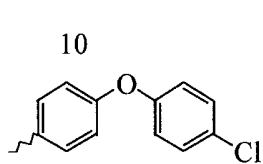
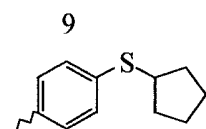
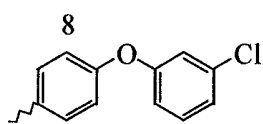
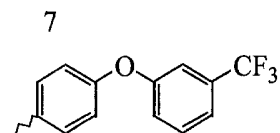
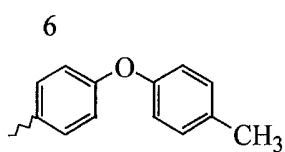
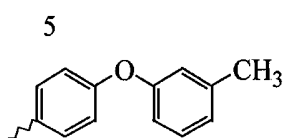
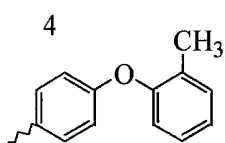
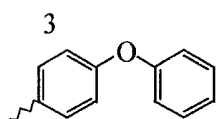
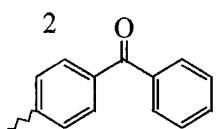
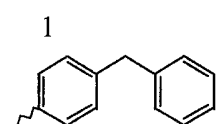
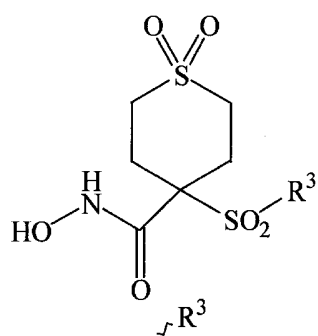
Tabulka 90



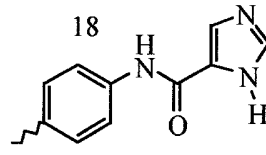
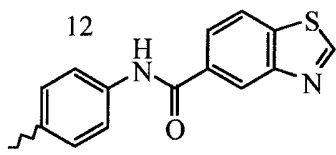
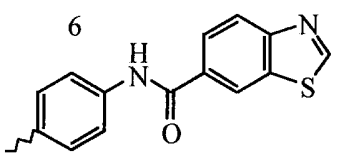
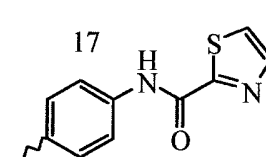
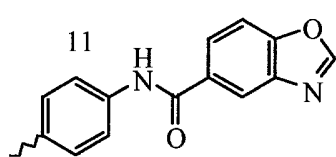
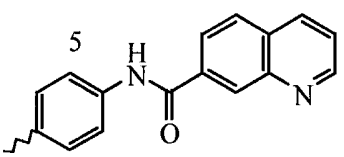
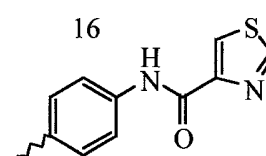
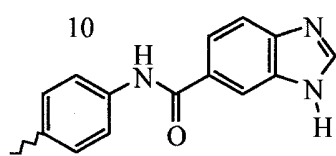
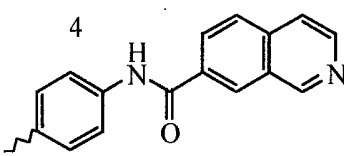
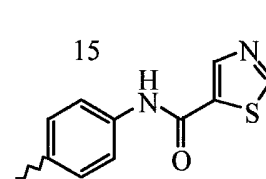
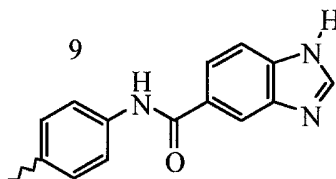
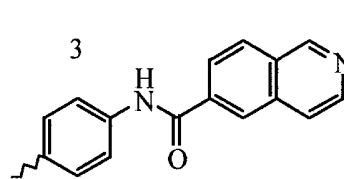
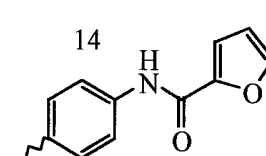
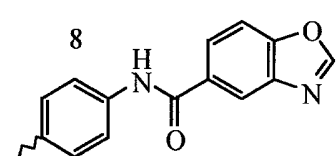
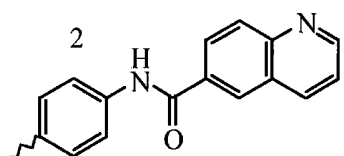
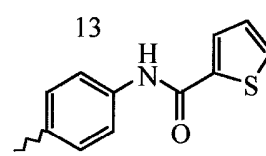
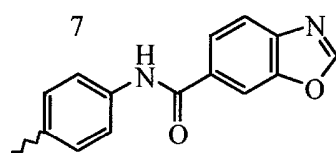
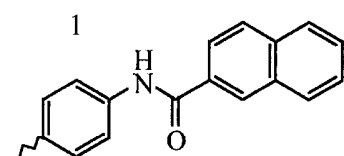
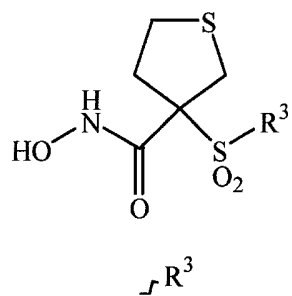
Tabulka 91



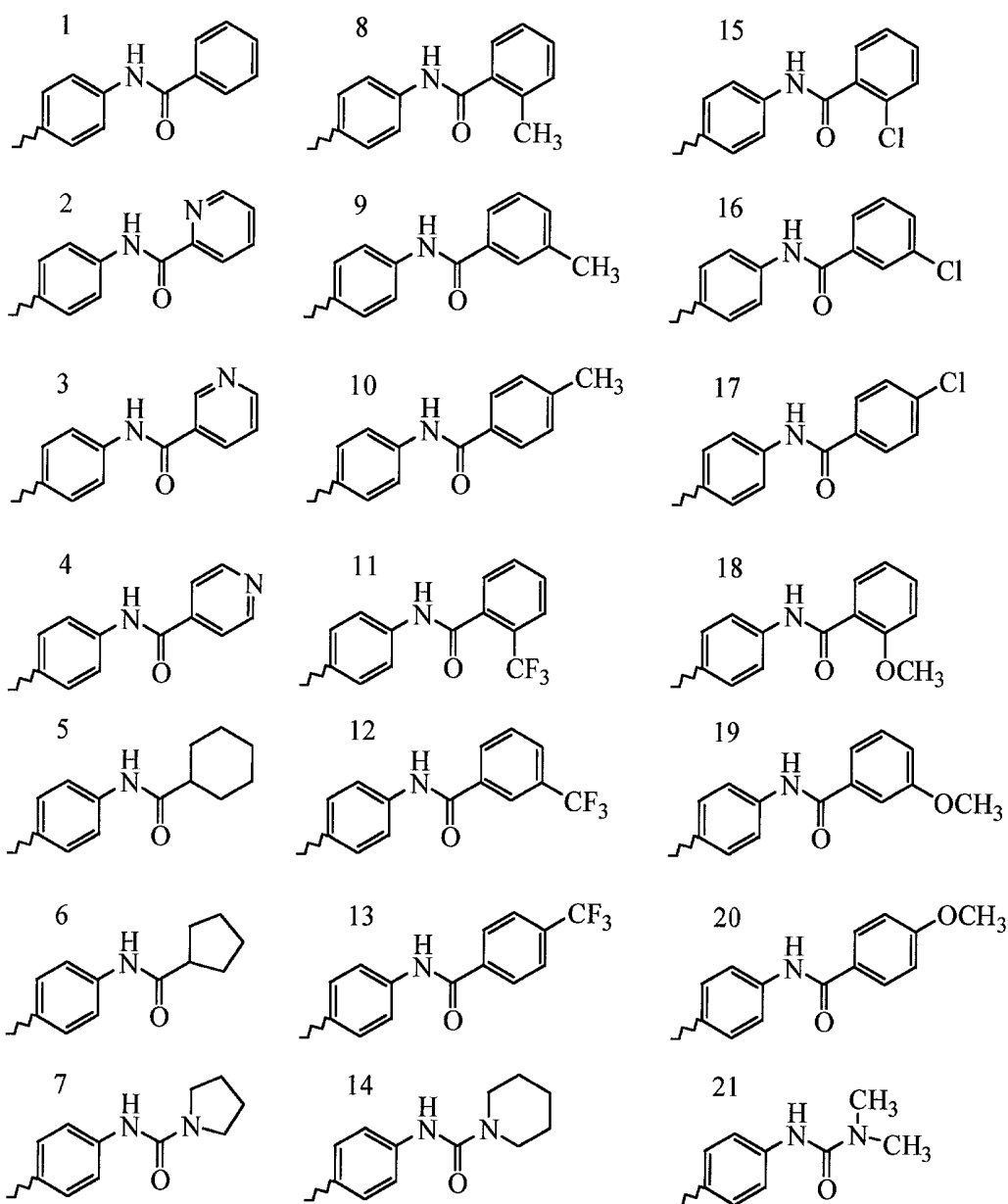
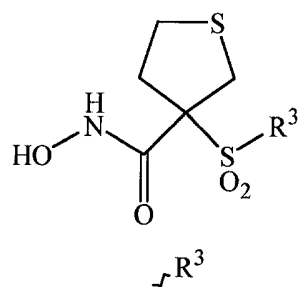
Tabulka 92



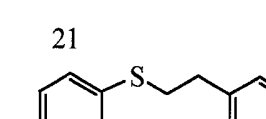
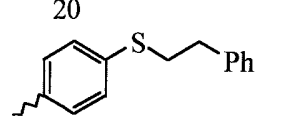
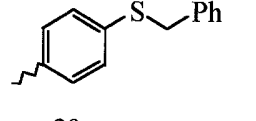
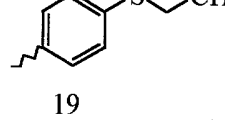
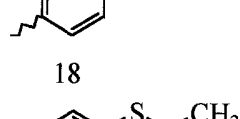
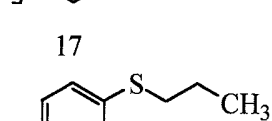
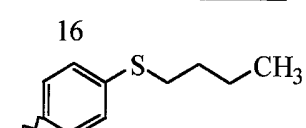
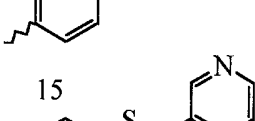
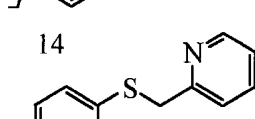
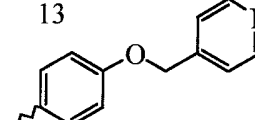
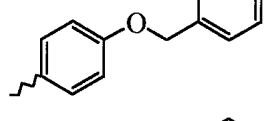
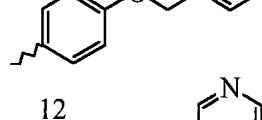
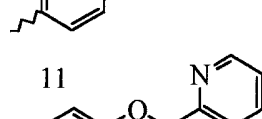
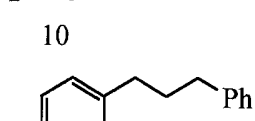
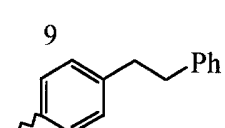
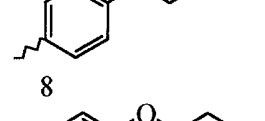
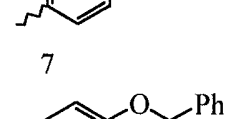
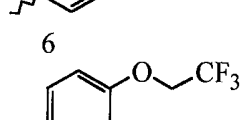
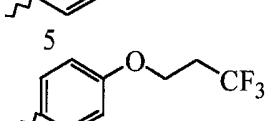
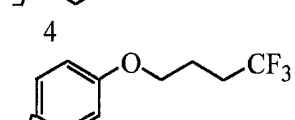
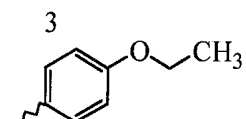
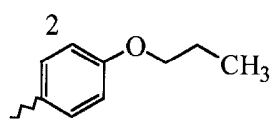
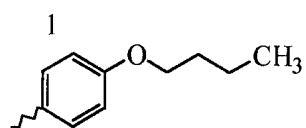
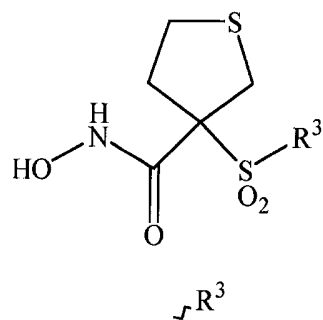
Tabulka 93

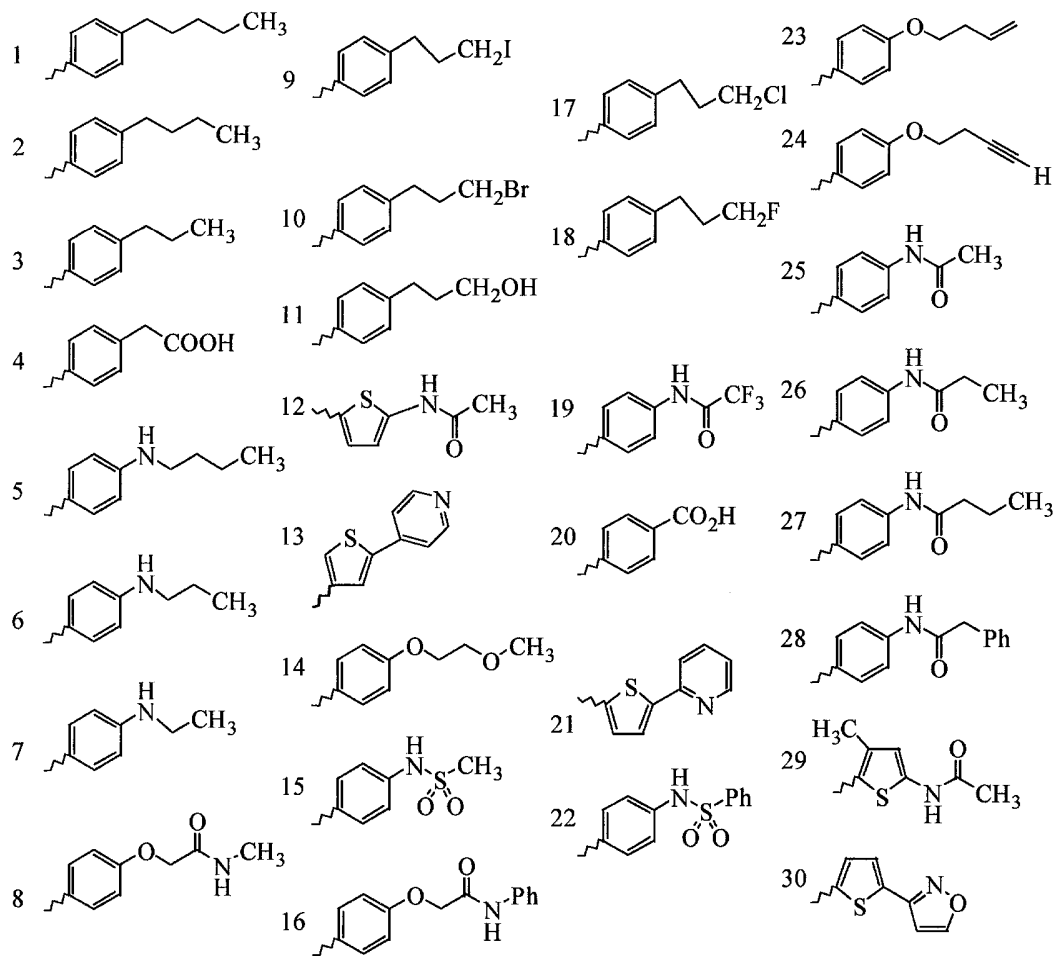


Tabulka 94

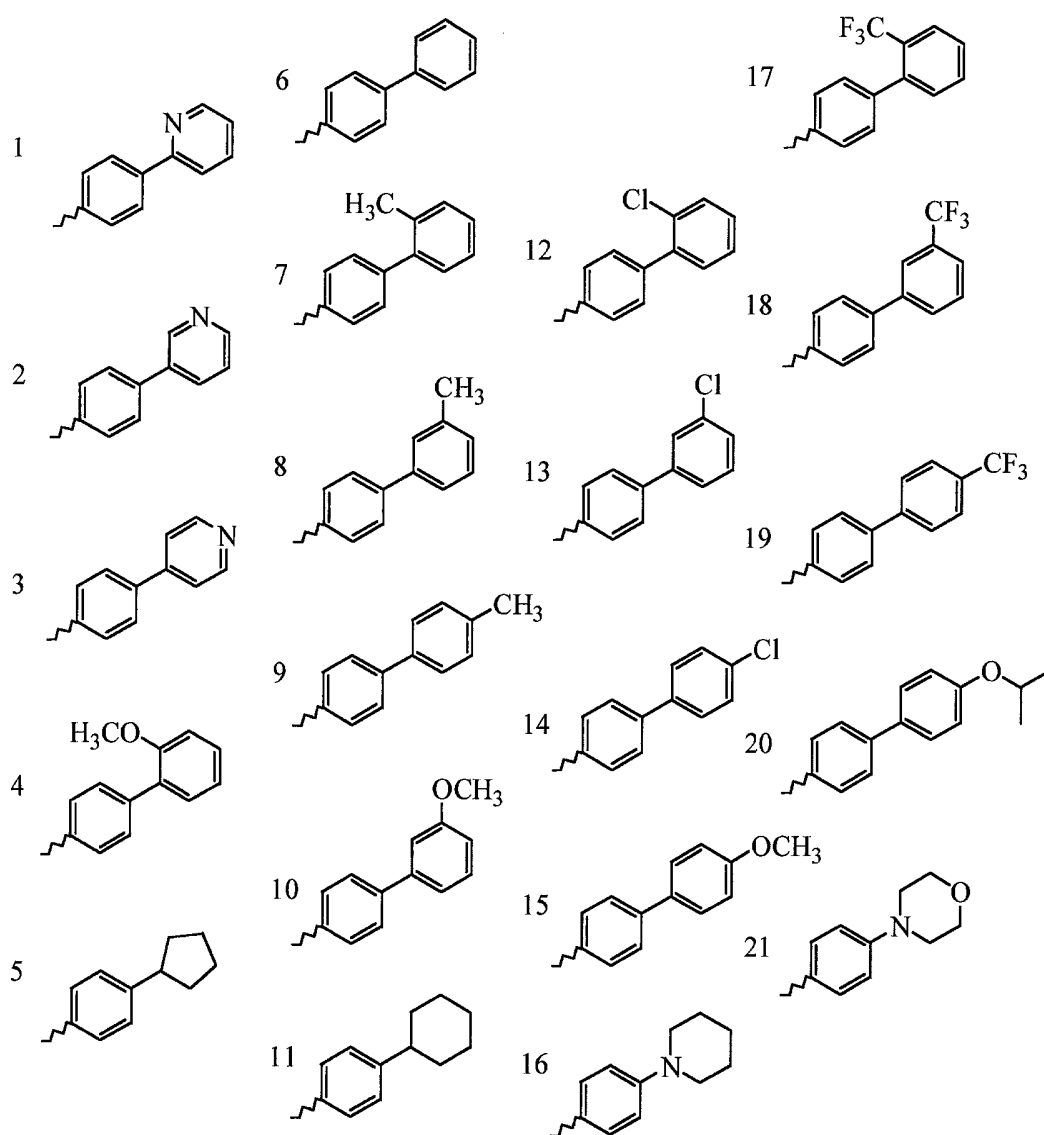
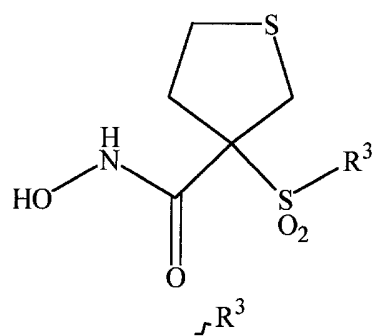


Tabulka 95

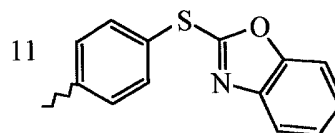
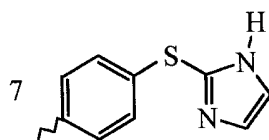
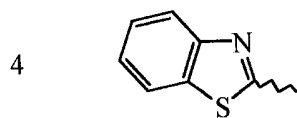
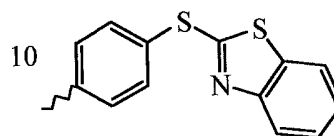
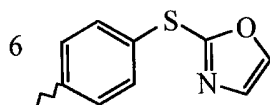
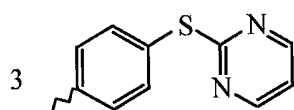
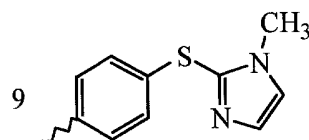
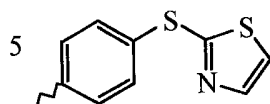
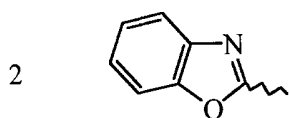
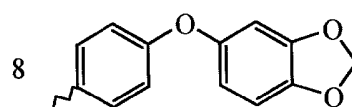
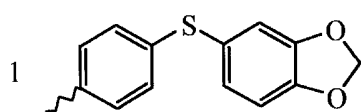
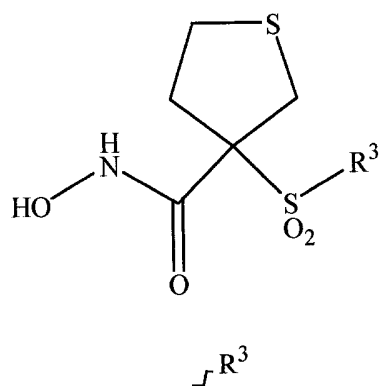


OS(=O)(R3)C1(S)CCCC1C(=O)N

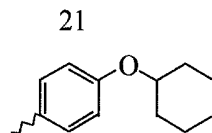
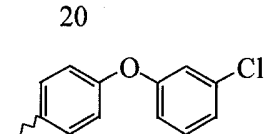
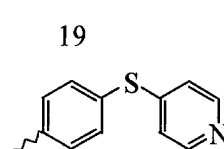
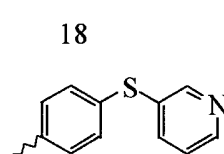
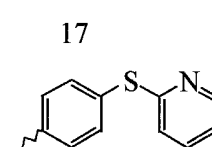
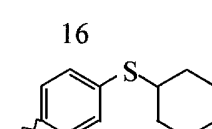
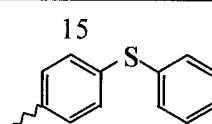
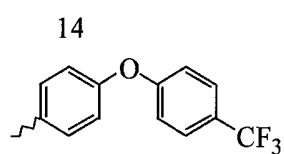
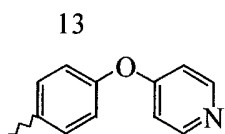
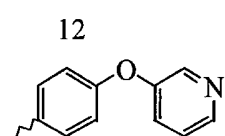
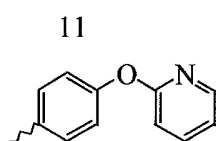
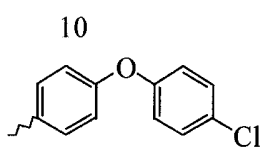
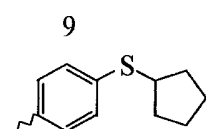
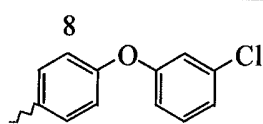
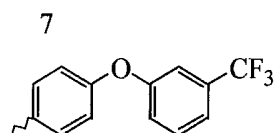
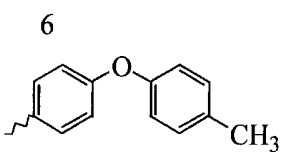
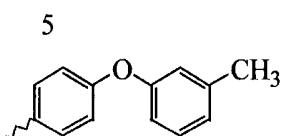
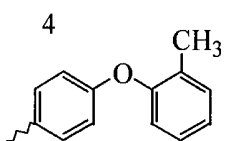
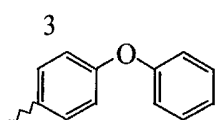
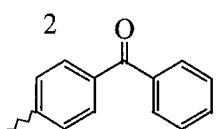
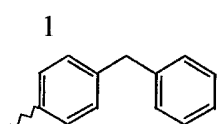
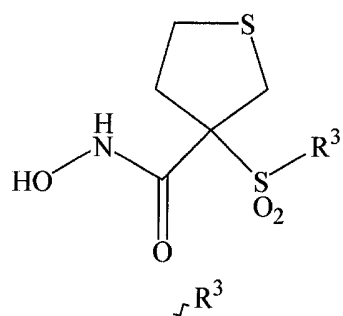
Tabulka 97



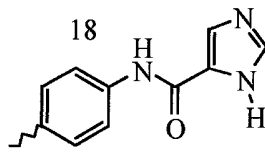
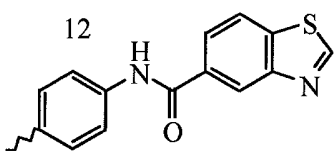
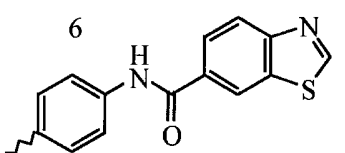
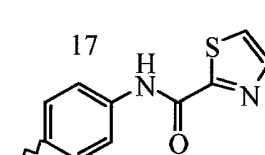
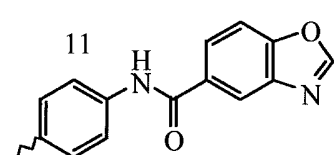
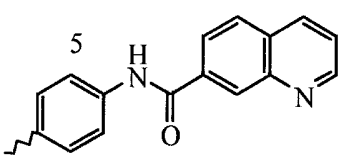
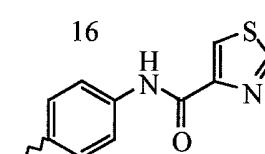
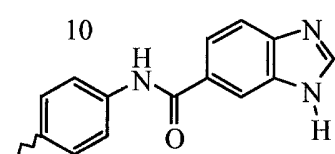
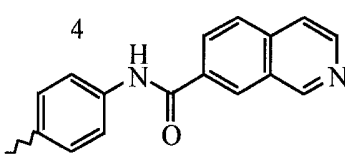
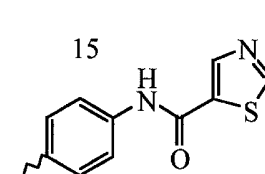
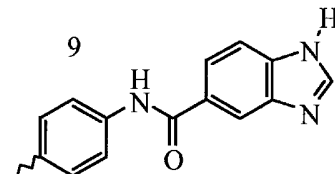
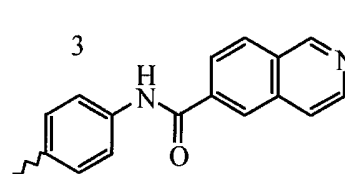
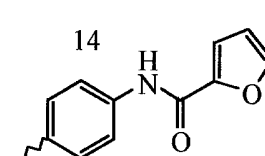
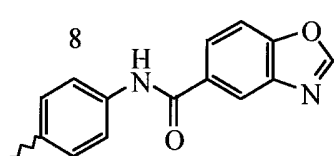
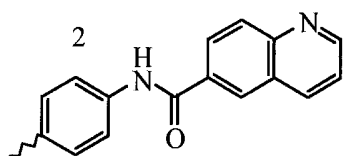
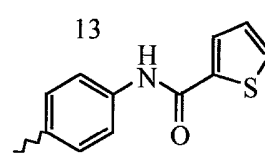
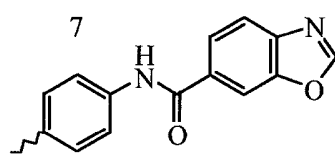
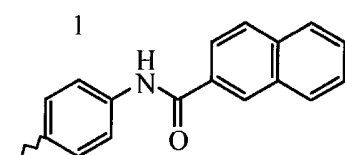
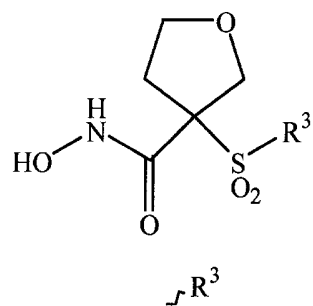
Tabulka 98



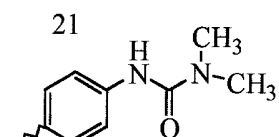
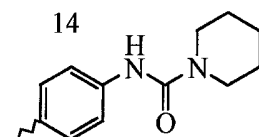
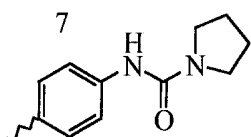
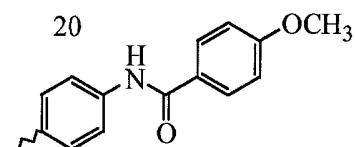
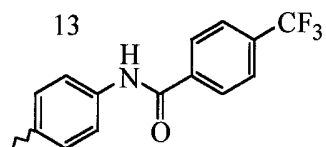
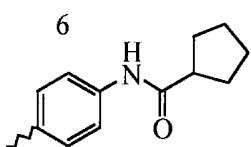
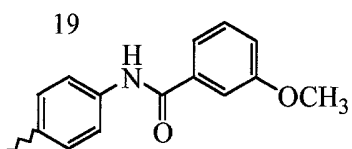
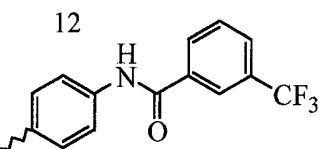
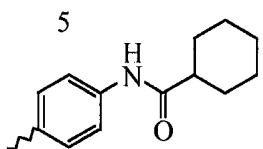
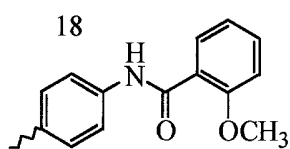
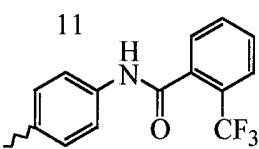
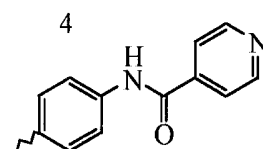
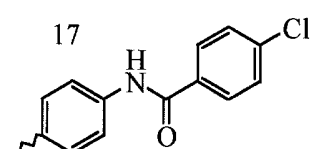
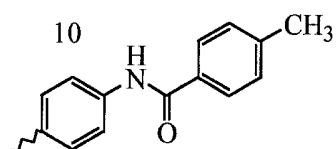
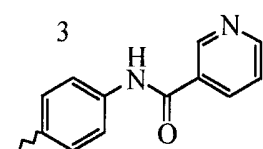
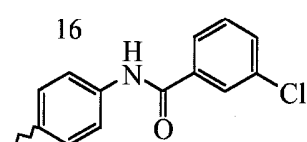
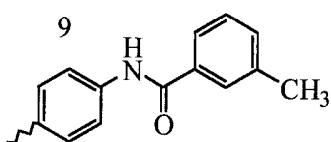
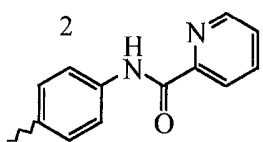
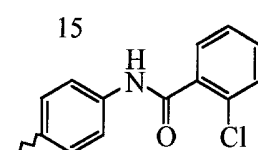
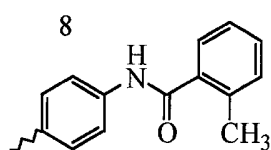
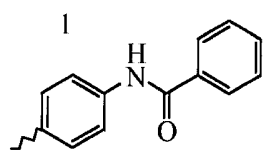
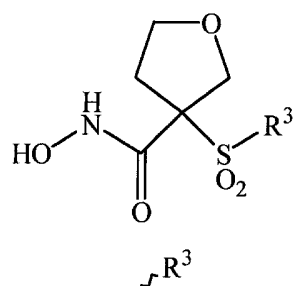
Tabulka 99



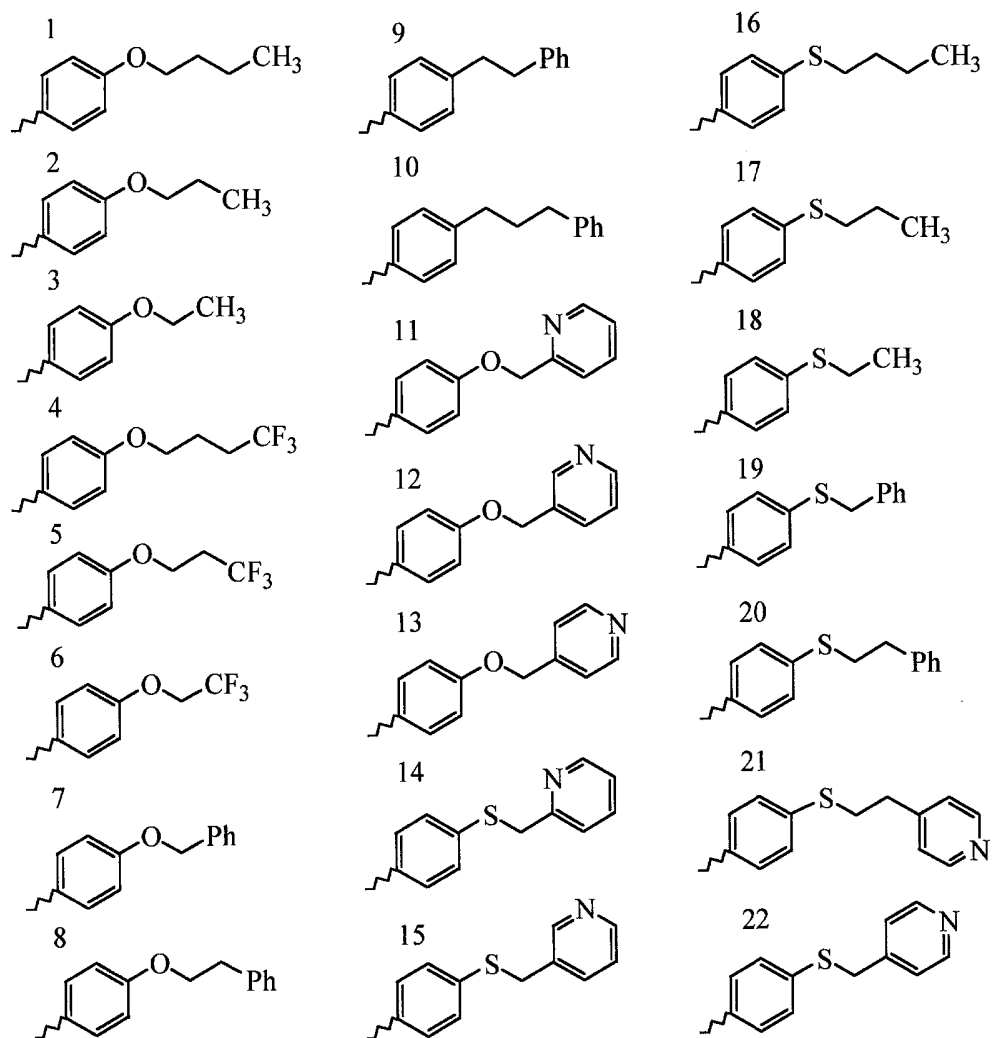
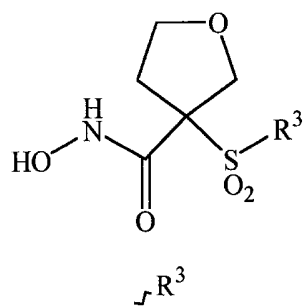
Tabulka 100



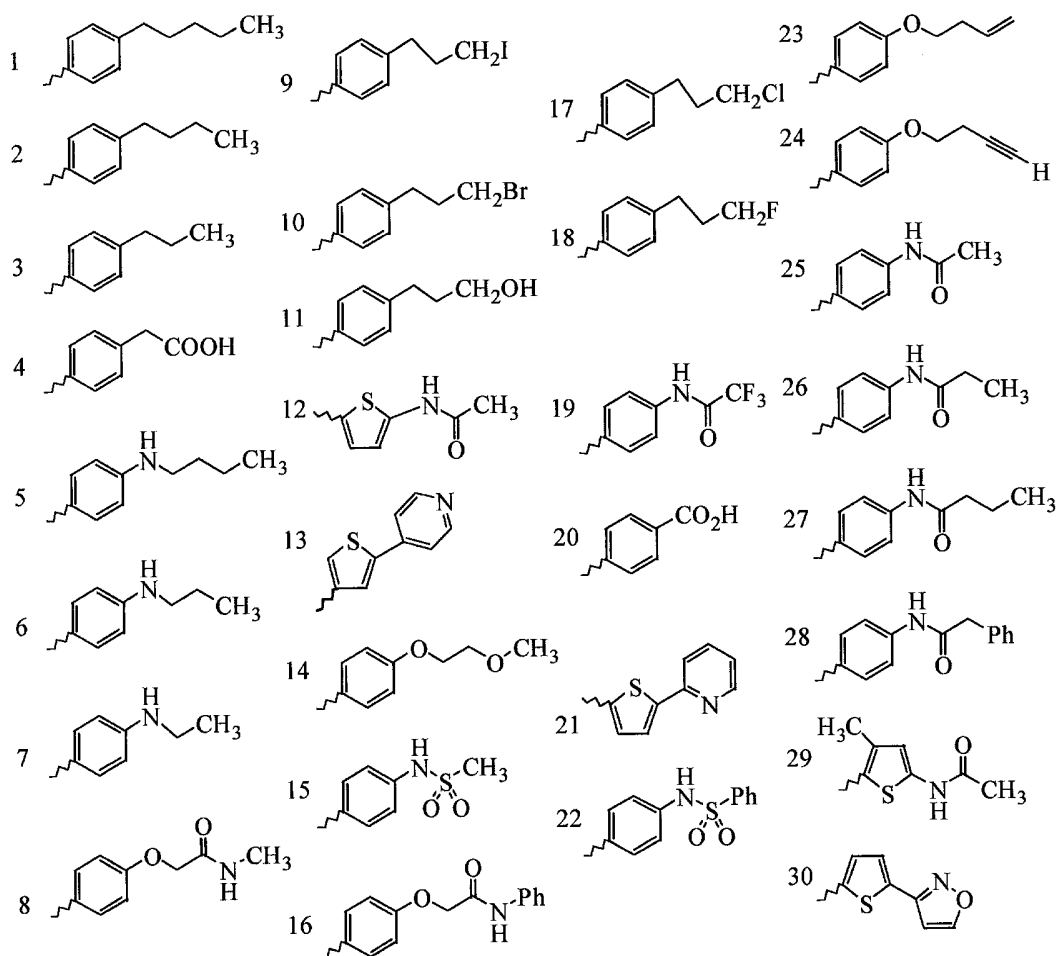
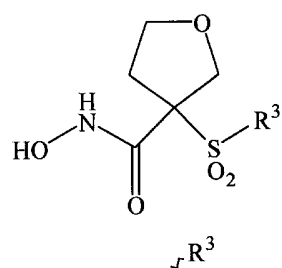
Tabulka 101



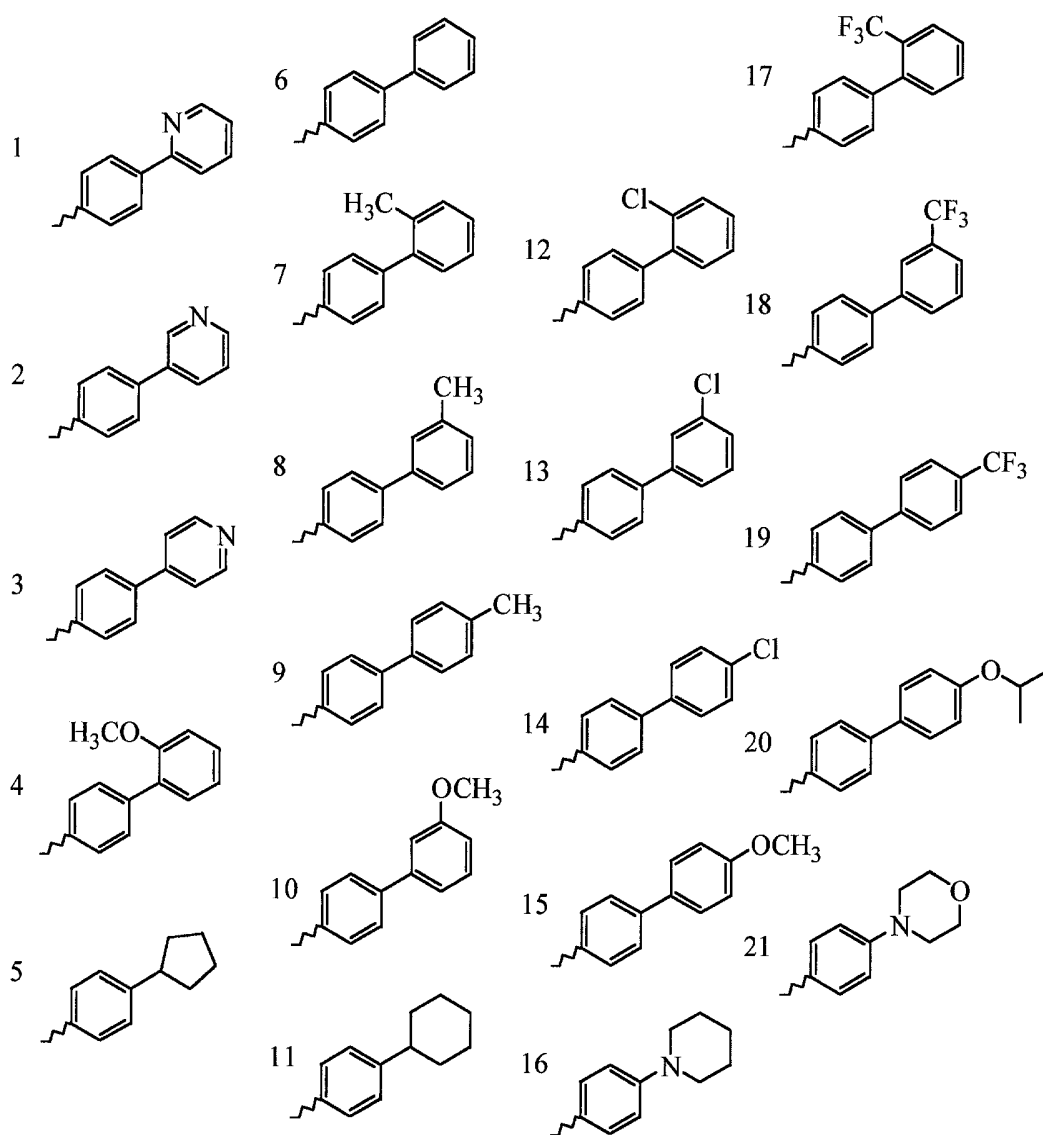
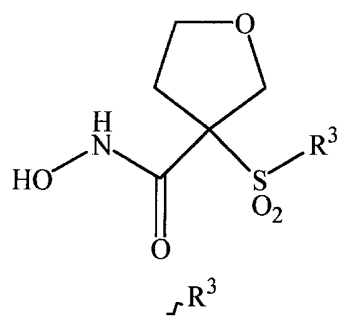
Tabulka 102



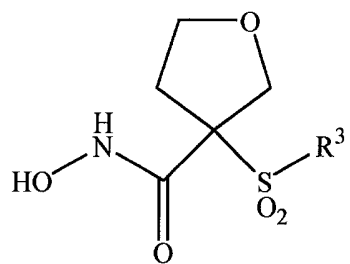
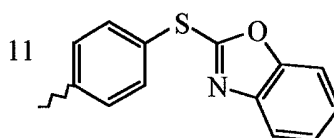
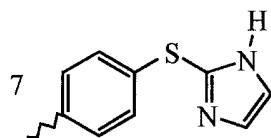
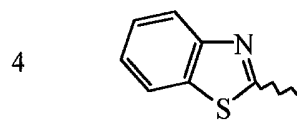
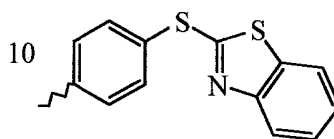
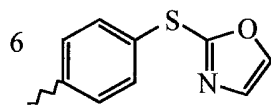
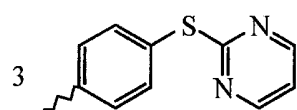
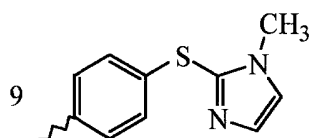
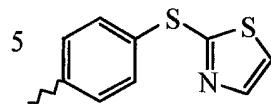
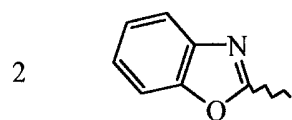
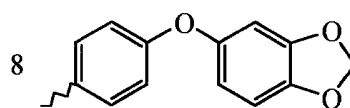
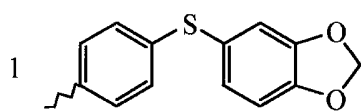
Tabulka 103



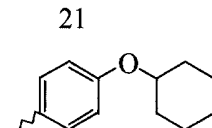
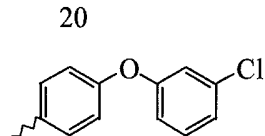
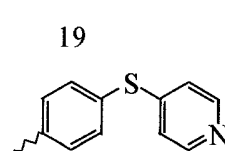
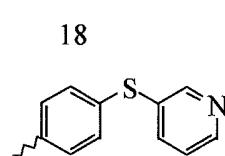
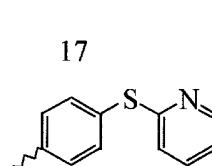
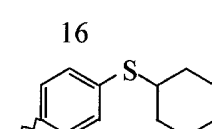
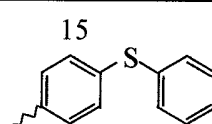
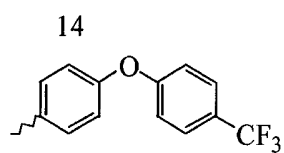
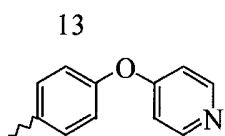
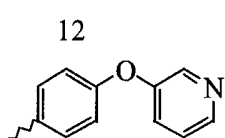
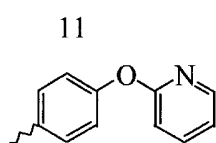
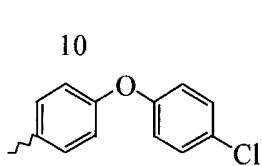
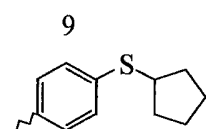
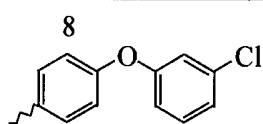
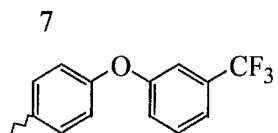
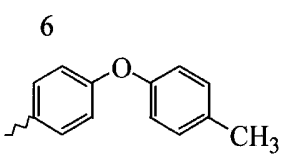
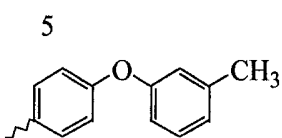
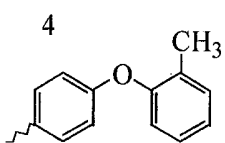
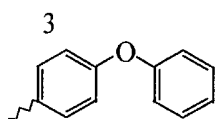
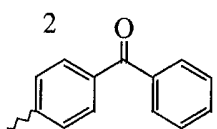
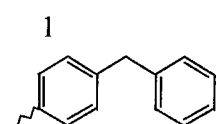
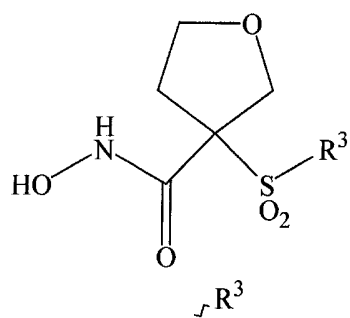
Tabulka 104



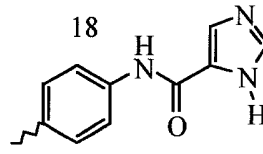
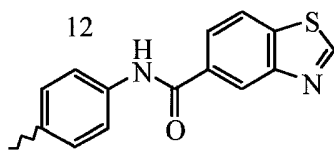
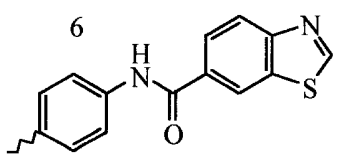
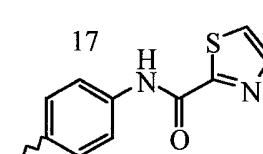
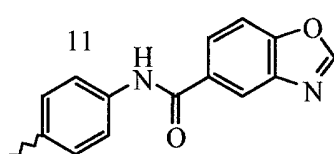
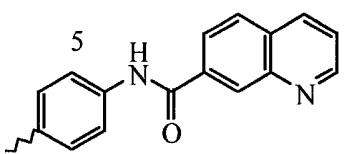
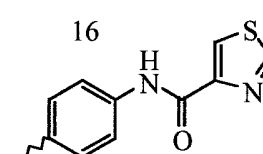
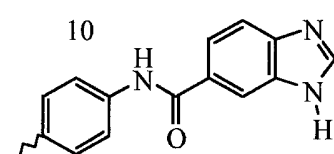
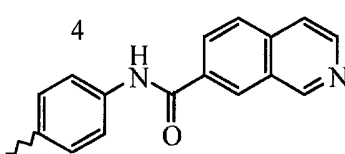
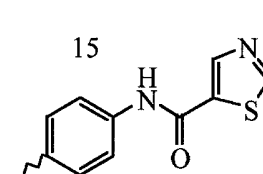
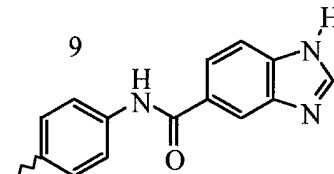
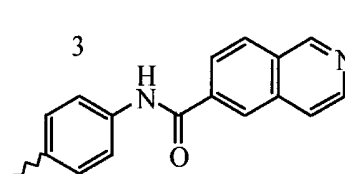
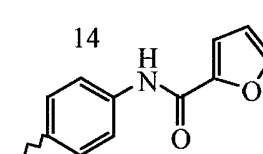
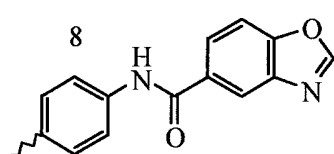
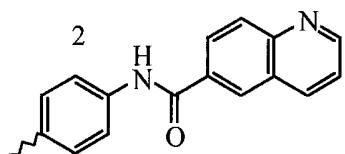
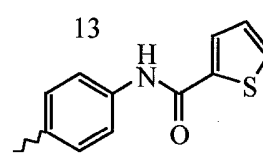
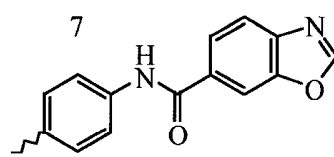
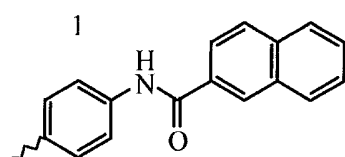
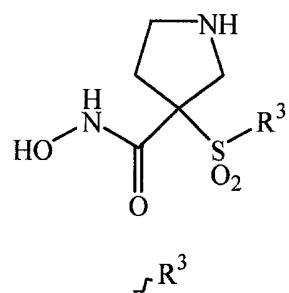
Tabulka 105

 R^3 

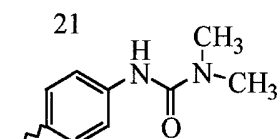
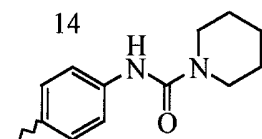
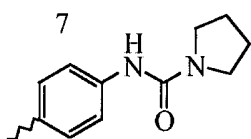
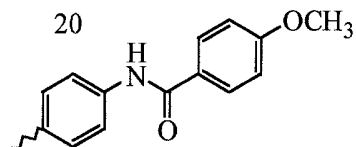
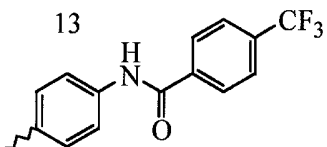
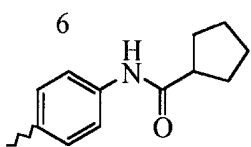
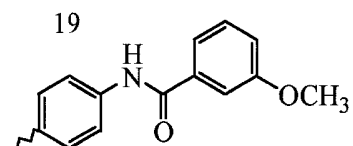
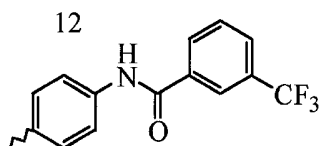
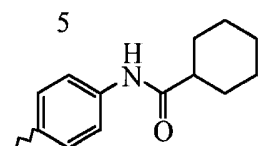
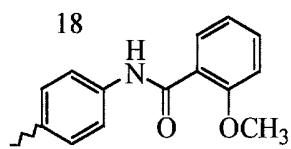
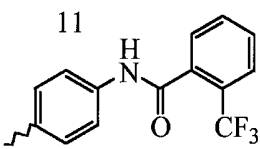
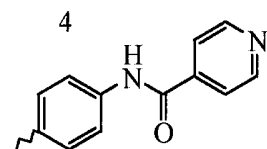
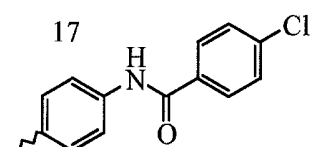
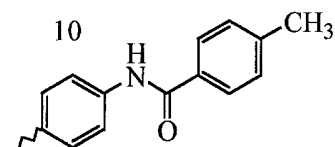
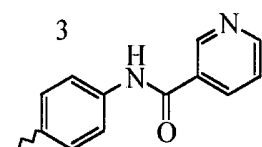
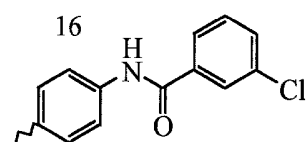
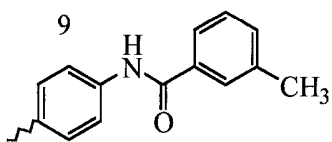
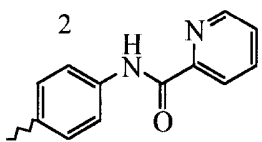
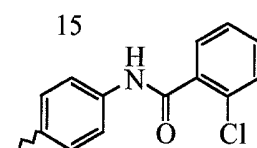
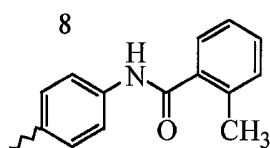
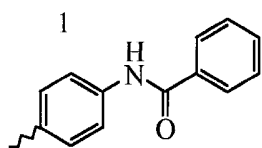
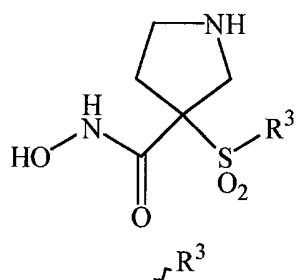
Tabulka 106



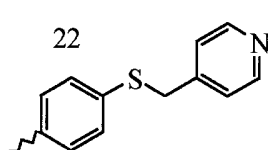
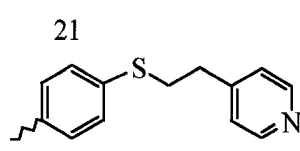
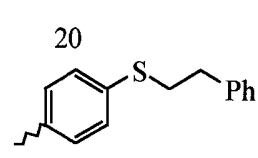
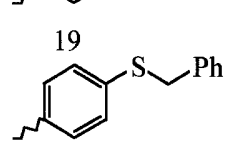
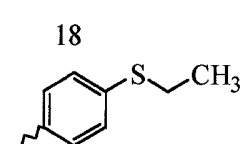
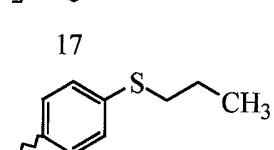
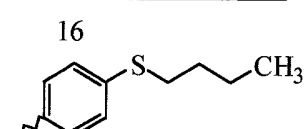
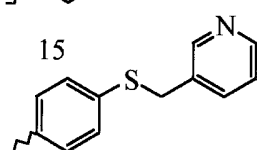
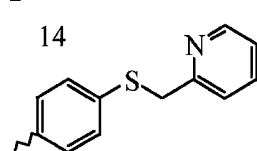
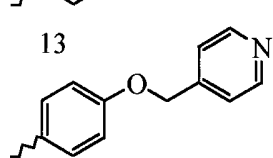
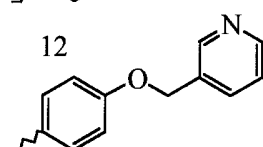
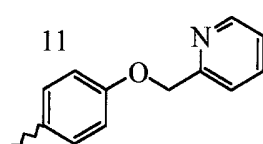
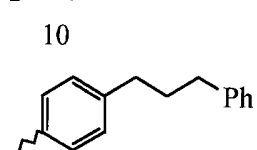
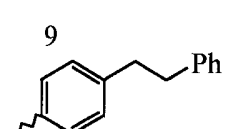
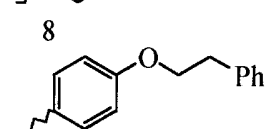
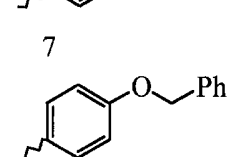
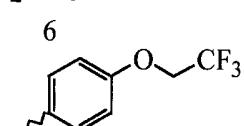
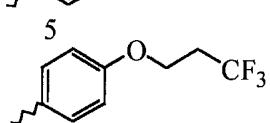
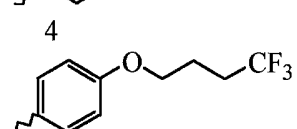
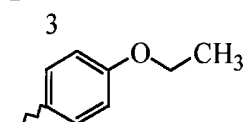
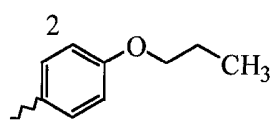
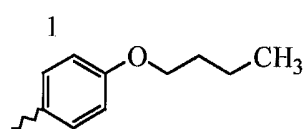
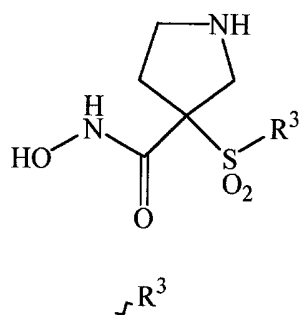
Tabulka 107



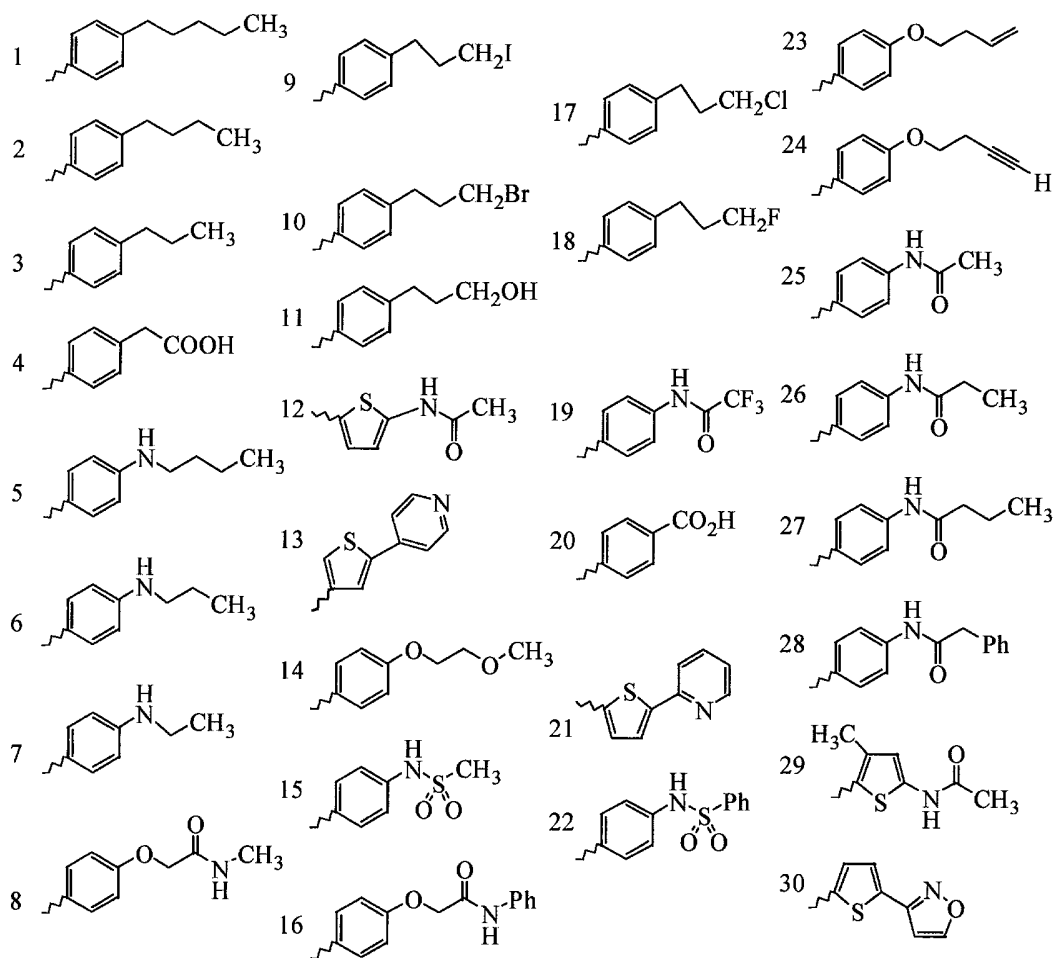
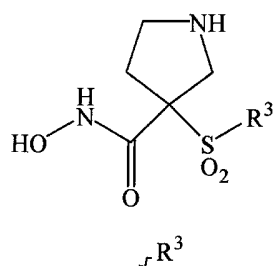
Tabulka 108



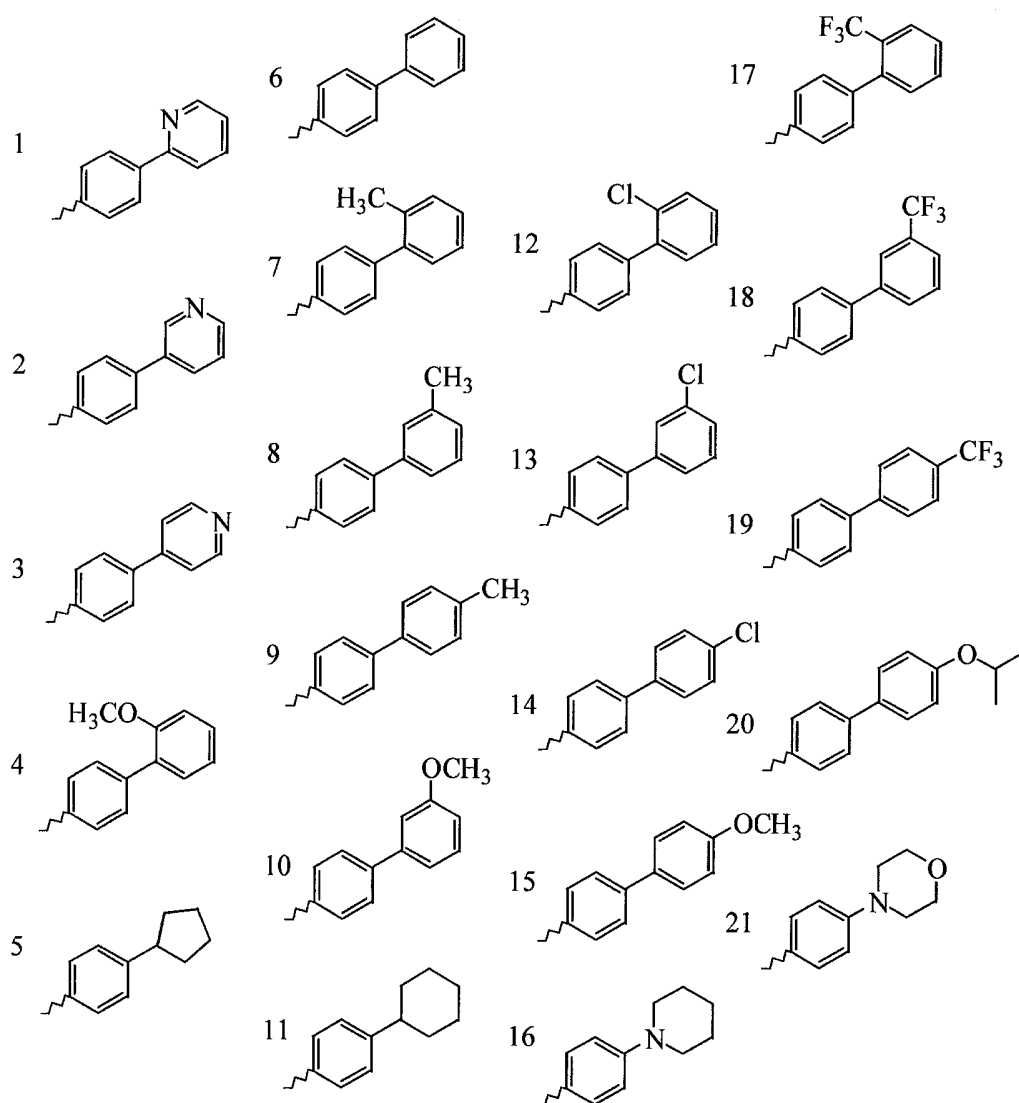
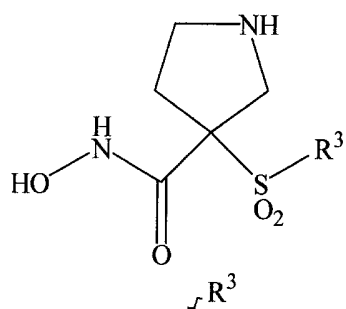
Tabulka 109



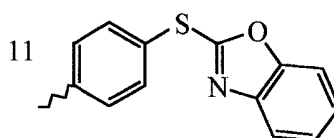
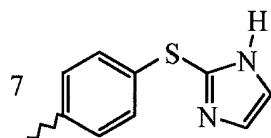
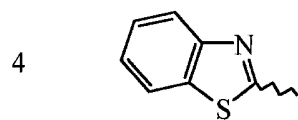
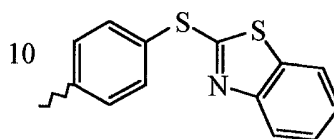
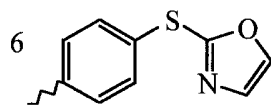
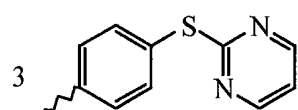
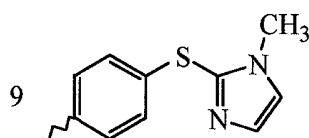
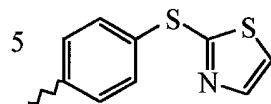
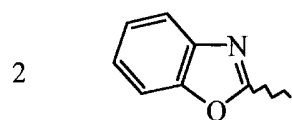
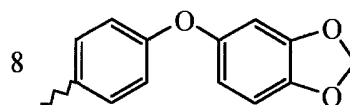
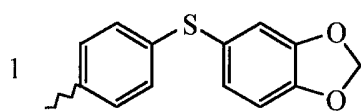
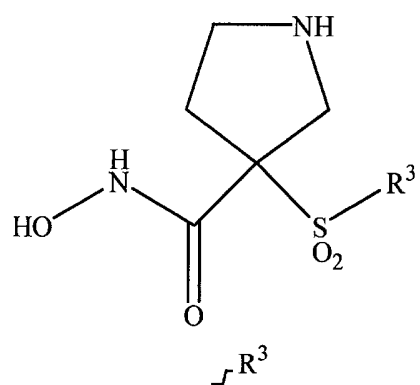
Tabulka 110



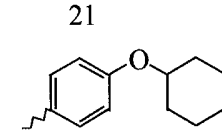
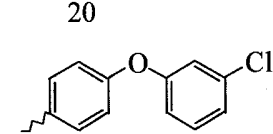
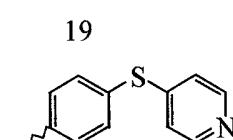
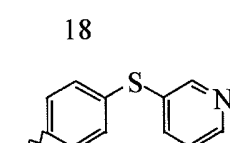
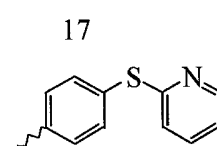
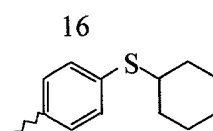
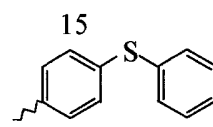
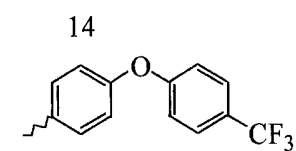
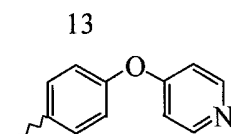
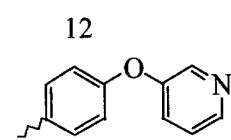
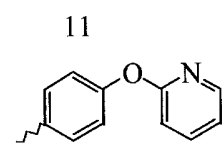
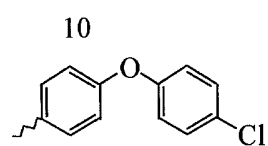
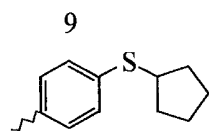
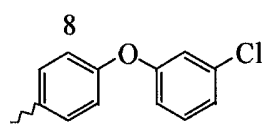
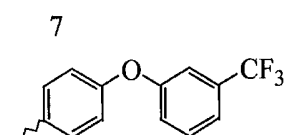
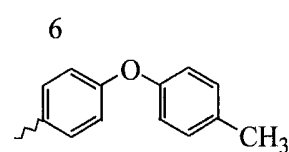
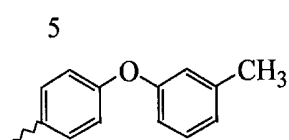
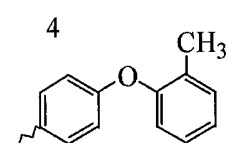
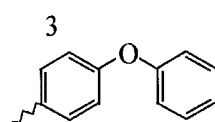
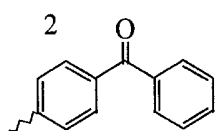
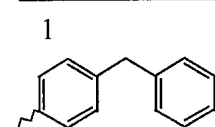
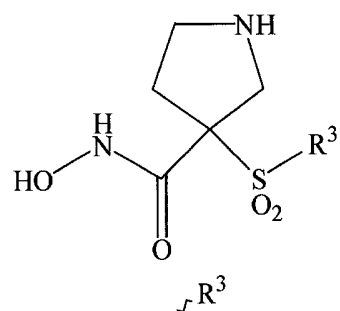
Tabulka 111



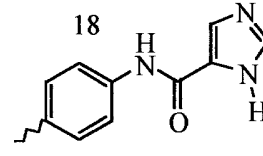
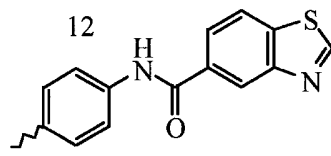
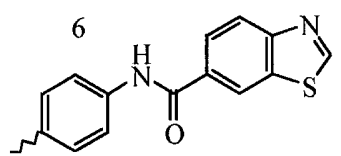
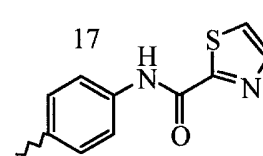
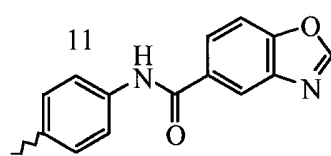
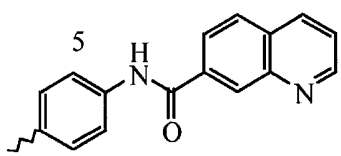
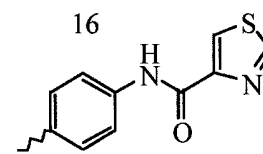
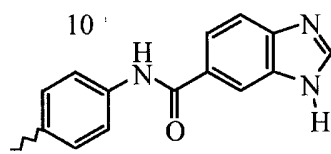
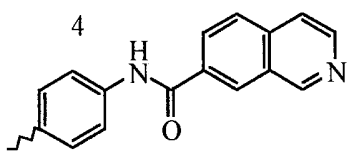
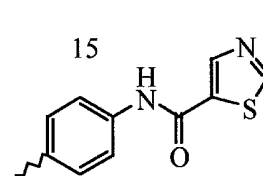
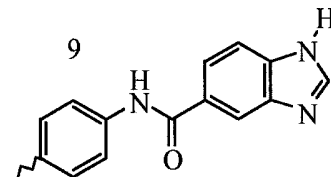
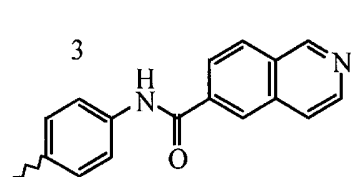
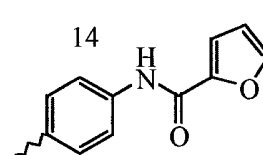
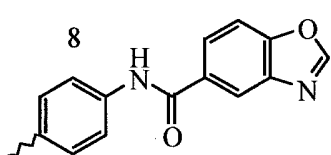
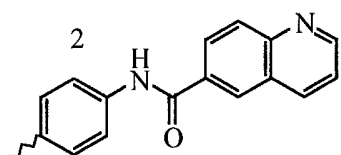
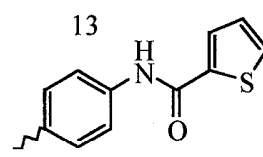
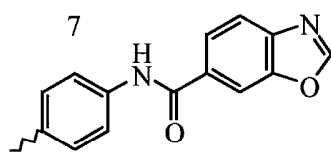
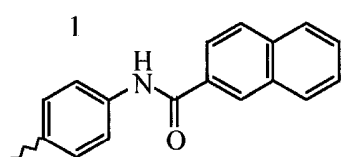
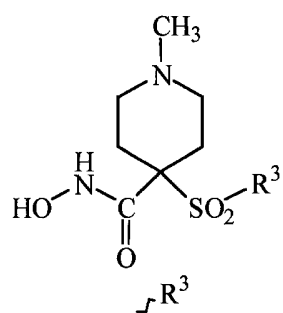
Tabulka 112



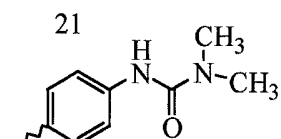
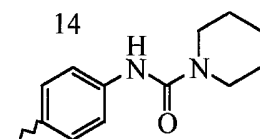
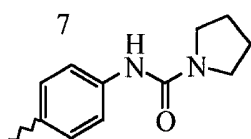
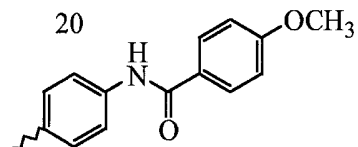
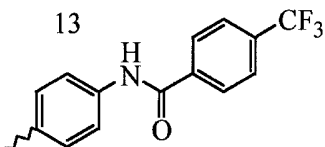
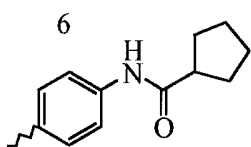
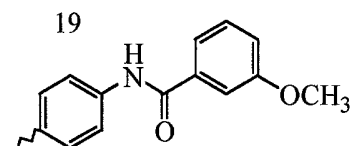
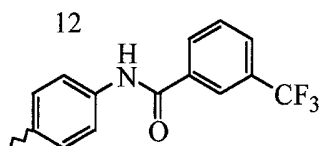
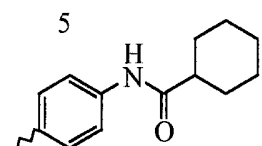
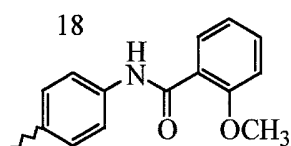
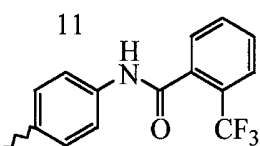
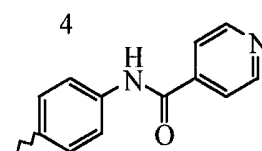
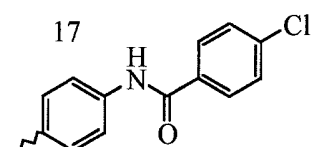
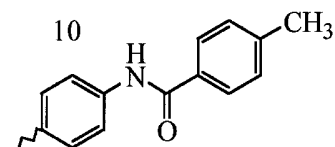
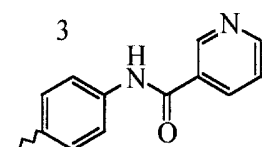
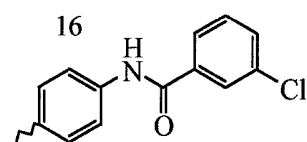
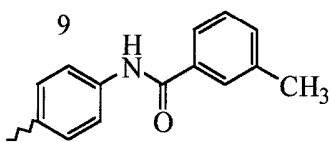
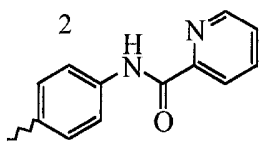
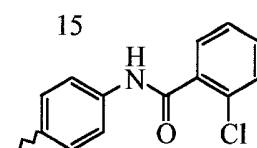
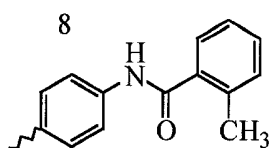
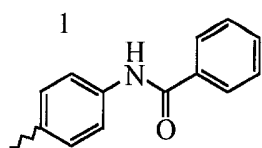
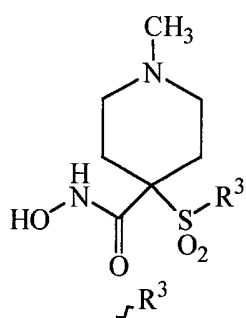
Tabulka 113



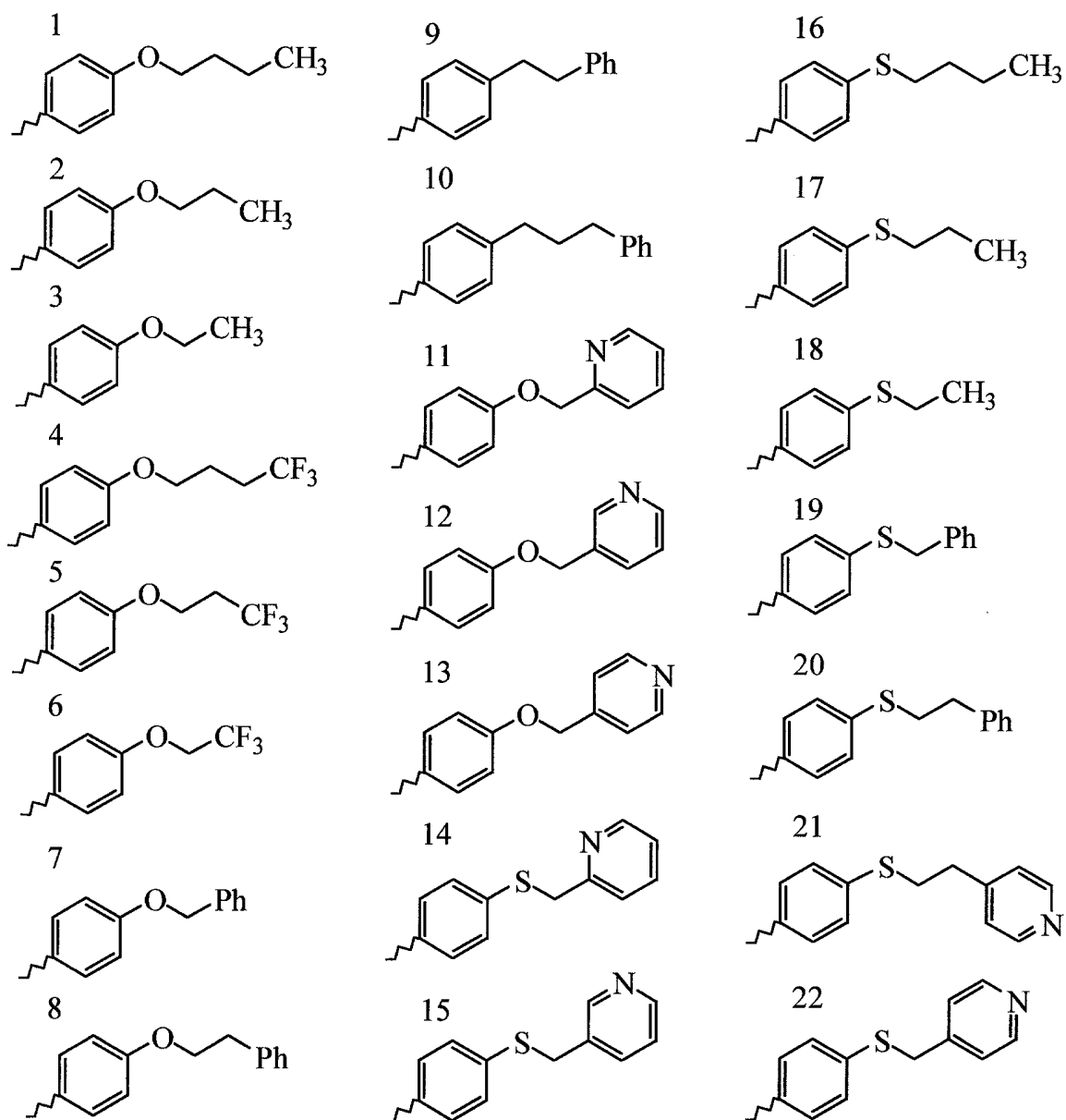
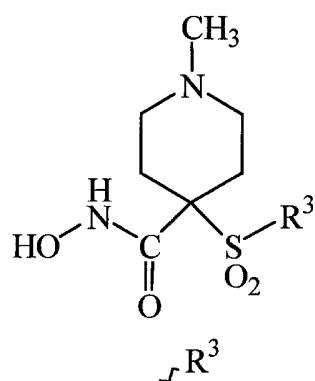
Tabulka 114



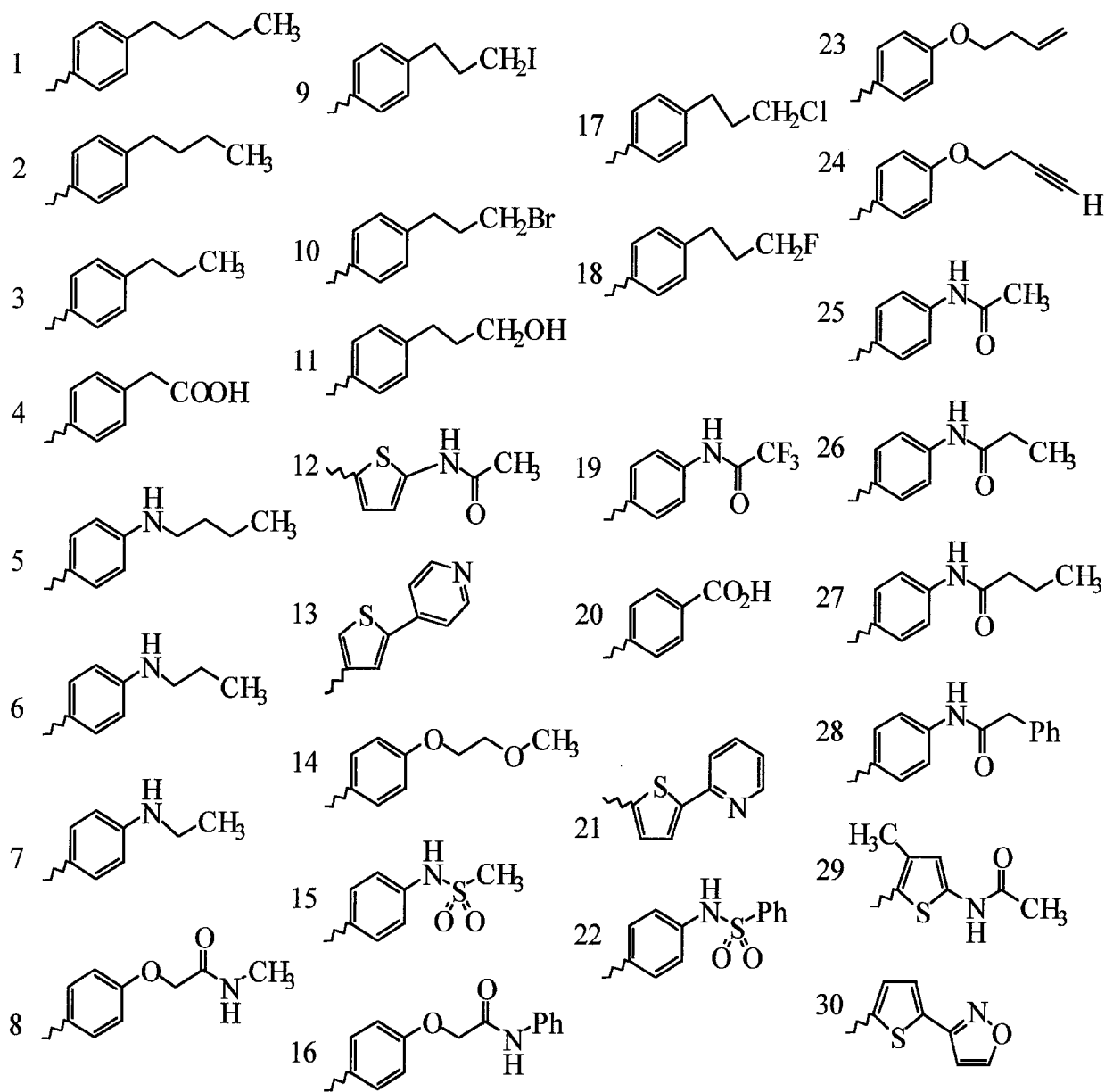
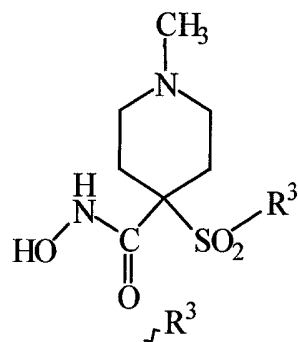
Tabulka 115



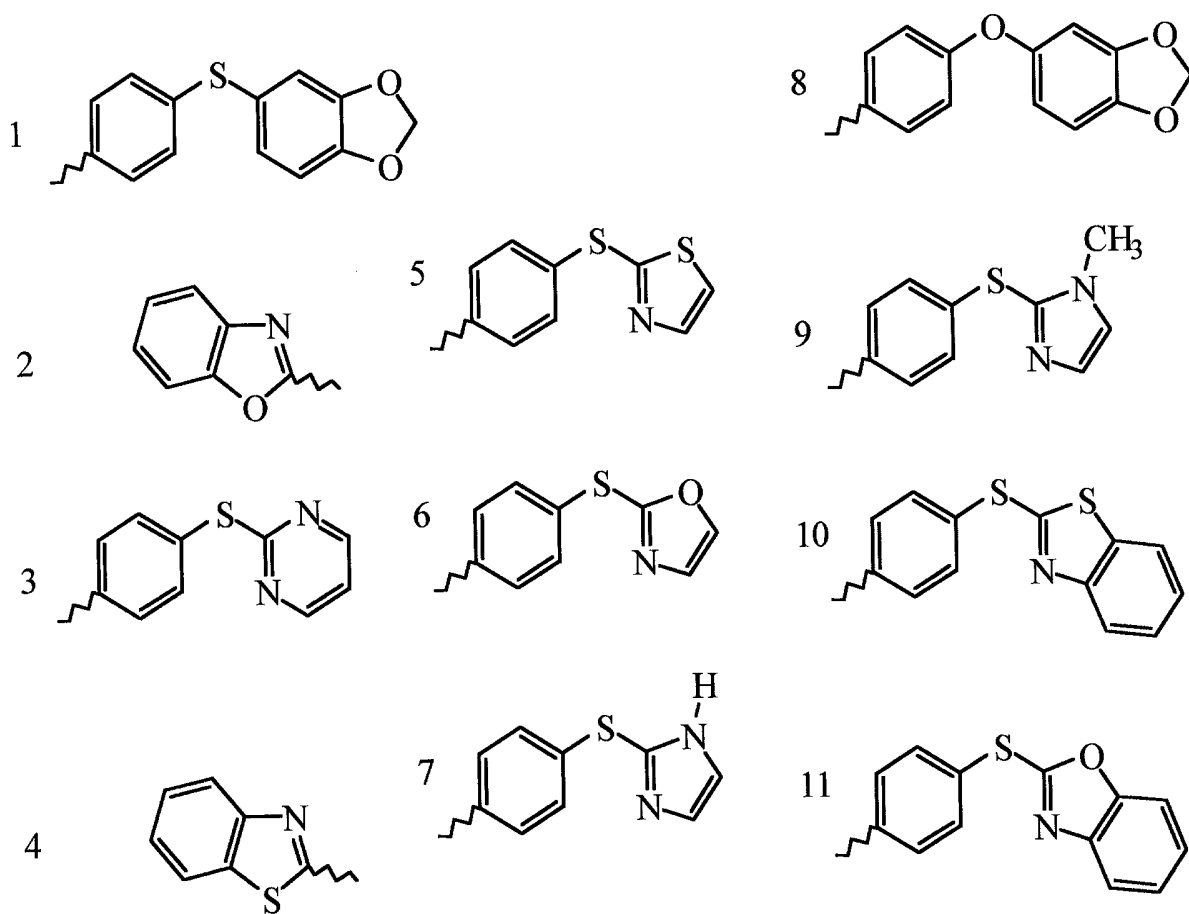
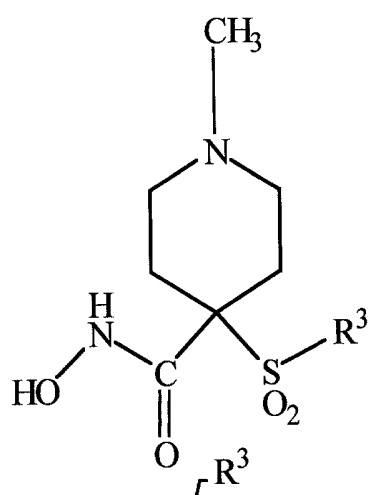
Tabulka 116



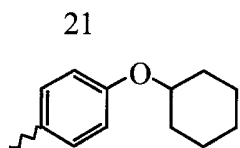
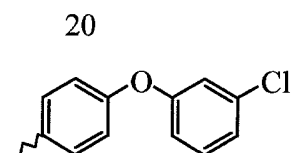
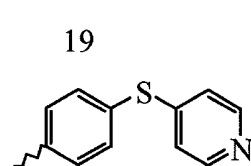
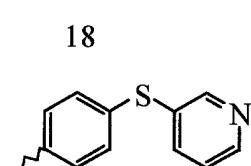
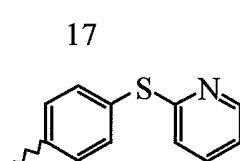
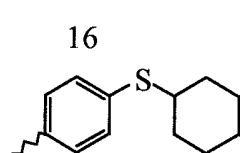
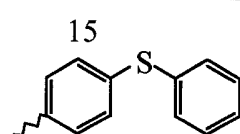
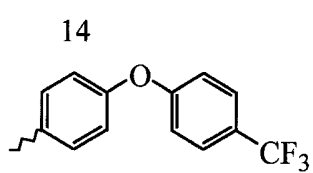
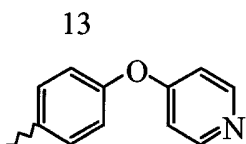
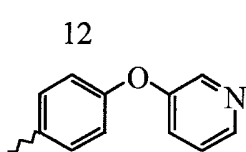
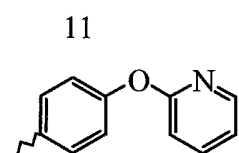
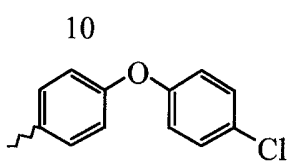
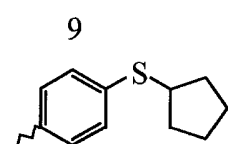
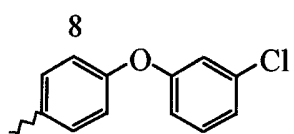
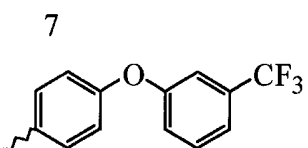
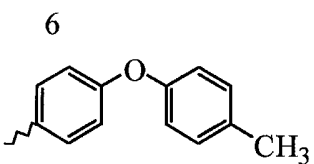
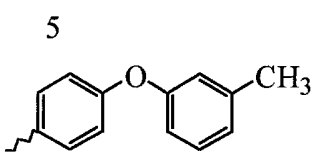
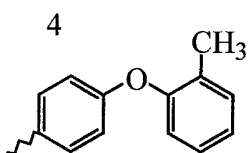
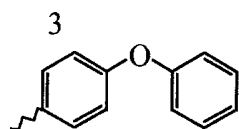
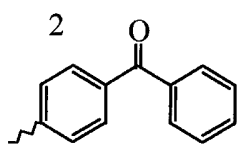
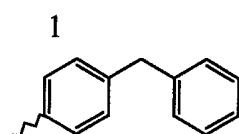
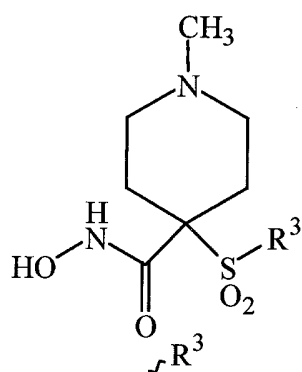
Tabulka 117



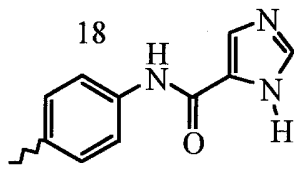
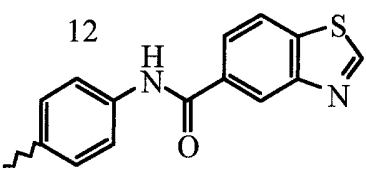
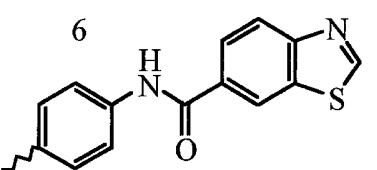
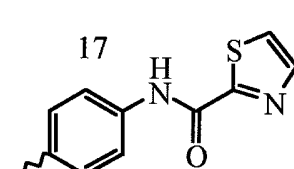
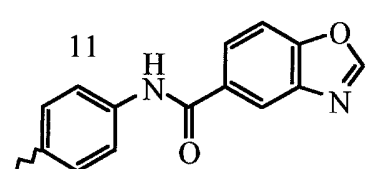
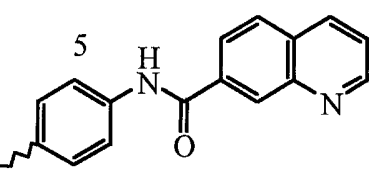
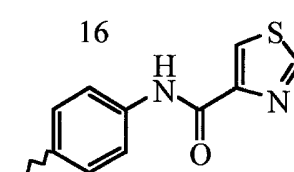
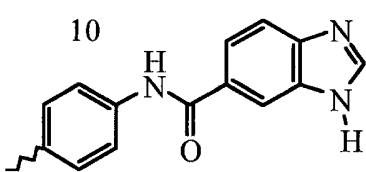
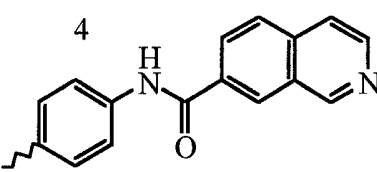
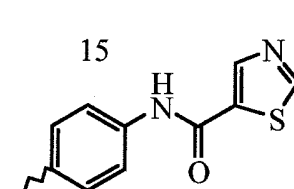
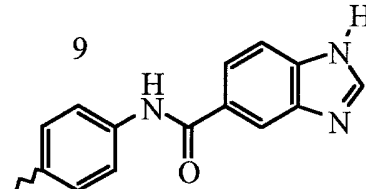
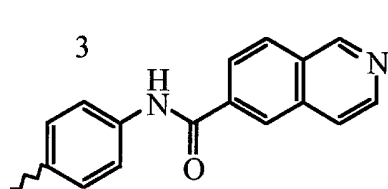
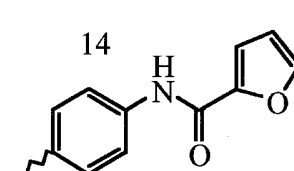
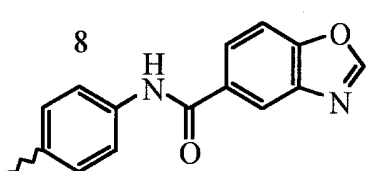
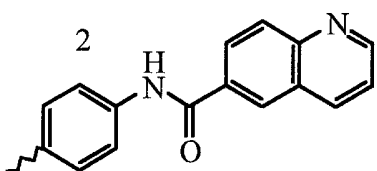
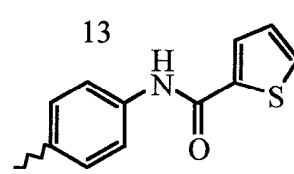
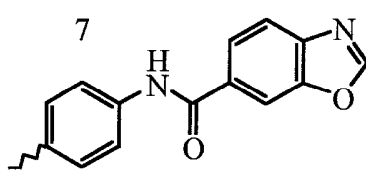
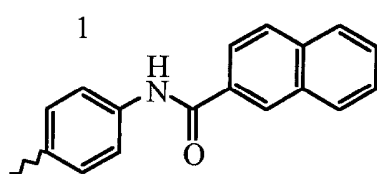
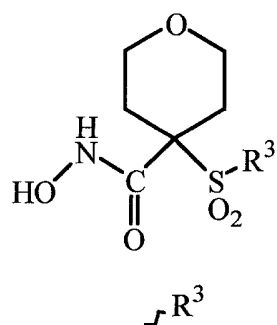
Tabulka 118



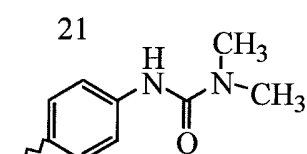
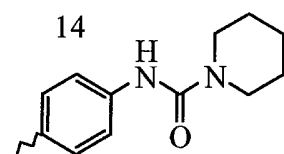
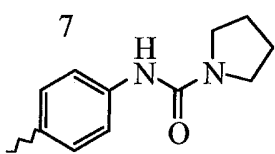
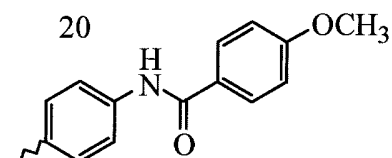
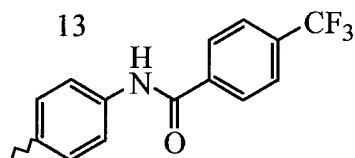
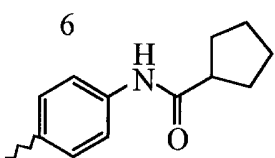
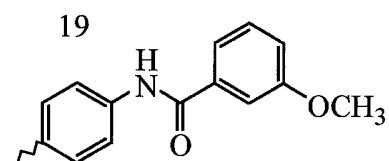
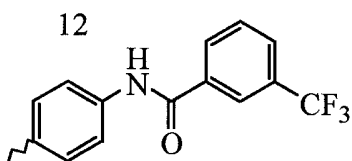
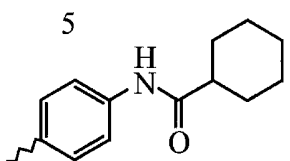
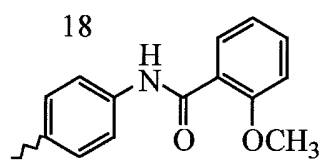
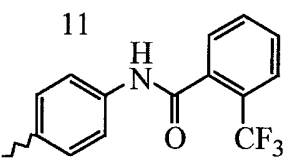
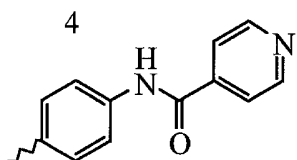
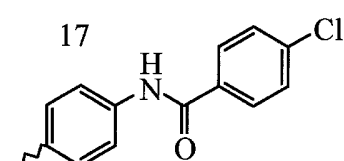
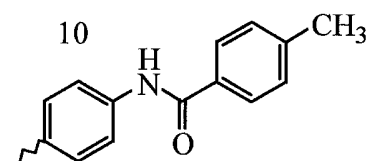
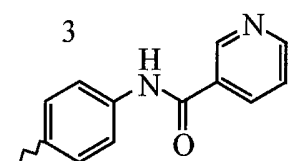
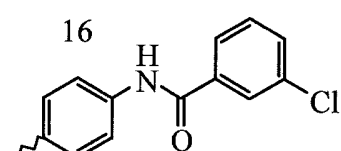
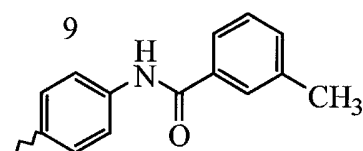
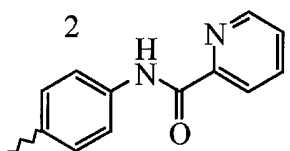
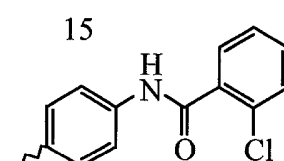
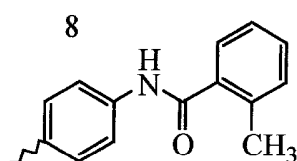
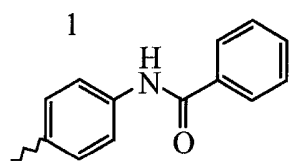
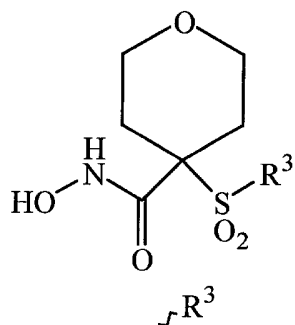
Tabulka 119



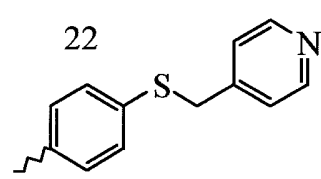
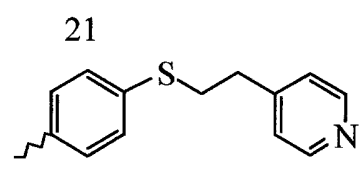
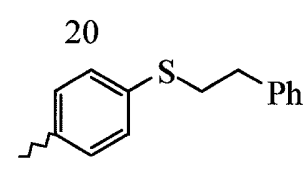
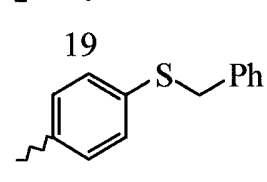
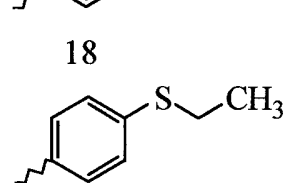
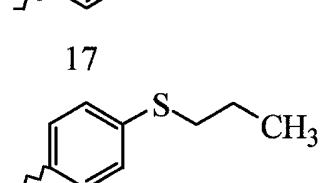
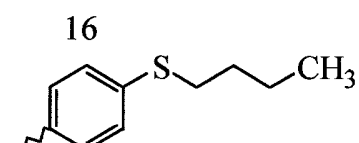
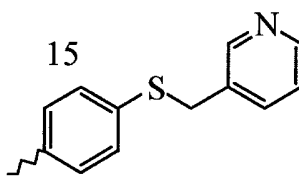
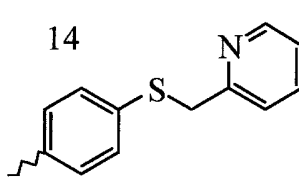
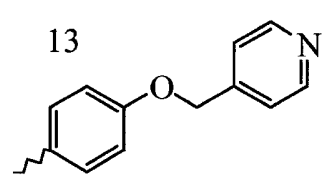
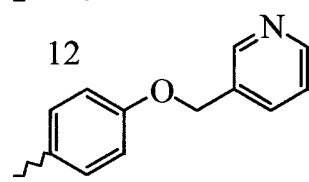
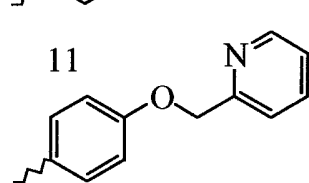
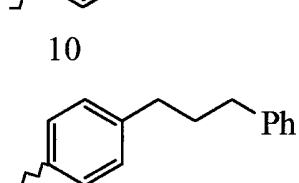
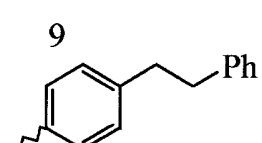
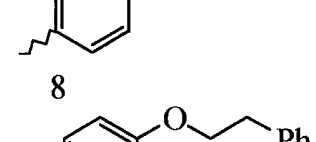
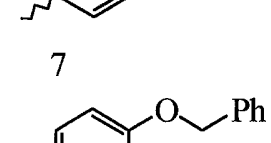
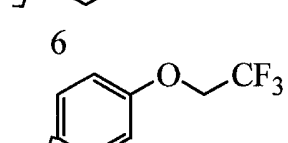
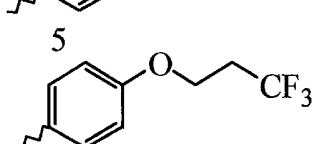
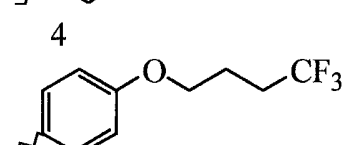
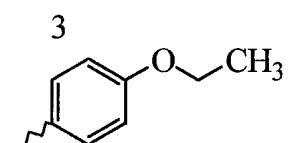
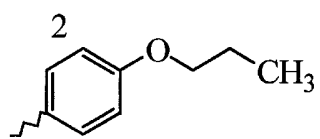
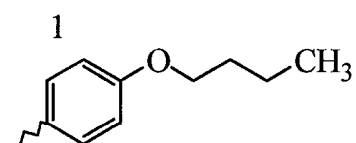
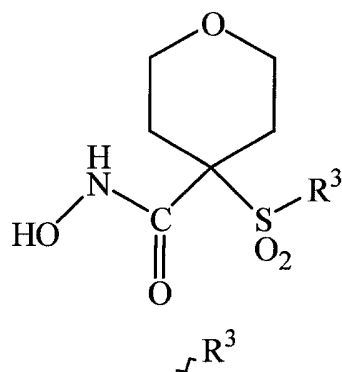
Tabulka 120



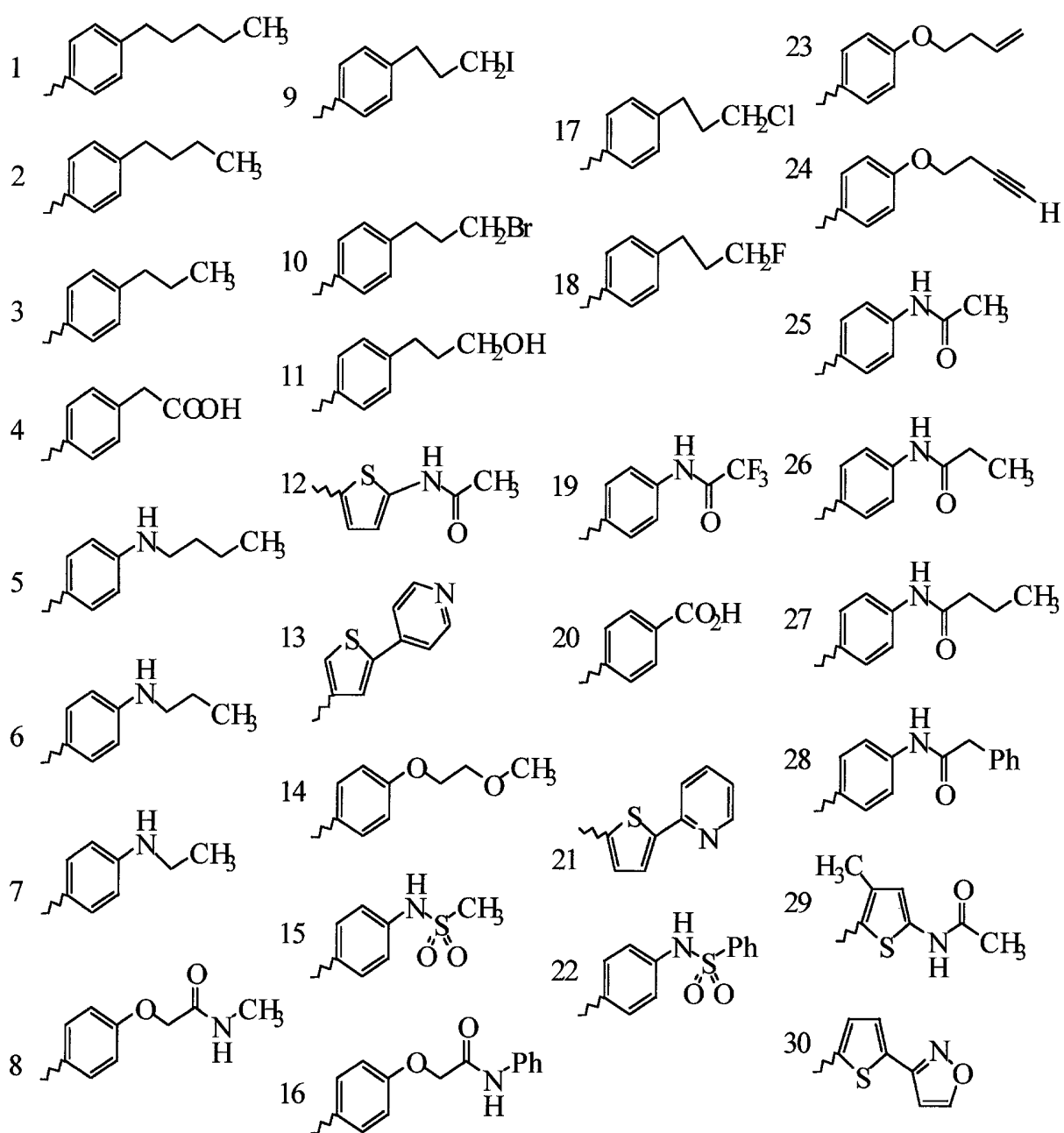
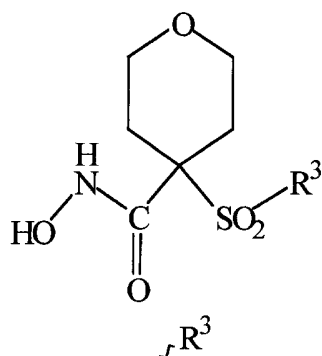
Tabulka 121



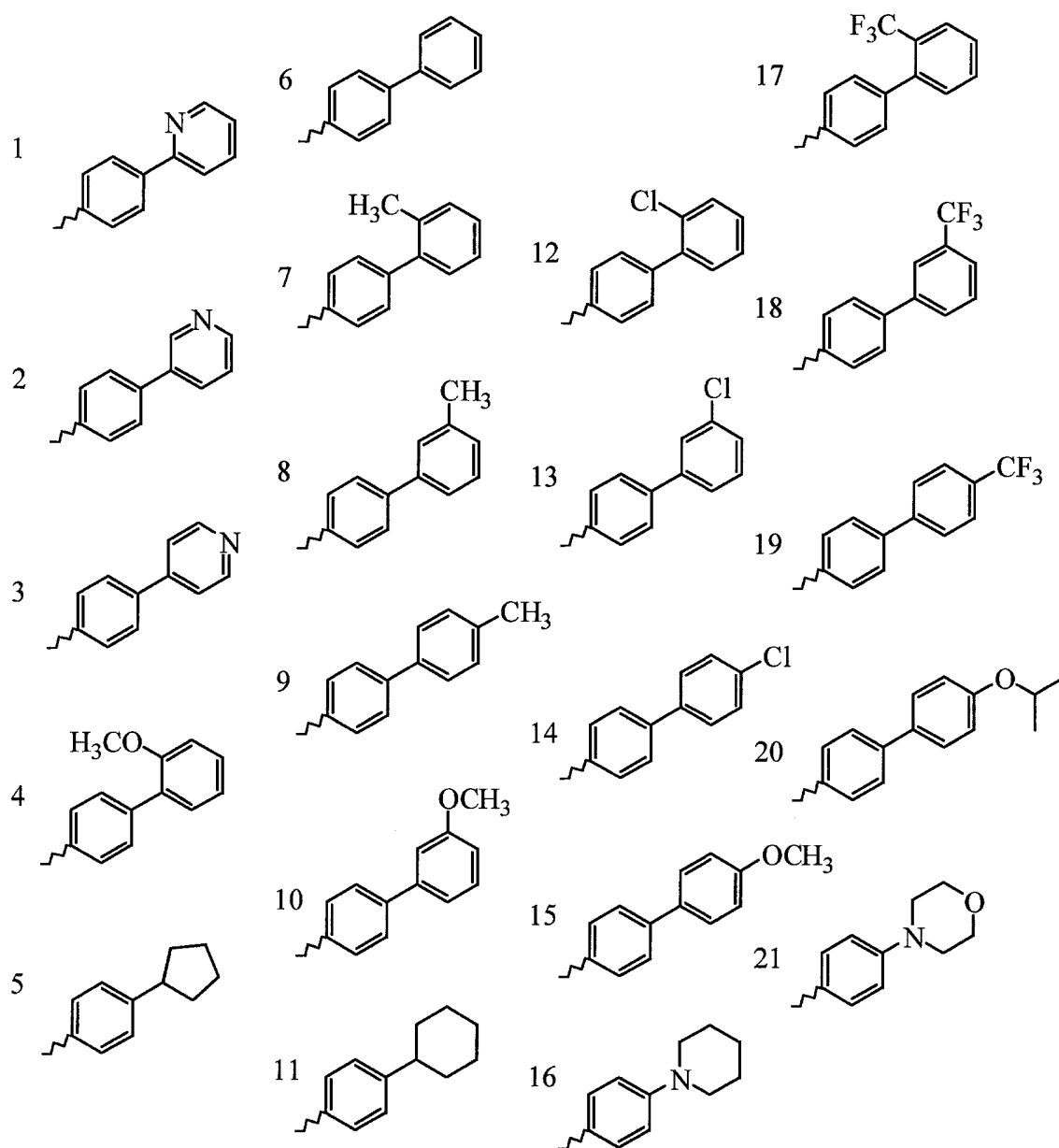
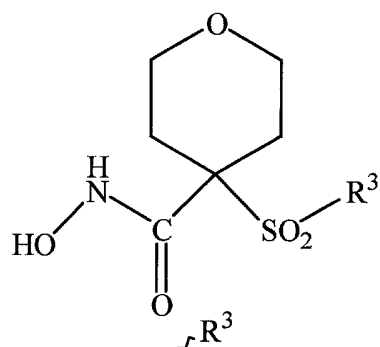
Tabulka 122



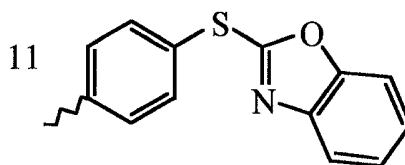
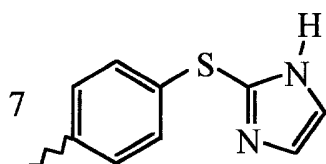
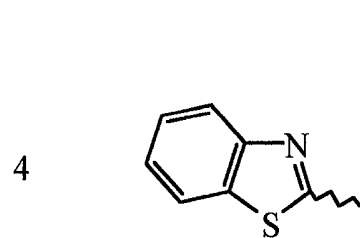
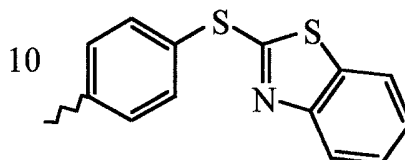
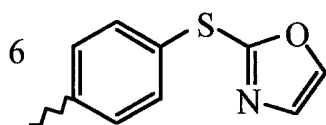
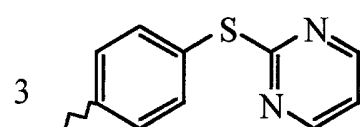
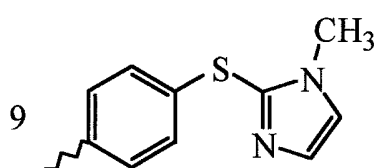
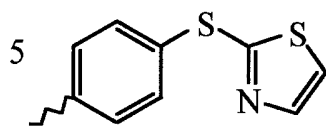
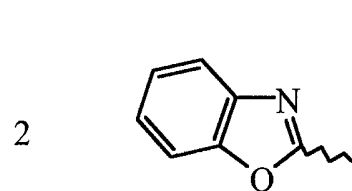
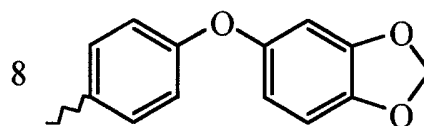
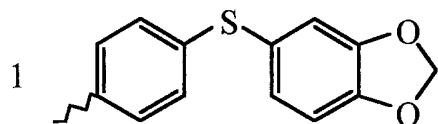
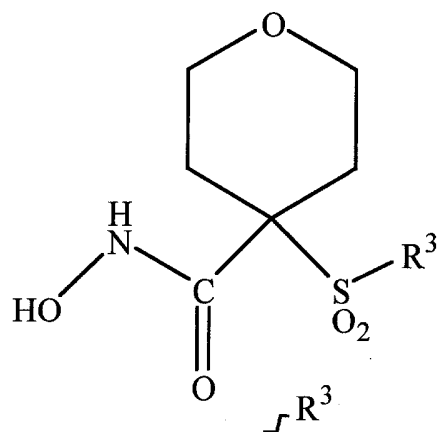
Tabulka 123



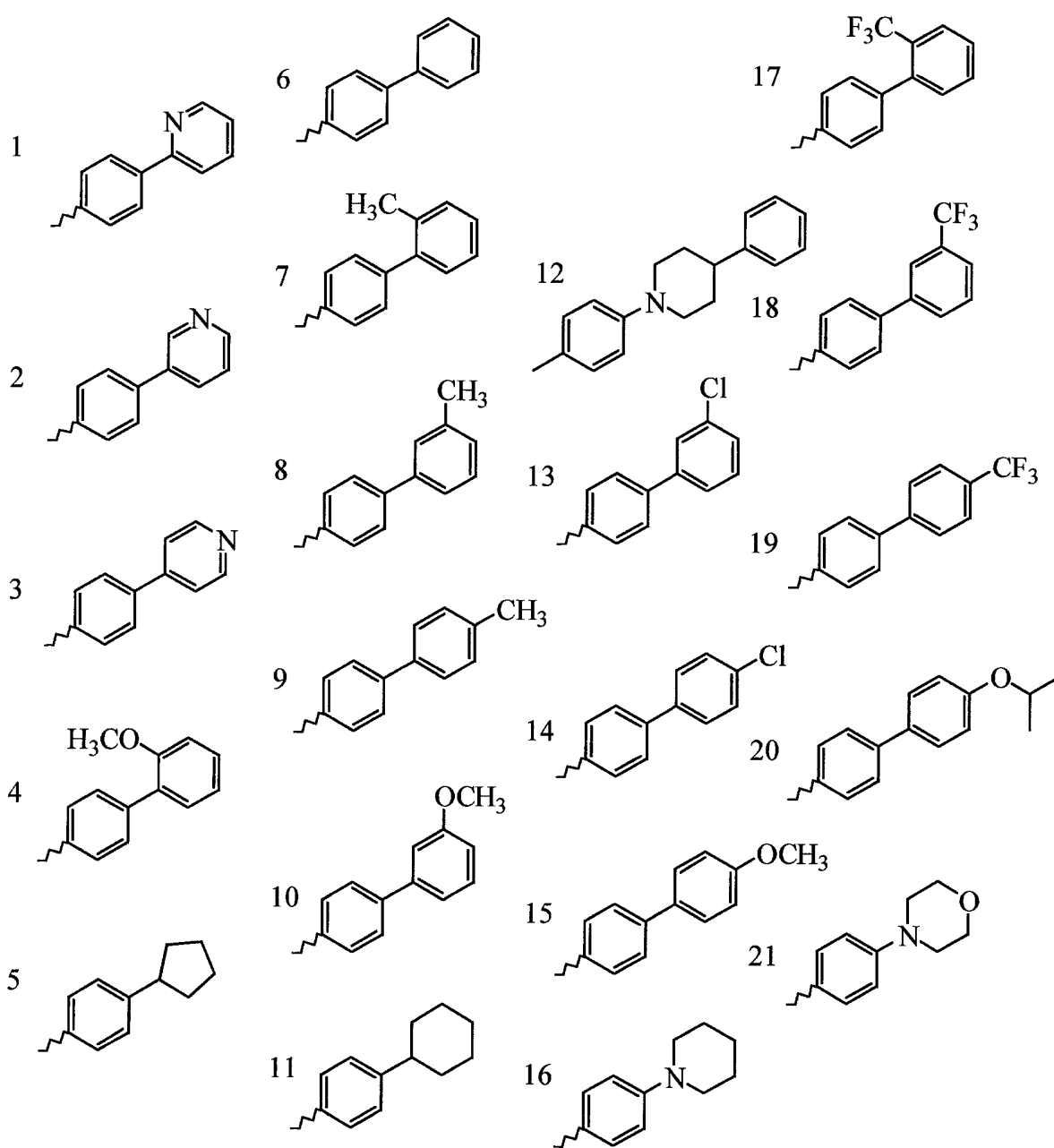
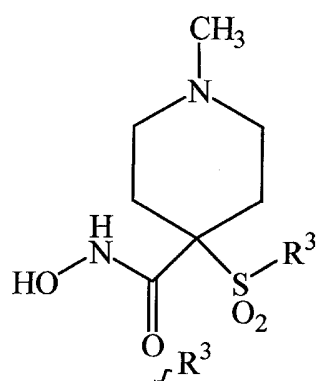
Tabulka 124



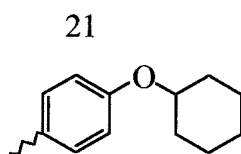
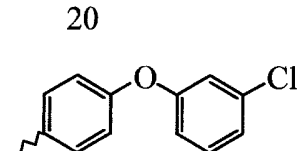
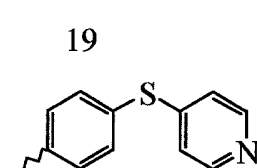
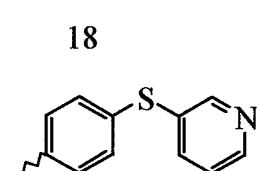
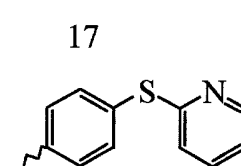
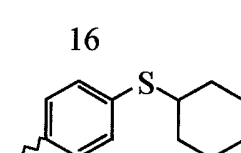
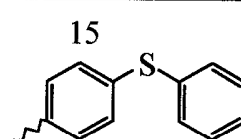
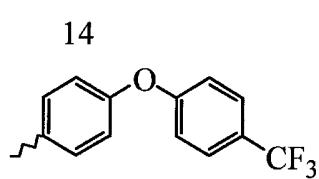
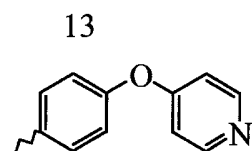
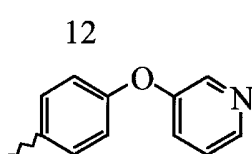
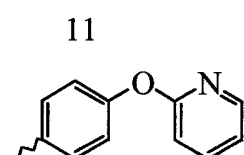
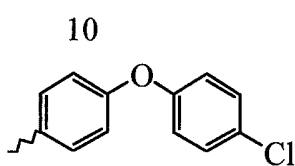
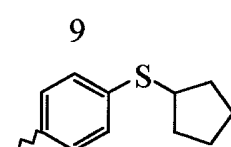
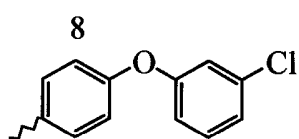
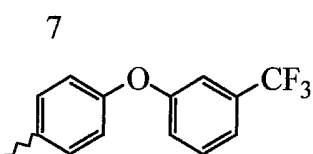
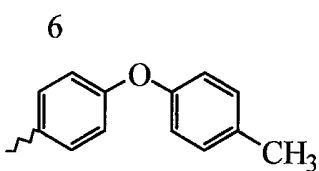
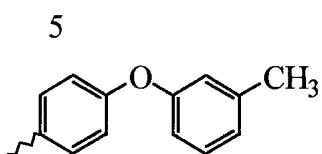
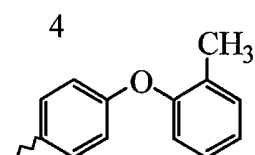
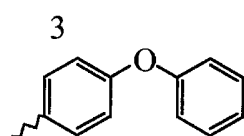
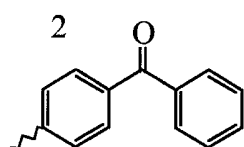
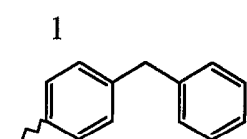
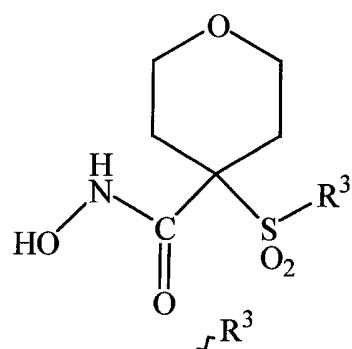
Tabulka 125



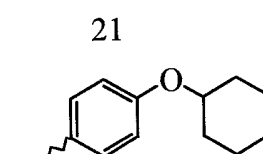
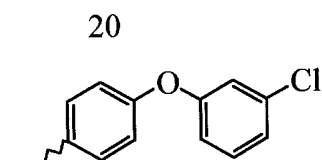
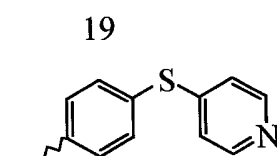
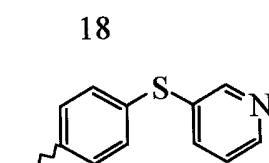
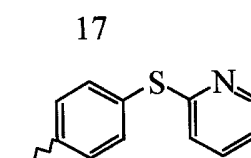
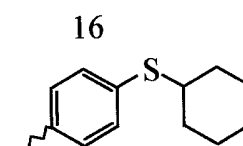
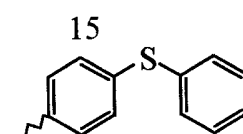
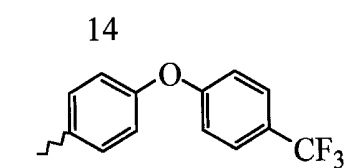
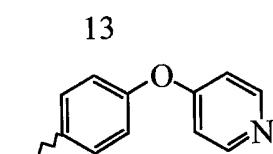
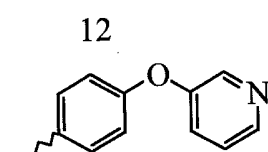
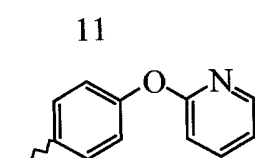
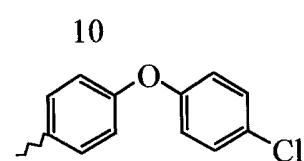
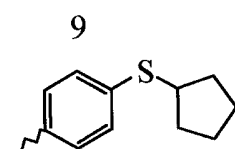
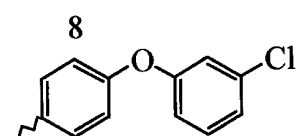
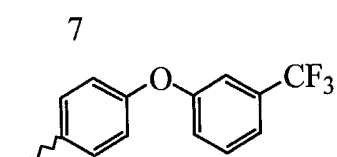
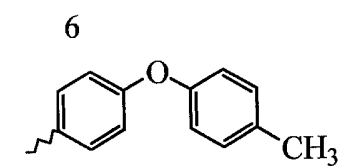
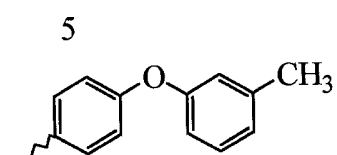
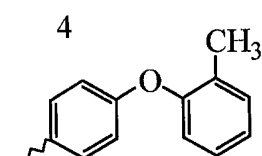
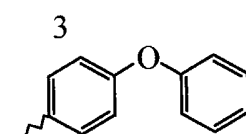
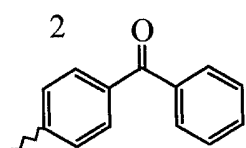
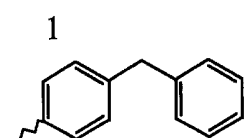
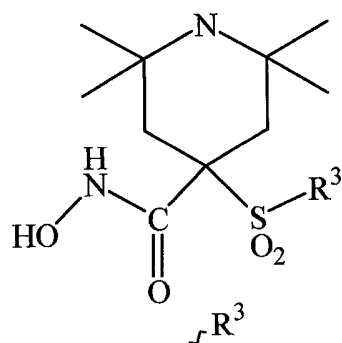
Tabulka 126



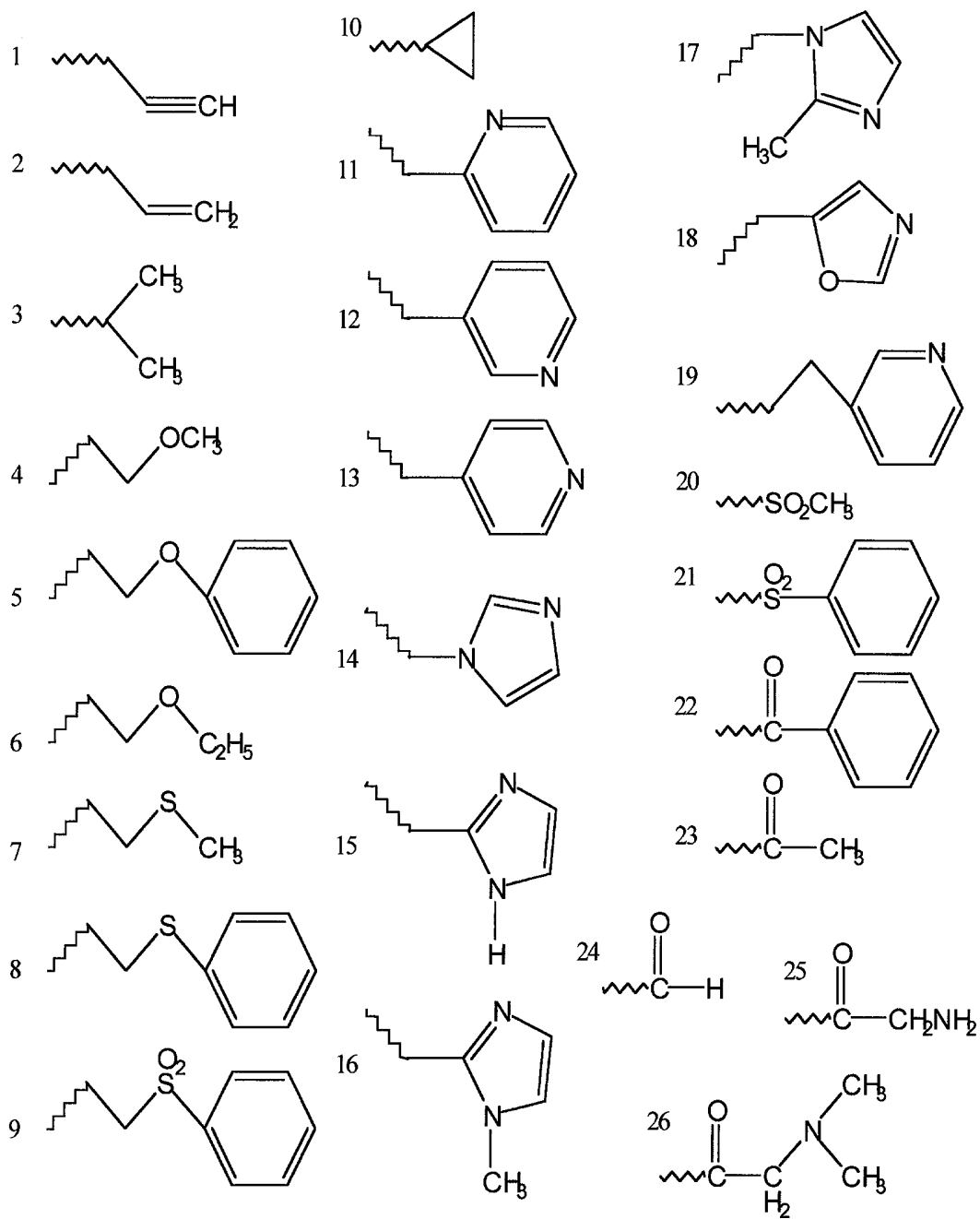
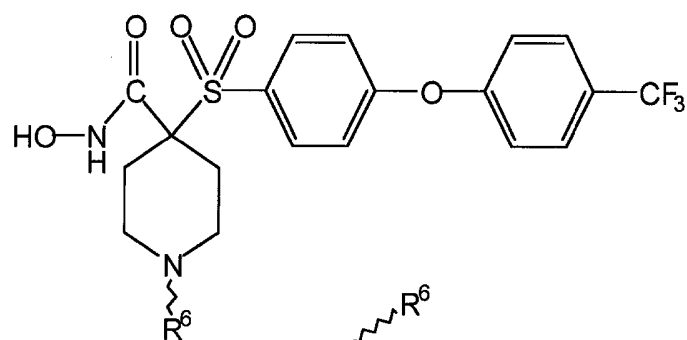
Tabulka 127



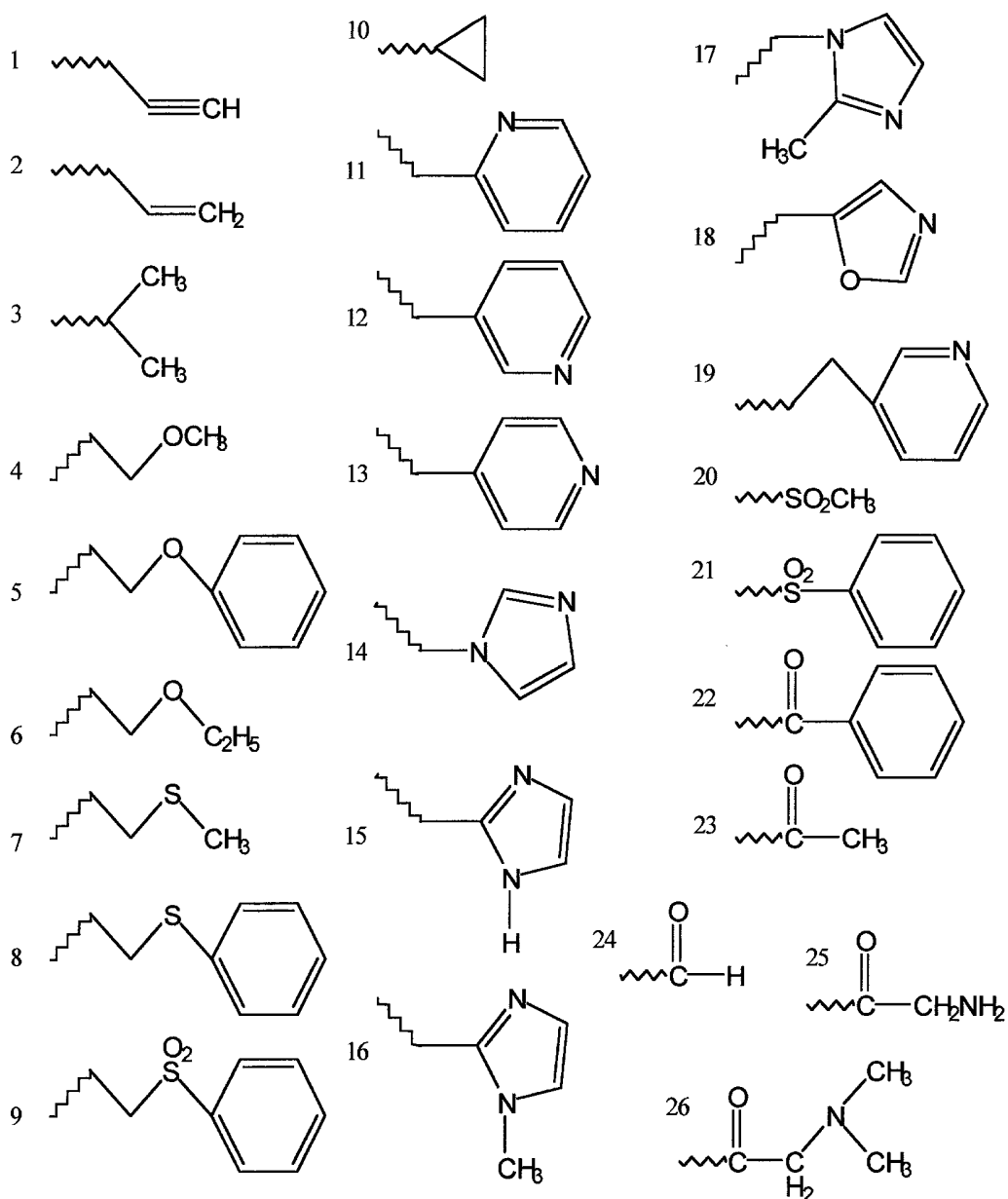
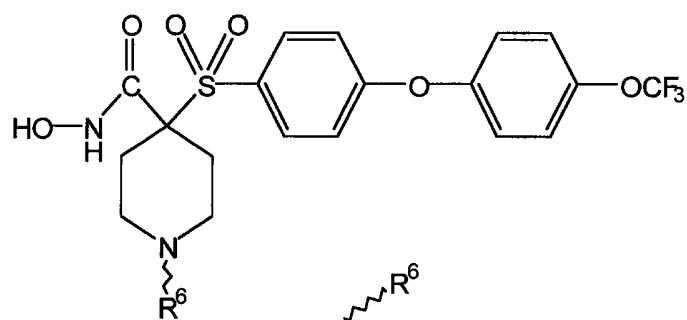
Tabulka 128



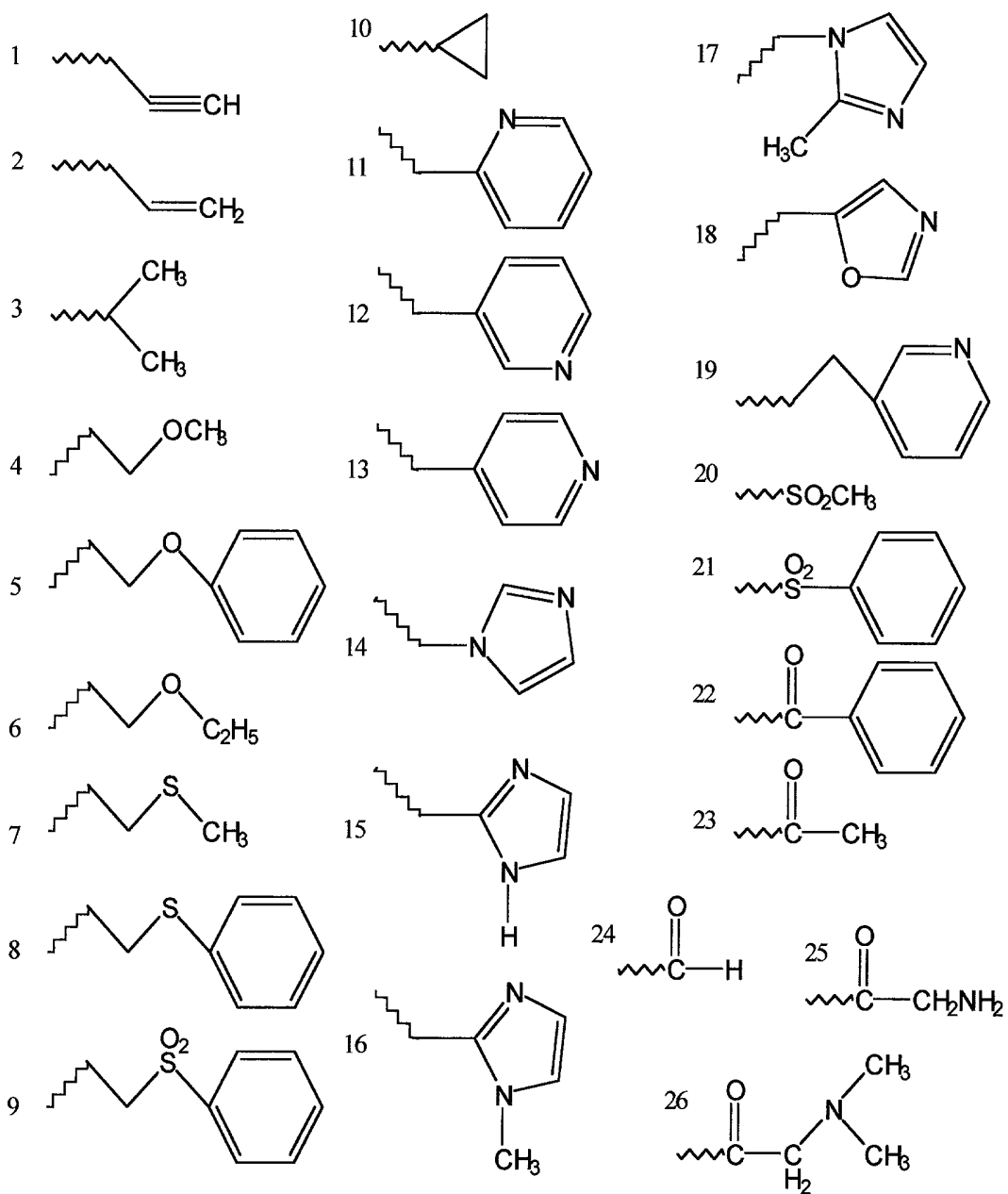
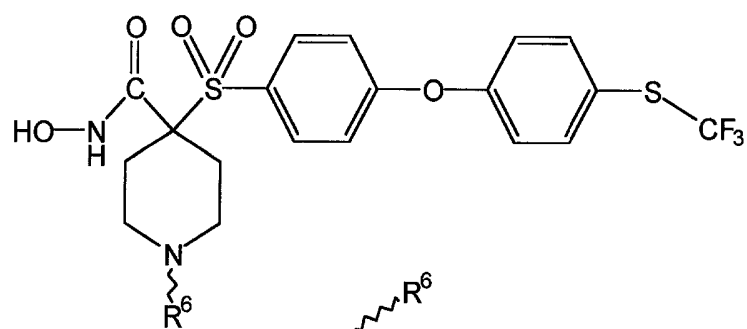
Tabulka 129



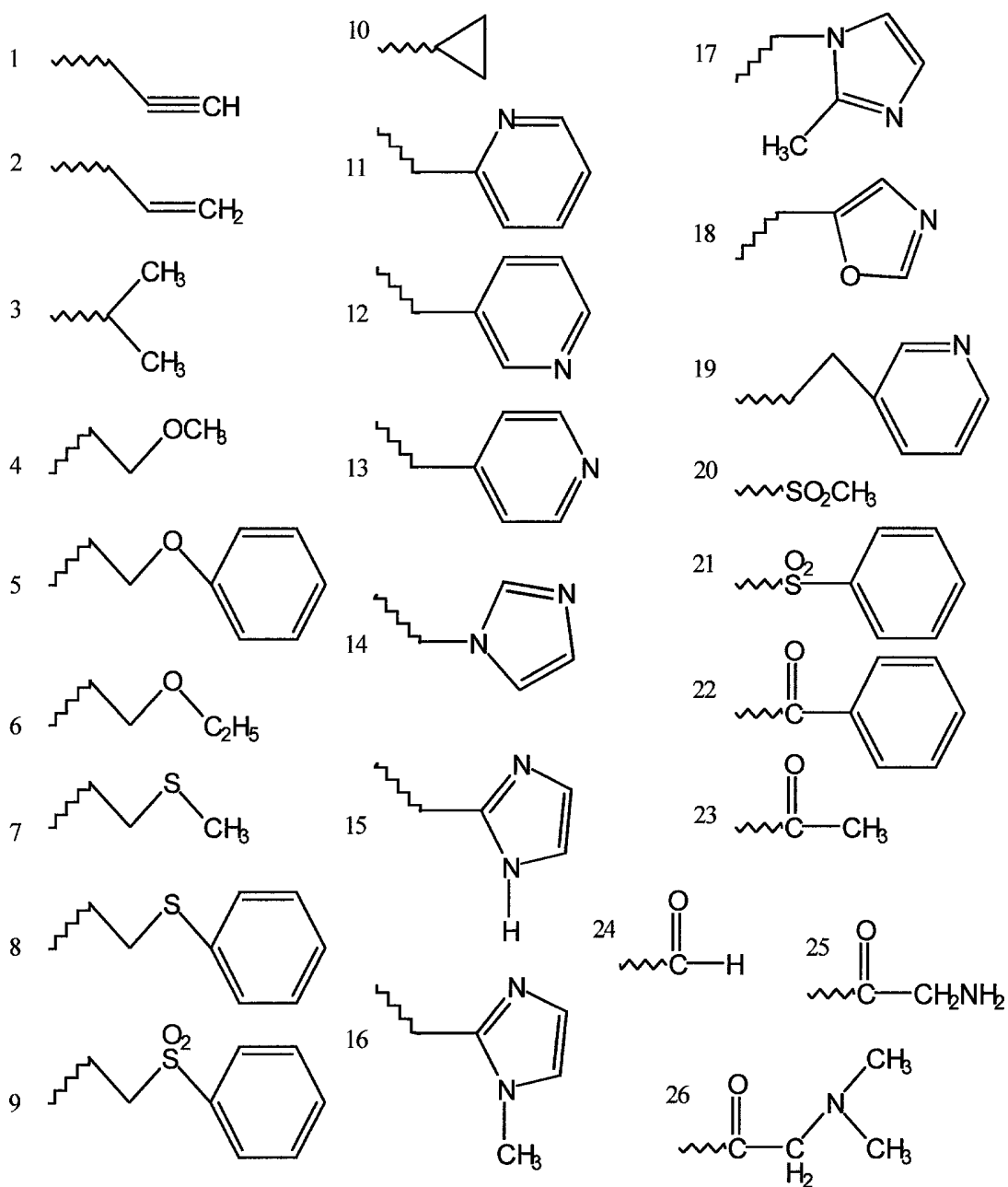
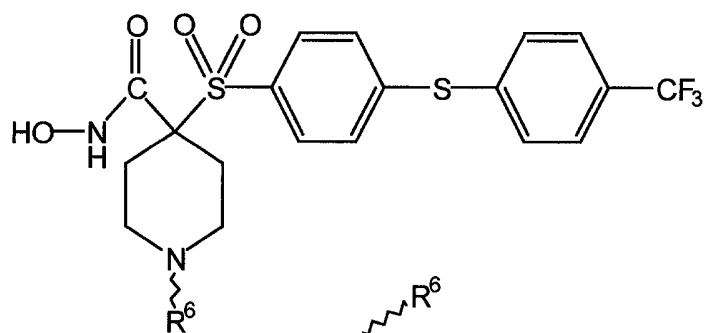
Tabulka 130



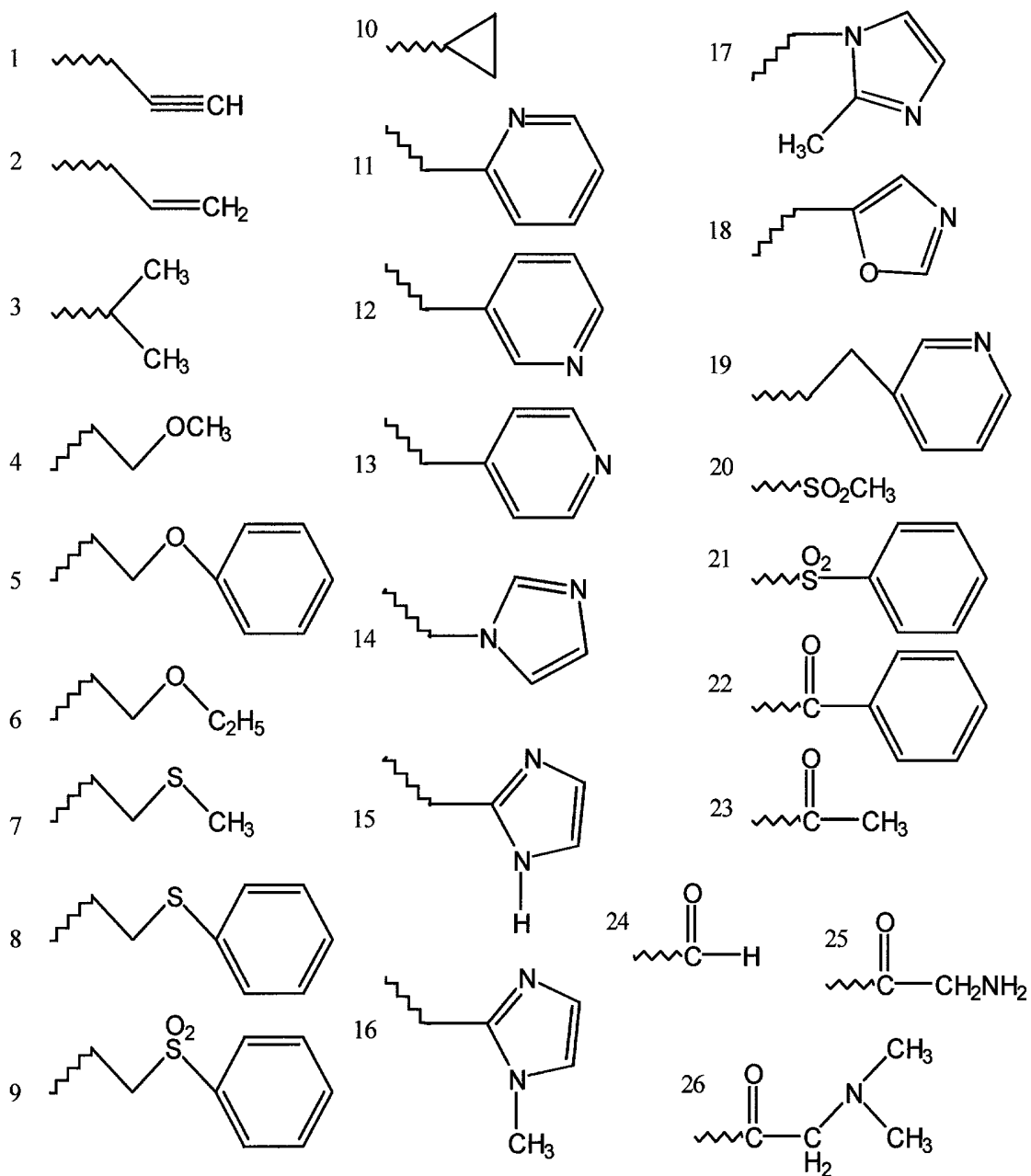
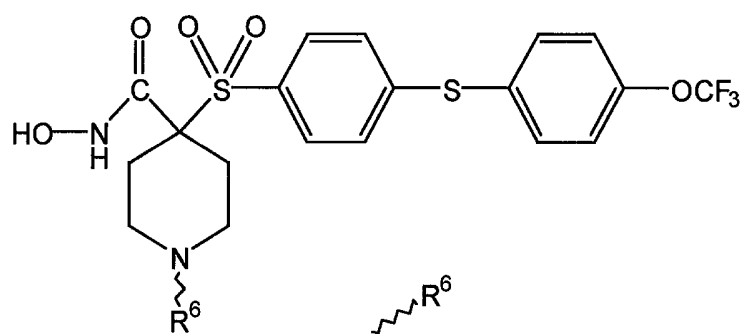
Tabulka 131



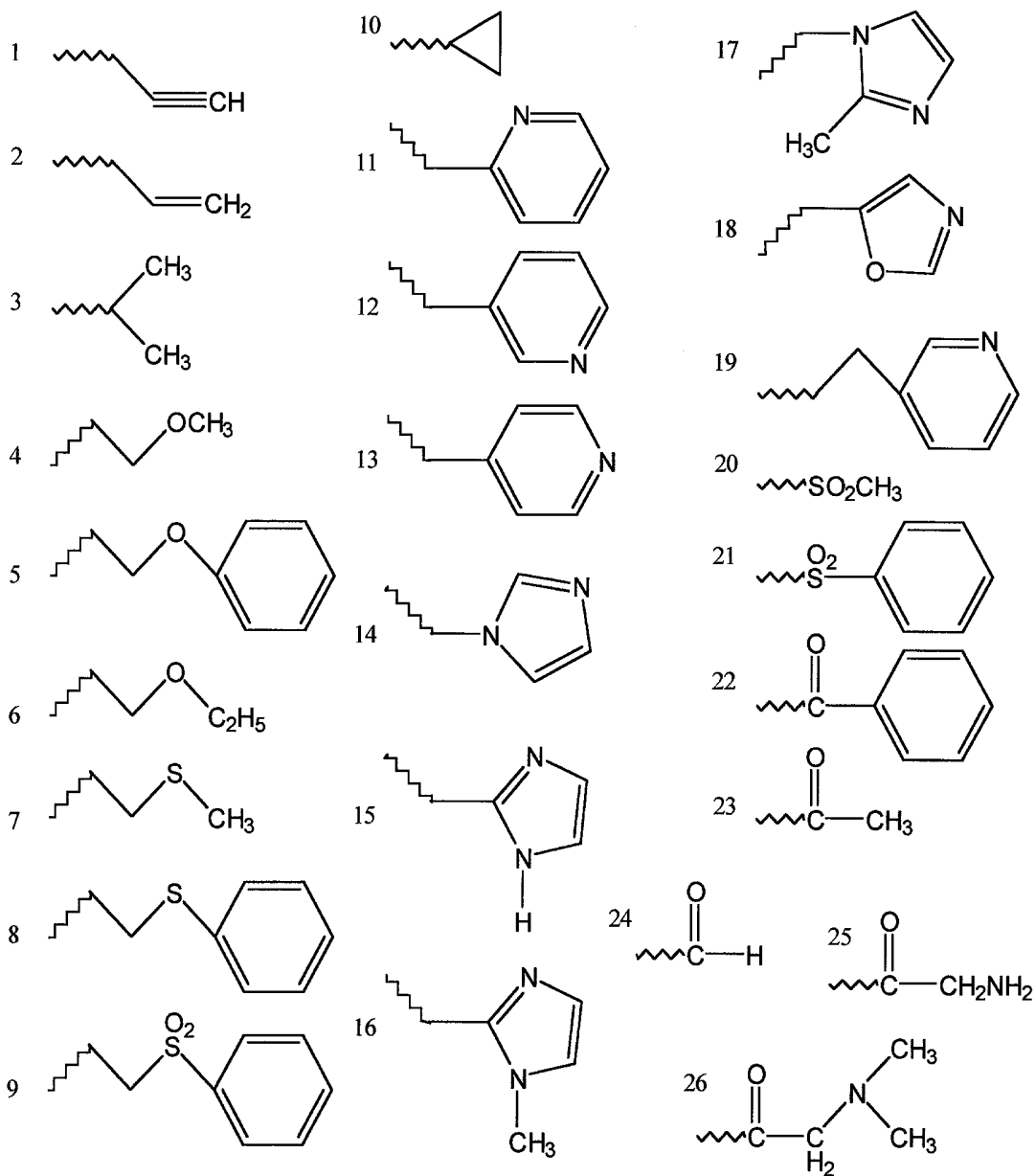
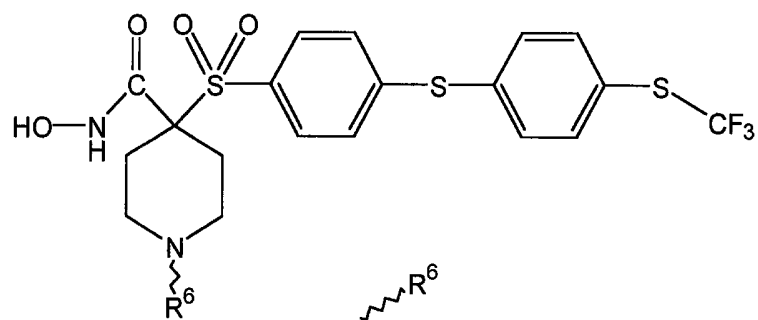
Tabulka 132



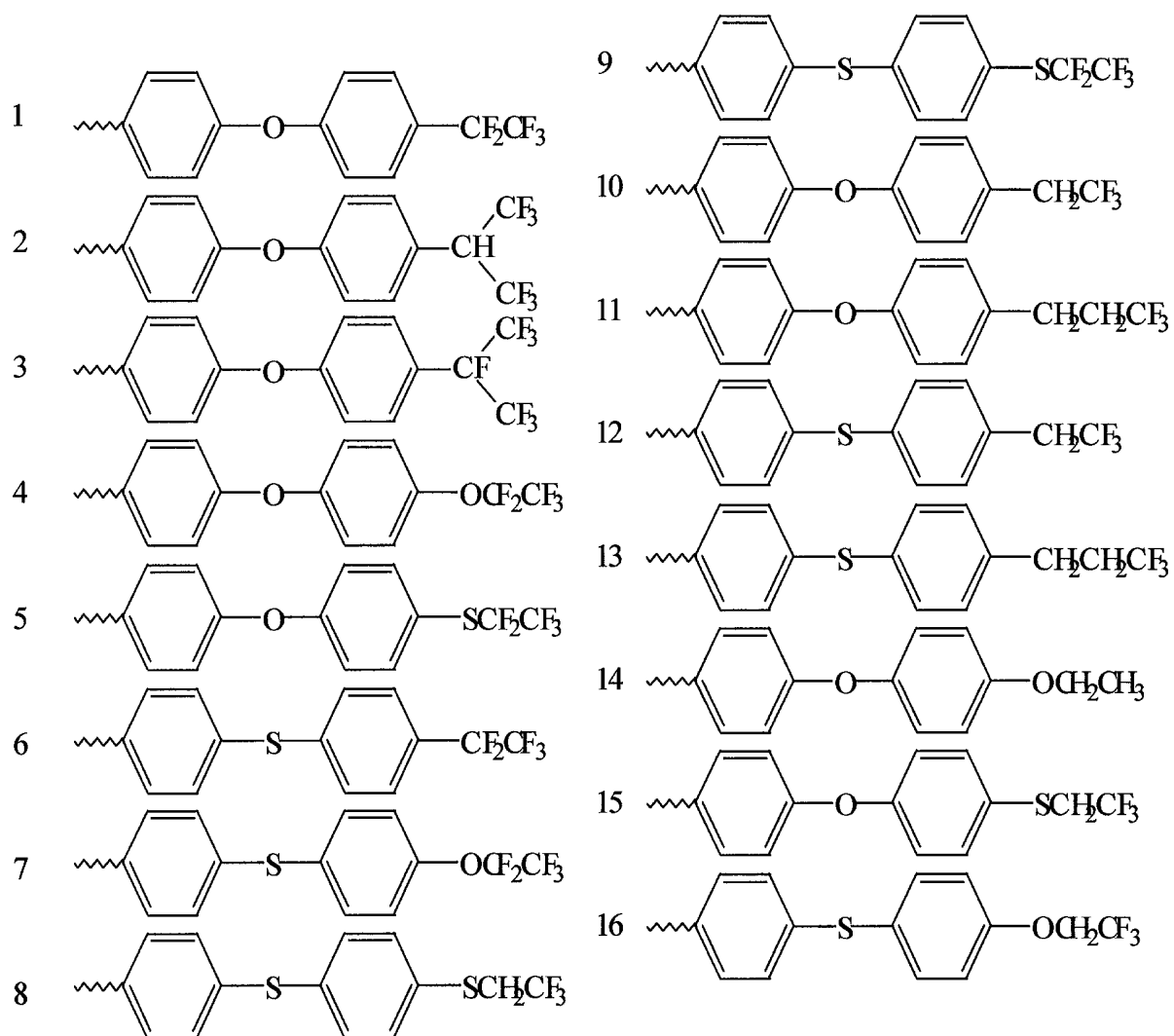
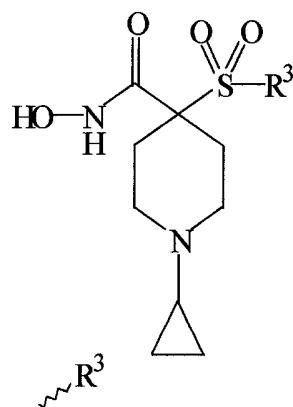
Tabulka 133



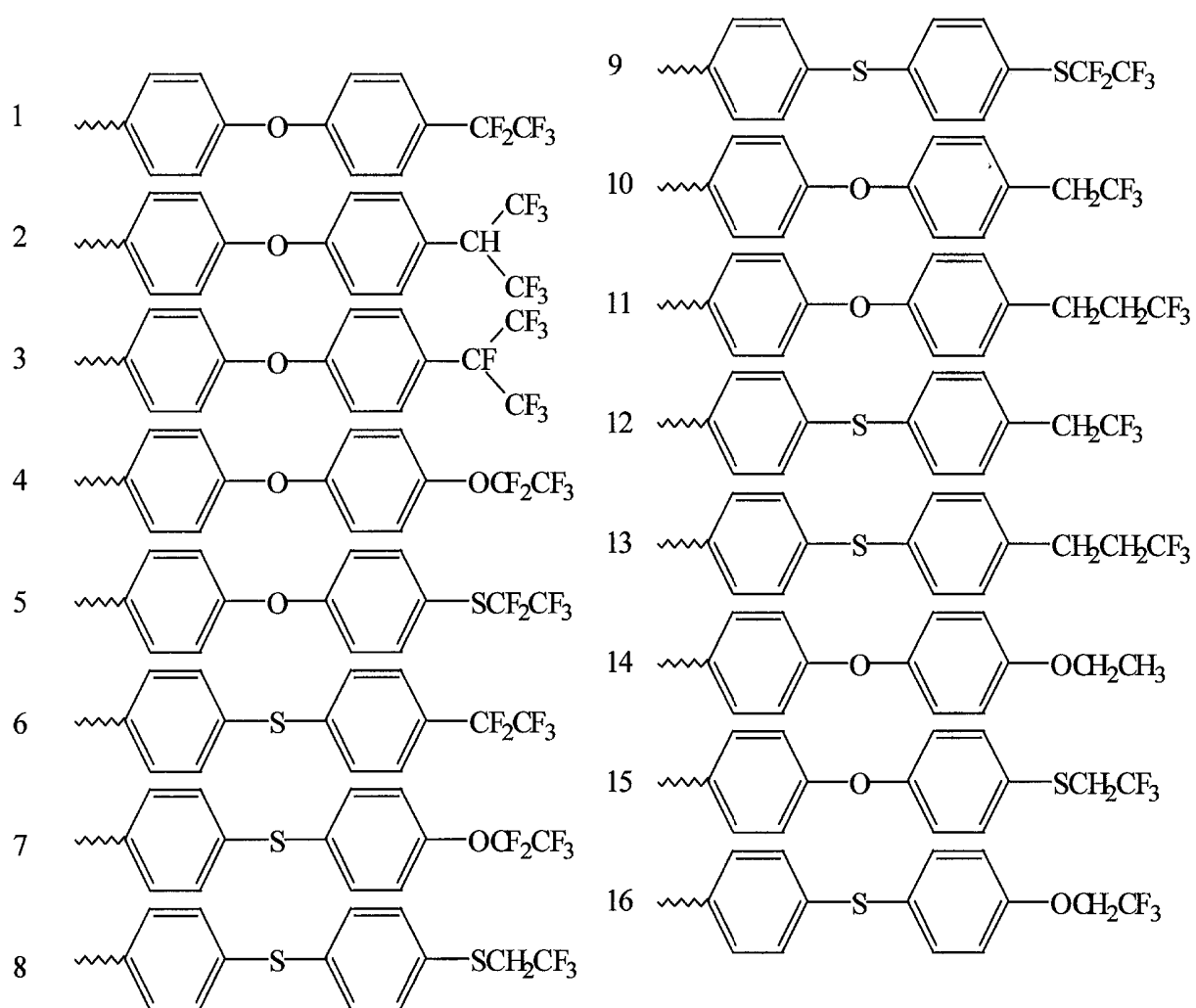
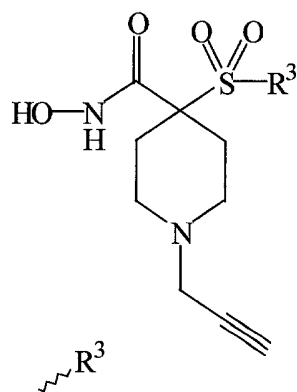
Tabulka 134



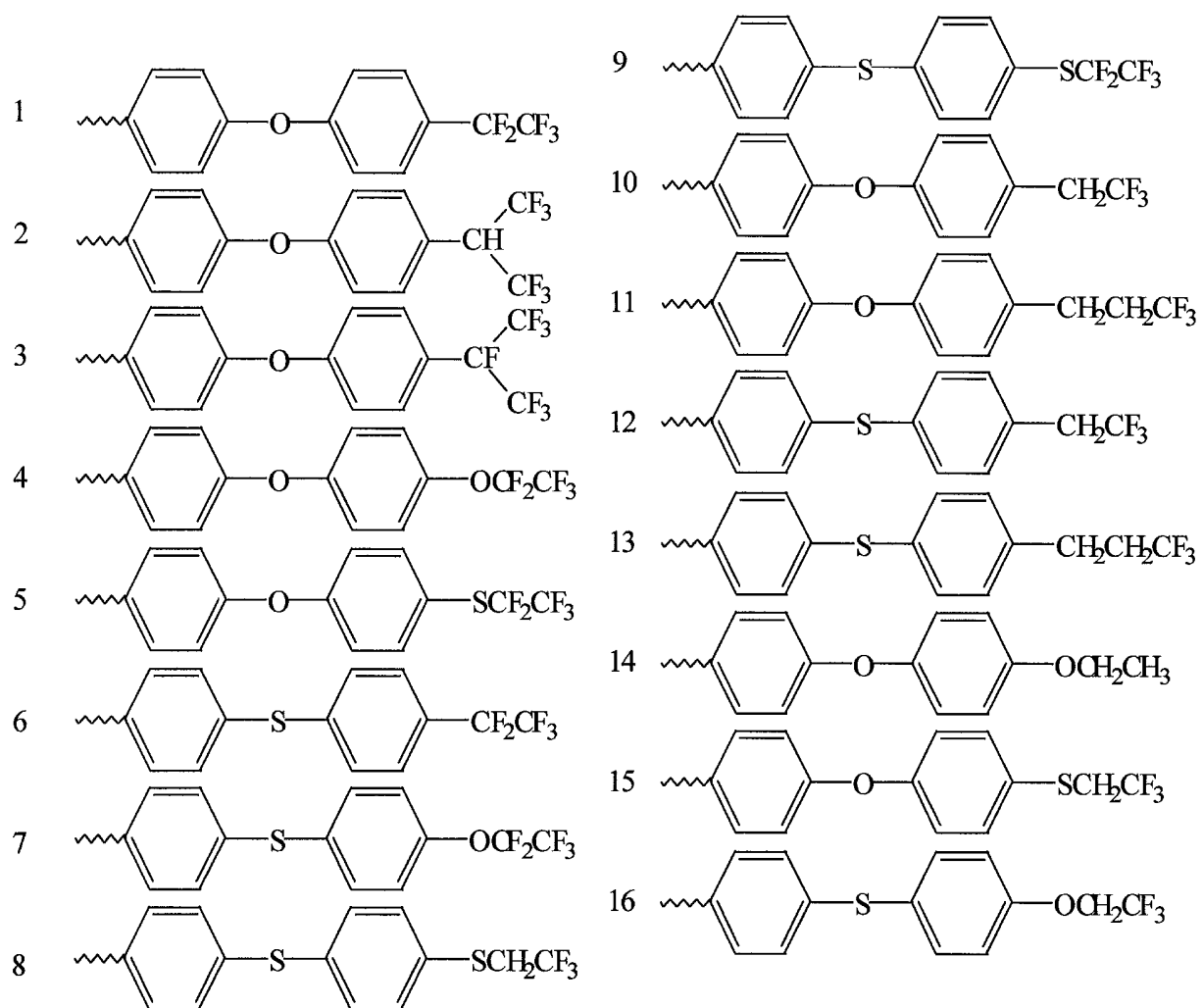
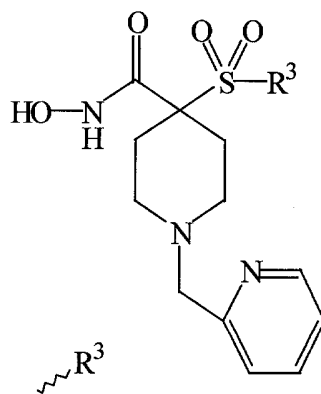
Tabulka 135



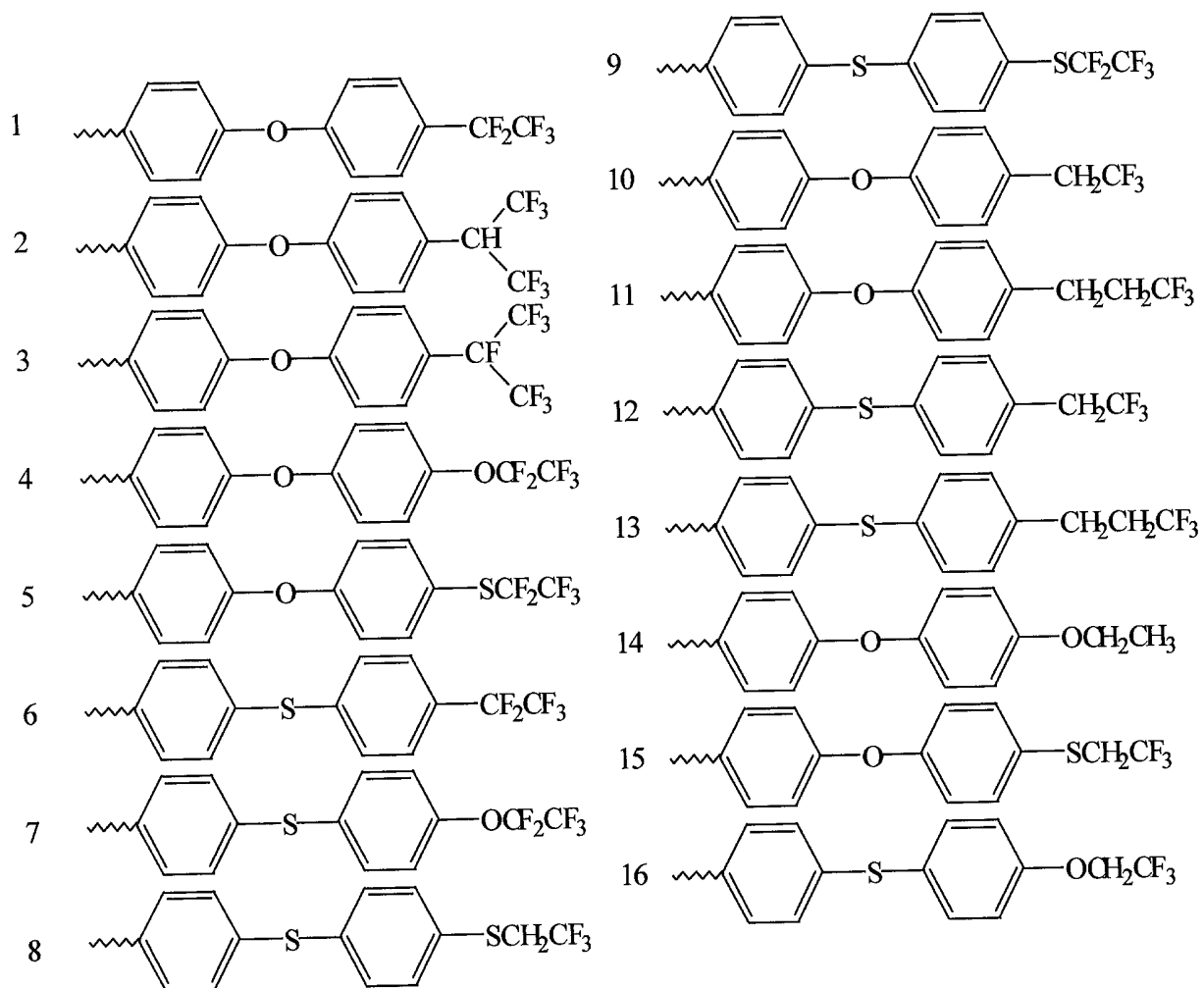
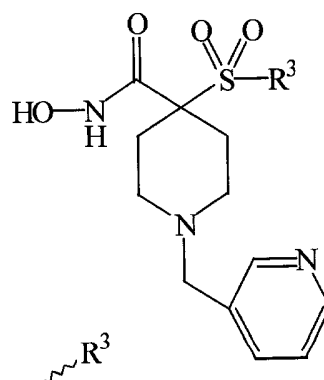
Tabulka 136



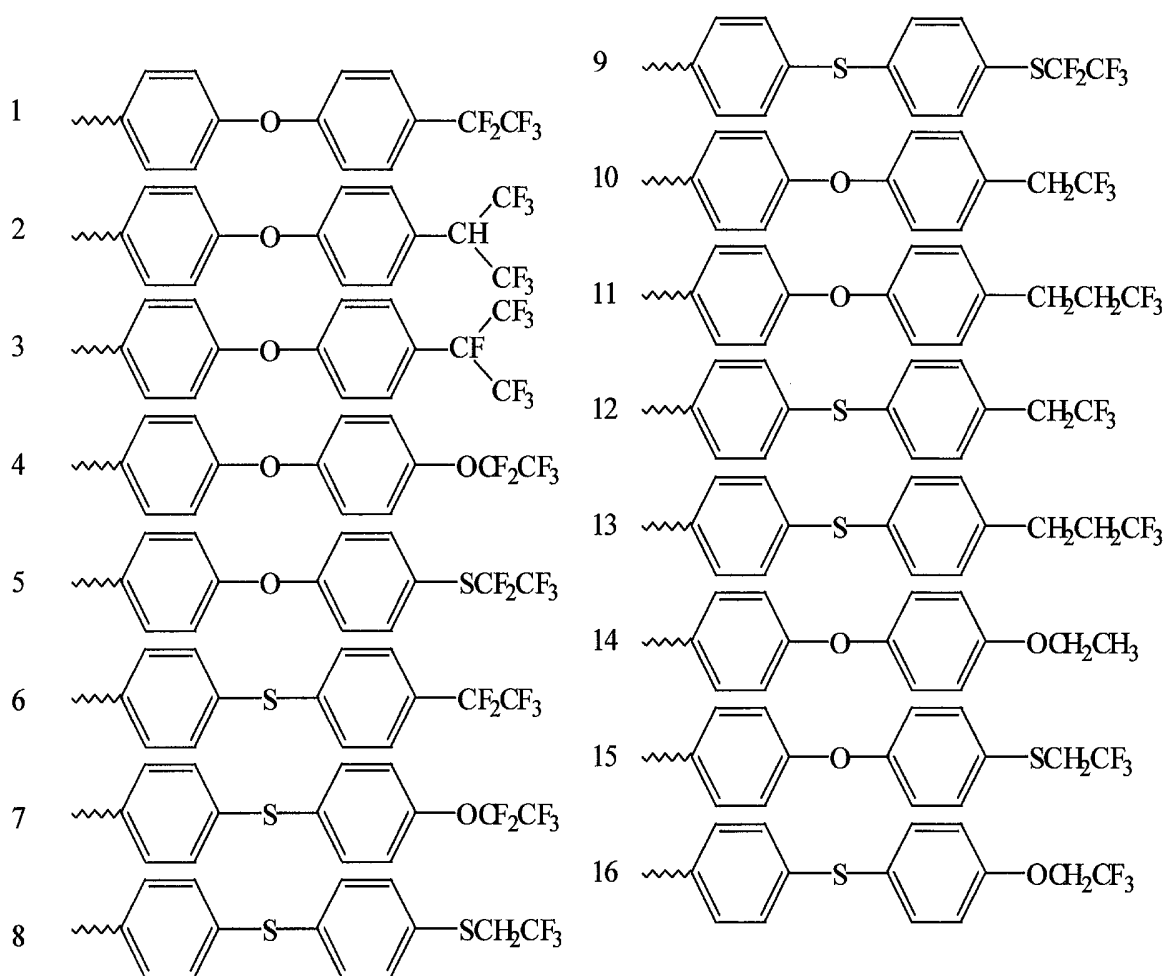
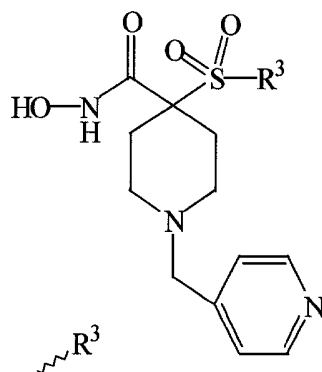
Tabulka 137



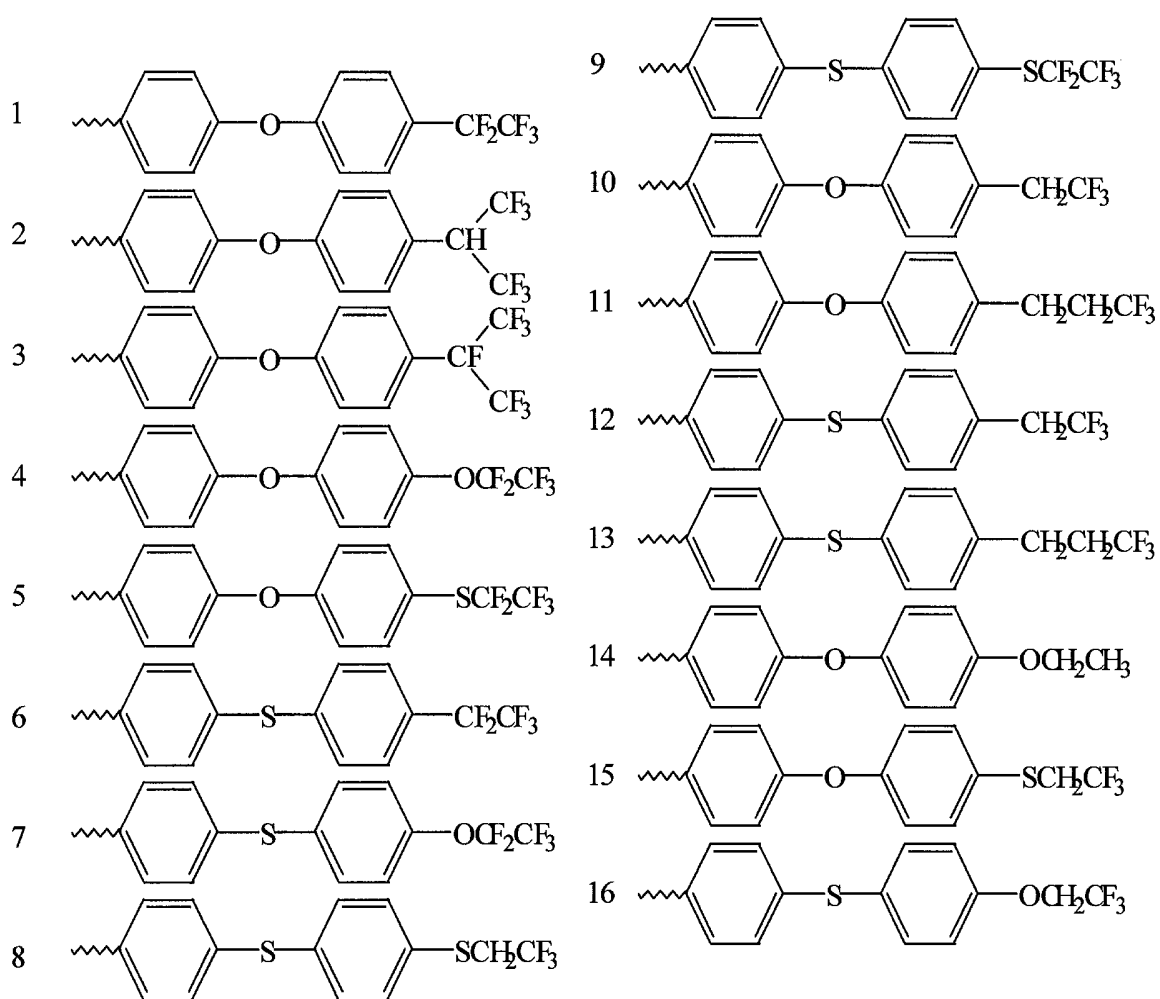
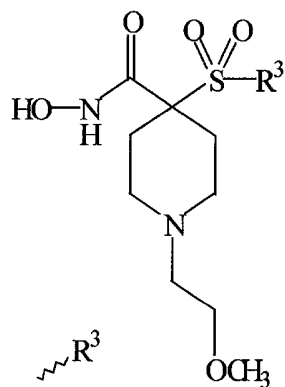
Tabulka 138



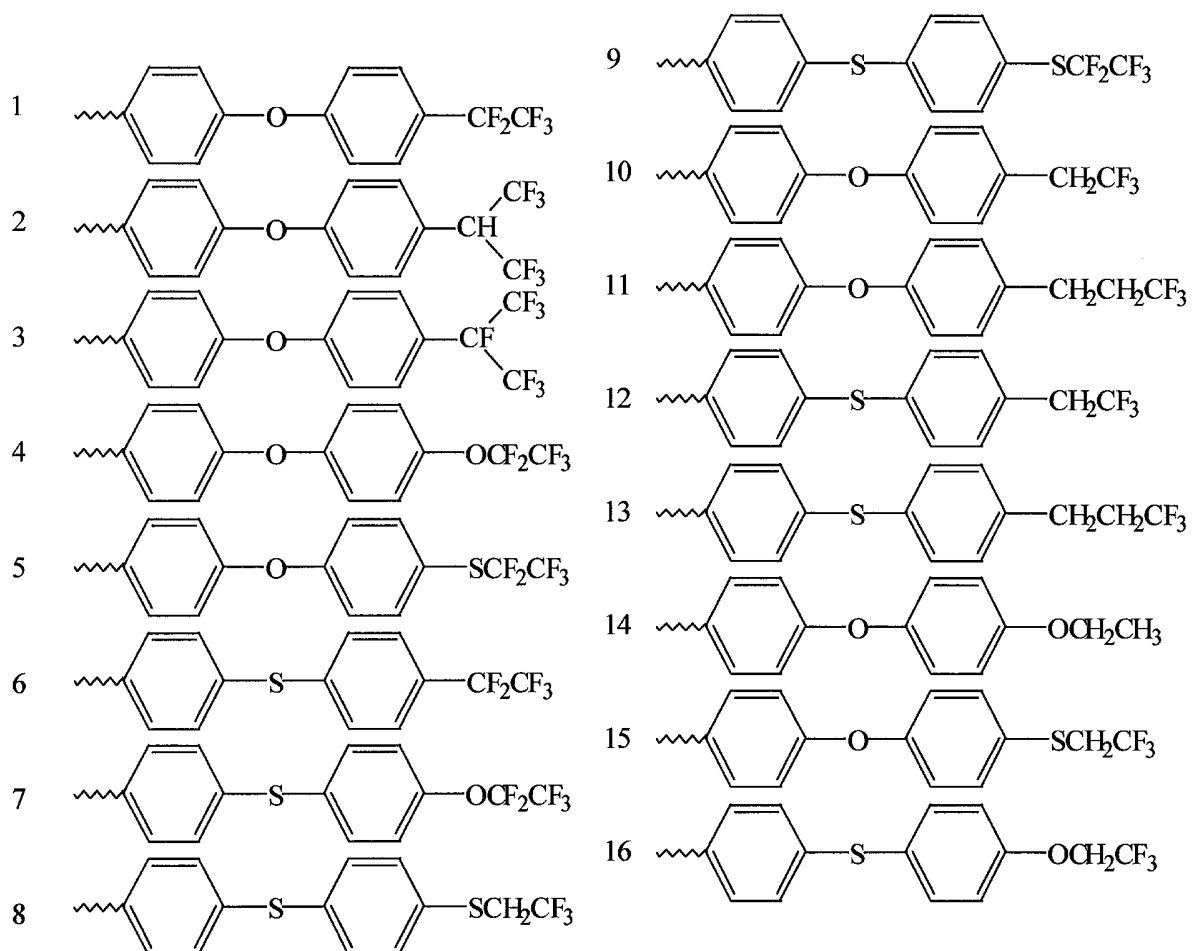
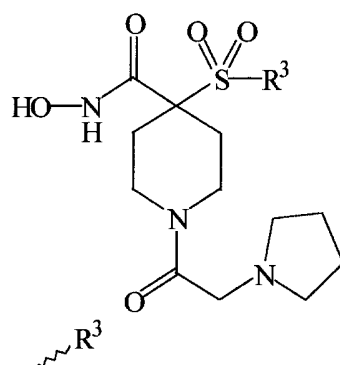
Tabulka 139



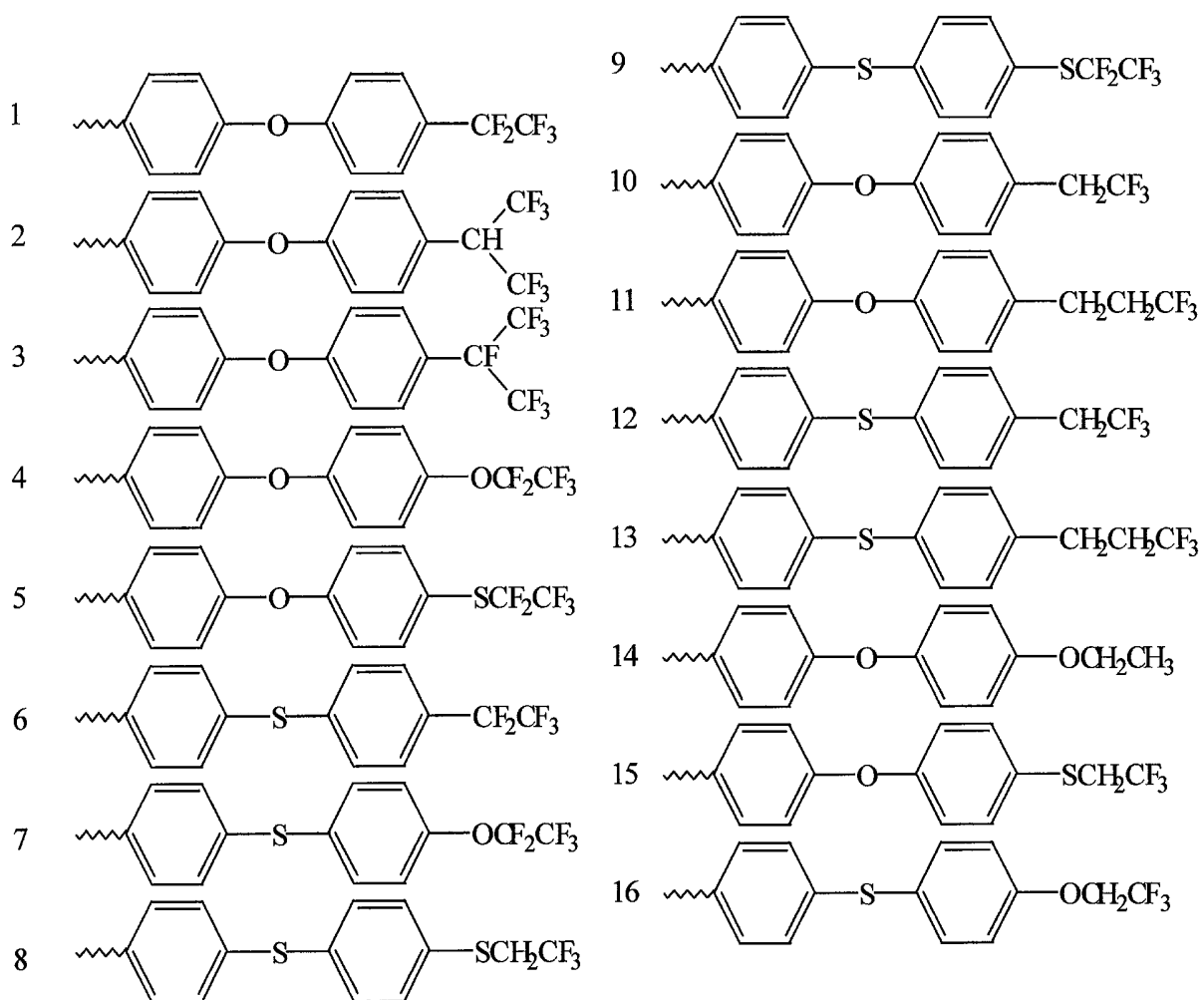
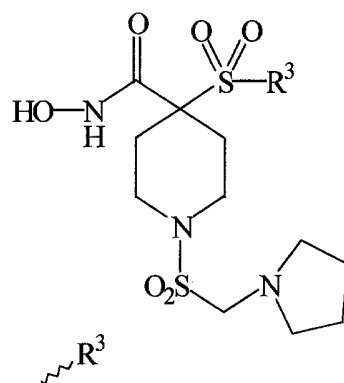
Tabulka 140



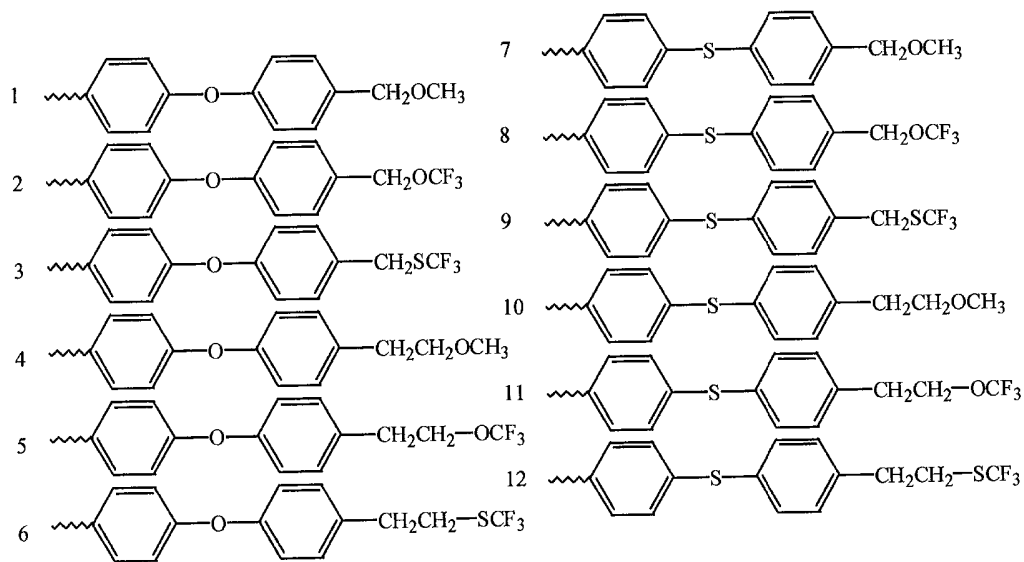
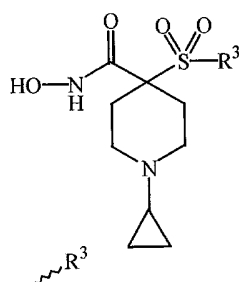
Tabulka 141



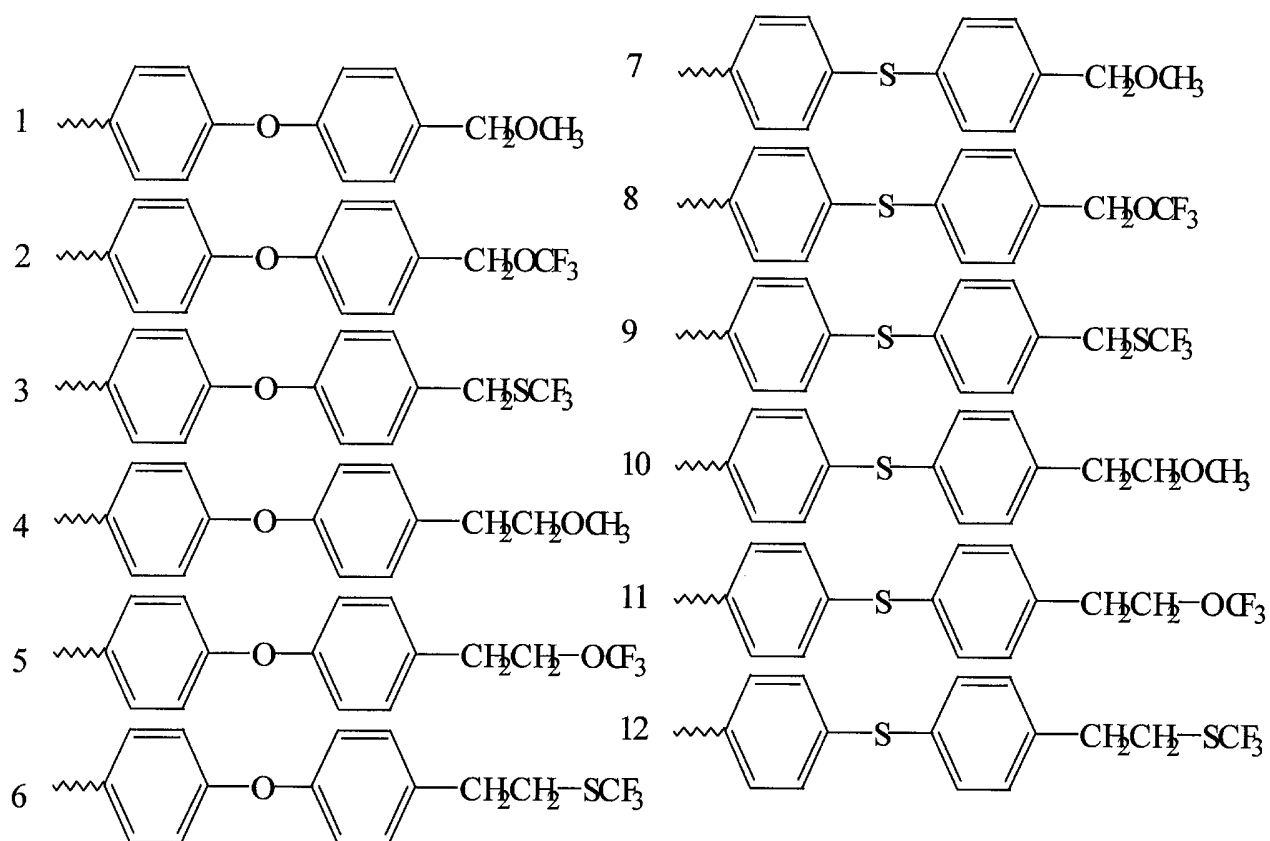
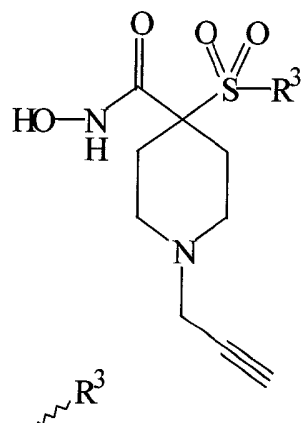
Tabulka 142



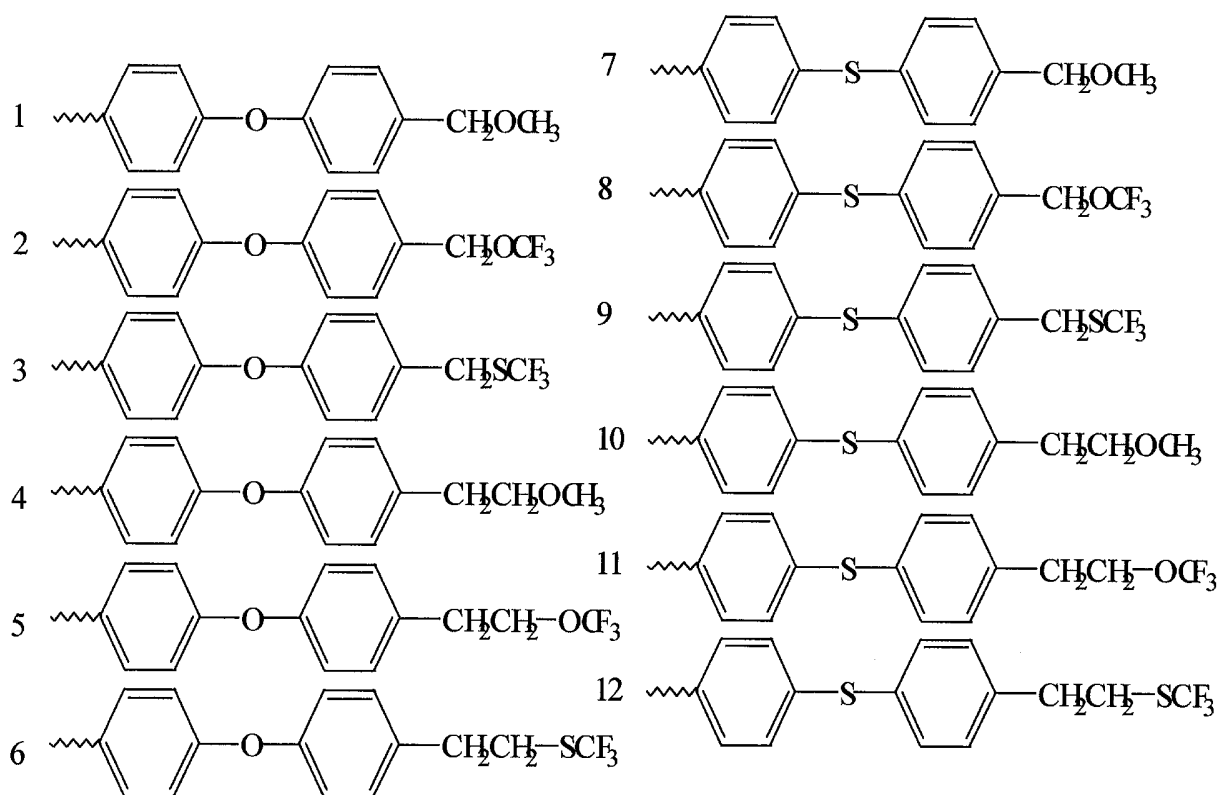
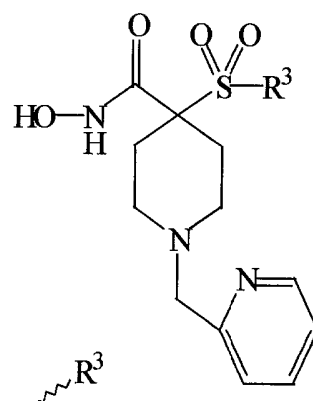
Tabulka 143



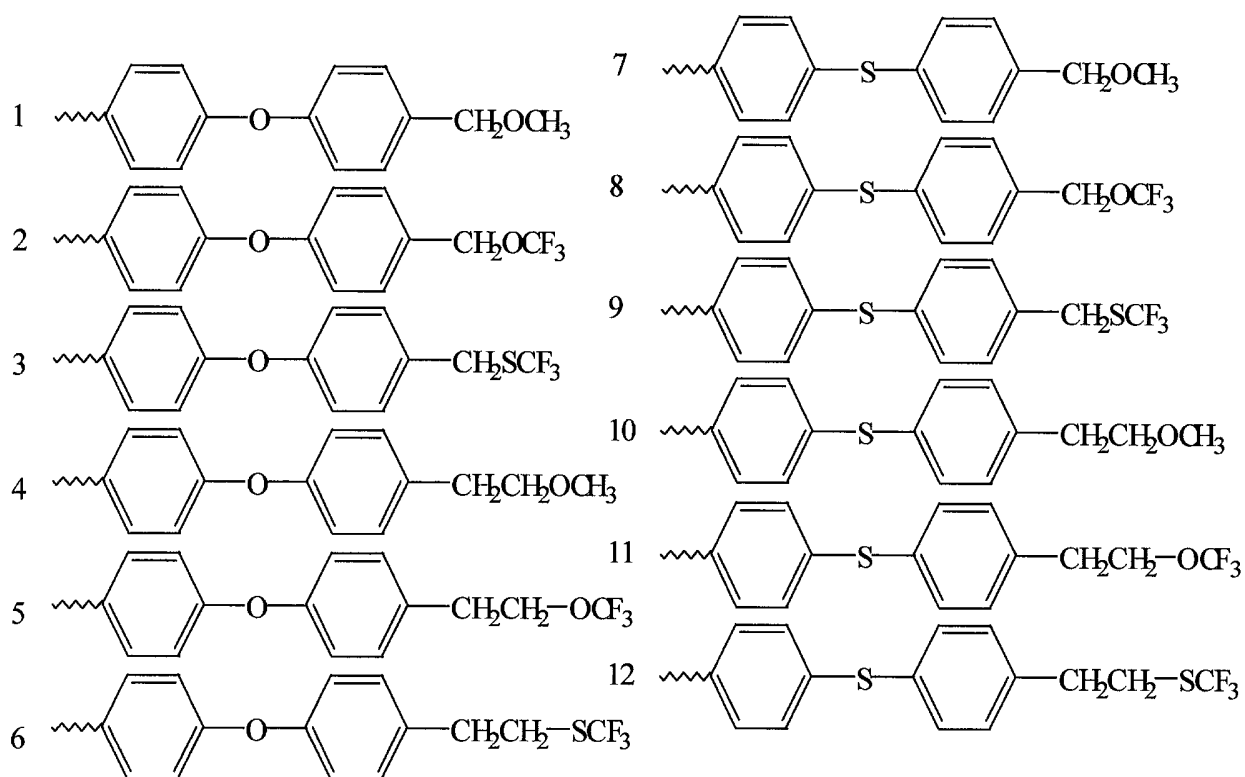
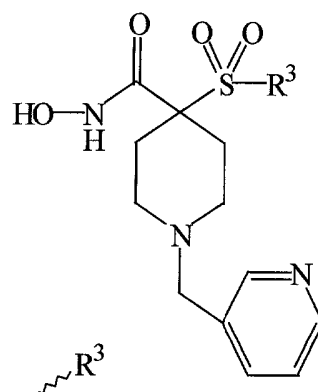
Tabulka 144



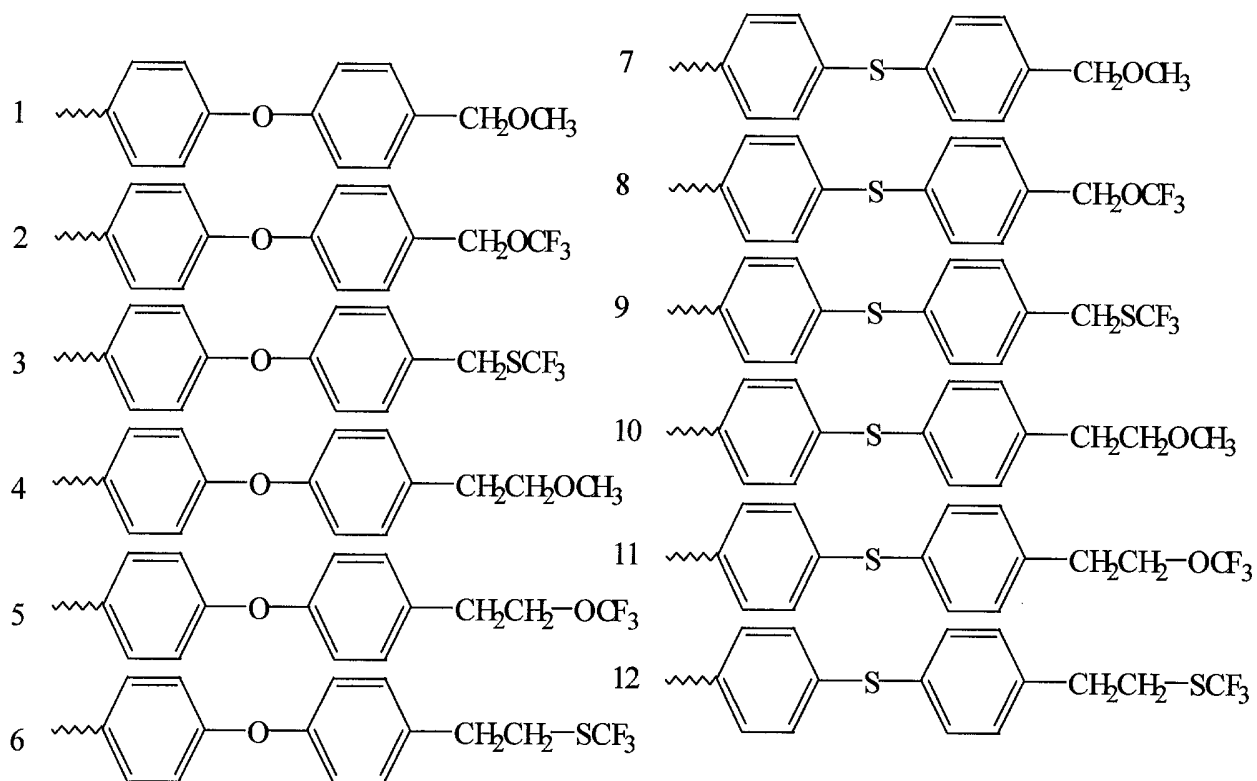
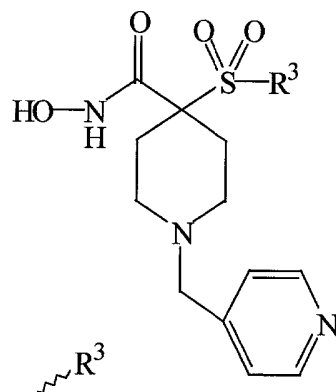
Tabulka 145



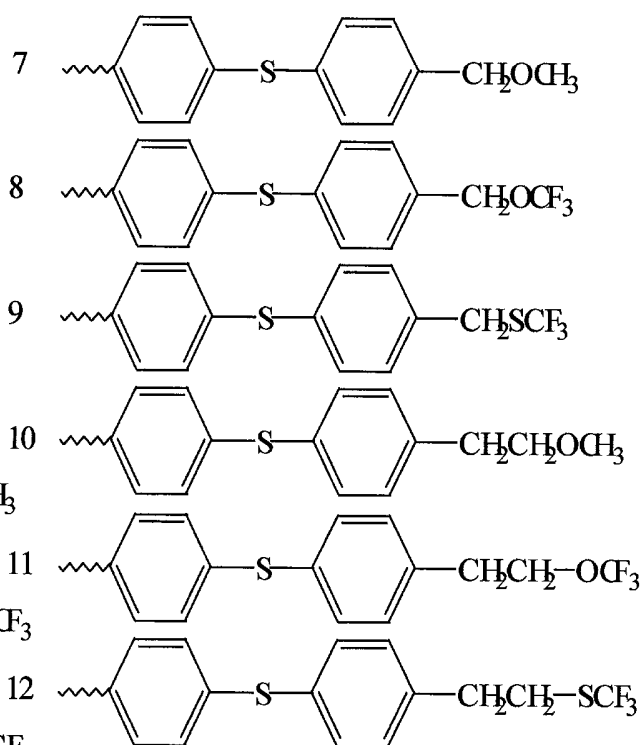
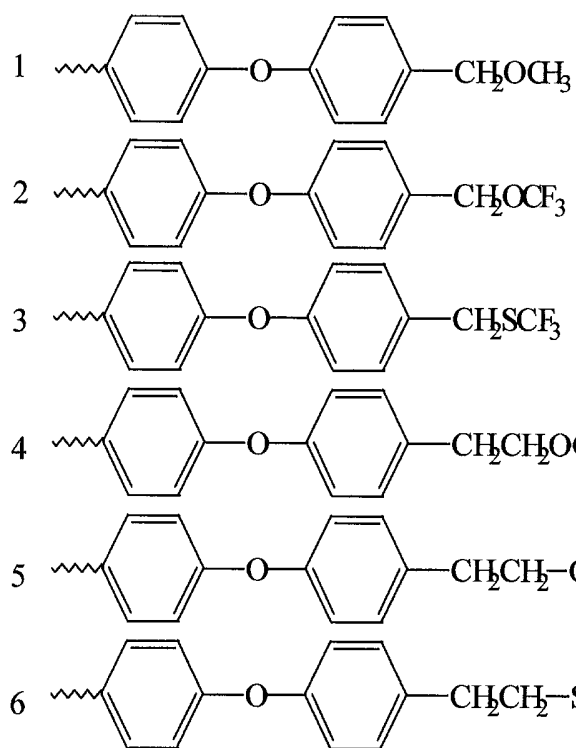
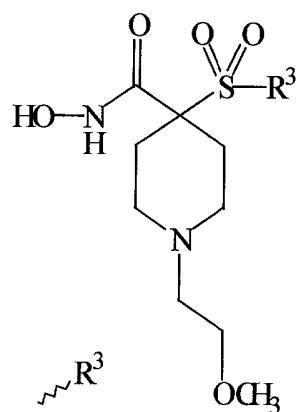
Tabulka 146



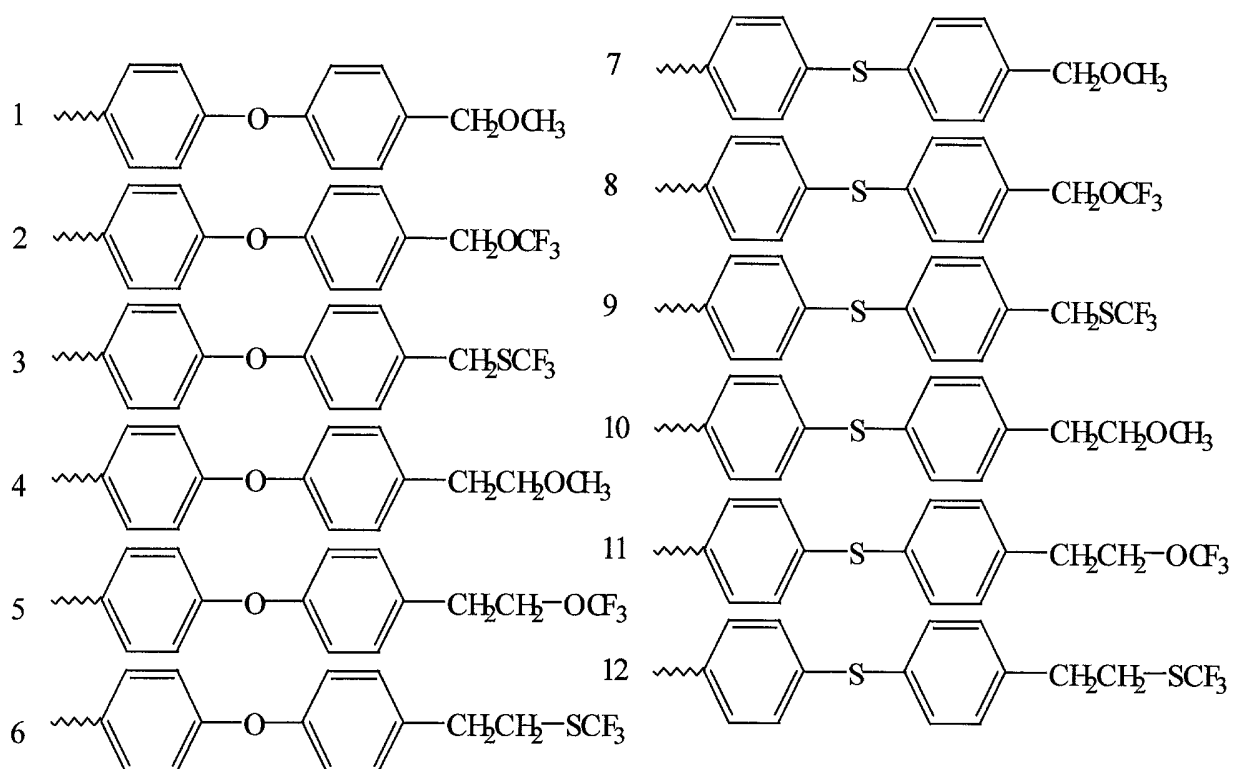
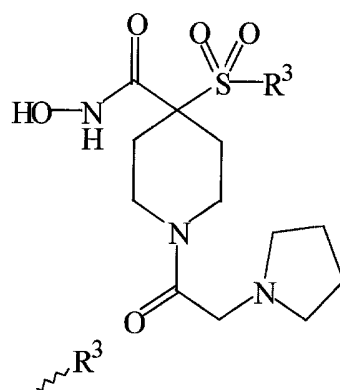
Tabulka 147



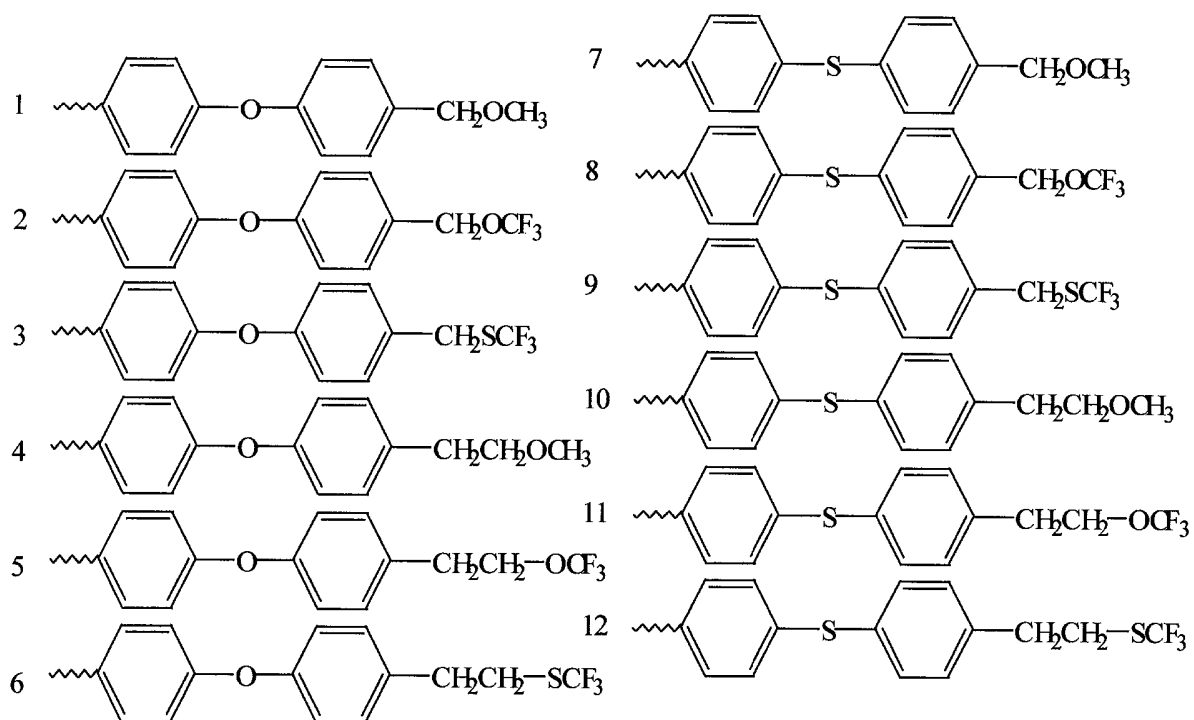
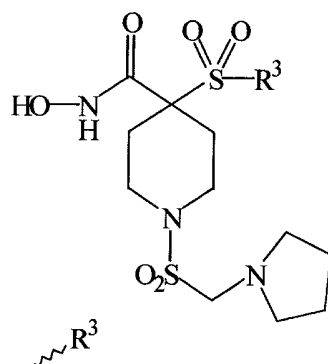
Tabulka 148



Tabulka 149



Tabulka 150



Inhibiční sloučenina se používá pro léčení hostitelského savce, jako myši, krysy, králíka, psa, koně, primáta jako opice, šimpanze nebo člověka, který má stav spojený s patologickou aktivitou metaloproteázy matrixu.

Také se zamýšlí použití inhibiční sloučeniny metaloproteázy pro léčení nemocného stavu, který může být ovlivněn aktivitou metaloproteázy, jako je TNF- α konvertáza. Příklady takových chorobných stavů jsou odpovědi v akutní fázi šoku a sepse, koagulační odpovědi, krvácení a kardiovaskulární účinky, horečka a záněty, anorexie a kachexie.

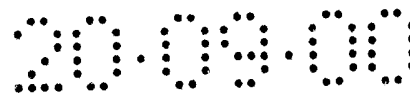
Při léčení stavu nemoci spojeného s patologickou aktivitou metaloproteinázy matrixu se inhibiční sloučenina může použít, kde je to vhodné, ve formě aminové soli odvozené od anorganické nebo organické kyseliny. Příklady solí kyselin zahrnují, ale nejsou na ně limitovány, následující: acetát, adipát, alginát, citrát, aspartát, benzoát, benzensulfonát, bisulfát, máselnan, kamforát, kamforsulfonát, diglukonát, cyklopentapropionát, dodecylsulfát, ethansulfonát, glukohexanoát, glycerofosfát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, fumarát, hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, 2-hydroxyethansulfonát, laktát, maleát, methansulfonát, nikotinát, 2-naftalensulfonát, oxalát, palmoleát, pektinát, persulfát, 3-fenylpropionát, pikrát, pivalát, propionát, sukcinát, vinan, thiokyanát, tosylát, mesylát a undekanoát.

Bazická skupina obsahující dusík se také může kvarternizovat s takovými činidly, jako jsou nižší alkyl halidy, jako jsou methyl, ethyl, propyl a butyl chloridy, bromidy a jodidy, dialkylsulfáty, jako dimethyl, diethyl, dibutyl a diamyl sulfáty, halidy s dlouhým řetězcem, jako jsou decyl, lauryl, myristyl a stearyl chloridy, bromidy a jodidy, aralkyl halidy, jako jsou benzyl a fenetyl bromidy, a jiné, aby se dosáhla zvýšená rozpustnost ve vodě. Produkty rozpustné ve vodě nebo oleji se tak získají podle přání. Soli se tvoří spojením bazických sloučenin s žádanou kyselinou.

Jiné sloučeniny užitečné podle tohoto vynálezu než kyseliny také mohou tvořit soli. Příklady zahrnují soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin, jako jsou sodík, draslík, vápník nebo hořčík, nebo s organickými bázemi nebo bazickými kvartérními amonnými solemi.

V některých případech se také mohou použít soli jako pomůcka při izolaci, čištění nebo rezoluci sloučenin podle vynálezu.

Celková denní dávka podávaná hostitelskému savci v jedné nebo rozdělených dávkách v účinném množství inhibujícím MMP enzym může být například v množství asi od 0,001 do



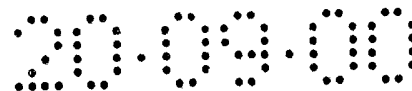
30 mg/kg tělesné hmotnosti a pravidelněji asi od 0,01 do 10 mg. Dávkové jednotkové kompozice mohou obsahovat taková množství nebo jejich podíly, aby daly denní dávku. Vhodná dávka se může podávat denně v několika rozdělených dávkách.

Více dávek denně také může zvýšit celkovou denní dávku, pokud to žádá osoba předepisující lék.

Dávkový režim pro léčení chorobného stavu sloučeninou a nebo kompozicí tohoto vynálezu se vybere v souladu s rozmanitými faktory, včetně typu, věku, hmotnosti, pohlaví, diety a medicínského stavu pacienta, závažnosti nemoci, cestě podáváníí, farmaceutických úvah, jako je aktivita, účinnost, farmakokinetické a toxikologické profily dané použité sloučeniny, zda se použije systém podáváníí léku a zda se sloučenina podává jako část kombinace léků. Dávkový režim, který se skutečně použije, se může široce lišit a tedy odlišovat od preferovaného dávkového režimu naznačeného shora.

Sloučenina užitečná v tomto vynálezu se může formulovat jako farmaceutická kompozice. Taková kompozice se pak může podávat orálně, parenterálně, inhalačním sprejem, rektálně nebo topicky v jednotkových dávkových formulacích obsahujících žádané konvenční netoxické farmaceuticky přijatelné nosiče, adjuvans a vehikly podle přání. Topické podáváníí také může vyžadovat použití transdermálního podáváníí, jako jsou transdermální náplasti nebo iontoforézní přístroje. Výraz parenterálně, jak se zde používá, zahrnuje podkožní injekce, intravenosní, intramuskulární, intrasternární injekce nebo infuzní techniky. Formulace léků se diskutují například v Hoover, John. E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975 a v Liberman, H. A. a Lachman, L. Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N. Y., 1980.

Injektovatelné formulace, například sterilní injektovatelné vodné a olejovité suspenze, lze formulovat podle známé techniky s použitím vhodných dispergačních nebo smáčecích činidel a suspendujících látek. Sterilním injektovatelným preparátem také může být sterilní injektovatelný roztok nebo suspenze v netoxickém parenterálně přijatelném ředidle nebo rozpouštědle, například jako roztok v 1,3-butandiolu. Mezi přijatelnými vehikly a rozpouštědly, které lze použít, jsou voda, Ringerův roztok a isotonický roztok chloridu sodného. Mimoto se používají konvenčně jako rozpouštědla nebo suspendující media sterilní fixované oleje. K tomuto účelu lze použít jakýkoliv jemný fixovaný olej, včetně syntetických mono- a diglyceridů. Mimoto při přípravě injektovatelných preparátů naleznou použití mastné kyseliny, jako je kyselina olejová. Lze použít dimethylacetamid, povrchově aktivní látky



včetně ionických a neionických detergentů i polyethylenglykolů. Směsi rozpouštědel a smáčecích činidel, jak jsou diskutovány shora, jsou též užitečné.

Čípky pro rektální podávání léku lze připravit smícháním léku s vhodným nedráždivým excipientem, jak jsou kokosové máslo, syntetické mono-, di- a triglyceridy, mastné kyseliny a polyethylenglykoly, které jsou pevné při obyčejné teplotě, ale kapalné při rektální teplotě a tedy v rektu roztají a uvolní lék.

Pevné dávkové formy pro orální podávání mohou zahrnovat kapsle, tablety, pilulky, prášky a granule. V takových pevných dávkových formách sloučeniny tohoto vynálezu se obvykle kombinují s jedním či více adjuvans vhodnými pro naznačenou cestu podávání. Pokud se podávají per os, inhibiční sloučenina, aromatický sulfonhydroxamát, se může smíchat s laktózou, cukrem, škrobovým práškem, estery celulózy alkanooových kyselin, alkylovými estery celulózy, mastkem, kyselinou stearovou, stearátem hořečnatým, oxidem hořečnatým, sodnými a vápenatými solemi kyselin fosforu a síry, želatinou, akáciovou gumou, alginátem sodným, polyvinylpyrrolidinem anebo polyvinylalkoholem, a pak tabletovat nebo zapouzdřit pro pohodlné podávání. Takové kapsle nebo tablety mohou obsahovat formulaci pro kontrolované uvolňování, jak se může zajistit disperzí aktivní sloučeniny v hydroxypropylmethyl celulóze. V případě kapslí, tablet a pilulek dávkové formy mohou také obsahovat ústoje, jak jsou citrát sodný, uhličitan nebo dvojuhličitan hořečnatý či vápenatý. Tablety a pilulky lze navíc připravit s enterickým povlakem.

Pro terapeutické použití formulace pro parenterální podávání mohou být ve formě vodných nebo nevodných isotonických sterilních injekčních roztoků nebo suspenzí. Tyto roztoky a suspenze lze připravit ze sterilních prášků nebo granulí majících jeden či více nosičů nebo zřed'ovadel zmíněných pro použití pro orální podávání. Inhibiční sloučenina, aromatický sulfonhydroxamát, se může rozpustit ve vodě, polyethylenglykolu, propylenglykolu, ethanolu, kukuřičném oleji, bavlníkovém oleji, podzemnicovém oleji, sezamovém oleji, benzyl alkoholu, chloridu sodném anebo v různých ústojích. Jiné adjuvans a způsoby podávání jsou dobře a široce známy ve farmacii.

Kapalné dávkové formy pro orální podávání mohou zahrnovat farmaceuticky přijatelné emulze, roztoky, suspenze, sirupy a elixíry obsahující inertní zřed'ovadla obecně užívaná ve farmacii, jako je voda. Takové kompozice také mohou zahrnovat adjuvans, jako smáčecí činidla, emulgující a suspendující látky a sladidla, ochucovadla a vůně.

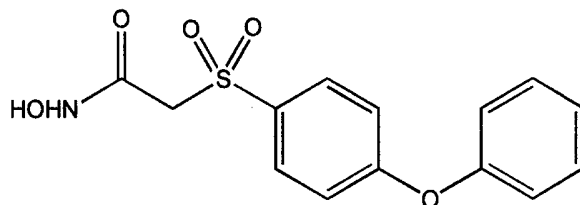
Množství aktivní složky, které lze kombinovat s nosičovými materiály, aby vznikla jednotková dávková forma, se mění v závislosti na ošetřovaném hostitelském savci a daném způsobu podávání.

Příklady provedení vynálezu

Bez dalších vysvětlování věříme, že odborník může s využitím předcházejícího popisu využít tento vynález v nejplnějším rozsahu. Následující výhodná specifická provedení jsou tedy konstruována pouze jako osvětlující nikoliv však limitující zbytek přihlášky jakýmkoliv způsobem.

Příklad 1

Příprava N-hydroxy-2-((4-fenoxyfenyl)sulfonyl)acetamidu



Část A: K roztoku hydrátu 3-brompyruvové kyseliny (1,95 g, 11,7 mmol) ochlazenému na 0 °C v methanolu (50 ml) se přidal 4-(fenoxy)benzenthioi (2,35 g, 11,7 mmol). Roztok se míchal 15 minut a pak následovala koncentrace ve vakuu. Zbytek se dělil mezi ethylacetát a H₂O. Koncentrace ve vakuu dala surový sulfid jako žlutou pevnou látku, která se použila bez dodatečného čištění.

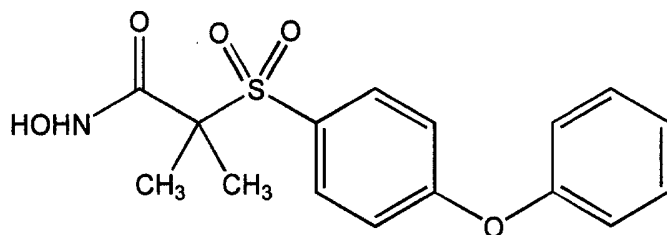
Část B: K roztoku surového sulfidu z části A (1,2 g, pod 2,6 mmol) v methanol/H₂O ochlazenému na 0 °C se přidal Oxone® (3,5 g, 5,72 mmol). Roztok se míchal 1 hodinu. Přebytek Oxonu® se odstranil filtrací a filtrát se koncentroval. Zbytek se rozpustil se v ethylacetátu, promyl se nasyceným NaHCO₃ a nasyceným NaCl sušil se nad MgSO₄. Po koncentraci ve vakuu se vzniklý zbytek rozpustil v methanolu a přidal se thionylchlorid (1,9 g, 26 mmol). Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala sulfon jako pevnou látku (350 mg, 44%). MS(CI) MH⁺ vypočteno pro C₁₅H₁₄O₅S: 307, nalezeno 308.

Část C: K roztoku sulfonu (350 mg, 1,1 mmol) v methanolu (2 ml) a THF (2 ml) se přidal 50% vodný hydroxylamin (1 ml). Roztok se míchal přes noc. Tření s ethylacetátem

dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (270 mg, 77 %). HPLC čistota: přes 99 %. MS(CI) MH^+ vypočteno pro $C_{14}H_{13}NO_5S$: 308, nalezeno 308.

Příklad 2

Příprava N-hydroxy-2-methyl-2-((4-fenoxyfenyl)-sulfonyl)propanamidu



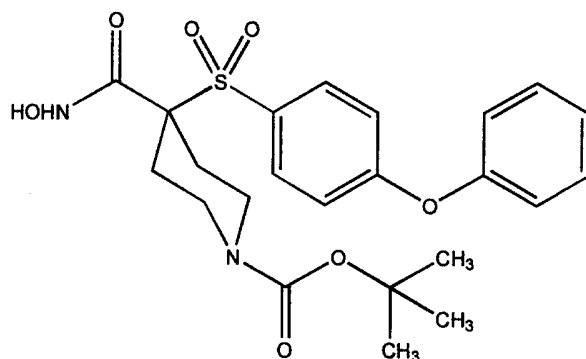
Část A: K roztoku 4-(fenoxy)benzenthionu (3,8 g, 18,8 mmol) v methanolu (60 ml) ochlazenému na 0 °C se přidal t-butylbromacetát (2,8 ml, 18,8 mmol) a triethylamin (2,6 ml, 19,0 mmol). Roztok se míchal 30 minut a pak se koncentroval ve vakuu. Zbytek se dělil mezi ethylacetát a H_2O a organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$. Koncentrace ve vakuu dala sulfid jako olej. K roztoku sulfidu v dichlormethanu (85 ml) se přidala p-chlorperbenzoová kyselina (13,8 g, 43,2 mmol) během 15 minut. Roztok se míchal při teplotě okolí 2 hodiny. Reakce se ukončila přidáním vodného Na_2SO_3 . Po 30 minutách se roztok zfiltraval vrstvou Celitu® a filtrát se promyl 25% vodným hydroxylaminem, 1M HCl a nasyceným NaCl a sušil se nad $MgSO_4$. Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala sulfon jako pevnou látku (4,0 g, 68%). Část B: K roztoku sulfonu z části A (3,2 g, 9,2 mmol) v THF (65 ml) ochlazenému na 0 °C se přidal hydrid sodný (730 mg, 60% disperze v minerálním oleji, 18,4 mmol). Po 10 minutách se přidal po kapkách methyljodid (2,28 ml, 36,8 mmol) a směs se míchala při teplotě okolí 18 hodin. Reakce se ukončila přidáním vodného H_2O a koncentrovala se ve vakuu. Vodný zbytek se zředil ethylacetátem a organická vrstva se promyla H_2O a sušila se nad Na_2SO_4 . Koncentrace ve vakuu dimethyl sloučeninu jako bělavá pevná látka (3,2 g, 92%). HPLC čistota: 95 %.

Část C: K roztoku dimethyl sloučeniny z části B (3,2 g, 8,5 mmol) v anisolu (10 ml) se přidala trifluoroctová kyselina (30 ml) a roztok se míchal 30 minut. Koncentrace ve vakuu následovaná třením (ethyl ether) dala kyselinu jako bílá pevná látka (750 mg, 28 %). HPLC čistota: 99 %. MS(CI) MH^+ vypočteno pro $C_{16}H_{16}O_5S$: 321, nalezeno 321.

Část D: K roztoku kyseliny z části C (723 mg, 2,26 mmol) v DMF (4,5 ml) se přidal hydroxybenzotriazol*H₂O (HOBT, 366 mg, 2,71 mmol) a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (EDC, 476 g, 2,49 mmol). Když se roztok míchal při teplotě okolí 1 hodinu, přidal se 50% vodný hydroxylamin (0,40 ml, 6,8 mmol). Po 15 minutách se roztok dělil mezi ethylacetát a H₂O. Organická vrstva se promyla H₂O a nasyceným NaCl a sušila se nad Na₂SO₄. Chromatografie v reversní fázi (acetonitril/H₂O) dala titulní sloučeninu jako bílou pěnu (434 mg, 57%). HPLC čistota: 99 %. MS(CI) M+Li⁺ vypočteno pro C₁₆H₁₇NO₅S: 342, nalezeno 342.

Příklad 3

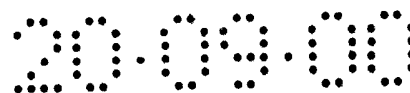
Příprava 1,1-dimethylethyl esteru 4-((N-hydroxyamino)karbonyl)-4-fenoxyfenyl)-sulfonyl)-1-piperidinkarboxylové kyseliny



Část A: Roztok 4-(fenoxy)benzenthionu (2,03 g, 10,0 mmol) v DMSO (20 ml) se zahříval na 65 °C 5 hodin. Roztok zůstal při teplotě okolí 18 hodin. Roztok se extrahoval ethylacetátem a spojené organické vrstvy se promyly H₂O a nasyceným NaCl a sušily se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu dala disulfid jako žlutý olej (2,3 g, kvantitativní výtěžek).

Část B: K roztoku ethyl isonipecotátu (15,7 g, 0,1 mol) v THF (100 ml) se přidával kapkách během 20 minut roztok di-terc.butyl-dikarbonátu (21,8 g, 0,1 mol) v THF (5 ml). Roztok se míchal přes noc při teplotě okolí a koncentroval se ve vakuu, což dalo lehký olej. Olej se zfiltraval přes silikagel (7:3, ethylacetát/hexany) a koncentroval se ve vakuu. To dalo BOC-piperidinovou sloučeninu (26,2 g, kvantitativní výtěžek) jako jasný bezbarvý olej.

Část C: K roztoku diisopropylaminu (2,8 ml, 20 mmol) v THF (30 ml) ochlazenému na -78 °C se přidalo po kapkách n-butyl lithium (12,5 ml, 20 mmol). Po 15 se přidala po kapkách BOC-piperidinová sloučenina z části B v THF (10 ml). Po 1,5 hodině se roztok ochladil na -



60 °C a přidal se disulfid z části A (2,0 g, 10 mmol) v THF (7 ml). Roztok se míchal při teplotě okolí 1 hodinu. Roztok se zředil H₂O a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla H₂O a nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO₄. Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala sulfid jako olej (1,8 g, 40 %).

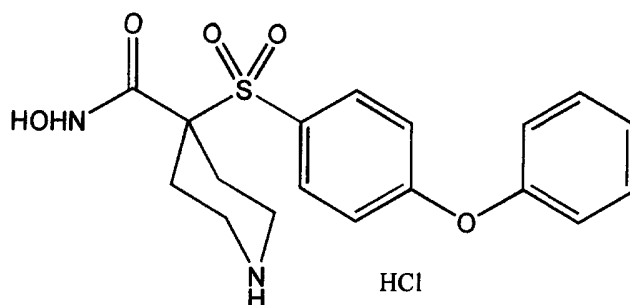
Část D: K roztoku sulfidu z části C (1,8 g, 3,95 mmol) v dichlormethanu (75 ml) ochlazenému na 0 °C se přidala p-chlorperbenzoová kyselina (1,7 g, 7,9 mmol). Roztok se míchal při teplotě okolí 1,5 hodiny. Pak následovalo zředění H₂O a extrakce dichlormethanem. Organická vrstva se promyla 10% Na₂SO₄, H₂O a nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO₄. Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala sulfon jako pevnou látku (1,15 g, 59%).

Část E: K roztoku sulfonu z části D (800 mg, 1,63 mmol) v THF (65 ml) a ethanolu (9 ml) se přidal NaOH (654 mg, 1,63 mmol) v H₂O (3 ml). Roztok se zahříval na 65 °C 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a zbytek se rozpustil v H₂O. Po okyselení s 2M HCl na pH 4 se roztok extrahoval ethylacetátem a organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu dala kyselinu jako bílou pěnu (790 mg, kvantitativní výtěžek). Analýza vypočteno pro C₂₃H₂₇NO₇S: C, 59,86, H, 5,90, N, 3,04, S, 6,95. Nalezeno: C, 59,49, H, 6,37, N, 2,81, S, 6,59.

Část F: K roztoku kyseliny E z části (730 mg, 1,58 mmol) v DMF (9 ml) se přidal HOBT (259 mg, 1,90 mmol) a pak EDC (420 mg, 2,21 mmol), 4-methylmorfolin (0,521 ml, 4,7 mmol) a 50% vodný hydroxylamin (1,04 ml, 15,8 mmol). Roztok se míchal 20 hodin a přidal se další hydroxybenzotriazol*H₂O (256 mg) a EDC (424 mg) a 50% vodný hydroxylamin (1,04 ml). Po dalších 24 hodinách míchání se roztok zředil H₂O a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO₄. Chromatografie v reversní fázi (na silikagelu, acetonitril/H₂O) dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (460 mg, 61%). HPLC čistota: přes 99 %. Analýza vypočteno pro C₂₃H₂₈N₂O₇S: C, 57,97, H, 5,92, N, 5,88, S, 6,73. Nalezeno: C, 57,95, H, 6,02, N, 5,81, S, 6,85.

Příklad 4

Příprava hydrochloridu N-hydroxy-4-((4-fenoxyfenyl)-sulfonyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: Roztok 4-(fenoxy)benzenthiole (2,03 g, 10,0 mmol) v DMSO (20 ml) se zahříval na 65 °C 5 hodin. Roztok zůstal při teplotě okolí 18 hodin. Roztok se extrahoval ethylacetátem a spojené organické vrstvy se promyly H₂O a nasyceným NaCl a sušily se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu dala disulfid jako žlutý olej (2,3 g, kvantitativní výtěžek).

Část B: K roztoku ethyl isonipecotátu (15,7 g, 0,1 mol) v THF (100 ml) se přidával kapkách během 20 minut roztok di-terc.butyl-dikarbonátu (21,8 g, 0,1 mol) v THF (5 ml). Roztok se míchal přes noc při teplotě okolí a koncentroval se ve vakuu, což dalo lehký olej. Olej se zfiltraval přes silikagel (7:3, ethylacetát/hexan) a koncentroval se ve vakuu. To dalo BOC-piperidinovou sloučeninu jako jasný bezbarvý olej (26,2 g, kvantitativní výtěžek).

Část C: K roztoku diisopropylaminu (2,8 ml, 20 mmol) v THF (30 ml) ochlazenému na -78 °C se přidalo po kapkách n-butyl lithium (12,5 ml, 20 mmol). Po 15 minutách se přidala po kapkách BOC-piperidinová sloučenina z části B v THF (10 ml). Po 1,5 hodině se roztok ochladil na -60 °C a přidal se disulfid z části A (2,0 g, 10 mmol) v THF (7 ml). Roztok se míchal při teplotě okolí 2 hodiny. Roztok se zředil H₂O a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla H₂O a nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO₄. Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala sulfid jako olej (1,8 g, 40 %).

Část D: K roztoku sulfidu z části C (1,8 g, 3,95 mmol) v dichlormethanu (75 ml) ochlazenému na 0 °C se přidala p-chlorperbenzoová kyselina (1,7 g, 7,9 mmol). Roztok se míchal při teplotě okolí 1,5 hodiny. Pak následovalo zředění H₂O a extrakce dichlormethanem. Organická vrstva se promyla 10% Na₂SO₄, H₂O a nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO₄. Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala sulfon jako pevnou látku (1,15 g, 59%).

Část E: K roztoku sulfonu z části D (800 mg, 1,63 mmol) v THF (65 ml) a ethanolu (9 ml) se přidal NaOH (654 mg, 1,63 mmol) v H₂O (3 ml). Roztok se zahříval na 65 °C 18

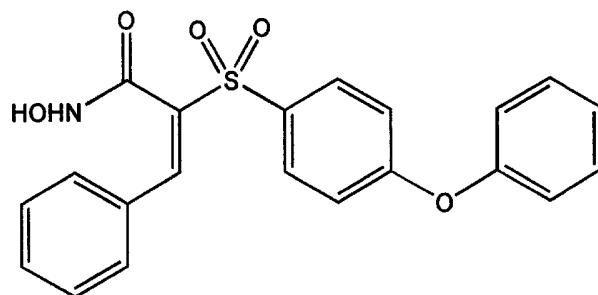
hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a zbytek se rozpustil v H_2O . Po okyselení s 2M HCl na pH 4 se roztok extrahoval ethylacetátem a organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO_4 . Koncentrace ve vakuu dala kyselinu jako bílou pěnu (790 mg, kvantitativní výtěžek). Analýza vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{S}$: C, 59,86, H, 5,90, N, 3,04, S, 6,95. Nalezeno: C, 59,49, H, 6,37, N, 2,81, S, 6,59.

Část F: K roztoku kyseliny E z části (730 mg, 1,58 mmol) v DMF (9 ml) se přidal HOBT (259 mg, 1,90 mmol) a pak EDC (420 mg, 2,21 mmol), 4-methylmorfolin (0,521 ml, 4,7 mmol) a 50% vodný hydroxylamin (1,04 ml, 15,8 mmol). Roztok se míchal 20 hodin a přidal se další hydroxybenzotriazol* H_2O (256 mg) a EDC (424 mg) a 50% vodný hydroxylamin (1,04 ml). Po dalších 24 hodinách míchání se roztok zředil H_2O a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO_4 . HPCL v reverzní fázi (acetonitril/ H_2O) dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (460 mg, 61%). HPLC čistota: přes 99 %. Analýza vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$: C, 57,97, H, 5,92, N, 5,88, S, 6,73. Nalezeno: C, 57,95, H, 6,02, N, 5,81, S, 6,85.

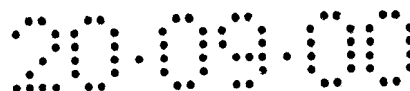
Část G: Do roztoku hydroxamátu z části F (385 mg, 0,808 mmol) v ethylacetátu (25 ml) ochlazenému na 0°C se přibublával plynný HCl po 5 minut. Po 30 minutách stání se roztok koncentroval ve vakuu. Tření s ethyl etherem dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (330 mg, kvantitativní výtěžek). MS(Cl) MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 377, nalezeno 377. Analýza vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{HCl} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C, 51,35, H, 5,17, N, 6,65, S, 7,62, Cl, 9,26. Nalezeno: C, 51,58, H, 5,09, N, 6,55, S, 8,02, Cl, 9,09.

Příklad 5

Příprava (E) N-hydroxy-2-((4-fenoxyfenyl)-sulfonyl)-3-fenyl-2-propenamidu



Část A: K roztoku 4-(fenoxy)benzenthionu (5,00 g, 24,7 mmol) ochlazenému na 0°C v methanolu (50 ml) se přidal terc.butylbromacetát (3,99 ml, 24,7 mmol). Po přidání



triethylaminu (3,60 ml, 25,8 mmol) se roztok míchal 40 minut. Roztok se koncentroval ve vakuu. Zbytek se rozpustil v ethylacetátu a promyl se H_2O a nasyceným NaCl a sušila se nad Na_2SO_4 . Koncentrace ve vakuu dala sulfid jako olej (7,9 g, kvantitativní výtěžek).

Část B: K roztoku surového sulfidu z části A (7,9 g, 24,7 mmol) v methanolu (180 ml) a H_2O (20 ml) se přidal Oxone® (38,4 g, 62,5 mmol) a směs se míchala 22 hodin. Směs se okyselila s 2,5M HCl na pH 4 a dekantovala se, aby se odstranily nerozpustné soli. Dekantát se koncentroval na poloviční objem a dělil se mezi ethylacetát a H_2O . Organická vrstva se promyla H_2O a nasyceným NaCl a sušila se nad Na_2SO_4 . Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala sulfon jako žlutá pevná látka (5,79 g, 67%).

Část C: K roztoku sulfonu z části B (2,5064 g, 7,20 mmol) a benzaldehydu (0,748 ml, mmol) v benzenu (20 ml) se přidala kyselina octová (0,15 ml) a piperidin (0,05 ml). Roztok se zahříval na reflux po 2 hodiny a kondenzát se sbíral Dean-Starkovou jímkou. Po dalších 1,5 hodinách refluxování se roztok vrátil na teplotu okolí a míchal se 18 hodin. Roztok se zředil ethylacetátem a promyl se H_2O a nasyceným NaCl a sušil se nad Na_2SO_4 . Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) následovaná třením (ethylacetát/hexan) dala nenasyčený sulfon jako bílou pevnou látku (1,97 g, 73 %). HPLC čistota: přes 98 %.

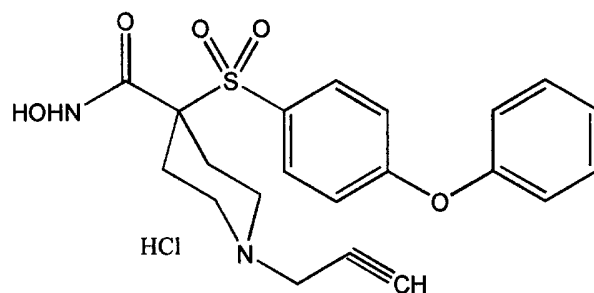
Část D: Do roztoku nenasyčeného sulfonu z části C (0,5053 g, 1,16 mmol) se přibublával plynný HCl po 1 hodinu. Roztok se koncentroval se ve vakuu a zbytek se rozpustil v ethylacetátu a promyl se H_2O a sušil se nad Na_2SO_4 . Koncentrace ve vakuu dala kyselinu jako olej (0,41 g, 93%).

Část E: K roztoku kyseliny z části D (461 mg, 1,21 mmol) se přidal thionylchlorid (3,0 ml) a roztok se zahříval na 100 °C 1 hodinu. Koncentrace ve vakuu dala chlorid kyseliny jako jantarový olej (380 mg, 79%).

Část F: K roztoku chloridu kyseliny z části E (380 mg, 0,95 mmol) v THF (20 ml) se přidal 50% vodný hydroxylamin (1,7 ml, 9,5 mmol). Roztok se míchal 1 hodinu při 0 °C. Roztok se zředil ethylacetátem, promyl se H_2O a nasyceným NaCl a sušila se nad Na_2SO_4 . Chromatografie v reversní fázi (acetonitril/ H_2O) následovaná třením (ethylacetát/hexan) dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (131 mg, 35%). HPLC čistota: přes 97 %.

Příklad 6

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-4-((4-fenoxyfenyl)sulfonyl)-4-(2-propynyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: Roztok 4-(fenoxy)benzenthionu (2,03 g, 10,0 mmol) v DMSO (20 ml) se zahříval na 65 °C 5 hodin. Roztok zůstal při teplotě okolí 18 hodin. Roztok se extrahoval ethylacetátem a spojené organické vrstvy se promyly H₂O a nasyceným NaCl a sušily se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu dala disulfid jako žlutý olej (2,3 g, kvantitativní výtěžek).

Část B: K roztoku ethyl isonipecotátu (15,7 g, 0,1 mol) v THF (100 ml) se přidával kapkách během 20 minut roztok di-terc-butyl-dikarbonátu (21,8 g, 0,1 mol) v THF (5 ml). Roztok se míchal přes noc při teplotě okolí a koncentroval se ve vakuu, což dalo lehký olej. Olej se zfiltraval přes silikagel (ethylacetát/hexan) a koncentroval se ve vakuu. To dalo BOC-piperidinovou sloučeninu jako jasný bezbarvý olej (26,2 g, kvantitativní výtěžek).

Část C: K roztoku diisopropylaminu (2,8 ml, 20 mmol) v THF (30 ml) ochlazenému na -78 °C se přidalo po kapkách n-butyl lithium (12,5 ml, 20 mmol). Po 15 minutách se přidala po kapkách BOC-piperidinová sloučenina z části B v THF (10 ml). Po 1,5 hodině se roztok ochladil na -60 °C a přidal se disulfid z části A (2,0 g, 10 mmol) v THF (7 ml). Roztok se míchal při teplotě okolí 2 hodiny. Roztok se zředil H₂O a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla H₂O a nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO₄. Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala sulfid jako olej (1,8 g, 40 %).

Část D: K roztoku sulfidu z části C (1,8 g, 3,95 mmol) v dichlormethanu (75 ml) ochlazenému na 0 °C se přidala p-chlorperbenzoová kyselina (1,7 g, 7,9 mmol). Roztok se míchal při teplotě okolí 1,5 hodiny. Pak následovalo zředění H₂O a extrakce dichlormethanem. Organická vrstva se promyla 10% Na₂SO₄, H₂O a nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO₄. Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala sulfon jako pevná látka (1,15 g, 59%).

Část E: K roztoku sulfonu z části D (3,56 g, 7,0 mmol) v ethylacetátu (100 ml) ochlazenému na 0 °C se přibublával plynný HCl po 5 minut. Koncentrace ve vakuu následovaná třením hydrochloridovou sůl aminu jako bílou pevnou látku (3,5 g, kvantitativní výtěžek). MS(Cl) MH^+ vypočteno pro $C_{20}H_{23}NO_5S$: 390, nalezeno 390.

Část F: K roztoku hydrochloridové soli aminu z části E (2,6 g, 6 mmol) a K_2CO_3 (1,66 g, 12 mmol) v DMF (50 ml) se přidal propargylbromid (892 mg, 6 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí 4 hodiny. Roztok se zředil H_2O a extrahoval se ethylacetátem. Kombinované organické vrstvy se promyly H_2O a sušily se nad $MgSO_4$. Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala propargylamin jako bílou pevnou látku (2,15 g, 82%).

Část G: K roztoku propargylaminu z části F (2,15 g, 5 mmol) v THF (30 ml) a ethanolu (30 ml) se přidal NaOH (2,0 g, 59 mmol) a roztok se zahříval na 65 °C 48 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a vodný zbytek se okyselil na pH hodnotu 5. Vakuová filtrace vzniklé sraženiny dala kyselinu jako bílou pevnou látku (2,04 g, kvantitativní výtěžek).

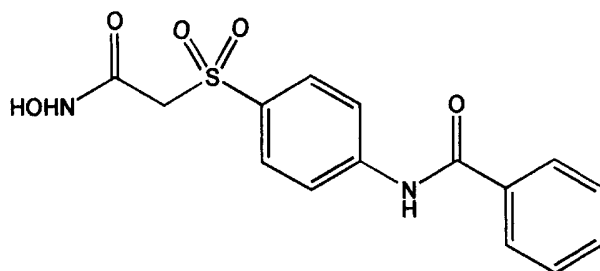
Část H: K roztoku kyseliny z části G (730 mg, 1,58 mmol) v dichlormethanu (75 ml) se přidal triethylamin (0,585 ml, 4,2 mmol), 50% vodný hydroxylamin (0,925 ml, 14,0 mmol) a pak bromtris(pyrrolidino)fosfonium hexafluorofosfát (PyBroP(R), 418 g, 1,54 mmol). Roztok se míchal 4 hodiny při teplotě okolí. Roztok se zředil H_2O a extrahoval se dichlormethanem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$. Chromatografie v reversní fázi (na silikagelu, acetonitril/ H_2O) dala hydroxamát jako bílou pevnou látku (140 mg, 25%). Analýza vypočteno pro $C_{21}H_{22}N_2O_6S$: C, 60,85, N, 5,37, S, 7,74. Nalezeno: C, 60,47, N, 5,35, S, 7,46.

Část I: K roztoku hydroxamátu z části H (121 mg, 0,292 mmol) v methanolu (2 ml) ochlazenému na 0 °C se přidal acetyl chlorid (0,228 ml, 0,321 mmol) v methanolu (1 ml. Po 30 minutách míchání při teplotě okolí se roztok koncentroval v proudu N_2 . Tření s ethyl etherem dalo titulní sloučeninu jako bílá pevná látka (107 mg, 81%). Analýza vypočteno pro $C_{21}H_{23}N_2O_5S \cdot HCl \cdot 0,3H_2O$: C, 55,27, H, 5,21, N, 6,14.

Nalezeno: C, 54,90, H, 5,37, N, 6,07.

Příklad 7

Příprava N-(4-((2-hydroxyamino)-2-oxoethylsulfonyl)fenyl)benzamidu



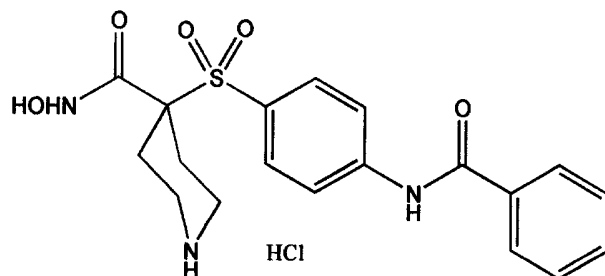
Část B: K roztoku methyl esteru z části A (5,00 g, 25,35 mmol) a triethylaminu (7,07 ml, 50,70 mmol) v dichlormethanu (50 ml) se přidal benzoylchlorid (3,24 ml, 27, 89 mmol) a roztok se míchal 2 hodiny při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu a zbytek se dělil mezi ethylacetát, THF a H₂O. Organická vrstva se promyla H₂O a nasyceným NaCl a sušila se nad Na₂SO₄. Koncentrace ve vakuu dala benzamid jako purpurovou pevnou látku (7,06 g, 92%). HPLC čistota: 98 %. MS(CI) MH⁺ vypočteno pro C₁₆H₁₅NO₃S: 308, nalezeno 308.

Část C: K roztoku benzamidu z části B (4,00 g, 13,27 mmol) v THF (100 ml) a H₂O (10 ml) ochlazenému na 0 °C se přidal Oxone® (monopersulfát draselný, 24,47 g, 39,81 mmol). Suspenze se míchala přes noc (asi 18 hodin) při teplotě okolí. Směs se zfiltrovala, aby se odstranil přebytek Oxonu®. Filtrát se koncentroval ve vakuu. Zbytek se rozpustil v ethylacetátu, promyl se H₂O a sušil se nad Na₂SO₄. Koncentrace ve vakuu dala sulfon jako růžovou pevnou látku (4,11 g, 93%). HPLC čistota: 98 %. MS(CI) MH⁺ vypočteno pro C₁₆H₁₅NO₅S: 340, nalezeno 340.

Část D: K roztoku sulfonu z části C (400 mg, 1,2 mmol) v THF (9 ml) se přidal 50% vodný hydroxylamin (5,0 ml). Roztok se míchal 8 hodin a koncentroval se ve vakuu. Tření s horkým ethyl etherem dalo titulní sloučeninu jako bělavou pevnou látku (348 mg, 78%). HPLC čistota: 97 %. MS(CI) MH^+ vypočteno pro $C_{17}H_{14}N_2O_5S$: 335, nalezeno 335.

Příklad 8

Příprava monohydrochloridu N-(4-((2-hydroxylamino)-2-oxo-1-piperidin-4-yl)ethyl)sulfonyl)-fenyl)benzamidů



Část A: K roztoku diethethanolaminu (22,16 g, 0,211 mol) v THF (100 ml) ochlazenému na 0 °C se přidal di-terc-butyl-dikarbonát (46,0 g, 0,211 mol) a roztok se míchal přes noc 20 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu a vzniklý zbytek se zfiltraval přes vrstvu silikagelu (5% methanol/ 95% dichlormethan), což dalo diol jako jasný olej (45,06 g, kvantitativní výtěžek). MS(CI) MH^+ vypočteno pro $C_9H_{19}O_4S$: 206, nalezeno 206.

Část B: K suspenzi 2-(4-aminofenylthio)octové kyseliny (20,00 g, 0,109 mmol) v methanolu (100 ml) se přidal po kapkách thionylchlorid (24,0 ml, 0,327 mmol). Přidal se další methanol (100 ml) a suspenze se zahřívala na reflux po 2 hodiny. Roztok se koncentroval ve vakuu a zbytek se rozpustil v H_2O a neutralizoval se nasyceným $NaHCO_3$. Vodná vrstva se extrahovala ethylacetátem a spojené organické vrstvy se promyly nasyceným $NaCl$ a sušily se nad Na_2SO_4 . Koncentrace ve vakuu dala methyl ester jako tmavě purpurový olej. (22,75 g, kvantitativní výtěžek). HPLC čistota: 99 %.

Část B: K roztoku methyl esteru z části B (5,00 g, 25,35 mmol) a triethylaminu (7,07 ml, 50,70 mmol) v dichlormethanu (50 ml) se přidal benzoyl chlorid (3,24 ml, 27, 89 mmol) a roztok se míchal 2 hodiny při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu a zbytek se dělil mezi ethylacetát, THF a H_2O . Organická vrstva se promyla H_2O a nasyceným $NaCl$ a sušila se nad Na_2SO_4 . Koncentrace ve vakuu dala benzamid jako purpurovou pevnou látku (7,06 g, 92%). HPLC čistota: 98 %.

Část D: K roztoku benzamidu z části C (4,00 g, 13,27 mmol) v THF (100 ml) a H_2O (10 ml) ochlazenému na 0 °C se přidal Oxone® (monopersulfát draselný, 24,47 g, 39,81 mmol). Suspenze se míchala přes noc (asi 18 hodin) při teplotě okolí. Směs se zfiltravala, aby

se odstranil přebytek Oxonu(R). Filtrát se koncentroval ve vakuu. Zbytek se rozpustil v ethylacetátu, promyl se H_2O a sušil se nad Na_2SO_4 . Koncentrace ve vakuu dala sulfon jako růžovou pevnou látku (4,11 g, 93%). HPLC čistota: 98 %.

Část E: K roztoku diolu z části A (1,03 g, 5,00 mmol) a methyl esteru D (2,00 g, 6,00 mmol) v THF (100 ml) se přidal 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidin (5,05 g, 20,00 mmol). K této suspenzi se přidal trimethyl fosfin (20,00 ml 1,0M roztoku v THF, 20,00 mmol). Směs se míchala při teplotě okolí 1 hodinu a pak se zahřívala na $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 18 hodin. Když se suspenze vrátila na teplotu okolí, přidal se ethyl ether a nerozpustné pevné látky se odstranily filtrací. Filtrát se koncentroval ve vakuu a vzniklý zbytek se rozpustil v ethylacetát a se promyl se H_2O nasyceným NaCl a sušil se nad Na_2SO_4 . Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala piperidinovou sloučeninu jako žlutou pevnou látku (600 mg, 24%). MS(CI) MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$: 503, nalezeno 503.

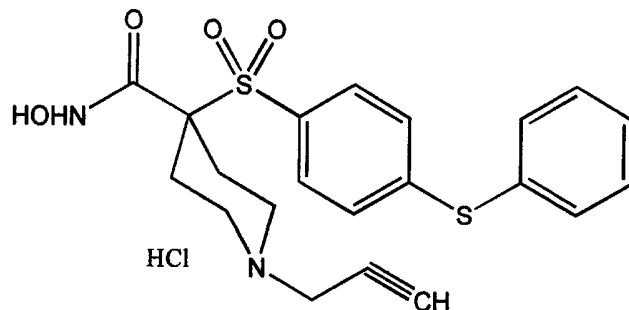
Část F: K roztoku piperidinové sloučeniny z části E (950 mg, 1,89 mmol) v THF (10 ml) se přidal silanolát draselný (970 mg, 7,56 mmol). Roztok se míchal při teplotě okolí 72 hodin, okyselil se s 1M HCl na pH 2 a extrahoval se ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyly nasyceným NaCl a sušily se nad MgSO_4 . Koncentrace ve vakuu dala kyselinu jako žlutou pevnou látku (600 mg, 24%). MS(CI) MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$: C, 503, nalezeno: 503.

Část G: K roztoku kyseliny z části F (772 mg, 1,48 mmol) v DMF (9 ml) se přidal HOBt (240 mg, 1,77 mmol), 4-methylmorfolin (0,488 ml, 4,44 mmol), O-tetrahydropyranyl hydroxylamin (538 mg, 4,54 mmol) a EDC (397 mg, 2,07 mmol). Roztok se míchal 2 hodiny při teplotě okolí. Po koncentraci ve vakuu se zbytek dělil mezi ethylacetát a H_2O . Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad Na_2SO_4 . Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala chráněný hydroxylamin jako bílou pevnou látku (608 mg, 70%). HPLC čistota: přes 99 %.

Část H: K roztoku chráněného hydroxylaminu z části G (596 mg, 1,01 mmol) v dioxanu (3 ml) a methanolu (1 ml) se přidal 4M HCl v dioxanu (2,50 ml, 10,14 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí 50 minut. Tření s ethyl etherem dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (433 mg, 98%). HPLC čistota: 98 %. MS(CI) MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 404, nalezeno 404.

Příklad 9

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-4-((4-fenylthiofenyl)sulfonyl)-1-(2-propinyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku ethyl isonipecotátu (15,7 g, 0,1 mol) v THF (100 ml) se přidával kapkách během 20 minut roztok di-terc-butyl-dikarbonátu (21,8 g, 0,1 mol) v THF (5 ml). Roztok se míchal přes noc (asi 18 hodin) při teplotě okolí a koncentroval se ve vakuu, což dalo lehký olej. Olej se zfiltroval přes silikagel (ethylacetát/hexany) a koncentroval se ve vakuu. Vodný zbytek se extrahoval ethylacetátem a organická vrstva se promyla 0,5M KOH, H₂O nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO₄. Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala sulfid jako olej (18 g, 75%).

Část B: Roztok 4-fluorthiofenolu (50,29 g, 390 mmol) v DMSO (500 ml) se zahříval na 65 °C 6 hodin. Reakce se vlila do vlhkého ledu a vzniklá pevná látka se sebrala vakuovou filtrací, což dalo disulfid jako bílou pevnou látku (34,4 g, 68,9%).

Část C: K roztoku BOC-piperidinové sloučeniny z části A (16 g, 62 mmol) v THF (300 ml) ochlazenému na -50 °C se přidal diisopropylamid lithný (41,33 ml, 74 mmol) a roztok se míchal 1,5 hodin při teplotě okolí. Reakce se ukončila přidáním H₂O a roztok se koncentroval se ve vakuu. Vodný zbytek se extrahoval ethylacetátem a organická vrstva se promyla 0,5% KOH, H₂O a nasyceným NaCl. Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala sulfid jako olej (18,0 g, 75%).

Část D: K roztoku sulfidu z části C (16,5 g, 43 mmol) v dichlormethanu (500 ml) ochlazenému na 0 °C se přidala 3-chlorperbenzoová kyselina (18,0 g, 86 mmol). Roztok se míchal při teplotě okolí 20 hodin. Roztok se zředil H₂O a extrahoval se dichlormethanem. Organická vrstva se promyla 10% Na₂SO₄, H₂O a nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO₄. Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala sulfon jako pevnou látku (10,7 g, 60%).

Část E: K roztoku sulfonu z části D (10 g, 24,0 mmol) v ethylacetátu (250 ml) se přibublával plyný HCl po 10 minut, pak se míchalo při teplotě okolí 4 hodiny. Koncentrace ve vaku dala hydrochlorid aminu jako bílou pevnou látku (78,27 g, 86%).

Část F: K roztoku hydrochloridu aminu z části E (5,98 mg, 17,0 mmol) v DMF (120 ml) se přidal uhličitan draselný (5,98 g, 17,0 mmol) a pak propargylbromid (2,02 g, 17,0 mmol) a roztok se míchal 4 hodiny při teplotě okolí. Roztok se dělil mezi ethylacetát a H₂O. Organická vrstva se promyla H₂O a nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO₄. Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala propargylamin jako žlutý olej (5,2 g, 86%).

Část G: K roztoku propargyl aminu z části F v DMF (15 ml) se přidal thiofenol (0,80 ml, 7,78 mmol) a CsCO₃ (2,79 g, 8,56 mmol) a roztok se zahříval na 70 °C 6 hodin. Roztok se dělil mezi ethylacetát a H₂O. Organická vrstva se promyla H₂O a nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO₄. Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala S-fenoxyfenylovou sloučeninu jako olej (1,95 g, 56%).

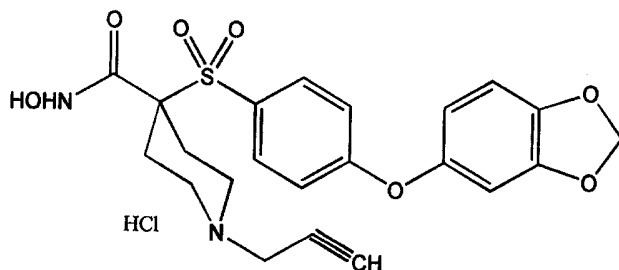
Část H: K roztoku S-fenoxyfenylu z části G (1,81 g, 4,06 mmol) v ethanolu (21 ml) a H₂O se přidal KOH a roztok se zahříval na 105 °C po 4,5 hodiny. Roztok se okyselil koncentrovaným roztokem HCl na pH hodnotu 1 a pak se koncentroval, což dalo kyselinu jako žlutý zbytek, který se použil bez dodatečného čištění.

Část I: K roztoku kyseliny z části H (1,82 g, 4,06 mmol) v acetonitrilu (20 ml) se přidal O-tetrahydropyranyl hydroxylamin (723 mg, 6,17 mmol) a triethylamin (0,67 ml, 4,86 mmol). K tomuto míchanému roztoku se přidal EDC (1,18 g, 6,17 mmol) a roztok se míchal 18 hodin. Roztok se dělil mezi H₂O a ethylacetát. Organická vrstva se promyla H₂O, nasyceným NaHCO₃ a nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO₄. Chromatografie (na sílce, ethylacetát/hexan) dala chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (1,32 g, 63%).

Část J: K roztoku chráněného hydroxamátu z části I (9,65 g, 18,7 mmol) v methanolu (148 ml) ochlazenému na 0 °C se přidal acetyl chlorid (4,0 ml, 56,2 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí 45 minut. Koncentrace ve vakuu následovaná třením s ethyl etherem dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (8,10 g, 94%). MS(CI) MH⁺ vypočteno pro C₂₁H₂₂N₂O₄S₂: 431, nalezeno 431.

Příklad 10

Příprava monohydrochloridu 4-((4-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)fenyl)sulfonyl)-N-hydroxy-1-(2-propynyl)-4-piperidinkarboxamidu



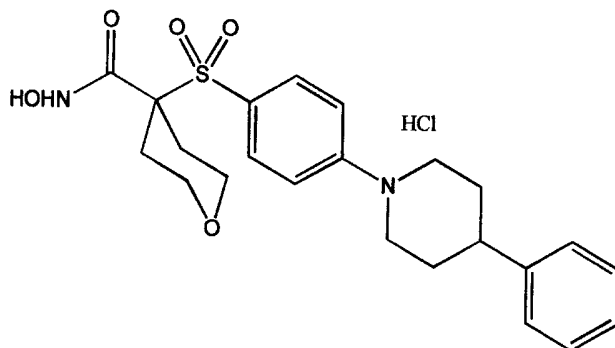
Část A: K roztoku propargyl aminu z části F příkladu 9 (7,0 g, 19,8 mmol) v DMF (30 ml) se přidaly sesamol (5,52 g, 40 mmol) a uhličitán draselný (5,52 g, 40 mmol) a roztok se zahříval na 85 °C 48 hodin. Roztok se dělil mezi ethylacetát a H₂O. Organická vrstva se sušila se nad MgSO₄. Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala sulfid jako olej (9,38 g, kvantitativní výtěžek).

Část B: K roztoku z sulfidu části A (2,72 g, 5,92 mmol) v ethanolu (30 ml) a H₂O se přidal hydroxid draselný a roztok se zahříval na reflux 4 hodiny. Roztok se okyselil koncentrovanou HCl na pH=3. Roztok se koncentroval ve vakuu a zbytek se rozpustil v acetonitrilu (30 ml). K tomuto roztoku se přidal O-tetrahydropyranyl hydroxylamin (1,05 g, 9,0 mmol), triethylamin (1 ml) a EDC (1,72 g, 9,0 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a zředil se nasyceným NaHCO₃ a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se sušila nad MgSO₄. Chromatografie (na sílce, ethylacetát/hexan) dala chráněný hydroxamát jako olej (2,86 g, 93%).

Část C: K roztoku chráněného hydroxamátu z části B (2,86 g, 5,27 mmol) v methanolu (40 ml) se přidal acetyl chlorid (1,13 ml, 15,8 mmol) a roztok se míchal 3 hodiny. Roztok se koncentroval ve vakuu. Chromatografie v reversní fázi (acetonitril/H₂O) dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (2,2 g, 84%). HPLC čistota: 99 %. MS(CI) MH⁺ vypočteno pro C₂₂H₂₂N₂O₇S: 459, nalezeno 459.

Příklad 11

Příprava monohydrochloridu tetrahydro-N-hydroxy-4-((4-fenyl-1-piperidiny)fenyl)-sulfonyl-2H-pyran-4-karboxamidu



Část A: K roztoku Na (8,97 g, 390 mmol) v methanolu (50 ml) při 0 °C se přidal 4-fluorthiofenol (50 g, 390 mmol) methylchloroctan (34,2 ml, 390 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí 4 hodiny. Roztok zfiltraval, aby se odstranily soli a filtrát se koncentroval ve vakuu, což dalo sulfid jako bezbarvý olej (75,85 g, 97%).

Část B: K roztoku sulfidu z části A (75,85 g, 380 mmol) v methanolu (1 l) a H₂O (100 ml) se přidal Oxone® (720 g, 1,17 mmol) a roztok se míchal 2 hodiny. Reakční směs se zfiltravala, aby se odstranil přebytek solí a filtrát se koncentroval ve vakuu. Zbytek se rozpustil v ethylacetátu, promyl se H₂O, nasyceným NaHCO₃ a nasyceným NaCl a pak se sušil nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu dala sulfon jako bílou pevnou látku (82,74 g, 94%).

Část C: K roztoku sulfonu z části B (28,5 g, 123 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (200 ml) se přidal uhličitán draselný (37,3 g, 270 mmol), bis-(2-bromethyl)ether (19,3 ml, 147 mmol), 4-dimethylpyridin (750 mg, 6 mmol) a tetrabutylamonium bromid (1,98 g, 6 mmol) a roztok se míchal 72 hodin při teplotě okolí. Roztok se vлил do 1M HCl (300 ml) a vzniklá sraženina se sebrala vakuovou filtrací. Rekrystalizace (ethylacetát/hexan) dala jako tetrahydropyranovou sloučeninu jako béžovou pevnou látku (28,74 g, 79%).

Část D: K roztoku tetrahydropyranové sloučeniny z části C (1,21 g, 4,0 mmol) v DMSO (10 ml) se přidaly CsCO₃ (3,26 g, 10,0 mmol) a 4-fenylpiperidin (640 mg, 4,0 mmol) a roztok se zahříval na 90 °C 2 hodiny. Roztok se zředil H₂O a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla 5% vodným KHSO₄, nasyceným NaHCO₃, nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu dala amin jako bílou pevnou látku (1,2 g, 67%).

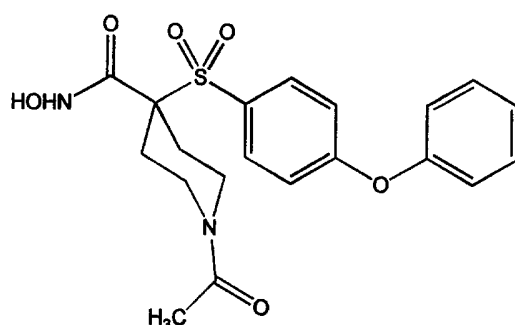
Část E: K roztoku aminu z části D (815 mg, 1,84 mmol) v methanolu (5 ml) a THF (5 ml) se přidal 50% vodný NaOH (2 ml) a roztok se míchal 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu a zbytek se zředil H₂O a okyselil se na pH hodnotu 7. Vzniklá sraženina se sebrala vakuovou filtrací, což dalo kyselinu jako bílou pevnou látku (760 g, 86%).

Část F: K roztoku kyseliny z části E (620 mg, 1,44 mmol) v dichlormethanu (10 ml) a DMF (3 ml) se přidal PyBroP (810 mg, 1,73 mmol), N-methylmorfolin (0,5 ml, 4,3 mmol) a O-tetrahydro-2H-pyranyl-hydroxylamin (190 mg, 1,59 mmol) a roztok se míchal 4 hodiny při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu, zbytek se rozpustil se v ethylacetátu a promyl se H₂O a nasyceným NaCl a pak se sušil nad Na₂SO₄. Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (630 mg, 83%). MS(CI) MH⁺ vypočteno pro C₂₈H₃₆N₂O₆S: 529, nalezeno 529.

Část G: K roztoku chráněného hydroxamátu z části F (600 mg, 1,14 mmol) v dioxanu (1,5 ml) a methanolu (1,5 ml) se přidal 4N HCl v dioxanu (1,5 ml) a roztok se míchal 2 hodiny. Roztok se vлил do ethyletheru a vzniklá sraženina se sebrala vakuovou filtrací. To dalo titulní sloučeninu jako béžovou pevnou látku (500 mg, 91%). MS(CI) MH⁺ vypočteno pro C₂₈H₂₈N₂O₅S: 445, nalezeno 445.

Příklad 12

Příprava 1-acetyl-N-hydroxy-4-((4-fenoxyfenyl)sulfonyl) piperidinkarboxamidu



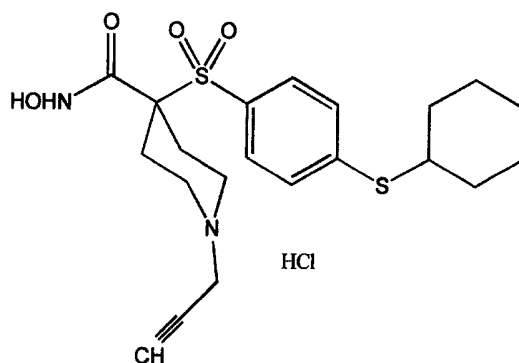
Část A: K roztoku sulfonu z příkladu 6 části D (2,75 g, 5,6 mmol) v THF (10 ml) a ethanolu (10 ml) se přidal NaOH (2,25 g, 56 mmol) a roztok se zahříval na 70 °C 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu, zbytek se rozpustil v H₂O a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se sušila se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu dala surovou kyselinu jako pevnou látku. Roztok kyseliny v dichlormethanu (6 ml) a trifluoroctové kyselině (6 ml) se

míchal při teplotě okolí 1 hodinu. Koncentrace ve vakuu dala hydrochloridovou sůl aminu jako pevnou látku (2,3 g, kvantitativní výtěžek).

Část B: K roztoku hydrochloridové soli aminu z části A (2,3 g, pod 5,6 mmol) v acetonu (10 ml) a H₂O (10 ml) ochlazenému na 0 °C se přidaly triethylamin (1,17 ml, 8,4 mmol) a acetylchlorid (0,60 ml, 8,4 mmol) a roztok se míchal 18 hodin teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu, aby se odstranil acetonu a vodný roztok se extrahoval ethyl etherem. Vodná vrstva se okyselila na pH hodnotu 2 a extrahovala se ethylacetátem. Organická vrstva se sušila nad MgSO₄ a koncentrace ve vakuu dala N-acetylovou sloučeninu jako bílou pevnou látku (1,5 g, 65,2%). Část C: K roztoku N-acetylové sloučeniny z části B (0,6 g, 1,49 mmol) v DMF (10 ml) se přidal EDC (401 mg, 2,1 mmol) a pak 50% vodný hydroxylamin (0,9 ml) a 4-methylmorfolin (0,7 ml, 6,4 mmol) a roztok se míchal 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval vakuu se zbytek rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla H₂O a sušila se nad MgSO₄. Chromatografie v reversní fázi (na sílce, acetonitril/H₂O) dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (101 mg, 16%). MS(CI) MH⁺ vypočteno pro C₂₀H₂₂N₂O₆S: 419, nalezeno 419.

Příklad 13

Příprava monohydrochloridu 4-((4-(cyklohexylthio)fenyl)sulfonyl)-N-hydroxy-1-(2-propynyl)-4-piperidinkarboxamidu



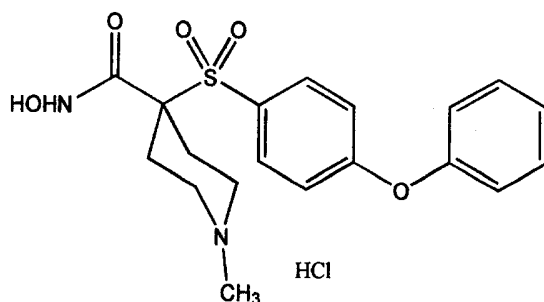
Část A: K roztoku propargyl aminu z části F příkladu 9 (6,5 g, 18,4 mmol) v DMF (10 ml) se přidaly sesamol uhličitan draselný (3,81 g, 27,6 mmol) a cyklohexylmerkaptan (3,37 ml, 27,6 mmol). Roztok se zahříval na 100 °C 6,5 hodiny. Roztok se zředil H₂O a extrahoval se ethylacetátem. Organické vrstvy se sušily se nad MgSO₄. Chromatografie (na sílce, hexan/ethylacetát) dala sulfid jako žlutý olej (6,05 g, 73%).

Část B: K roztoku z sulfidu části A (612 mg, 1,4 mmol) v ethanolu (8,4 ml) a H₂O (1,4 ml) se přidal hydroxid draselný (470 mg, 8,4 mmol) a roztok se refluxoval 3 hodiny. Roztok se okyselil na pH hodnotu 3 a koncentroval se ve vakuu. Zbytek se rozpustil v acetonitrilu (10 ml). K tomuto roztoku se přidal O-tetrahydro-2H-pyran-2-yl hydroxylamin (230 mg, 2,0 mmol) a triethylamin (0,5 ml) a potom EDC (380 mg, 2,0 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a zbytek se zředil nasyceným NaHCO₃ a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se sušila nad MgSO₄. Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexan) dala chráněný hydroxamát jako olej (246 mg, 34%).

Část C: K roztoku chráněného hydroxamátu z části B (246 mg, 0,47 mmol) v methanolu (4 ml) se přidal acetyl chlorid (0,11 ml, 1,5 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí 3 hodiny. Po koncentraci ve vakuu chromatografie v reversní fázi (na sílice, acetonitril/H₂O) dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (223 mg, kvantitativní výtěžek).

Příklad 14

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-1-methyl-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-4- piperidinkarboxamidu



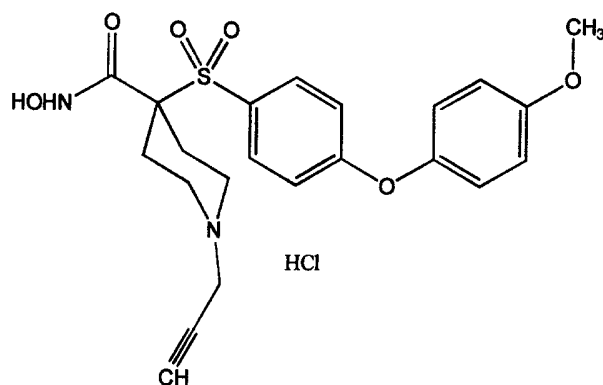
Část A: K roztoku sulfonu z příkladu 6 části D (2,67 g, 5,5 mmol) v dichlormethanu (5 ml) se přidala trifluoroctová kyselina (5 ml) a roztok se míchal při teplotě okolí 2 hodiny. Roztok se koncentroval ve vakuu a zbytek se třel s ethyl etherem. To dalo sůl trifluoroctové kyseliny surového aminu. K roztoku surové aminové soli v methanolu (10 ml) se přidaly formaldehyd (37% vodný roztok, 2,0 ml, 27,5 mmol) a boran pyridin (2,2 ml, 22 mmol) a roztok se míchal 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu. Zbytek se rozpustil do ethylacetátu, promyl se H₂O a sušil se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu dala N-methyl sloučeninu jako žlutý olej (2,17 g, 98%).

Část B: K roztoku N-methyl sloučeniny z části A (2,17 g, 5,4 mmol) v ethanolu (10 ml) v THF (10 ml) se přidal NaOH (2,0 g, 50 mmol) a reakční směs s míchala při -65°C 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu. Zbytek se rozpustil v H_2O a extrahoval se ethyl etherem. Vodný roztok se okyselil na pH hodnotu 2 a vzniklá pevná látka se sebrala vakuovou filtrací, což dalo kyselinu jako bílou pevnou látku (1,8 g, 90%).

Část C: K roztoku kyseliny z části B (0,5 g, 1,3 mmol) v DMF (10 ml) se přidal EDC (1,06 g, 5,5 mmol) a potom O-tetrahydro-2H-pyranyl-hydroxylamin (490 mg, 4,2 mmol) a 4-methylmorfolin (0,76 ml) a roztok se míchal 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu, zbytek se rozpustil se v ethylacetátu a promyl se H_2O a sušil se nad MgSO_4 . Koncentrace ve vakuu dala surový chráněný hydroxamát. K roztoku surového hydroxamátu v methanolu (10 ml) se přidal acetyl chlorid (0,28 ml, 3,9 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí 3 hodiny. Roztok se koncentroval ve vakuu. Chromatografie v reversní fázi (na sílice, acetonitril/ H_2O , 0,0125% HCl) dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (261 mg, 46%). MS(Cl) MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 391, nalezeno 391.

Příklad 15

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-4-(((4-(4-(methoxy)fenyl)sulfonyl)-1-1-(2-propinyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku propargylaminu z části F příkladu 9 (2,00 g, 5,66 mmol) v DMF (10 ml) se přidaly uhličitán cesný (4,7 g, 14,5 mmol) a 4-methoxythiofenol (1,80 g, 14,5 mmol). Roztok se zahřívá na 95°C 24 hodin. Roztok se zředil ethylacetátem a promyl se 1M NaOH a nasyceným NaCl a sušil se nad MgSO_4 . Chromatografie (na sílici, ethylacetát/hexan) dala fenoxysloučeninu jako pevnou látku (2,67 g, kvantitativní výtěžek).

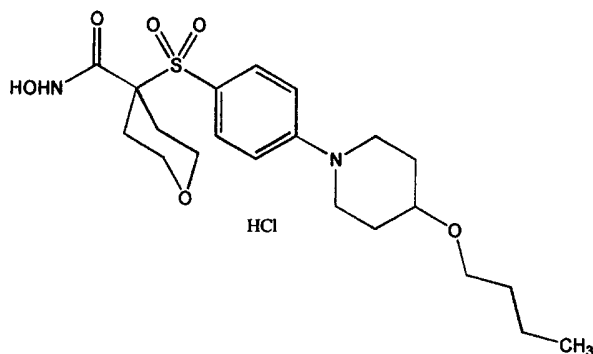
Část B: K roztoku z fenoxysloučeniny části A (2,40 g, 5,25 mmol) v ethanolu (30 ml) a H₂O (6 ml) se přidal hydroxid draselný (2,0 g, 31,37 mmol) a roztok se refluxoval 4 hodiny. Roztok se okyselil na pH hodnotu 3 a zbytek se sebral vakuovou filtrací, což dalo surovou kyselinu, která se použila bez dodatečného čištění.

Část C: K roztoku kyseliny z části B (2,25 g, 5,25 mmol) v acetonitrilu (30 ml) se přidal O-tetrahydro-2H-pyran-2-yl hydroxylamin (1,34 g, 9,0 mmol). Když se roztok míchal 15 minut, přidal se EDC (1,72 g, 9,0 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a zbytek se rozpustil v ethylacetátu, promyl se nasyceným NaHCO₃, H₂O a nasyceným NaCl a sušil se nad MgSO₄. Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (0,93 g, 33%).

Část D: K roztoku chráněného hydroxamátu z části C (0,93 g, 1,7 mmol) v methanolu (15 ml) se přidal acetylchlorid (0,36 ml, 5,1 mmol) a roztok se míchal 3 hodiny. Roztok se koncentroval ve vakuu, což dalo titulní sloučeninu jako pevnou látku (650 mg, 82%). Analýza vypočteno pro C₂₂H₂₄N₂O₆S HCl: C, 54,84, H, 5,24, N, 5,82, S, 6,67, Cl, 6,67. Nalezeno: C, 53,10, H, 6,37, N, 5,59, S, 7,04, Cl, 6,32.

Příklad 16

Příprava monohydrochloridu 4-(((4-(4-butoxy-1-piperidiny)fenyl)sulfonyl)-tetrahydro-N-hydroxy-2H-pyran-4-karboxamidu



Část A: K roztoku tetrahydropyranové sloučeniny z části C příkladu 11 (1,95 g, 6,46 mmol) v DMSO (25 ml) se přidaly CsCO₃ (7,4 g, 22,6 mmol) a 4-butoxypiperidin (1,25 g, 6,46 mmol) a roztok se zahříval na 90 °C 1 hodinu. Roztok se zředil H₂O a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla 5% vodným KHSO₄, nasyceným NaHCO₃,

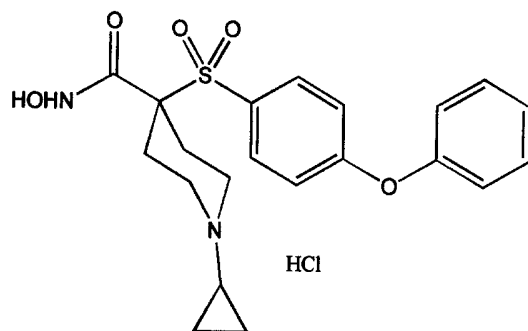
nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO_4 . Chromatografie (na sílice, ethylacetát/dichlormethan) dala amin jako žlutý olej (1,85 g, 65%).

Část B: K roztoku aminu z části A (1,65 g, 3,76 mmol) v THF (10 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (530 mg, 4,13 mmol) a roztok se míchal 22 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu a surový zbytek se použil, jak byl, v další reakci.

Část C: K roztoku surové kyseliny z části B (1,74 g, 3,76 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se přidal PyBroP (2,10 g, 4,51 mmol), N-methylmorpholin (1,24 ml, 11,3 mmol) a O-tetrahydro-2H-pyranyl-hydroxylamin (484 mg, 4,14 mmol) a roztok se míchal 30 minut při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu. Zbytek se rozpustil se v ethylacetátu a promyl se H_2O a nasyceným NaCl a pak se sušil nad MgSO_4 . Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexan/ methanol) dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (1,0 g, 88%). MS(Cl) MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: 441, nalezeno 441.

Příklad 17

Příprava monohydrochloridu 1-cyklopropyl-N-hydroxy-4-((4-fenoxyfenyl)sulfonyl)-4-piperidin-
-dinkarboxamidu



Část A: K roztoku amin hydrochloridové soli z příkladu 6 části E (2,13 g, 5,0 mmol) v methanolu (25 ml) se přidaly 3A molekulární síto, kyselina octová (2,86 ml, 50 mmol) a roztok se míchal 5 minut. K tomuto roztoku se přidal ((1-ethyloxycyklopropyl)oxy)-trimethylsilan (6,08, 30 mmol) a pak kyanoborohydrid sodný (1,41 g, 22,0 mmol) a roztok se zahříval na reflux 18 hodin. Přebytek solí a síť se odstranil filtrací a filtrát se koncentroval. Zbytek se zředil ethylacetátem, promyl se nasyceným 1M NaOH, H_2O a nasyceným NaCl a sušil se nad MgSO_4 . Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexan) dala cyklopropyl amin jako pevnou látku (1,90 g, 86 %).

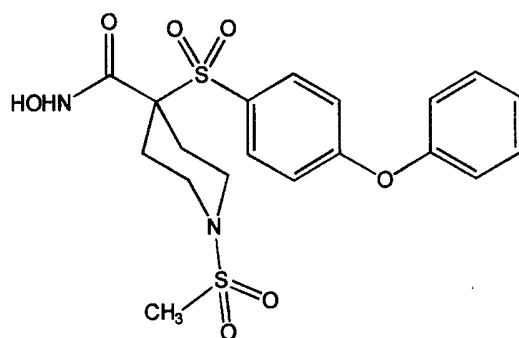
Část B: K roztoku cyklopropyl aminu z části A (1,9 g, 4,2 mmol) v ethanolu (12 ml) v THF (12 ml) se přidal NaOH (1,71 g, 4,3 mmol) v H₂O (10 ml) a roztok se zahřívá na 62 °C 20 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu. Zbytek se rozpustil v H₂O a okyselil se na pH hodnotu 5 s 1M HCl. Vzniklá pevná látka se sebrala vakuovou filtrací, což dalo kyselinu jako bílou pevnou látku (1,49 g, 82%). MS(Cl) MH⁺ vypočteno pro C₂₁H₂₃NO₅S: 402, nalezeno 402. HRMS vypočteno pro C₂₁H₂₃NO₅S: 402,1375, nalezeno 402,1350.

Část C: K roztoku kyseliny z části B (1,49 g, 3,4 mmol) v dichlormethanu (50 ml) se přidal triethylamin (1,42 ml, 10,21 mmol) a pak 50% vodný hydroxylamin (2,25 ml, 34,0 mmol) a PyBroP (3,17 g, 6,8 mmol). Roztok se míchal 72 hodin. Směs se zředila H₂O a organická vrstva se oddělila, promyla nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu následovaná chromatografií v reversní fázi (na sílice, acetonitril/H₂O) dala hydroxamát.

Hydrochloridová sůl se připravila rozpuštěním volné báze (830 mg, 2,0 mmol) v methanolu (20 ml) následovanému přidáním acetyl chloridu (0,17 ml, 2,0 mmol). Roztok se míchal 10 minut při 0 °C. Vzniklá bílá pevná látka se sebrala vakuovou filtrací a promyla studeným ethyl etherem. To dalo titulní sloučeninu (595 mg, 66%). HRMS vypočteno pro C₂₁H₂₄N₂O₅S: 416,1407 nalezeno 416,1398. Analýza vypočteno pro C₂₁H₂₄N₂O₅S: C, 55,68, H, 5,56, N, 6,18, S, 7,08, Cl, 7,83. Nalezeno: C, 55,39, H, 5,72, N, 6,15, S, 7,29, Cl, 9,17.

Příklad 18

Příprava N-hydroxy-1-(methylsulfonyl)-4-(fenoxyfenyl)sulfonyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku amin hydrochloridové soli z příkladu 6 části E (1,06 g, 2,5 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se přidaly triethylamin (0,76 ml, 5,5 mmol) a methansulfonyl chlorid

(0,23 ml, 3,0 mmol) a roztok se míchal 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu a zbytek se dělil mezi ethylacetát a H₂O. Organická vrstva se promyla H₂O a nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO₄. Chromatografie (na sílce, hexan/ethylacetát) dala methansulfonamid jako pevnou látku (2,1 g, 58%).

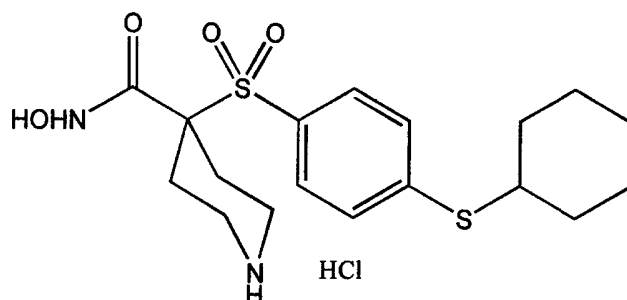
Část B: K roztoku z methansulfonamidu části A (2,0 g, 4,15 mmol) v ethanolu (8,4 ml) a H₂O (1,4 ml) se přidal hydroxid draselný (470 mg, 8,4 mmol) a roztok se zahříval na 65 °C 5 hodin. Roztok koncentroval se ve vakuu a zbylý vodný roztok se okyselil na pH 4. Roztok se extrahoval ethylacetátem a organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu dala kyselinu jako žlutou pěnu (1,46 g, 80%).

Část C: K roztoku kyseliny z části B (1,46 g, 3,38 mmol) v dichlormethanu (50 ml) se přidaly trimethylamin (1,41 ml, 10,1 mmol), 50% vodný hydroxylamin (2,2 ml, 33,8 mmol) a PyBroP (3,16 g, 6,76 mmol). Roztok se míchal 72 hodin při teplotě okolí. Roztok se zředil H₂O a organická vrstva se oddělila, promyla nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO₄.

Chromatografie v reversní fázi (na sílci, acetonitril/H₂O) následovaná třením s ethyl etherem dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (160 mg, 11%). Analýza vypočteno pro C₁₉H₂₂N₂O₇S₂: C, 50,21, H, 4,88, N, 6,16, S, 14,11. Nalezeno: C, 48,72, H, 5,36, N, 5,61, S, 12,81.

Příklad 19

Příprava monohydrochloridu 4-((4-(cyklohexylthio)fenyl)sulfonyl)-N-hydroxy-4-piperidin-karboxamidu



Část A: K roztoku sulfonu z příkladu 9, část D (10,1 g, 24,0 mmol) v DMF (20 ml) se přidal uhličitán draselný (5,0 g, 36,0 mmol) a pak cyklohexylmerkaptan (4,4 ml, 36,0 mmol) a roztok se zahříval na 65 °C 6,5 hodiny. Roztok se dělil mezi ethylacetát a H₂O. Organická

vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO_4 . Chromatografie (na silice, ethylacetát/hexan) dala sulfid jako olej (8,2 g, 76%).

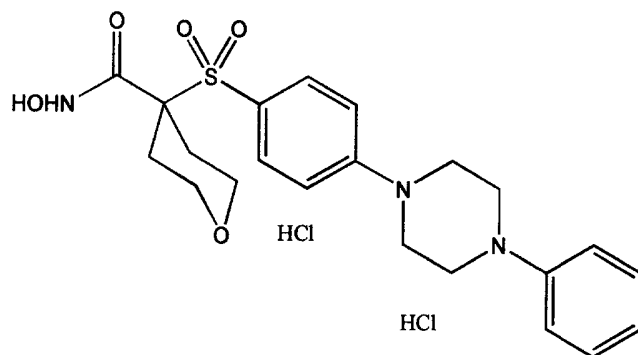
Část B: K roztoku sulfidu v ethanolu (10 ml) a THF (10 ml) se přidal NaOH (1,81 g, 45 mmol) v H_2O (10 ml) a roztok se zahřival na 65°C 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a vodný zbytek se okyselil na pH hodnotu 2. Roztok se extrahoval dichlormethanem a sušil se nad MgSO_4 . Koncentrace ve vakuu kyselinu jako bílou pevnou látku (830 mg, 38%).

Část C: K roztoku kyseliny z části B (2,0 g, 4,0 mmol) v dichlormethanu (25 ml) se přidaly N-methylmorfolin (1,32 ml, 12,0 mmol), PyBroP (2,12 g, 2,12 mmol) a 50% vodný hydroxylamin (2,6 ml, 40 mmol) a roztok se míchal 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se zředil H_2O a vrstvy se oddělily. Organická vrstva se promyla H_2O a nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO_4 . Chromatografie (na silici, ethylacetát/methanol) dala hydroxamát jako pevnou látku (1,4 g, 70%).

Část D: Do roztoku hydroxamátu z části C (1,31 g, 2,63 mmol) v ethylacetátu (70 ml), ochlazenému na 0°C se přibublával plynný HCl po 30 minut. Roztok se koncentroval ve vakuu. Chromatografie v reversní fázi (na silice, acetonitril/ $\text{H}_2\text{O}(\text{HCl})$) dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (378 mg, 33%). Analýza vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 49,70, H, 6,26, N, 6,44, S, 14,74, Cl, 8,15. Nalezeno: C, 48,99, H, 6,34, N, 6,24, S, 14,66, Cl, 8,56..

Příklad 20

Příprava dihydrochloridu tetrahydro-N-hydroxy-4-((4-fenyl-1-piperaziny)fenyl)-sulfonyl)-2H-pyran-4-karboxamidu



Část A: K roztoku tetrahydropyranové sloučeniny z příkladu 11, část C (1,96 g, 6,5 mmol) v DMSO (20 ml) se přidal CsCO_3 (4,9 g, 15 mmol) a 4-fenylpiperazin (1,1 ml, 7,15

mmol) a roztok se zahřívá na 90 °C 45 minut. Roztok se zředil H₂O a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla 5% vodným KHSO₄, nasyceným NaHCO₃, nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu dala amin jako béžovou pevnou látku (1,7 g, 59%).

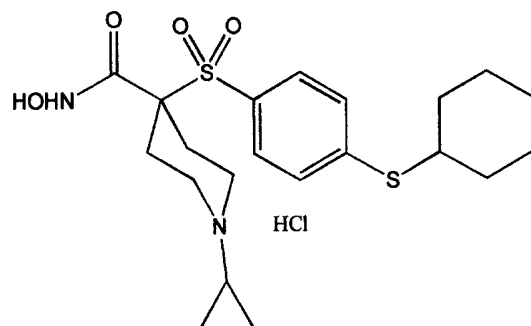
Část B: K roztoku aminu z části A (1,5 mg, 3,38 mmol) v THF (20 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (480 mg, 3,72 mmol) a roztok se míchal 22 hodin při teplotě okolí. Koncentrace ve vakuu dala surovou sůl kyseliny, která se použila bez čistění v příštím kroku.

Část C: K roztoku soli kyseliny z části B (1,58 g, 3,38 mmol) v dichlormethanu (10 ml) a DMF (3 ml) se přidal PyBroP (1,89 g, 4,06 mmol), N-methylmorpholin (1,1 ml, 10,1 mmol) a O-tetrahydro-2H-pyranyl-hydroxylamin (435 mg, 3,72 mmol) a roztok se míchal 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu. Zbytek se dělil mezi ethylacetát a H₂O a organická vrstva se oddělila, promyla se H₂O a nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO₄. Chromatografie (na sílce, ethylacetát/hexan/methanol) dala chráněný hydroxamát jako bílou pěnu (1,7 g, 95% na dva kroky).

Část D: K roztoku chráněného hydroxamátu z části C (1,28 g, 2,4 mmol) v dioxanu (5 ml) a methanolu (5 ml) se přidal 4M HCl v dioxanu (5 ml) a roztok se míchal 2 hodiny při teplotě okolí. Roztok se vлил do ethyletheru a vzniklá sraženina se sebrala vakuovou filtrací. To dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (900 mg, 73%). MS(Cl) MH⁺ vypočteno pro C₂₂H₂₇N₃O₅S: 446, nalezeno 446.

Příklad 21

Příprava monohydrochloridu 4-((4-(cyklohexylthio)fenyl)sulfonyl)-1-cyklopropyl-N-hydroxy-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku sulfonu z příkladu 9 části D (10,1 g, 24,0 mmol) v THF (20 ml) se přidal uhličitán draselný (5,0 g, 36,0 mmol) a pak cyklohexylmerkaptan (4,4 ml, 36,0 mmol) a roztok se zahříval na 85 °C 6,5 hodiny. Roztok se dělil mezi ethylacetát a H₂O. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO₄. Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexan) dala sulfid jako olej (8,2 g, 76%).

Část B: Do roztoku sulfidu z části B (8,2 g, 17,0 mmol) v ethylacetátu (100 ml) ochlazenému na 0 °C se přibublával plynný HCl po 30 minut. Roztok se koncentroval ve vakuu, což dalo amin jako bílou pevnou látku (5,99 g, 79%). MS(CI) MH⁺ vypočteno pro C₂₀H₂₉NO₄S: 412, nalezeno 412. Část C: K roztoku aminu z části B (2,24 g, 5,0 mmol) v methanolu (20 ml) se přidala octová kyselina (2,86 ml, 50 mmol) a pak ((1-ethyloxycyklopropyl) oxytrimethylsilan (6.03, 30 mmol) a kyanoborohydrid sodný (1,41 g, 22,0 mmol) a roztok se zahříval na reflux 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu. Zbytek se rozpustil v ethylacetát a promyl se 1M NaOH, H₂O a nasyceným NaCl a sušil se nad MgSO₄. Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexan) dala cyklopropyl amin jako pevnou bílou látku (1,97 g, 87%).

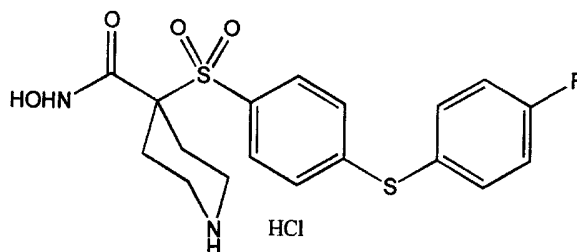
Část D: K roztoku cyklopropyl aminu z části C (1,9 g, 4,2 mmol) v ethanolu (10 ml) v THF (10 ml) se přidal NaOH (1,68 g, 42,0 mmol) v H₂O (10 ml) a roztok se zahříval na 68 °C 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu. Vzniklá pevná látka se sebrala a promyla se ethyl etherem, což dalo kyselinu jako bílou pevnou látku (1,07 g, 80%).

Část E: K roztoku kyseliny z části D (1,61 g, 3,0 mmol) v dichlormethanu (30 ml) se přidaly N-methylmorfolin (1,0 g, 9,0 mmol), PyBroP (1,54 g, 3,3 mmol) a 50% vodný hydroxylamin (2,0 ml, 30 mmol) a roztok se míchal 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu. Zbytek se dělil mezi ethylacetát a H₂O, organická vrstva se promyla H₂O a nasyceným NaCl a pak se sušila nad MgSO₄. Filtrace vrstvou siliky (ethylacetát/methanol) dala hydroxamát jako bílou pevnou látku (1,07 g, 80%).

Část F: Do roztoku hydroxamátu z části E (1,07 g, 2,4 mmol) v studeném methanolu (2 ml) se přidal acetyl chlorid (0,27 ml, 3,6 mmol). Roztok se míchal 30 minut. Roztok se koncentroval ve vakuu. Chromatografie v reversní fázi (acetonitril/H₂O) dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (245 mg, 21%).

Příklad 22

Příprava monohydrochloridu 4-((4-((4-fluorfenyl)thio)fenyl)sulfonyl)-N-hydroxy-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku sulfonu z příkladu 9 části D (6,0 g, 14,4 mmol) v DMF (30 ml) se přidal uhličitán draselný (2,39 g, 17,3 mmol) a 4-fluorthiofenol (3,3 ml, 28,1 mmol) a roztok se míchal 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se zředil ethylacetátem a promyl se 1M NaCl a nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO_4 . Chromatografie (na sílce, ethylacetát/hexan) dala sulfid jako pevnou látku (6,6 g, 87%).

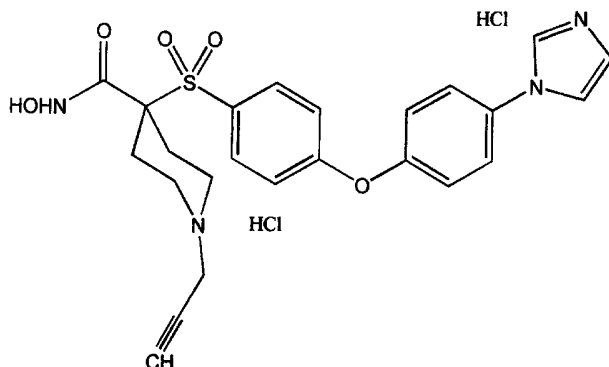
Část B: Do roztoku sulfidu z části B (6,6 g, 12,6 mmol) v ethanolu (90 ml) a H_2O (20 ml) se přidal NaOH (5,04 g, 126 mmol) a roztok se zahříval na 70°C 18 hodin. Směs se okyselila na pH hodnotu 4 a roztok se extrahoval ethylacetátem, organická vrstva se promyla H_2O a nasyceným NaCl a pak se sušila nad MgSO_4 . Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/ethanol) dala pevnou kyselinu (4,8 g, 79%).

Část C: K roztoku kyseliny z části B (4,8 g, 10,0 mmol) v DMF (30 ml) se přidaly 4-methylmorfolin (3,03 g, 30,0 mmol), potom O-tetrahydro-2H-pyranyl-hydroxylamin (7,45 g, 50,0 mmol) a PyBroP (5,59 g, 12,0 mmol) a 50% vodný hydroxylamin (2,0 ml, 30 mmol) a roztok se míchal 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu. Zbytek se rozpustil v ethylacetátu a promyl se H_2O a nasyceným NaCl a pak se sušil nad MgSO_4 . Chromatografie (na sílci, ethylacetát/hexan) dala chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (4,0 g, 67%).

Část D: K roztoku chráněného hydroxamátu z části D (4,0 g, 6,7 mmol) v ethylacetátu (120 ml) se přibublával plynný HCl po 5 minut. Pak se míchalo 1,5 hodiny při teplotě okolí. Vzniklá pevná látka se sebrala vakuovou filtrací, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (1,90 g, 64%). MS(CI) MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2\text{F}$: 411, nalezeno 411.

Příklad 23

Příprava dihydrochloridu N-hydroxy-4-((4-(4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy)fenyl)sulfonyl)-1-(2-propynyl-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku hydrochloridové soli aminu z příkladu 9, části F (3,00 g, 8,49 mmol) v DMF (13 ml) se přidaly K_2CO_3 (2,35 g, 17,0 mmol) a 4-(1H-imidazol-1-yl)fenol (2,72 g, 17,0 mmol) a roztok se zahříval na 64 °C 64 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a zbytek se dělil mezi ethylacetát a H_2O . Organická vrstva se promyla H_2O a nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$. Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala ethyl ester jako bílou pěnu (2,36 g, 56%).

Část B: K roztoku ethyl esteru z části A (2,36 g, 5,33 mmol) v ethanolu (2,8 ml) a H_2O (4,6 ml) se přidal KOH (1,80 g, 32,1 mmol) a roztok se zahříval na 100 °C 4,5 hodiny. Roztok se okyselil na pH hodnotu 1 koncentrovaným roztokem HCl a pak se koncentroval, což dalo kyselinu jako hnědou pevnou látku, která se použila bez dodatečného čištění (2,87 g)..

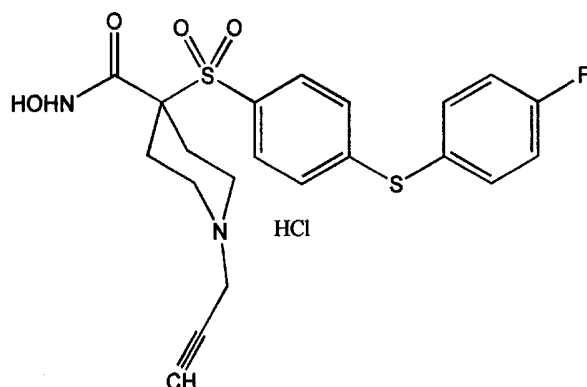
Část C: K roztoku kyseliny z části B (2,87 g, 5,33 mmol) v acetonitrilu (24 ml) se přidaly O-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-hydroxylamin (870 mg, 7,45 mmol), EDC (1,43 g, 7,45 mmol) a N-methylmorpholin (1,21 ml, 11,0 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a zbytek se zředil H_2O a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla H_2O a nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$. Chromatografie (chloroform, methanol) dala chráněný hydroxylamin jako bílou pevnou látku (1,62,0 g, 53%).

Část D: K roztoku chráněného hydroxylaminu z části C (1,60 g, 2,83 mmol) v methanolu (23 ml) se přidal acetyl chlorid (0,61 ml, 8,52 mmol) a roztok se míchal 1 hodinu. Roztok se koncentroval ve vakuu. Chromatografie v reversní fázi (na sílce, acetonitril/ H_2O)

dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (975 mg, 62%). MS(Cl) MH^+ vypočteno pro $C_{24}H_{25}N_4O_5S$: 481, nalezeno 481. Analýza vypočteno pro $C_{24}H_{25}N_4O_5S \cdot 2HCl$: C, 52,08, H, 4,73, N, 10,12, S, 5,79, Cl, 12,81. Nalezeno: C, 51,59, H, 4,84, N, 10,93, S, 5,51, Cl, 11,98.

Příklad 24

Příprava monohydrochloridu 4-((4-(4-fluorfenyl)thiofenyl)sulfonyl)-N-hydroxy-1-(2-propinyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku propargyl aminu z části F příkladu 9 (4,06 g, 11,49 mmol) v DMF (20 ml) se přidaly uhličitan draselný (3,18 g, 22,98 mmol) a 4-fluorthiofenol (2,95 g, 22,98 mmol) a roztok se míchal 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se zředil ethylacetátem a promyl se H_2O a nasyceným NaCl a pak se sušil nad $MgSO_4$. Chromatografie (na sílce, ethylacetát/hexan) dala sulfid jako pevnou látku (4,46 g, 84%).

Část B: K roztoku z sulfidu části A (4,12 g, 9,7 mmol) v tetrahydropyranu (90 ml) a ethanolu (30 ml) se přidal hydroxid sodný (3,86 g, 97,0 mmol) a roztok se zahříval na $65^\circ C$ 2 hodiny. Roztok se koncentroval se ve vakuu. Zbytek se rozpustil v H_2O a okyselil se s 2M HCl na pH hodnotu 4. Vzniklý zbytek se sebral vakuovou filtrací. To dalo kyselinu jako bílou pevnou látku (4,0 g, 95%).

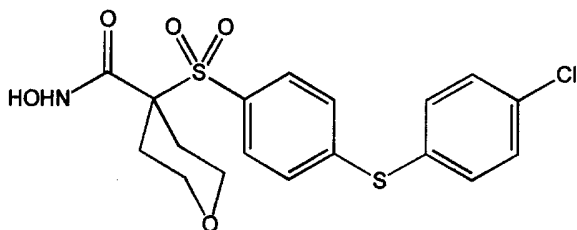
Část C: K roztoku kyseliny z části B (4,0 g, 9,2 mmol) v DMF (50 ml) a 4-methylmorfolinu (2,8 g, 27,7 mmol) se přidal O-tetrahydro-2H-pyranyl-hydroxylamin (6,88 g, 46,1 mmol) a PyBroP (5,16 g, 11,1 mmol) a roztok se míchal 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu, zbytek se rozpustil se v ethylacetátu. Roztok se promyl

H₂O a nasyceným NaCl a sušil se nad MgSO₄. Chromatografie (na silice, ethylacetát/hexan) dala chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (2,8 g, 56%).

Část G: Do roztoku chráněného aminu z části C (2,8 g, 5,1 mmol) v ethylacetátu (100 ml) se přibublával plynný HCl po 10 minut. Roztok se míchal 1 hodinu. Roztok se koncentroval ve vakuu a pevná látka se rekrystalizovala (ethanol). To dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (1,12 g, 45%). MS(CI) MH⁺ vypočteno pro C₂₁H₂₁N₂O₄S₂F: 449, nalezeno 449.

Příklad 25

Příprava 4-((4-(4-chlorfenyl)thio) fenyl)sulfonyl))-tetrahydro-N-hydroxy-2H-pyranyl-4-karboxamidu



Část A: K roztoku tetrahydropyranové sloučeniny z části C příkladu 11 (8,0 g, 26,5 mmol) v THF (250 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (10,2 g, 79,5 mmol) a roztok se míchal 1,5 hodiny. Reakce se ukončila přidáním H₂O, okyselila se na pH hodnotu 2,5 a roztok se extrahoval ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad Na₂SO₄. Koncentrace ve vakuu dala sůl kyseliny jako bílou pevnou látku (5,78 g, 76%)

Část B: K roztoku soli kyseliny z části A (5,4 g, 18,7 mmol) v DMF (10 ml) se přidaly HOBT (3,04 g, 22,5 mmol), N-methylmorpholin (6,2 ml, 56,2 mmol), O-tetrahydro-2H-pyranyl-hydroxylamin (6,8 g, 58,1 mmol) a EDC (5,0 g, 26,2 mmol) a roztok se míchal 3 hodiny při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu. Zbytek se dělil mezi ethylacetát a H₂O. Organická vrstva se promyla 5% vodným KHSO₄, H₂O, nasyceným NaHCO₃, nasyceným NaCl a pak se sušila nad Na₂SO₄. Koncentrace ve vakuu dala chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (6,34 g, 87%).

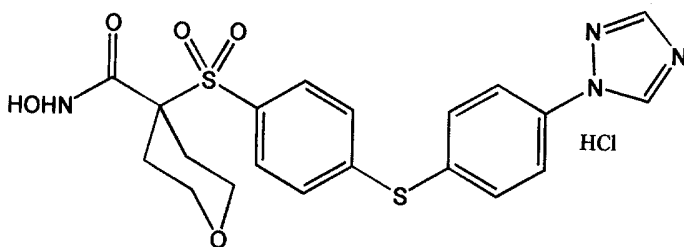
Část C: K roztoku p-chlorthiofenolu (2,71 g, 18,7 mmol) v DMF (10 ml) se přidal uhličitán draselný (2,6 g, 18,7 mmol) a potom chráněný hydroxamát z části B (2,9 g, 7,5 a roztok se zahříval na 75 °C 5 hodin. Roztok se koncentroval se ve vakuu. Zbytek se dělil mezi

ethylacetát a H_2O . Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad Na_2SO_4 . Chromatografie (na silice, ethylacetát/hexan/ methanol) dala sulfid jako bílou pěnu (3,56 g, 93%). $\text{MS}(\text{CI}) \text{MH}^+$ vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClNO}_6\text{S}_2$: 512, nalezeno 512.

Část D: Do roztoku sulfidu z části C (3,5 g, 6,8 mmol) v dioxanu (10 ml) se přidal 4N HCl v dioxanu (10 ml). Po 10 minutách míchání se přidal methanol (10 ml) a s mícháním se pokračovalo po 1 hodinu. Roztok se koncentroval ve vakuu. Rekrystalizace (aceton/hexan) dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (2,4 g, 83%). $\text{MS}(\text{CI}) \text{MH}^+$ vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5\text{S}$: 428, nalezeno 428.

Příklad 26

Příprava monohydrochloridu tetrahydro-N-hydroxy- 4-((4-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)fenoxy)-fenyl)sulfonyl))-2H-pyran-4-karboxamidu

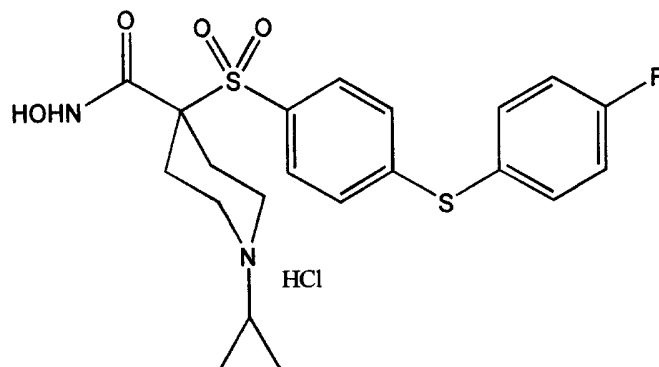


Část A: K roztoku chráněného hydroxamátu z části B příkladu 25 (2,9 g, 7,5 mmol) v DMF (10 ml) se přidal 4-(1,2,4-triazol-1-yl)fenol (2,47 g, 15 mmol) a potom CsCO_3 (7,33 g, 22,5 mmol) a roztok se zahříval na 95°C 5 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a zbytek se dělil mezi ethylacetát a H_2O . Organická vrstva se promyla H_2O a nasyceným NaCl a sušila se nad Na_2SO_4 . Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/ hexan/methanol) dala fenol jako bílou pevnou látku (3,16 g, 80%).

Část B: K roztoku fenolu z části A (2,8 g, 5,3 mmol) v dioxanu (10 ml) přidal 4M HCl v dioxanu (10 ml). Po 5 minutách míchání se přidal methanol (10 ml) a s mícháním se pokračovalo po 1 hodinu. Roztok se vлил do ethyletheru a vzniklá sraženina se sebrala vakuovou filtrací. To dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (2,44 g, 96%). $\text{MS}(\text{CI}) \text{MH}^+$ vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: 445, nalezeno 445.

Příklad 27

Příprava monohydrochloridu 1-cyklopropyl-N-hydroxy-4-((4-(4-fluorfenyl)thio)fenyl)sulfonyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku sulfidu z příkladu 9 části D (7,06 g, 13,5 mmol) v ethylacetátu (150 ml) se přibublával plynný HCl po 7 minut a roztok se míchal 15 minut při 0 °C. Roztok se koncentroval ve vakuu, což dalo amin jako bílou pevnou látku (6,43 g, kvantitativní výtěžek).

Část B: K roztoku aminu z části A (6,4 g, 13,9 mmol) v methanolu (65 ml) se přidala kyselina octová (7,96 ml, 139 mmol) a odměrka 3A molekulárního síta. K této směsi se přidal ((1-ethyloxy-cyklopropyl)-oxytrimethylsilan (16,8, 84 mmol) a pak kyanoborohydrid sodný (3,9 g, 62 mmol). Roztok se zahříval na reflux 6 hodin. Roztok se zfiltraval a filtrát se koncentroval ve vakuu. Zbytek se rozpustil v ethylacetátu, promyl se H₂O 2M NaOH a nasyceným NaCl a sušil se nad MgSO₄. Filtrace přes vrstvu silikagelu (hexan/ethylacetát) dala cyklopropyl amin jako bílou pevnou látku (6,49 g, kvantitativní výtěžek).

Část C: K roztoku cyklopropyl aminu z části B (6,4 g, 13,8 mmol) v ethanolu (30 ml) v THF (30 ml) se přidal NaOH (5,5 g, 138 mmol) v H₂O (23 ml) a roztok se zahříval na 65 °C 12 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a vodná vrstva se okyselila na pH hodnotu 5 s 2N HCl. Vzniklá bílá sraženina se sebrala filtrací, což dalo kyselinu jako bílou pevnou látku (5,2 g, 87%). MS(Cl) MH⁺ vypočteno pro C₂₁H₂₃NO₄S₂F: 436, nalezeno 436.

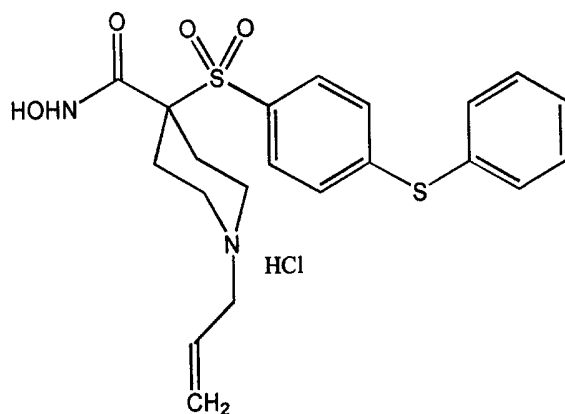
Část D: K roztoku kyseliny z části C (2,27 g, 5,2 mmol) v DMF (60 ml) se přidal HOBt (845 mg, 6,2 mmol) a potom N-methylmorpholin (1,71 ml, 15,6 mmol), EDC (1,40 g, 7,28 mmol) a O-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-hydroxylamin (913 mg, 7,8 mmol) a roztok se míchal 72 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu. Zbytek se rozpustil v dichlormethanu a promyl se H₂O a nasyceným NaCl a pak se sušil nad MgSO₄.

Chromatografie (na silice, ethylacetát/hexan/methanol) dala chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (1,95 g, 70%).

Část E: K roztoku chráněného hydroxamátu z části D (3,2 g, 6,0 mmol) ve studeném methanolu (100 ml) se přidal acetyl chlorid (1,3 ml, 18,0 mmol) v methanolu (30 ml). Roztok se míchal 4 hodiny při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu a zbytek se třel s ethyl etherem, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (2,86 g, 98%). MS(CI) MH^+ vypočteno pro $C_{21}H_{23}N_2O_4S_2F$: 451, nalezeno 451. Analýza vypočteno pro $C_{21}H_{23}N_2O_4S_2F$: C, 51,32, H, 5,02, N, 5,70, S, 13,05, Cl, 7,21. Nalezeno: C, 50,99, H, 4,91, N, 5,65, S, 13,16, Cl, 7,83.

Příklad 28

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-4-((4-fenylthio)fenyl)sulfonyl)-1-(2-propenyl-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku hydrochloridové soli aminu z příkladu 9, části F (4,78 g, 10,8 mmol) v DMF (25 ml) se přidaly K_2CO_3 (2,98 g, 21,6 mmol) a allyl bromid (0,935 ml, 10,8 mmol) a roztok se míchal 5 hodin při teplotě okolí.

Roztok se dělil mezi ethylacetát a H_2O . Organická vrstva se promyla H_2O a nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$. Filtrace přes vrstvu siliky (hexan/ethylacetát) dala allyl amin jako olej (4,80 g, kvantitativní výtěžek).

Část B: K roztoku allyl aminu z části A (4,8 g, 10,8 mmol) v ethanolu (25 ml) a THF (25 ml) se přidal NaOH (4,3 g, 108 mmol) a roztok se zahříval na $65^\circ C$ 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a zředil se s H_2O . Vodný roztok se okyselil na pH hodnotu 3. Vzniklá

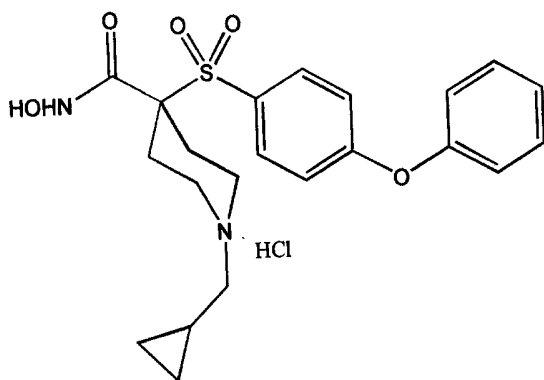
sraženina se sebrala vakuovou filtrací. To dalo kyselinu jako béžovou pevnou látku (4,1 g, 84%). MS(Cl) MH^+ vypočteno pro $C_{21}H_{23}NO_4S_2$: 41845, nalezeno 418.

Část C: K roztoku kyseliny z části B (4,1 g, 9,0 mmol) v DMF (90 ml) se přidal HOBT (1,46 g, 11,0 mmol) a potom N-methylmorfolin (2,97 ml, 2,7 mmol), O-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-hydroxylamin (1,58 g, 13,5 mmol) a EDC (2,42 g, 13,0 mmol) a roztok se míchal 72 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu. Zbytek se rozpustil v dichlormethanu a promyl se H_2O a nasyceným NaCl a pak se sušil nad $MgSO_4$. Chromatografie (na sílce, ethylacetát/methanol) dala chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (4,11 g, 88%).

Část D: K roztoku chráněného hydroxamátu z části C (4,11 g, 8,0 mmol) v ethylacetátu (100 ml) ochlazenému na $0^\circ C$ se přidal acetyl chlorid (1,71 ml, 24,0 mmol). Roztok se míchal 4 hodiny při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu a třením s ethyl etherem dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (3,53 g, 95%). Analýza vypočteno pro $C_{21}H_{24}N_2O_4S_2HCl \cdot 0,5H_2O$: C, 52,76, H, 5,48, N, 5,86, S, 13,42, Cl, 7,42. Nalezeno: C, 52,57, H, 5,69, N, 6,29, S, 12,59, Cl, 7,80.

Příklad 29

Příprava monohydrochloridu 1-(cyklopropylmethyl)-N-hydroxy-4-((4-fenoxyfenyl)sulfonyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku hydrochloridové soli aminu z příkladu 6, části E (2,13 g, 5,0 mmol) v DMF (10 ml) se přidaly K_2CO_3 (1,4 g, 10,0 mmol) a brommethylcyklopropan (0,48 ml, 5,0 mmol) a roztok se se míchal 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se dělil mezi ethylacetát a H_2O . Organická vrstva se promyla H_2O a nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$. Chromatografie (na sílce, ethylacetát/hexan) dala pevný cyklopropylmethylamin (2,09 g, 91%).

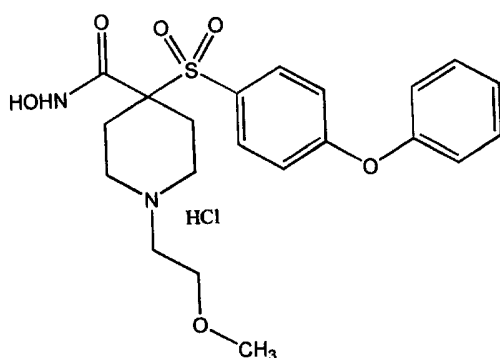
Část B: K roztoku cyklopropylmethylaminu z části A (2,0 g, 4,4 mmol) v ethanolu (12 ml) a THF (12 ml) se přidal NaOH (1,75 g, 44 mmol) a roztok se zahřival na 65 °C 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a vodný zbytek se okyselil na pH hodnotu 5. Vzniklá sraženina se sebrala vakuovou filtrací. To dalo kyselinu jako bílou pevnou látku (1,58 g, 79%). HRMS vypočteno pro $C_{22}H_{25}NO_5S$: 414,1375, nalezeno 414,1334.

Část C: K roztoku kyseliny z části B (1,58 g, 3,5 mmol) v dichlormethanu (50 ml) se přidal triethylamin (1,46 ml, 10,5 mmol) a potom 50% vodný hydroxylamin (2,3 ml, 35 mmol) a PyBroP (3,26 g, 6,99 mmol) a roztok se míchal 72 hodin při teplotě okolí. Roztok se promyl se H_2O a nasyceným NaCl a pak se sušil nad $MgSO_4$. Chromatografie v reversní fázi (acetonitril/ H_2O) dala hydroxamát jako bílou pevnou látku (3,2 g, kvantitativní výtěžek).

Část D: K roztoku hydroxamátu z části C (1,5 g, 3,5 mmol) v chladném methanolu (20 ml) se přidal acetyl chlorid (0,25 ml, 3,5 mmol) v methanolu (5 ml) a roztok se míchal při 0 °C 15 minut. Když se roztok míchal při teplotě okolí dalších 30 minut, koncentroval se vakuu. Tření s ethyl etherem dalo titulní sloučeninu jako bílá pevná látka (229 mg, 7%).

Příklad 30

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-1-(2-methoxyethyl)-4-((4-fenoxyfenyl)sulfonyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku hydrochloridové soli aminu z části E příkladu 6 (2,5 g, 5,87 mmol) a uhličitanu draselného (1,6 g, 11,57 mmol) v N,N -dimethylformamidu (25 ml) se přidal 2-bromethyl methyl ether a pak se míchalo 18 hodin při teplotě okolí. N,N -dimethylformamid se odpařil za vysokého vakua a zbytek se zředil ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad Na_2SO_4 . Koncentrace ve vakuu dala methoxyethyl amin jako jasně žlutý gel (2,63 g, kvantitativní výtěžek).

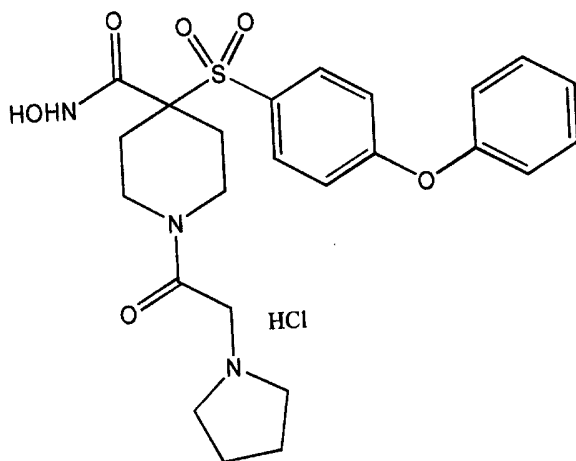
Část B: K roztoku methoxyethyl aminu z části A (2,63 g, 5,87 mmol) v tetrahydrofuranu (18 ml) a ethanolu (18 ml) se přidal hydroxid sodný (2,1 g, 5,25 mmol) ve vodě (6 ml). Roztok se zahříval na reflux 12 hodin. Roztok se koncentroval se ve vakuu a zředil se vodou. Vodná vrstva se extrahovala etherem (2x 100 ml) a okyselila se na pH=2. Vakuová filtrace vzniklé sraženiny dala kyselinu jako bílou pevnou látku (2,4 g, kvantitativní výtěžek).

Část C: K roztoku kyseliny z části B (2,0 g, 4,33 mmol), také obsahujícímu N-methylmorfolin (1,8 ml, 16,4 mmol) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidal 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (3,1 g, 16,2 mmol) a roztok se míchal 20 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vysokém vakuu a zbytek se rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla H₂O a sušil se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu dala amid jako bělavou pěnu (1,60 g, 71,1%).

Část D: K roztoku amidu z části C (1,58 g, 3,05 mmol) v methanolu (20 ml) ochlazenému na 0 °C se přidal acetyl chlorid (0,65 ml, 9,15 mmol) a vzniklý roztok se míchal 3 hodiny při stejné teplotě. Roztok se koncentroval ve vakuu a chromatografie v reversní fázi (na C-18 sílice, acetonitril/H₂O s 0,01% HCl) dala hydrochlorid hydroxamátu jako bílou pevnou látku (0,65 g, 45,5%). Analýza vypočteno pro C₂₁H₂₆N₂O₆S.HCl.0,75H₂O: C, 52,06, H, 5,93, N, 5,78, S, 6,62. Nalezeno: C, 51,94, H, 5,67, N, 5,91, S, 6,66.

Příklad 31

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-4-((4-fenoxyfenyl)sulfonyl)-1-(1-pyrrolidinylacetyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku sulfonu z části D příkladu 6 (2,75 g, 5,6 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) a ethanolu (10 ml) se přidal hydroxid sodný (2,25 g, 56 mmol) ve vodě (20 ml). Roztok se zahříval na 70 °C 20 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a suchý zbytek se rozpustil v H₂O. Vodná vrstva se extrahovala ethylacetátem. Kombinované organická vrstvy se opět promyly H₂O a sušily se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu dala BOC-kyselinu jako bílou pěnu (2,3 g, 88,8%).

Část B: K roztoku BOC-kyseliny z části A (2,3 g, 4,98 mmol) v dichlormethanu (6 ml) se přidala trifluoroctová kyselina (6 ml, 77,8 mmol) a vzniklý roztok se míchal 1 hodinu při teplotě okolí. Koncentrace ve vakuu dala amin jako bílou pěnu (2,44 g, kvantitativní výtěžek).

Část C: K roztoku aminu z části B (2,4 g, 4,3 mmol) a triethylaminu (3,5 ml, 24,4 mmol) v acetonu (15 ml) a H₂O (15 ml) se přidal chloracetyl chlorid (1,2 ml, 14,7 mmol) a roztok se míchal 20 hodin při teplotě okolí. Aceton se odpařil a vodná vrstva se okyselila na pH=2. Vodná vrstva se extrahovala ethylacetátem a organická vrstva se promyla s H₂O a sušila se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu dala chloracetyl amid jako žlutý gel (2,78 g, kvantitativní výtěžek).

Část D: K roztoku chloracetyl amidu z části C (2,78 g, 4,93 mmol) a uhličitanu draselného (5 g, 36 mmol) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidal pyrrolidin (3 ml, 36 mmol). Roztok se pak míchal 18 hodin při teplotě okolí. N,N-dimethylformamid se odpařil za vysokého vakua a chromatografie v reversní fázi (acetonitril/H₂O s 0,01% HCl) dala pyrrolidinacetyl amid (0,25 g, 10,7%).

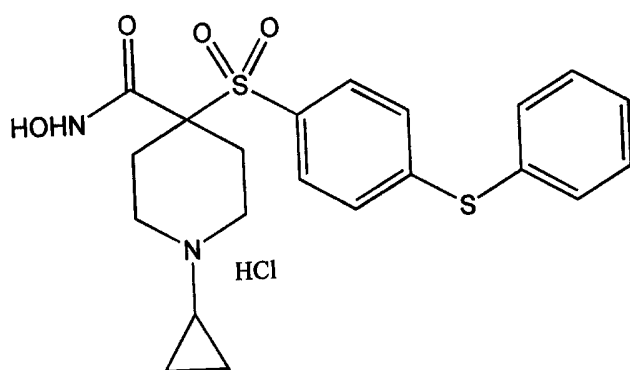
Část E: K roztoku pyrrolidinacetyl amidu z části D (0,25 g, 0,53 mmol) také obsahujícímu N-methylmorfolin (0,14 ml, 1,27 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (0,17 g, 1,2 mmol) a O-tetrahydro-2H-pyranyl-hydroxylamin (0,15 g, 1,26 mmol) v N,N-dimethylformamidu (4 ml) se přidal 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (0,23 g, 1,2 mmol) a roztok se pak míchal 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval za vysokého vakua a zbytek rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla nasyceným NaHCO₃, H₂O a sušila se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu dala THP amid jako bílou pěnu (0,25 g, 83,3%).

Část F: K roztoku amidu z části E (0,25 g, 0,437 mmol) v methanolu (4 ml) ochlazenému na 0 °C se přidal acetyl chlorid (0,075 ml, 1,05 mmol) a vzniklý roztok se míchal 2,5 hodiny při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu a chromatografie

v reversní fázi (na C-18 silice, acetonitril/H₂O s 0,01% HCl) dala hydrochlorid hydroxamátu jako bílou pevnou látku (80 mg, 29%). Analýza vypočteno pro C₂₄H₂₉N₃O₆S.HCl.0,9H₂O: C, 53,36, H, 5,98, N, 7,78. Nalezeno: C, 53,61, H, 5,71, N, 7,71. HSMS vypočteno pro C₂₄H₂₉N₃O₆S: 488,1855, nalezeno 488,1835.

Příklad 32

Příprava monohydrochloridu 1-cyklopropyl-N-hydroxy-4-((4-fenylthio)fenyl)sulfonyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: Roztok 4-fluorthiofenolu (50,29 g, 0,39 mmol) v dimethylsulfoxidu (500 ml) se zahříval na 65 °C 5 hodin. Roztok se ochladil na teplotu okolí a vлил se do intenzivně míchané ledové vody. Sraženina se zfiltrovala a promyla se dvakrát vodou. Sušení za vysokého vakua dalo disulfid jako žlutý olej (34,39 g, 68,9%) při teplotě okolí.

Část B: Roztok di-terc-butyl-dikarbonátu (21,8 g, 0,1 mol) v tetrahydrofuranu (5 ml) se přidával kapkách během 20 minut k roztoku ethyl isonipecotátu (15,7 g, 0,1 mol) v tetrahydrofuranu (100 ml). Vzniklý roztok se míchal přes noc (asi 18 hodin) při teplotě okolí a koncentroval se ve vakuu, což dalo lehký olej. Olej se zfiltroval přes silikagel (7:3, ethylacetát/hexan) a koncentroval se ve vakuu. To dalo BOC-piperidinovou sloučeninu jako jasný bezbarvý olej (26,2 g, kvantitativní výtěžek).

Část C: K roztoku BOC-piperidinové sloučeniny (15,96 g, 62 mmol) v tetrahydrofuranu (300 ml) ochlazenému na -40 °C se přidal lithium diisopropylamid (41,33 ml, 74 mmol). Roztok se míchal při -40 °C 1 hodinu a půl hodiny při 0 °C. Pak se roztok opět ochladil na -40 °C a přidal se disulfid z části A (15,77 g, 62 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml). Vzniklý roztok se míchal 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se zředil H₂O a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla H₂O a nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO₄. Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala sulfid jako olej (18 g, 75 %).

Část D: K roztoku sulfidu z části C (16,5 g, 43 mmol) v dichlormethanu (500 ml) ochlazenému na 0 °C se přidala m-chlorperbenzoová kyselina (18,5 g, 107 mmol). Po 2 hodinách se roztok zředil dichlormethanem, promyl se 1M KOH, H₂O a sušil se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu dala thiofenyl BOC-sulfon jako bílou pevnou látku (44,34 g, 91%).

Část F: K roztoku thiofenyl BOC-sulfonu z části E (8,6 g, 17 mmol) v dichlormethanu (30 ml) trifluoroctová kyselina (TFA, 30 ml) a vzniklý roztok se míchal 2 hodiny při teplotě okolí. Koncentrace ve vakuu dala TFA sůl aminu jako žlutý gel (8,7 g, kvantitativní výtěžek).

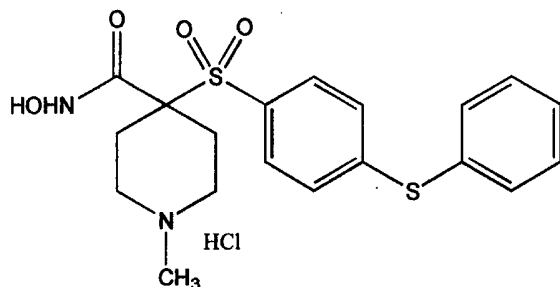
Část G: K roztoku TFA soli aminu z části F (6 g, 11,9 mmol) se přidala octová kyselina (6,8 ml, 119 mmol). Po 5 minutách míchání při teplotě okolí se přidal (1-ethoxycyklopropyl)-oxytrimethylsilan (14,3, 71,4 mmol) a následovalo o 5 minut později hydrát kyanoborohydridu sodného (3,35 g, 53,55 mmol). Pak se roztok zahříval na reflux 18 hodin. Methanol se odpařil a zbytek se rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla 1M NaOH, H₂O a sušila se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu dala cyklopropylamin jako bělavý prášek (4,9 g, 92,6%).

Část H: K roztoku cyklopropylaminu z části G (4,88 g, 10,95 mmol) v tetrahydrofuranu (12,5 ml) a ethanolu (12,5 ml) se přidal NaOH (4,3 g, 100 mmol) v H₂O (25 ml). Roztok se pak zahříval na 50-55 °C 12 hodin a míchal se 12 hodin při teplotě okolí. Roztok se okyselil na pH=2 koncentroval se ve vakuu, což dalo kyselinu jako bílou pevnou látku spolu s NaCl ve směsi. K roztoku této směsi v acetonitrilu (50 ml) se postupně přidaly O-tetrahydropyrynylamin (1,95 g, 16,3 mmol), N-methylmorfolin (2,4 ml, 21,9 mmol) a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (3,41 g, 16,3 mmol). Roztok se pak míchal 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu a zbytek se rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla H₂O a sušila se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu dala tetrahydropyrynyl (THP) amid jako bílou pevnou látku (3,0 g, 53,1%).

Část I: K roztoku THP amidu z části H (3 g, 5,8 mmol) v methanolu (45 ml) ochlazenému na 0 °C se přidal acetyl chlorid (1,5 ml, 21,1 mmol) a roztok se míchal 2,5 při teplotě okolí. Vakuová filtrace sraženiny dala hydrochlorid hydroxamátu jako bílou pevnou látku (1,844 g, 68,3%). Analýza vypočteno pro C₂₁H₂₄N₂O₄S₂.HCl: C, 53,78, H, 5,37, N, 5,97, S, 13,67. Nalezeno: C, 53,40, H, 5,26, N, 5,95, S, 13,68.

Příklad 33

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-1-methyl-4-((4-fenylthio)fenyl)sulfonyl)-4-piperidinkarboxamidu



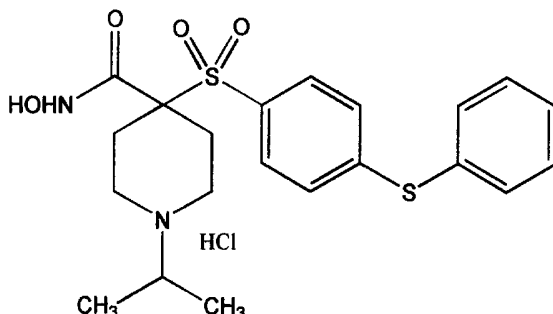
Část A: K roztoku TFA soli aminu z příkladu 32, části F (2,67 g, 5,14 mmol) a 37% formaldehydu ve vodném roztoku (2,0 ml, 25,7 mmol) v methanolu (20 ml) se přidal při teplotě okolí boran pyridin (2,6 ml, 25,7 mmol). Roztok se pak míchal 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se okyselil, aby se zničil přebytek reagentu. Methanol se odpařil a zbytek se dělil mezi NaHCO_3 a ethylacetát. Vodná NaHCO_3 vrstva se extrahovala ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyly H_2O a sušily se nad MgSO_4 . Koncentrace ve vakuu dala methyl amin jako bělavou pěnu (1,6 g, 76%).

Část B: K roztoku methyaminu z části A (1,63 g, 3,88 mmol) v ethanolu (20 ml) se přidal KOH (1,31 g, 23,2 mmol) ve vodě (4 ml) a vzniklý roztok se zahříval na 50°C 8 hodin, 70°C 4 hodiny a míchal se 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se okyselil a koncentroval se ve vakuu. To dalo kyselinu jako bílou pevnou látku spolu s NaCl ve směsi. K roztoku této směsi v N,N-dimethylformamidu (50 ml) se postupně přidaly O-tetrahydropyrylamin (0,92 g, 7,76 mmol), N-methylmorfolin (1,05 ml, 7,76 mmol) a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (1,5 g, 7,76 mmol). Roztok se míchal 72 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vysokém vakuu a zbytek se rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla nasyceným NaHCO_3 , H_2O a sušila se nad MgSO_4 . Koncentrace ve vakuu a chromatografie (silika, dichlormethan/methanol) dala THP amid jako bílou pevnou látku (0,46 g, 24,2%).

Část C: K roztoku THP amidu z části B (0,22 g, 0,45 mmol) v methanolu (5 ml) ochlazenému na 0°C se přidal acetyl chlorid (0,096 ml, 13,5 mmol) vzniklý roztok se míchal 3 hodiny při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu a chromatografie v reversní fázi (na C-18 sílice, acetonitril/ H_2O s 0,01% HCl) dala hydrochlorid hydroxamátu jako bílou pevnou látku (0,12 g, 60,6%). HSMS vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 407,1099, nalezeno 407,1105.

Příklad 34

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-1-(1-methylethyl)-4-((4-fenylthio)fenyl)sulfonyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku BOC-sulfonu z části E příkladu 32 (11,19 g, 22,12 mmol) v ethylacetátu (150 ml) se přibublával plynný HCl po 20 minut. Roztok se míchal při stejné teplotě dalších 40 minut. Koncentrace ve vakuu a titrace s etherem dala hydrochlorid aminu (9,88 g, kvantitativní výtěžek).

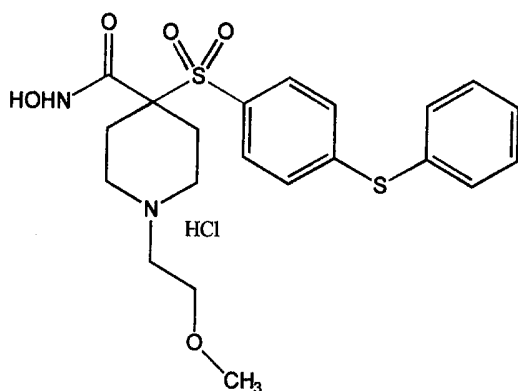
Část B: K roztoku hydrochloridu aminu z části A (4,7 g, 10,6 mmol), triethylaminu (2,0 ml, 27,2 mmol) a acetonu (2,0, 27,2 mmol) v dichlormethanu (100 ml) se přidaly při teplotě okolí triacetylboryhydrid (5,7 g, 26,9 mmol) a potom octová kyselina (1,5 ml, 26,9 mmol). Roztok se míchal 18 hodin a pak se dělil mezi 1M NaOH a ether. Vodná vrstva se extrahovala etherem a spojené organické vrstvy se promyly 1M NaOH, H₂O a sušily se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu dala isopropyl amin jako bílou pěnu (4,58 g, 96,2).

Část C: K roztoku isopropyl aminu z části B (4,58 g, 10,2 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) a ethanolu (10 ml) se přidal NaOH (2,1 g, 5,25 mmol) ve vodě (20 ml). Roztok se zahříval na 60 °C 13,5 hodin, pak se míchal 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se okyselil a koncentroval se ve vakuu. To dalo kyselinu jako bílou pevnou látku spolu s NaCl ve směsi. K roztoku této směsi v N,N-dimethylformamidu (75 ml) se postupně přidaly 1-hydroxybenzotriazol (1,94 g, 14,4 mmol), O-tetrahydropyrynylamin (1,8 g, 15,1 mmol), N-methylmorfolin (3,37 ml, 30,7 mmol) a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (2,74 g, 14,3 mmol). Roztok se míchal 48 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vysokém vakuu a zbytek se rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla nasyceným NaHCO₃, H₂O a sušila se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu a chromatografie (silika, dichlormethan/methanol) dala THP amid jako bílou pevnou látku (3,78 g, 71,3%).

Část D: K roztoku THP amidu z části C (1,15 g, 2,2 mmol) v methanolu (20 ml) se přidal acetyl chlorid (0,096 ml, 13,5 mmol) a vzniklý roztok se míchal 2,5 hodiny při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu a chromatografie v reversní fázi (na C-18 sílice, acetonitril/H₂O s 0,01% HCl) dala hydrochlorid hydroxamátu jako bílou pevnou látku (0,69 g, 66,3%). Analýza vypočteno pro C₂₁H₂₆N₂O₄S₂·HCl·H₂O: C, 51,58, H, 5,98, N, 5,73, S, 13,11. Nalezeno: C, 51,76, H, 5,47, N, 5,72, S, 12,68.

Příklad 35

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-1-(1-methoxyethyl)-4-((4-fenylthio)fenyl)sulfonyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku hydrochloridu aminu z části A příkladu 34 (4,3 g, 9,43 mmol) v N,N-dimethylformamidu (40 ml) se přidal 2-bromethyl methyl ether (1,9, 20,2 mmol). Roztok se míchal 48 hodin při teplotě okolí. Pak se N,N-dimethylformamid odpařil za vysokého vakua a zbytek se zředil ethylacetátem. Organická vrstva se promyla vodou a sušila se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu dala methoxyethyl amin jako bílou pěnu (4,26 g, 95,3%).

Část B: K roztoku methoxyethyl aminu z části A (4,26 g, 9,2 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) a ethanolu (18 ml) se přidal hydroxid sodný (3,7 g, 92,5 mmol) ve vodě (9 ml). Vzniklý roztok se zahříval na 60 °C 12 hodin a míchal se 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval se ve vakuu a zředil se vodou. Vodná vrstva se extrahovala etherem (2x 100 ml) a okyselila se na pH=2. Vakuová filtrace vzniklé sraženiny dala kyselinu jako bílou pevnou látku (3,5 g, 87,5%).

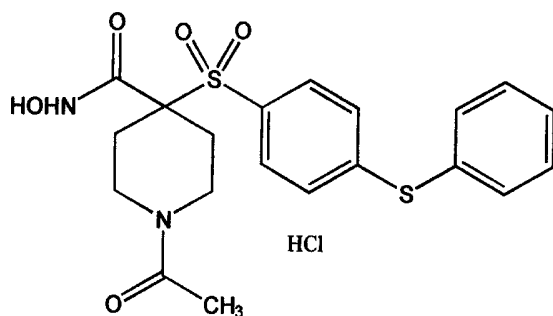
Část C: K roztoku kyseliny z části B (3,4 g, 7,8 mmol), také obsahujícímu N-methylmorfolin (2,6 ml, 23,4 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (3,16 g, 23,4 mmol), O-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-hydroxylamin (1,85 g, 15,5 mmol) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidal 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (4,47 g, 23,4 mmol).

Roztok se míchal 36 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vysokém vakuu a zbytek se rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla nasyceným NaHCO_3 , H_2O a sušila se nad MgSO_4 . Koncentrace ve vakuu dala amid jako bělavou pěnu (2,98 g, 71,5%).

Část D: K roztoku amidu z části C (2,98 g, 5,6 mmol) v methanolu (40 ml) ochlazenému na 0°C se přidal acetyl chlorid (1,19 ml, 16,8 mmol) a vzniklý roztok se míchal 3 hodiny při teplotě okolí. Roztok se koncentroval a chromatografie v reversní fázi (na C-18 silice, acetonitril/ H_2O s 0,01% HCl) dala hydrochlorid hydroxamátu jako bílou pevnou látku (2,29 g, 84,6%). Analýza vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 0,9\text{H}_2\text{O}$: C, 50,12, H, 5,77, N, 5,57, S, 12,74. Nalezeno: C, 50,41, H, 5,85, N, 5,73, S, 12,83.

Příklad 36

Příprava monohydrochloridu 1-acetyl-N-hydroxy-4-((4-fenylthio)fenyl)sulfonyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku fenylyl thiofenyl BOC-sulfonu z části E příkladu 32 (7 g, 1,29 mmol) v tetrahydrofuranu (25 ml) a ethanolu (25 ml) se přidal hydroxid sodný (5,1 g, 12,9 mmol) ve vodě (50 ml). Roztok se zahřívá na reflux 20 hodin. Po ochlazení se roztok koncentroval ve vakuu a suchý zbytek se rozpustil v H_2O . Vodná vrstva se extrahovala etherem a okyselila se na $\text{pH}=2$ s následující extrakcí ethylacetátem. Kombinované organické vrstvy se opět promyly H_2O a sušily se nad MgSO_4 . Koncentrace ve vakuu dala BOC-kyselinu jako bílou pěnu (3,9 g, 60%).

Část B: K roztoku BOC-kyseliny z části A (2,3 g, 4,98 mmol) v dichlormethanu (6 ml) se přidala trifluoroctová kyselina (6 ml, 77,8 mmol) a vzniklý roztok se míchal 1 hodinu při teplotě okolí. Koncentrace ve vakuu dala amin jako bílou pěnu (2,44 g, kvantitativní výtěžek).

Část C: K roztoku aminu z části B (5,0 g, 12,08 mmol) a triethylaminu (8,7 ml, 60,4 mmol) v acetonu (20 ml) a H_2O (20 ml) ochlazenému na 0°C se přidal acetyl chlorid (4,6 ml,

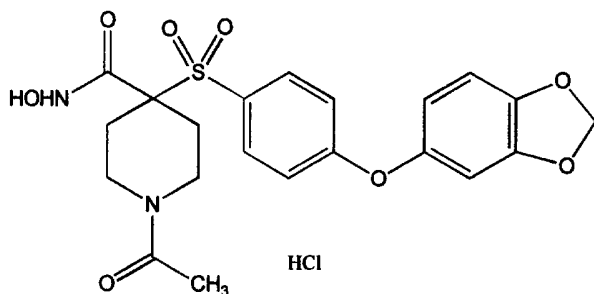
36 mmol) a roztok se míchal 40 hodin při teplotě okolí. Aceton se odpařil a vodná vrstva se okyselila na pH=2. Vodná vrstva se extrahovala ethylacetátem a spojené organické vrstvy se promyly s H₂O a sušily se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu dala acetyl amid jako lehce žlutou pěnu (5 g, kvantitativní výtěžek).

Část D: K roztoku acetyl amidu z části C (5 g, 11,9 mmol) také obsahujícímu N-methylmorfolin (5,3 ml, 35,7 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (4,8 g, 35,7 mmol) a O-tetrahydro-2H-pyranyl-hydroxylamin (2,8 g, 23,5 mmol) v N,N-dimethylformamidu (50 ml) se přidal 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (6,8 g, 35,7 mmol) a roztok se míchal 20 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval za vysokého vakua a zbytek rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla nasyceným NaHCO₃, KHSO₄, H₂O a sušila se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu dala THP amid jako bílou pěnu (6,07 g, 98,2%).

Část E: K roztoku THP amidu z části D (6,07 g, 11,7 mmol) v methanolu (100 ml) ochlazenému na 0 °C se přidal acetyl chlorid (2,5 ml, 35,1 mmol) a roztok se míchal 3 hodiny při teplotě okolí. Roztok se koncentroval a chromatografie (na sílice, methanol/dichlormethan) dala hydrochlorid hydroxamátu jako bílou pevnou látku (3,3 g, 65%). Analýza vypočteno pro C₂₄H₂₉N₃O₆S.HCl.0,9H₂O: C, 53,36, H, 5,98, N, 7,78. Nalezeno: C, 53,61, H, 5,71, N, 7,94. HSMS vypočteno pro C₂₄H₂₉N₃O₆S: 488,1855, nalezeno 488,1835.

Příklad 37

Příprava monohydrochloridu 1-acetyl-4-((4-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)fenyl)sulfonyl)-N-hydroxy-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku sulfonu z části D příkladu 32 (25 g, 67,3 mmol) a práškového uhličitanu draselného (23,3 g, 16,9 mmol) v N,N-dimethylformamidu se přidal při teplotě okolí sesamol (23,24 g, 16,8 mmol) a roztok se zahříval na 90 °C 24 hodin. Roztok se

koncentroval za vysokého vakua a zbytek rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla nasyceným 1M NaOH, H₂O a sušila se nad MgSO₄. Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala sesamol BOC-sulfon jako bílou pěnu (33,6 g, 93,6%).

Část B: K roztoku sesamol BOC-sulfonu z části A (29,31 g, 54,93 mmol) v ethanolu (60 ml) a tetrahydrofuranu (60 ml) se přidával při teplotě okolí přidávací nálevkou NaOH (21,97 g, 544 mmol) během 20 minut. Roztok se pak zahříval na 60 °C 9 hodin, pak při teplotě okolí 12 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a zředil se H₂O. Vodná vrstva se extrahovala etherem a okyselila sena pH=2. To se pak se extrahovalo ethylacetátem a spojené organické vrstvy se promyly H₂O a sušily se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu dala kyselinu jako bílou pevnou látku (25,3 g, 91%).

Část C: Do roztoku kyseliny z části B (20,3 g, 40,15 mmol) v ethylacetátu ochlazenému na 0 °C se přibublával plynný HCl. Po 1,5 hodině vakuová filtrace bílé sraženiny dala hydrochloridovou sůl aminu jako bílou pevnou látku (16 g, 93,6%).

Část D: K roztoku hydrochloridu aminu z části C (8,1 g, 19,01 mmol) a triethylaminu (13,2 ml, 95,05 mmol) v acetonu (150 ml) a H₂O (150 ml) ochlazenému na 0 °C se přidal acetyl chlorid (5,4 ml, 76 mmol). Roztok se míchal 18 hodin při teplotě okolí. Aceton se odpařil a vodná vrstva se okyselila se na pH=2. Vodná vrstva se extrahovala ethylacetátem. Kombinované organická vrstvy se promyly H₂O a sušily se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu dala acetyl amid jako světle žlutou pěnu (9,24 g, kvantitativní výtěžek).

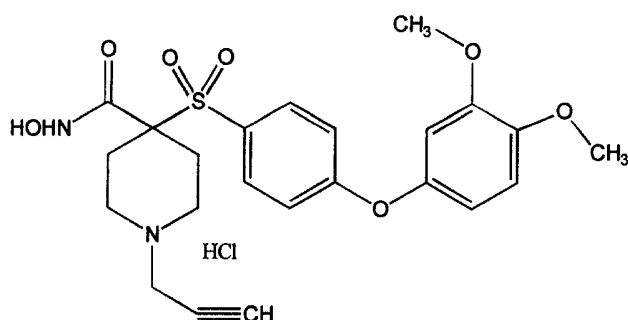
Část E: K roztoku acetyl amidu z části D (9,1 g, 20,33 mmol), N-methylmorpholinu (6,7 ml, 61 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (8,2 g, 60 mmol) a O-tetrahydro-2H-pyranyl-1-hydroxylamin (4,85 g, 40 mmol) v N,N-dimethylformamidu (40 ml) se přidal 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (11,65 g, 60 mmol). Vzniklý roztok se míchal 20 hodin při teplotě okolí. Roztok se pak koncentroval za vysokého vakua a zbytek se rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla nasyceným NaHCO₃, KHSO₄, H₂O a sušila se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu a chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala THP amid jako bílou pěnu (10 g, 89,7%).

Část F: K roztoku 4M HCl v dioxanu (20 ml) se přidal roztok amidu z části E (5,0 g, 9,1 mmol) v methanolu (5 ml) a dioxanu (15 ml). Roztok se míchal 30 minut při teplotě okolí. Vakuová filtrace bílé sraženiny dala hydrochloridovou sůl hydroxamátu jako bílou pevnou látku (80 mg, 29%). Analýza vypočteno pro C₂₁H₂₂N₂O₈S.HCl: C, 54,34, H, 5,15, N, 5,49,

S, 6,43. Nalezeno: C, 54,54, H, 4,79, N, 6,06, S, 6,93. HSMS vypočteno pro $C_{21}H_{22}N_2O_8S$: 463,1175, nalezeno 463,118.

Příklad 38

Příprava monohydrochloridu 4-((4-(3,4-dimethoxyfenoxy)fenyl)sulfonyl)-N-hydroxy-1-(2-propynyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: Do roztoku sulfonu z části D příkladu 32 (10 g, 24 mmol) v ethylacetátu ochlazenému na 0 °C se přibublával plynný HCl. Po 4 hodinách vakuová filtrace bílé sraženiny dala hydrochloridovou sůl aminu jako bílou pevnou látku (16 g, 93,6%).

Část B: K roztoku hydrochloridu aminu z části A a práškového uhličitanu draselného (4,7 g, 34 mmol) v N,N-dimethylformamidu (120 ml) se přidal při teplotě okolí propargyl bromid (2,022 g, 17 mmol) a pak se míchalo 4 hodiny. Roztok se zředil ethylacetátem a promyl se H_2O , nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$. Chromatografie (na sílce ethylacetát/hexan) dala propargyl amin jako bílou pevnou látku (5,2 g, 86%).

Část C: K roztoku propargyl aminu z části B (8 g, 22,63 mmol) a práškového uhličitanu draselného (4,7 g, 34 mmol) v N,N-dimethylformamidu (120 ml) se přidal při teplotě okolí 3,4-dimethoxyfenol (6,98 g, 45 mmol). Směs se zahřívala na 90 °C 36 hodin. Roztok se koncentroval ve vysokém vakuu a zbytek se rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla nasyceným 1M NaOH, H_2O a sušila se nad $MgSO_4$. Koncentrace ve vakuu a chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala fenoxi propargyl amin jako žlutý gel (10 g, 90,9%).

Část D: Roztok NaOH (8,2 g, 200 mmol) v H_2O (30 ml) se přidal kapací nálevkou při teplotě okolí k roztoku fenoxi propargyl aminu z části C (10 g, 20,5 mmol) ethanolu (15 ml) a tetrahydrofuranu (15 ml). Vzniklý roztok se pak zahříval na 60 °C 48 hodin a nechal při teplotě okolí 48 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a zředil se vodou. Vodná vrstva se

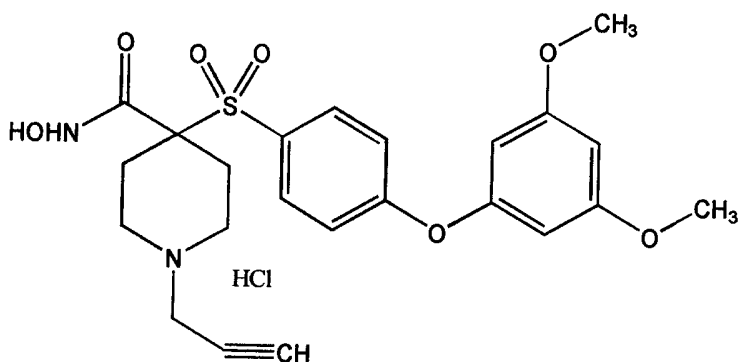
extrahovala etherem a okyselila se na pH=2. Vakuová filtrace bílé sraženiny dala kyselinu jako bílou pevnou látku (9,4 g, kvantitativní výtěžek).

Část E: K roztoku kyseliny z části D (9,4 g, 20,5 mmol), N-methylmorpholinu (6,8 ml, 62 mmol) 1-hydroxybenzotriazol (8,3 g, 60 mmol) a O-tetrahydro-2H-pyranyl-hydroxylamin (4,8 g, 40 mmol) v N,N-dimethylformamidu (50 ml) se přidal 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (11,7 g, 60 mmol). Vzniklý roztok se pak míchal 20 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval za vysokého vakua a zbytek rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla nasyceným NaHCO₃, H₂O a sušila se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu a chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala THP amid jako bílou pěnu (10 g, 89,7%).

Část F: K roztoku 4M HCl v dioxanu (38 ml, 152 mmol) se přidal roztok amidu z části E (8,5 g, 15,2 mmol) v methanolu (8 ml) a dioxanu (24 ml). Vzniklá směs se míchala 80 minut při teplotě okolí. Koncentrace vakuu a titrace etherem dala hydrochlorid hydroxamátu jako bílou pevnou látku (7,7 g, kvantitativní výtěžek). HSMS vypočteno pro C₂₃H₂₄N₂O₇S: 475,1461, nalezeno 475,1539.

Příklad 39

Příprava monohydrochloridu 4-(((4-(3,5-dimethoxyfenoxy)fenyl)sulfonyl))-N-hydroxy-1-(2-propynyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku propargylaminu z části B příkladu 38 (2 g, 5,6 mmol) a práškového uhličitanu draselného (1,9 g, 13,7 mmol) 3,5-dimethoxyfenol (6,98 g, 45 mmol). Vzniklá směs se zahřívala na 90 °C 36 hodin. Roztok se koncentroval ve za vysokého vakua a zbytek se rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla 1M NaOH, H₂O a sušila se nad MgSO₄. Chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala fenoxypargyl amin jako světle žlutý gel (2,76 g, kvantitativní výtěžek).

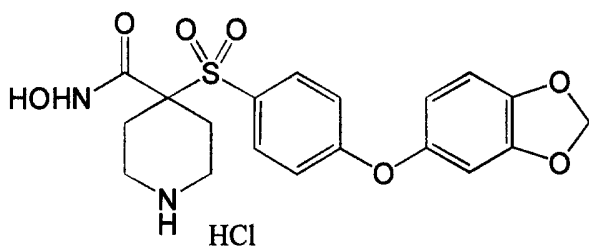
Část B: K roztoku fenoxý propargyl aminu z části A (2,75 g, 5,6 mmol) v ethanolu (5 ml) a tetrahydrofuranu (5 ml) se přidal roztok NaOH (2,3 g, 56 mmol) v H₂O (10 ml) při teplotě okolí. Roztok se pak zahříval na 60 °C 48 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a zředil se vodou. Vodná vrstva se extrahovala etherem a okyselila se na pH=2. Vakuová filtrace bílé sraženiny dala kyselinu jako bílou pevnou látku (2 g, 77,2).

Část C: K roztoku kyseliny z části B (2 g, 4,3 mmol) také obsahujícímu N-methylmorfolin (1,9 ml, 17,2 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (1,74 g, 13,2 mmol) a O-tetrahydro-2H-pyranyl-hydroxylamin (1,02 g, 8,6 mmol) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidal 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (2,47 g, 12,9 mmol). Vzniklý roztok se pak míchal 20 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval za vysokého vakua a zbytek rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla nasyceným NaHCO₃, H₂O a sušila se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu a chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexan) dala THP amid jako bílou pěnu (2,4 g, kvantitativní výtěžek).

Část D: K roztoku 4M HCl v dioxanu (13 ml, 52 mmol) se přidal roztok amidu z části C (2,43 g, 4,35 mmol) v methanolu (2 ml) a dioxanu (6 ml) a směs se míchala 80 minut při teplotě okolí. Vakuová filtrace sraženiny a promytí etherem dala hydrochlorid hydroxamátu jako bílou pevnou látku (1,25 g, 56,3). Analýza vypočteno pro C₂₃H₂₆N₂O₇S·1,5HCl: C, 52,20, H, 5,24, N, 5,29. Nalezeno: C, 52,00, H, 5,05, N, 5,17.

Příklad 40

Příprava monohydrochloridu 4-((4-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)fenyl)sulfonyl)-N-hydroxy-4-piperidinkarboxamidu



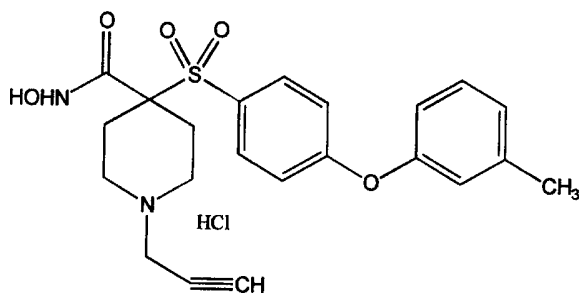
Část A: K roztoku N-BOC-karboxylové kyseliny z části B příkladu 37 (1,25 g, 2,47 mmol), N-methylmorfolinu (1,00 g, 9,89 mmol) a hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu (0,40 g, 2,96 mmol) v N,N-dimethylformamidu (8 ml) se přidal při teplotě okolí 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (0,616 g, 3,21 mmol) a po 5 minutách roztok O-tetrahydro-2H-pyranyl-hydroxylaminu (0,39 g, 3,33 mmol) v N,N-

-dimethylformamidu (2 ml). Po dvou dnech se bledě žlutý roztok koncentroval za vakua. To dalo zbytek, který se rozpustil v ethylacetátu a promyl se postupně vodou (3x) a solankou a sušil se nad Na_2SO_4 . Koncentrace dala THP amid jako bílou pěnu (10 g, 89,7%).

Část B: K roztoku 4M HCl v dioxanu (20 ml) se přidal roztok amidu z části E (5,0 g, 9,1 mmol) v methanolu (5 ml) a dioxanu (15 ml). Roztok se míchal 30 minut při teplotě okolí. Vakuová filtrace bílé sraženiny dala hydrochloridovou sůl hydroxamátu jako bílou pevnou látku (80 mg, 29%). Analýza vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}\cdot\text{HCl}$: C, 54,34, H, 5,15, N, 5,49, S, 6,43. Nalezeno: C, 54,54, H, 4,79, N, 6,06, S, 6,93. HSMS vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$: 463,1175, nalezeno 463,118.

Příklad 41

Příprava monohydrochloridu 4-((4-(3,4-dimethoxyfenoxy)fenyl)sulfonyl)-N-hydroxy-1-(2-propynyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: Do roztoku sulfonu z části D příkladu 32 (10 g, 24 mmol) v ethylacetátu ochlazenému na 0 °C se přibublával plynný HCl. Po 4 hodinách vakuová filtrace bílé sraženiny dala hydrochloridovou sůl aminu jako bílou pevnou látku (16 g, 93,6%).

Část B: K roztoku hydrochloridu aminu z části A a práškového uhličitanu draselného (4,7 g, 34 mmol) v N,N-dimethylformamidu (120 ml) se přidal při teplotě okolí propargyl bromid (2,022 g, 17 mmol) a pak se míchalo 4 hodiny. Roztok se zředil ethylacetátem a promyl se H_2O , nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO_4 . Chromatografie (na sílce ethylacetát/hexan) dala propargyl amin jako bílou pevnou látku (5,2 g, 86%).

Část C: K roztoku propargylaminu z části B (8 g, 22,63 mmol) a práškového uhličitanu draselného (4,7 g, 34 mmol) v N,N-dimethylformamidu (120 ml) se přidal při teplotě okolí 3,4-dimethoxyfenol (6,98 g, 45 mmol). Směs se zahřívala na 90 °C 36 hodin. Roztok se koncentroval ve vysokém vakuu a zbytek se rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla nasyceným 1M NaOH, H_2O a sušila se nad MgSO_4 . Koncentrace ve vakuu a

chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala fenoxý propargylamin jako žlutý gel (10 g, 90,9%).

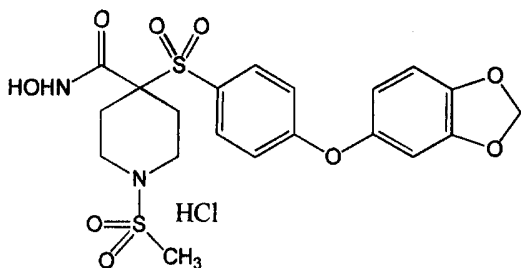
Část D: Roztok NaOH (8,2 g, 200 mmol) v H₂O (30 ml) se přidal kapací nálevkou při teplotě okolí k roztoku fenoxý propargyl aminu z části C (10 g, 20,5 mmol) ethanolu (15 ml) a tetrahydrofuranu (15 ml). Vzniklý roztok se pak zahříval na 60 °C 48 hodin a nechal při teplotě okolí 48 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a zředil se vodou. Vodná vrstva se extrahovala etherem a okyselila se na pH=2. Vakuová filtrace bílé sraženiny dala kyselinu jako bílou pevnou látku (9,4 g, kvantitativní výtěžek).

Část E: K roztoku kyseliny z části D (9,4 g, 20,5 mmol), N-methylmorfolinu (6,8 ml, 62 mmol) 1-hydroxybenzotriazol (8,3 g, 60 mmol) a O-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-hydroxylamin (4,8 g, 40 mmol) v N,N-dimethylformamidu (50 ml) se přidal 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (11,7 g, 60 mmol). Vzniklý roztok se pak míchal 20 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval za vysokého vakua a zbytek rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla nasyceným NaHCO₃, H₂O a sušila se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu a chromatografie (na silikagelu, ethylacetát/hexan) dala THP amid jako bílou pěnu (10 g, 89,7%).

Část F: K roztoku 4M HCl v dioxanu (38 ml, 152 mmol) se přidal roztok amidu z části E (8,5 g, 15,2 mmol) v methanolu (8 ml) a dioxanu (24 ml). Vzniklá směs se míchala 80 minut při teplotě okolí. Koncentrace vakuu a titrace etherem dala hydrochlorid hydroxamátu jako bílou pevnou látku (7,7 g, kvantitativní výtěžek). HSMS vypočteno pro C₂₃H₂₄N₂O₇S: 475,1461, nalezeno 475,1539.

Příklad 42

Příprava 4-((4-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)fenyl)sulfonyl)-N-hydroxy-1-4-methylsulfonyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku sulfonu z části D příkladu 32 (25 g, 67,3 mmol) v N,N-dimethylformamidu se přidal práškový uhličitán draselný (23,3 g, 0,169 mol) a sesamol (23,2 g, 0,168 mol). Roztok se ponořil do olejové lázně při 90 °C a míchal se 25 hodin. K roztoku se přidal ethylacetát a organická vrstva se promyla vodou, 1M NaOH, vodou, sušila se nad MgSO₄, zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Chromatografie na silikagelu s elucí ethylacetát/hexan (15/85) dala sloučeninu ethylesteru jako olej (29,3 g, 82%).

Část B: K roztoku ethyl esteru z části A (29,3 g, 54,93 mmol) v ethanolu (60 ml) a tetrahydrofuranu (60 ml) se přidal roztok NaOH (21,9 g, 0,549 mol) ve vodě (120 ml) a roztok se zahřívá na 65 °C 10 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a vodný zbytek se okyselil na pH=3. Roztok se extrahoval ethylacetátem. Roztok se sušil nad MgSO₄, zfiltroval se a koncentroval se ve vakuu. To dalo kyselinu jako žlutou pěnu (25,6 g, 92,1%).

Část C: K roztoku kyseliny z části B (22,3 g, 40,15 mmol) v ethylacetátu při 0 °C se přibublával plynný HCl 20 minut. Roztok se míchal při 0 °C 1,5 hodiny. Vzniklá sraženina se zfiltrovala a promyla se etherem, což dal hydrochlorid aminu jako bílou pevnou látku (16,0 g, 93,5%).

Část D: K roztoku hydrochloridu aminu z části C (7,5 g, 17,0 mmol) v dichlormethanu (200 ml) se přidal methansulfonyl chlorid (2,0 g, 25,0 mmol) a roztok se míchal 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se promyl H₂O a nasyceným NaCl a pak se sušil nad MgSO₄ a koncentroval se ve vakuu. To dalo kyselinu jako bílou pevnou látku (6,97 g, 85%).

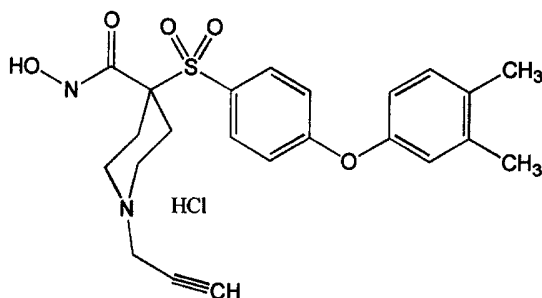
Část E: K roztoku kyseliny z části D (7,37 g, 15,0 mmol) se přidal 1-hydroxybenzotriazol (2,43 g, 18,0 mmol), N-methylmorfolin (4,94 ml, 45,0 mmol), O-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-hydroxylamin (2,65 g, 22,5 mmol) a potom 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (4,02 g, 21,0 mmol). Roztok se míchal 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se zředil H₂O (400 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO₄.

Chromatografie (na sílce, s elucí 50% ethylacetát/hexan) dala chráněný hydroxamát jako pevnou látku (7,54 g, 85%).

Část F: K roztoku THP-chráněného hydroxamátu z části E (6,32 g, 10,8 mmol) v dioxanu (75 ml) a methanolu (25 ml) se přidal 4N HCl v dioxanu (30 ml). Po 1 hodině míchání při teplotě okolí se roztok koncentroval ve vakuu. Tření s ethyletherem dalo titulní sloučeninu. Chromatografie (na sílce, 5% methanol/ethylacetát) dala hydroxamát jako bílou pevnou látku (4,32 g, 80%). MS vypočteno pro $C_{22}H_{22}N_2O_9S_2+1$: 499,0845, nalezeno 499,0848.

Příklad 43

Příprava monohydrochloridu 4-((4-(3,4-dimethylfenoxy)fenyl)sulfonyl)-N-hydroxy-1-(2-propynyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: Směs fluoro sloučeniny z části F příkladu 9 (2,0 g, 5,66 mmol), 3,4-dimethylfenolu (2,0 g, 16,5 mmol) a uhličitanu draselného (2,3 g, 8,8 mmol) v N,N-dimethylformamidu (15 ml) se zahřívá na 90 °C přes noc (asi 18 hodin) pod atmosférou dusíku. Hnědá směs se koncentrovala ve vakuu a čistila se chromatografií (na sílce, ethylacetát/hexan). To dalo 3,4-dimethylfenoxyfenyl sloučeninu jako jasný žlutý olej (2,0 g, výtěžek 79%). Analýza vypočteno pro $C_{25}H_{29}NO_5S$: C, 65,91, H, 6,42, N, 3,04, S, 7,04. Nalezeno: C, 65,76, H, 6,37, N, 3,03, S, 7,00.

Část B: Roztok 3,4-dimethylfenoxyfenyl sloučeniny z části A (2,0 g, 4,93 mmol) a hydroxidu draselného (1,7 g, 29,7 mmol) ve směsi ethanolu (25 ml) a vody (4 ml) se míchal při refluxu 4 hodiny pod atmosférou dusíku. Roztok se ochladil ledovou lázní, pak se okyselil koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a koncentroval se na surový zbytek. Surový zbytek, O-tetrahydro-2H-pyranyl-hydroxylamin (0,88 g, 7,50 mmol), triethylamin (0,81 ml, 5,81 mmol) a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid v acetonitrilu (24 ml) se míchal přes noc při teplotě okolí. Směs se zředila vodou a extrahovala se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla vodou, nasyceným roztokem dvojuhlíčitanu

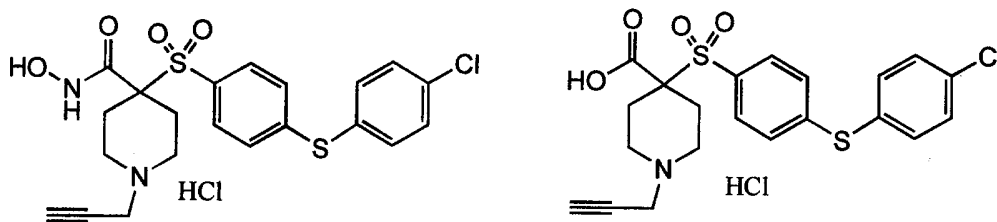
sodného a nasyceným roztokem soli. Po sušení nad MgSO_4 se filtrát, jako THP-chráněný hydroxamát, koncentroval na žlutou pěnu.

Část C: THP-chráněný hydroxamát (920 mg, 1,75 mmol) z části B se rozpustil v methanolu (16 ml). Přidal se acetyl chlorid (0,37 ml, 5,3 mmol). Po třech hodinách koncentrace následovaná HPLC v reversní fázi dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (611 mg, 79%). MS (EI) MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 443, nalezeno 443.

Příklad 44

Příprava monohydrochloridu 4-((4-(4-chlorfenyl)thiofenyl)sulfonyl)-1-(propinyl)-4-piperidinkarboxylové kyseliny a monohydrochloridu

4-((4-(4-chlorfenyl)thiofenyl)sulfonyl)-1-(propinyl)-N-hydroxy-4-piperidinkarboxylové kyseliny



Část A: Směs fluoro sloučeniny z části F příkladu 9 (2,0 g, 5,66 mmol), 4-chlorthiofenolu (1,0 g, 6,94 mmol) a uhličitany draselného (1,1 g, 8,00 mmol) v N,N-dimethylformamidu (12 ml) se míchala přes noc (asi 18 hodin) pod atmosférou dusíku. Směs se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se zředil H_2O a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla vodou a nasyceným roztokem soli, sušila se nad MgSO_4 a koncentrovala se ve vakuu na žlutý olej. Olej se čistil chromatografií (na sílice, ethylacetát/hexan). To dalo 4-chlorfenylthiofenolovou sloučeninu jako bílou pevnou látku (2,0 g, 75% výtěžek). Analýza vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{S}_2\text{Cl}$: C, 57,79, H, 5,06, N, 2,93, S, 13,42, Cl, 7,42. Nalezeno: C, 57,57, H, 5,11, N, 2,94, S, 13,19, Cl, 7,43.

Část B: Chlorfenylthiofenolová sloučenina z části A (2,04 g, 4,27 mmol) se zředila ethanol (30 ml) a vodou (5 ml). Přidal se uhličitany draselný (1,55 g, 27,7 mmol) a směs se zahřívala při refluxu 3 hodiny. Po skončení reakce se roztok ochladil a okyselil se koncentrovaným HCl na $\text{pH}=1-3$. Rozpouštědlo se odstranilo rotačním odpařováním a zbytek se azeotropoval do sucha opakovaným přidáváním acetonitrilu. Kyselý hydrochlorid se dále

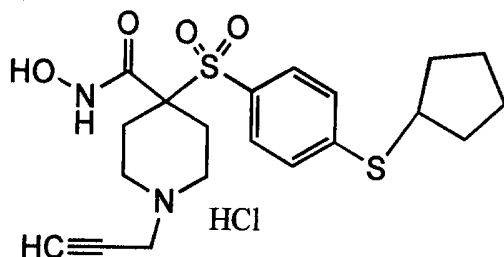
sušil na vakuové lince, pak se jako celek přenesl do spojovací reakce. Předpokládalo se, že zmýdelnění bylo úplné.

Část C: Hydrochlorid karboxylové kyseliny z předešlého kroku (4,27 mmol) se suspendoval v acetonitrilu (20 ml). Přidal se N-methylmethylnmorpholin (asi 1,0 ml), potom O-tetrahydro-2H-pyranyl-hydroxylamin (585 mg, 5 mmol). Po 5 minutách se přidal 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (EDC, 955 mg, 5 mmol). Směs se míchala přes noc (asi 18 hodin), pak se rozpouštědlo odstranilo rotačním odpařováním a zbytek se zředil z poloviny nasyceným roztokem NaHCO_3 (50 ml) a produkt se extrahoval do ethylacetátu (2x 100 ml). V tomto příkladě nezpracovatelná emulze komplikovala získání sloučeniny. Spojené organické vrstvy se sušily nad MgSO_4 , zfiltrovaly se přes siliku, koncentrovaly se a podrobily se chromatografii (mžiková silika, ethylacetát/hexan). To dalo po koncentraci titulní THP-chráněný hydroxamát (162 mg, 7%, z esteru) jako pěnu. MS(CI) MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2\text{Cl}$: 450, nalezeno 450. Protože získání hmoty bylo špatné, silikový filtrační koláč se extrahoval s 1:1 methanol:ethylacetátem, což dalo monohydrochlorid 4-((4-(4-chlorfenyl)thiofenyl)sulfonyl)-1-(propinyl)-4-piperidinkarboxylové kyseliny (540 mg, 26%).

Část D: THP-chráněný hydroxamát z části C (441 mg, 0,80 mmol) se rozpustil v methanolu (2 ml). Přidal se acetyl chlorid (0,2 ml, 3 mmol). Po 3 hodinách koncentrace následovaná HPLC v reversní fázi dala titulní hydroxamátovou sloučeninu jako růžovou pevnou látku (162 mg, 44%). MS (CI) MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: 465, nalezeno 465.

Příklad 45

Příprava monohydrochloridu 4-((4-(4-cyklopentylthio)fenyl)sulfonyl)-N-hydroxy-1-(2-propinyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: Propargylamin z části F příkladu 9 (3,05 g, 8,5 mmol) se smíchal s uhličitanem draselným (1,38 g, 10 mmol), N,N-dimethylformamidem (6 ml) a cyklopentylmerkaptanem (1,02 ml, 10 mmol). Směs se zahřívala na 80 °C 4 hodiny a na 95 °C 2,5 hodiny. Sledovalo se TLC. Vodné zpracování se dosáhlo s použitím vody (10 ml) a ethylacetátu (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se sušily nad MgSO₄, koncentrovaly se a chromatografovaly se (mžiková silika, eluent ethylacetát/hexan). To dalo cyklopentylmerkaptanovou sloučeninu jako olej (3,2 g, 86%).

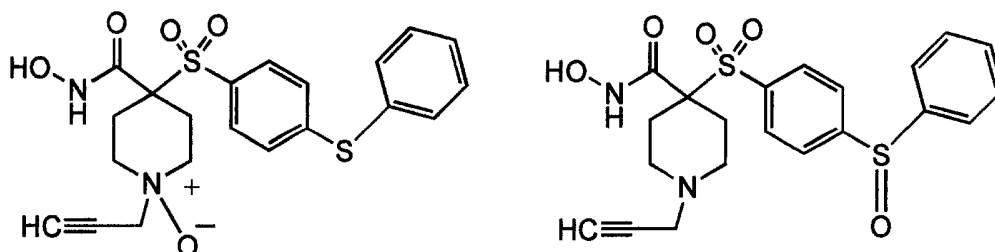
Část B: Cyklopentylmerkaptanová sloučenina z části A (3,12 g, 7,13 mmol) se zředila ethanolem (50 ml) a vodou (8 ml). Přidal se uhličitan draselný (2,59 g, 46,3 mmol) a směs se zahřívala při refluxu 3,5 hodiny. Po skončení reakce se roztok ochladil a okyselil se koncentrovaným HCl na pH=1-3. Rozpouštědlo se odstranilo rotačním odpařováním a zbytek se azeotropoval do sucha opakovaným přidáváním acetonitrilu. Hydrochlorid karboxylové kyseliny se dále sušil na vakuové lince, pak se jako celek přenesl do spojovací reakce. Předpokládalo se, že zmýdelnění bylo úplné.

Část C: Hydrochlorid karboxylové kyseliny z části B (7,13 mmol) se suspendoval v acetonitrilu (50 ml). Přidal se N-methylmorpholin (asi 2,0 ml), potom O-tetrahydro-2H-pyranyl-hydroxylamin (1,05 g, 9 mmol). Po 5 minutách se přidal EDC, (1,72 g, 9 mmol). Směs se míchala přes noc (asi 18 hodin), pak se rozpouštědlo odstranilo rotačním odpařováním a zbytek se zředil z poloviny nasyceným roztokem NaHCO₃ (50 ml) a produkt se extrahoval do ethylacetátu (2x 100 ml). Spojené organické vrstvy se sušily nad MgSO₄, zfiltróvaly se přes siliku, koncentrovaly se a podrobily se chromatografii (mžiková silika, ethylacetát/hexan). To dalo po koncentraci O-THP-chráněný hydroxamát (2,0 g, 51%, z esteru) jako pěnu.

Část D: O-THP-chráněný hydroxamát (2,0 g, 3,95 mmol) se rozpustil v methanolu (16 ml). Přidal se během 2 minut acetyl chlorid (0,86 ml, 12 mmol). Reakční směs se míchala 4 hodiny při teplotě okolí, pak se koncentrovala s opakovaným přidáváním chloroformu a acetonitrilu. Titulní sloučenina se vysrážela jako bílá pevná látka (1,77 g, 98%). MS (EI) MH⁺ vypočteno pro C₂₀H₂₆N₂O₄S₂: 422, nalezeno 422.

Příklad 47

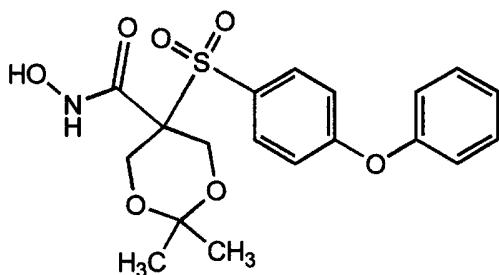
Příprava N-hydroxy-4-((4-(fenylthiofenyl)sulfonyl))-1-(2-propinyl)-4-piperidinkarboxamidu, 1-oxidu a N-hydroxy-4-((4-(fenylthiofenyl)sulfonyl))-1-(2-propinyl)-4-piperidinkarboxamidu,



Část A: m-chlorperbenzoová kyselina (57-86%, 120 mg) se přidala k roztoku N-hydroxy-4-((4-(fenylthiofenyl)sulfonyl))-1-(2-propinyl)-4-piperidinkarboxamidu (titulní sloučenina příkladu 9) (215 mg, 0,5 mmol) při 0 °C v methanolu (5 ml). Umožnilo se, aby se ohřála pomalu na teplotu okolí a po 16 hodinách směs prošla mikronovým filtrem a koncentrovala se. HPLC v reversní fázi (Delta Pak 50 X 300 mm, 15 mikrometrů C₁₈ 100 Angstrom, metoda 30 minutového gradientu vycházející se zředěnou HCl (0,5 ml/l) : acetonitril 80 : 20, končící s 50 : 50) oddělila 5 hlavních složek. Prvý a druhý pík z kolony daly po koncentraci, 14 (6%) a 16 mg (7%) dvě sloučeniny, které se přiřadily jako diastereomery N-hydroxy-4-((4-(fenylsulfinyl)-fenyl)sulfonyl))-1-(2-propinyl)-4-piperidinkarboxamidu na základě jejich NMR spekter. Třetí pík nebyl identifikován. Čtvrtý pík se přiřadil podle NMR jako N-hydroxy-4-((4-(fenylthiofenyl)sulfonyl))-1-(2-propinyl)-4-piperidinkarboxamid, 1-oxid (147 mg, 66%). MS (EI) MH⁺ vypočteno pro C₂₁H₂₂N₂O₅S₂: 447, nalezeno 447. Poslední pík obsahoval 73 mg zpět získané 3-chlorbenzoové kyseliny.

Příklad 48

Příprava N-hydroxy-2,2-dimethyl-4-(4-(fenoxifenyl)sulfonyl)-1,3-dioxankarboxamidu



Část A: Čerstvý roztok methoxidu sodného se připravil pomalým přidáváním sodíkových kuliček omytých hexanem (9,4 g, 410 mmol) do methanolu (1 l) při 0 °C. K tomuto ochlazenému roztoku se přidal 4-fluorthiofenol (50 g, 390 mmol) a potom 2-chloracetát (42,3 g, 390 mmol). Po ohřátí na teplotu okolí se roztok se míchal přes noc (asi 18 hodin). Methanol se odstranil ve vakuu a zbytek se převedl do ethylacetátu (300 ml). Organická vrstva se promyla H₂O (2 x 200 ml) a sušila se nad MgSO₄. Koncentrování dalo methyl ester sulfidový produkt jako jasný olej (71,8 g, 92%).

Část B: K roztoku methyl ester sulfidového produktu z části A (71,8 g, 358 mmol) v 70% methanol/H₂O (1 l) se pomalu přidal Oxone™ (660 g, 1,08 mol). Směs se míchala přes noc (asi 18 hodin). Přebytek Oxone™ se odfiltraval a methanol se odstranil z filtrátu ve vakuu. Zbylý vodný roztok se extrahoval ethylacetátem (3x 300 ml). Organické vrstvy se promyly H₂O (2 x 300 ml) a sušily se nad MgSO₄. Koncentrování dalo sulfonový produkt jako hnědý olej (82 g, 98%).

Část C: K připravené suspenzi KHCO₃ (1,0 g, 9,8 mmol) v 37% roztoku formaldehydu se přidal sulfonový produkt z části B (28,6 g, 123 mmol). Reakční směs se míchala 1 hodinu a pak se přidal nasycený roztok síranu sodného (20 ml). Po 30 minutách se směs extrahovala diethyl etherem (4x 100 ml). Organické vrstvy se promyly H₂O (2 x 300 ml) a sušily se nad MgSO₄. Chromatografie (na sílce, ethylacetát/hexan) dala sulfon diolový produkt jako jasný olej (15,3 g, 42%).

Část D: Sulfon diolový produkt z části C (1,3 g, 4,5 mmol) se rozpustil v acetonu (40 ml) spolu s 2,2-dimethoxypropanem (1,1 ml, 9,0 mmol) a monohydrátem p-toluensulfonové kyseliny (0,03 mg, 0,14 mmol) a vzniklá směs se refluxovala 6 hodin. Po ochlazení se směs neutralizovala pevným Na₂CO₃ (pH asi 7), zfiltravala se a koncentrovala se. Zbytek se rozpustil v chloroformu (50 ml) a promyl se vodou (2 x 30 ml). Sušení nad MgSO₄ a koncentrování daly po dimethyl ketalový produkt jako opakní olej (1,4 g, 94%).

Část E: Fenol (0,6 g, 6,3 mmol) a uhličitan cesný (2,0 g, 6,3 mmol) se přidaly do roztoku dimethyl ketalového produktu (1,4 g, 4,2 mmol) z části D v N,N-dimethylformamidu (20 ml). Směs se zahřívala na 90 °C 5 hodin, zředila se H₂O (20 ml) a extrahovala se ethylacetátem (4x 100ml). Organické vrstvy se promyly solankou (1x 100ml) a vodou (1x 100ml). Koncentrace dala fenol-O-fenol dimethyl ketal jako tmavě hnědý olej (1,51 g, 88%).

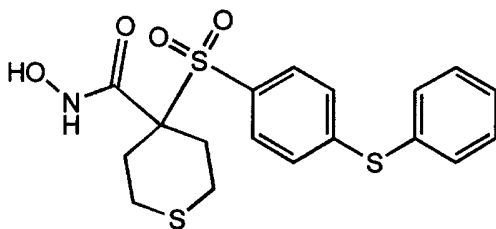
Část F: K roztoku fenol-O-fenol dimethyl ketalu z části E (1,5 g, 3,4 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidal vodný roztok hydroxidu lithného (0,34 g, 14,8 mmol, v H₂O (5 ml)). Reakční směs se míchala 2 hodiny a se zředila s H₂O (15 ml) a okyselila se 30% HCl_{aq} na pH=3. Kyselý roztok se extrahoval diethyl etherem (3x 100 ml). Sušení nad MgSO₄ a koncentrace daly produkt karboxylové kyseliny jako hnědý olej (1,5 g, kvantitativní výtěžek).

Část G: K roztoku produktu karboxylové kyseliny z části F (1,3 g, 3,3 mmol) a hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu (0,54 g, 4,0 mmol) v N,N-dimethylformamidu (15 ml) se přidal 4-methylmorfolin (1,67 g, 16,5 mmol), O-tetrahydro-2H-pyranyl-hydroxylaminu (1,2 g, 10,2 mmol) a EDC (0,88 g, 4,6 mmol). Po míchání přes noc se DMF odstranil za vakua. Zbytek se převedl do ethylacetátu/vody (1:1, 50 ml). Organická vrstva se promyla solankou (1x 20ml) a vodou (1x 20ml) a sušila se nad Na₂SO₄. Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexan) dala jako THP-chráněný hydroxamátový produkt jako bílou pevnou látku (0,27 g, 24%).

Část H: K roztoku THP-chráněného hydroxamátového produktu z části G (0,36 g, 0,73 mmol) v dioxanu (3 ml) a methanolu (1 ml) se přidal 4N HCl v dioxanu (2 ml). Reakční směs se míchala 5 minut a pak se rozpouštědla odstranila za vakua. Chromatografie v reversní fázi (na C-18 sílice, acetonitril/H₂O) dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,13 g, 44%). MS (FAB) M⁺H vypočteno pro C₁₉H₂₁NO₇S: 408, nalezeno 408.

Příklad 49

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-((4-(fenylthio)fenyl)sulfonyl)-2H-thiopyran-4-karboxamidu



Část A: Do roztoku methyl chloracetátu (322 g, 2,96 mol) v N,N-dimethylacetamidu (1 l) se přidaly thiofenol (400 g, 3,12 mol) a uhlíčan draselný (408 g, 2,96 mol). Reakční směs se míchala přes noc (asi 18 hodin) při teplotě okolí. Po zředění minimálním množstvím vody (800 ml) se směs extrahovala ethylacetátem (4x 1 l). Organické vrstvy se promyly vodou (1x

800 ml) a koncentrovaly se. To dalo sulfidový produkt jako jasný olej (614 g, kvantitativní výtěžek).

Část B: K roztoku sulfidu z části A (75,85 g, 0,38 mol) v methanolu (1000 ml) se přidala při 20 °C voda (100 ml) a Oxone® (720 g, 1,17 mol). Zaznamenala se exotermní reakce na 67 °C. Po 2 hodinách se reakční směs zfiltrovala a koláč se dobře promyl methanolem. Filtrát se koncentroval ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu a promyl se solankou, sušil se nad MgSO_4 , zfiltroval a koncentroval se ve vakuu. To dalo sulfon jako krystalickou pevnou látku (82,74 g, 94%).

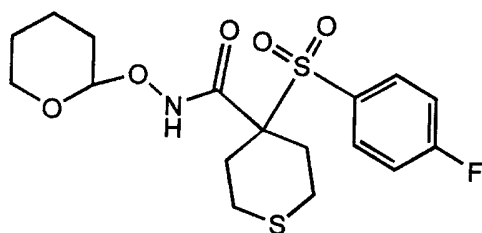
Část C: K roztoku sulfonu z části B (60,0 g, 258 mmol) v DMA (350 ml) se přidal dibromethylthioether (76,9 g, 310 mmol) a pak uhličitán draselný (78,3 g, 568 mmol). Směs se míchala 5 minut před přidáním katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu a tetrabutylamonium bromidu. Reakční směs se míchala přes noc (asi 18 hodin) při teplotě okolí, pak se vlila do míchaného roztoku 10% HCl_{aq} (2,5 l). Vzniklá sraženina se zfiltrovala a promyla se hexanem, aby se odstranil přebytek thioetheru. Sušení ve vakuu (asi 18 hodin) dalo methyl ester thiopyran -Ph-p-F jako žlutý prášek (76,1 g, 93%).

Část D: K roztoku methylester thiopyran -Ph-p-F z části C (4,0 g, 12,6 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (25 ml) se přidaly uhličitán cesný (6,1 g, 18,9 mmol) a thiofenol (1,1 g, 18,9 mmol). Směs se míchala 2 hodiny při 90 °C. Směs se zředila vodou (30 ml) a extrahovala se ethylacetátem (3x 100 ml). Organické vrstvy se promyly solankou (1x 75 ml) a vodou (1x 75 ml) a pak se sušily nad MgSO_4 . Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexan) dala fenyl-S-fenyl methyl ester jako žlutavou pevnou látku (3,6 g, 71%).

Část E: K roztoku fenyl-S-fenylmethyl esteru z části D (3,6 g, 8,8 mmol) v tetrahydrofuranu (15 ml) se přidal trimethylsilonát draselný (1,24 g, 9,7 mmol). Směs se míchala 2-3 hodiny při teplotě okolí nebo pokud se nevyvinula pevná sraženina. Po skončení hydrolýzy se přidal N-methylmorfolin (2,9 ml, 26,4 mmol) a potom PyBroP (4,9 g, 10,6 mmol). Roztok se míchal 10 minut. Přidal se vodný hydroxylamin (0,32 g, 9,7 mmol) a směs se míchala další 2 hodiny. Po skončení se rozpouštědlo odstranilo za vakua. Chromatografie v (reversní fáze C-18, acetonitril/ H_2O) zbytku dala titulní sloučeninu jako bělavou pevnou látku (0,82 g, 23%). MS (FAB) M^+H vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}_3$: 410, nalezeno 410.

Příklad 50

Příprava 4-((4-fluorfenyl)sulfonyl)-tetrahydro-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-2H-thiopyran-4-karboxamidu



Část A: Thiofenol (400 g, 3,12 mol) a uhličitán draselný (408 g, 2,96 mol) se přidaly do roztoku methyl chloracetátu (322 g, 2,96 mol) v N,N-dimethylacetamidu (1 l). Reakční směs se míchala přes noc (asi 18 hodin) při teplotě okolí. Po zředění minimálním množstvím vody (800 ml) se směs extrahovala ethylacetátem (4x 1 l). Organické vrstvy se promyly vodou (1x 800ml) a koncentrovaly se. To dalo sulfidový produkt jako jasný olej (614 g, kvantitativní výtěžek).

Část B: K roztoku sulfidu z části A (75,85 g, 0,38 mol) v methanolu (1000 ml) se přidala při 20 °C voda (100 ml) a Oxone® (720 g, 1,17 mol). Zaznamenala se exotermní reakce na 67 °C. Po 2 hodinách se reakční směs zfiltrovala a koláč se dobře promyl methanolem. Filtrát se koncentroval ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu a promyl se solankou, sušil se nad MgSO₄, zfiltroval a koncentroval se ve vakuu. To dalo methyl ester sulfon jako krystalickou pevnou látku (82,74 g, 94%).

Část C: K roztoku methyl ester sulfonu z části B (60,0 g, 258 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (350 ml) se přidal 2,2-dibromethylthioether (76,9 g, 310 mmol) a pak uhličitán draselný (78,3 g, 568 mmol). Směs se míchala 5 minut před přidáním katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu a tetrabutylamonium bromidu. Reakční směs se míchala přes noc (asi 18 hodin), pak se vlila do míchaného roztoku 10% HCl_{aq} (2,5 l). Vzniklá sraženina se zfiltrovala a promyla se hexanem, aby se odstranil přebytek thioetheru. Sušení ve vakuu (asi 18 hodin) dalo methyl ester thiopyranu jako žlutý prášek (76,1 g, 93%).

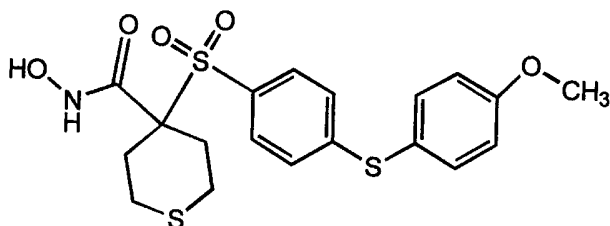
Část D: K roztoku methylester thiopyranu z části C (30,0 g, 94 mmol) v tetrahydrofuranu (250 ml) se přidal trimethylsilonát draselný (28,9 g, 226 mmol). Směs se míchala 2-3 hodiny při teplotě okolí nebo pokud se nevyvinula pevná sraženina. Po skončení hydrolýzy se rozpouštědlo odstranilo za vakua. Přidala se voda (200 ml) a směs se promyla diethyl etherem (1x 200ml). Vodná vrstva se ochladila na 0 °C a pomalu se přidával 10% HCl_{aq}, dokud se nevytvořila sraženina. Pevná látka se sebrala a sušila se za vakua s oxidem

fosforečným. To dalo thiopyran karboxylovou kyselinu jako žlutou pevnou látku (17,8 g, 62%).

Část E: K roztoku thiopyran karboxylové kyseliny z části D (17,8 g, 58,5 mmol) v N,N-dimethylformamidu (100 ml) se přidal N-methylmorfolin (19,3 ml, 176 mmol) a potom hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (9,5 g, 70,2 mmol), O-tetrahydro-2H-pyranyl-hydroxylamin (10,3 g, 87,8 mmol) a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (16,8 g, 87,8 mmol). Směs se míchala 3 hodiny a pak se zředila vodou (100 ml). Směs se extrahovala ethylacetátem (4x 200 ml). Organické vrstvy se promyly vodným nasyceným roztokem uhličitany draselného (1x 200 ml), 1% HCl_{aq} a solankou (1x 200 ml). Sušení nad MgSO₄ a koncentrování ve vakuu dalo titulní sloučeninu jako bělavou pevnou látku (30,8 g, kvantitativní výtěžek). MS (FAB) M⁺H vypočteno pro C₁₇H₂₂FNO₅S₂: 404, nalezeno 404.

Příklad 51

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-(((4-((4-methoxyfenyl)thio)fenyl)sulfonyl))-2H-thiopyran-4-karboxamidu

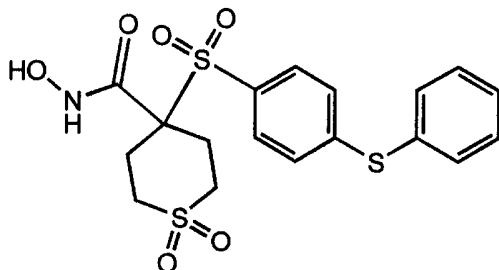


Část A: Do roztoku titulní sloučeniny příkladu 50 (6,0 g, 14,9 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (25 ml) se přidal 4-methoxyfenol (2,5 g, 17,8 mmol) a potom uhličitany draselný (6,2 g, 44,7 mmol). Reakční směs se zahřívala na 60 °C 3 hodiny. Reakční směs se zředila vodou (25 ml) a extrahovala se ethylacetátem (4x 100 ml). Organické vrstvy se promyly vodou (2x 50 ml) a sušily se nad MgSO₄. Koncentrování ve vakuu dalo THP-chráněný fenyl-S-p-fenyl-OMe produkt jako nažloutlou pevnou látku (9,2 g, kvantitativní výtěžek).

Část B: K roztoku THP-chráněného fenyl-S-p-fenyl-OMe produktu z části A (9,2 g, 14,9 mol) v dioxanu se pomalu přidal 4M HCl v dioxanu (10 ml). Po míchání přes noc (asi 18 hodin) se rozpouštědlo odstranilo. Chromatografie vzniklého zbytku (reversní fáze C-18, acetonitril/H₂O) dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (1,84 g, 28,3%). MS (FAB) M⁺H vypočteno pro C₁₉H₂₁NO₅S₃: 440, nalezeno 440.

Příklad 52

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-((4-(fenylthio)fenyl)sulfonyl)-2H-thiopyran-4-karboxamid 1,1-dioxidu



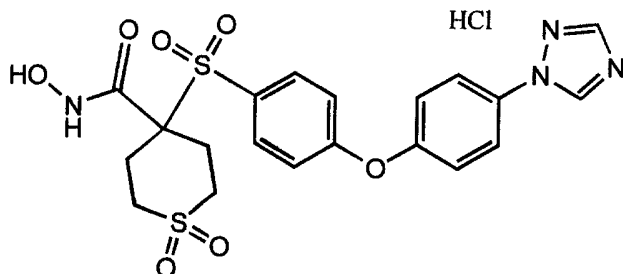
Část A: Do roztoku titulní sloučeniny příkladu 50 (13,0 g, 24,5 mmol) v dichlormethanu (100 ml) ochlazenému na 0 °C se pomalu přidala 50-60% m-chlorperbenzoová kyselina (17,1 g, 49,5 mmol). Směs se míchala 1 hodinu při 0 °C a další 3 hodiny, jak teplota stoupala na podmínky okolí. Přidala se voda (200 ml) a směs se neutralizovala 10% hydroxidem amonným (100 ml). Organická vrstva se promyla vodou (1x 200 ml) a sušila se nad MgSO₄. Koncentrování ve vakuu dalo oranžový olej (3,5 g, 33%). Roztok voda/10% hydroxid amonný se nasýtil chloridem sodným a extrahoval se ethylacetátem (2x 400 ml). Organická vrstva se sušila se nad MgSO₄ a koncentrovala se. To dalo THP-chráněnou sulfon thiopyran-p-F sloučeninu jako oranžovou pěnu (6,1 g, 57%).

Část B: K roztoku THP-chráněného sulfon thiopyran-p-F z části A (9,6 g, 22 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (120 ml) se přidal thiofenol (2,9 g, 26,4 mmol) a potom uhličitán draselný (9,1 g, 66 mmol). Reakční směs se zahřívala na 60 °C 4 hodiny. Reakční směs se zředila vodou (25 ml) a extrahovala se ethylacetátem (4x 100 ml). Organické vrstvy se promyly vodou (2x 50 ml) a sušily se nad MgSO₄. Koncentrování ve vakuu dalo THP-chráněný fenyl-S-fenyl produkt jako oranžový olej (5,1 g, 43%).

Část C: K roztoku THP-chráněného fenyl-S-fenyl produktu z části B (5,1 g, 9,4 mol) v dioxanu se pomalu přidal 4N HCl v dioxanu (10 ml). Po míchání přes noc (asi 18 hodin) se rozpouštědlo odstranilo. Chromatografie vzniklého zbytku (reversní fáze C-18, acetonitril/H₂O) dala titulní sloučeninu jako růžovou pevnou látku (1,2 g, 29%). MS (FAB) M⁺H vypočteno pro C₁₈H₁₉NO₆S₃: 442, nalezeno 442.

Příklad 53

Příprava monohydrochloridu tetrahydro-N-hydroxy-4-((4-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)fenoxy)fenyl)sulfonyl))-2H-thiopyran-4-karboxamid, 1,1-dioxidu



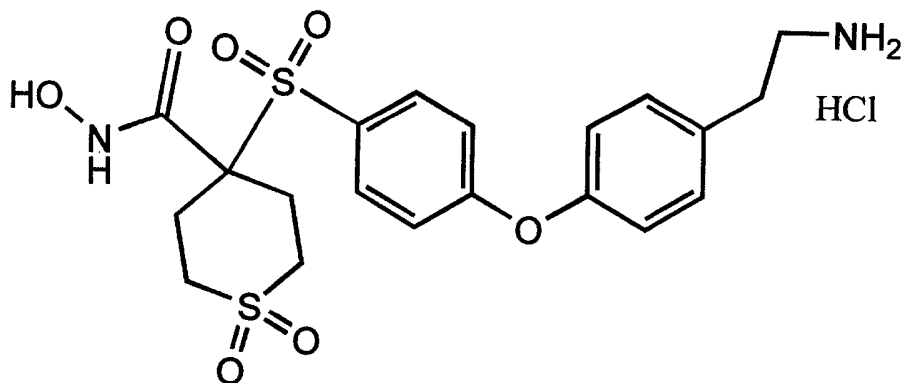
Část A: Do roztoku titulní sloučeniny příkladu 50 (13,0 g, 24,5 mmol) v dichlormethanu (100 ml) ochlazenému na 0 °C se pomalu přidala 50-60% m-chlorperbenzoová kyselina (17,1 g, 49,5 mmol). Směs se míchala 1 hodinu při 0 °C a další 3 hodiny, jak teplota stoupala na podmínky okolí. Přidala se voda (200 ml) a směs se neutralizovala 10% hydroxidem amonným (100 ml). Organická vrstva se promyla vodou (1x 200 ml) a sušila se nad MgSO₄. Koncentrování ve vakuu dalo naoranžovělý olej (3,5 g, 33%). Roztok voda/10% hydroxid amonný se nasýtil chloridem sodným a extrahoval se ethylacetátem (2x 400 ml). Organická vrstva se sušila se nad MgSO₄ a koncentrovala se. To dalo THP-chráněnou sulfon thiopyran-p-F sloučeninu jako oranžovou pěnu (6,1 g, 57%).

Část B: K roztoku THP-chráněného sulfonthiopyran-p-F z A (6,0 g, 13,8 mmol) v N,N-dimethylformamidu (25 ml) se přidal 4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)fenol (4,4 g, 27,5 mmol) a potom CsCO₃ (13,4 g, 41,4 mmol). Reakční směs se zahřívala na 95 °C 5 hodin. Reakční směs se zředila vodou a extrahovala se ethylacetátem (4x 100 ml). Organické vrstvy se promyly vodou (2x 50 ml) a sušily se nad MgSO₄. Koncentrace dala THP-chráněný fenyl-O-fenyl triazolový produkt jako hnědou pevnou látku (9,7 g, kvantitativní výtěžek).

Část C: K roztoku surového THP-chráněného fenyl-O-fenyl triazolového produktu z části B (8,0 g, 13,8 mmol) v acetonitrilu (40 ml) se pomalu přidal 10% HCl_{aq} (100 ml). Míchání přes noc (asi 18 hodin) se acetonitril odstranil. Vzniklá sraženina se sebrala. To dalo titulní sloučeninu jako hnědou pevnou látku (1,3 g, 18%). MS (FAB) M⁺H vypočteno pro C₂₀H₂₁ClN₄O₇S₃: 493, nalezeno 493.

Příklad 54

Příprava monohydrochloridu 4-((4-(4-(2-aminoethyl))fenoxy)fenyl)sulfonyl)-tetrahydro-N-hydroxy-2H-thiopyran-4-karboxamid 1,1-dioxidu



Část A: Do roztoku titulní sloučeniny příkladu 50 (13,0 g, 24,5 mmol) v dichlormethanu (100 ml) ochlazenému na 0 °C se pomalu přidala 50-60% m-chlorperbenzoová kyselina (17,1 g, 49,5 mmol). Směs se míchala 1 hodinu při 0 °C a další 3 hodiny, jak teplota stoupala na podmínky okolí. Přidala se voda (200 ml) a směs se neutralizovala 10% hydroxidem amonným (100 ml). Organická vrstva se promyla vodou (1x 200 ml) a sušila se nad MgSO₄. Koncentrování ve vakuu dalo naoranžovělý olej (3,5 g, 33%). Roztok voda/10% hydroxid amonný se nasýtil chloridem sodným a extrahoval se ethylacetátem (2x 400 ml). Organická vrstva se sušila se nad MgSO₄ a koncentrovala se. To dalo THP-chráněnou sulfon thiopyran-p-F sloučeninu jako oranžovou pěnu (6,1 g, 57%).

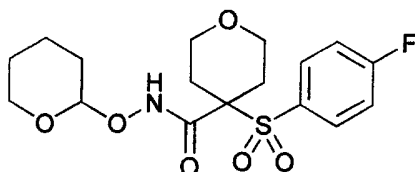
Část B: K roztoku THP-chráněného sulfon thiopyran-p-F z A (6,0 g, 13,8 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (25 ml) se přidal tyramin (3,8 g, 28 mmol) a potom CsCO₃ (13,6 g, 42 mmol). Reakční směs se zahřívala na 95 °C 5 hodin. Odstranění N,N-dimethylacetamidu dalo hnědou pevnou látku (20 g). Chromatografie (reversní fáze C-18, acetonitril/H₂O) dala produkt, THP-chráněný tyramin jako hnědý olej (1,0 g, 13%).

Část C: K roztoku surového THP-chráněného tyraminového produktu z části B (1,0 g, 1,8 mmol) v acetonitrilu (40 ml) se pomalu přidal 10% HCl_{aq} (100 ml). Po míchání přes noc (asi 18 hodin) se acetonitril odstranil. Vzniklá sraženina se sebrala. To dalo titulní sloučeninu

jako hnědou pevnou látku (0,9 g, 99%). MS (FAB) M^+H vypočteno pro $C_{20}H_{24}ClN_4O_7S_2$: 469, nalezeno 469.

Příklad 55

Příprava 4-(4-fluorfenyl)sulfonyl)-tetrahydro-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-2H-pyran-4-karboxamidu



Část A: V suchém zařízení pod dusíkem se přidal kovový sodík (8,97 g, 0,39 mol) do methanolu (1000 ml) při 2 °C. Reakční směs se míchala 45 minut při teplotě okolí, kdy se sodík rozpustil. Roztok se ochladil na 5 °C a přidal se 4-fluorthiofenol (41,55 ml, 0,39 mol) a potom methylchloracetát (34,2 ml, 0,39 mol). Reakční směs se míchala při teplotě okolí 4 hodiny, zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu, což dalo sulfid jako jasný bezbarvý olej (75,85 g, 97%).

Část B: K roztoku sulfidu z části A (75,85 g, 0,38 mol) v methanolu (1000 ml) se přidaly H_2O (100 ml) a Oxone® 720 g, 1,17 mol) při 20 °C. Zaznamenala se exotermní reakce na 67 °C. Po 2 hodinách se reakční směs zfiltrovala a koláč se dobře promyl methanolem. Filtrát se koncentroval ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu a promyl se solankou, sušil se nad $MgSO_4$, zfiltroval a koncentroval se ve vakuu. To dalo sulfon jako krystalickou pevnou látku (82,74 g, 94%).

Část C: K roztoku sulfonu z části B (28,5 g, 123 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (200 ml) se přidaly uhličitan draselný (37,3 g, 0,27 mol), bis(2-bromethyl)ether (19,3 ml, 0,147 mol), 4-dimethylaminopyridin (0,75 g, 6 mmol) a tetrabutylamonium bromid (1,98 g, 6 mmol). Reakční směs se míchala přes noc (asi 18 hodin) při teplotě okolí. Reakční směs se pomalu vlila do 1M HCl (300 ml). Vzniklá pevná látka se zfiltrovala a koláč se dobře promyl hexany. Pevná látka se rekrystalizovala z ethylacetát/hexanů. To dalo sloučeninu pyranu jako béžovou pevnou látku (28,74 g, 77%). MS (ES+) MH^+ vypočteno pro $C_{13}H_{15}O_5S_1F_1$: 303, nalezeno 303.

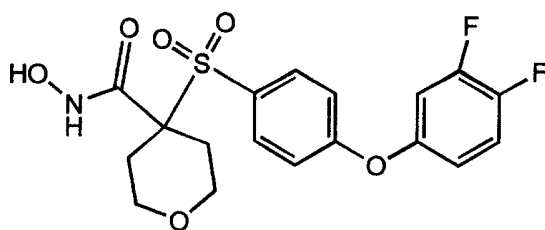
Část D: V suchém zařízení pod dusíkem se sloučenina pyranu z části C (8,0 g, 26,5 mmol) rozpustila v suchém tetrahydrofuranu (250 ml) a přidal se roztok trimethylsilonátu

draselného (10,2 g, 79,5 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (15 ml) při teplotě okolí. Po 90 minutách se přidala voda (100ml) a roztok se koncentroval ve vakuu. Zbytek se převedl do vody a extrahoval se ethylacetátem, aby se odstranil nezreagovaný výchozí materiál. Vodný roztok reagoval s 6M HCl do pH=1. Suspenze se extrahovala ethylacetátem a spojené extrakty se promyly vodou, sušily se nad Na₂SO₄, zfiltrovaly se a koncentrovaly ve vakuu. Zbytek se zahříval s diethyletherem, pevné látky se zfiltrovaly a sušily se. To dalo karboxylovou kyselinu jako krystalickou pevnou látku (5,78 g, 76%). HRMS (ES-) M-H vypočteno pro C₁₂H₁₃O₅S₁F₁: 287,04, nalezeno 287,04.

Část E: V suchém zařízení pod dusíkem se karboxylová kyselina z části D (9,1 g, 31,6 mmol) rozpustila v suchém N,N-dimethylformamidu (70 ml) a zbylé reagenty se přidaly k roztoku v následujícím pořadí: hydrát N-hydroxybenzotriazolu (5,1 g, 37,9 mmol), N-methylmorfolin (10,4 ml, 94,8 mmol) O-tetrahydro-2H-pyran-yl-hydroxylamin (11,5 g, 98 mmol) a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (8,48 g, 44,2 mmol). Po 3 hodinách při teplotě okolí se reakční směs koncentrovala ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu a promyl se H₂O, 5% vodným KHSO₄, nasyceným NaHCO₃, solankou, sušil se nad Na₂SO₄, zfiltroval se a koncentroval se ve vakuu. Chromatografie (na sílce, ethylacetát/hexany) dala titulní sloučeninu jako krystalickou pevnou látku (5,78 g, 76%). HRMS (ES-) M-H vypočteno pro C₁₇H₂₂NO₆S₁F₁: 388,12, nalezeno 388,12.

Příklad 56

Příprava 4-((4-(3,4-difluorfenoxysulfonyl))tetrahydro-N-hydroxy-2H-pyran-4-karboxamidu



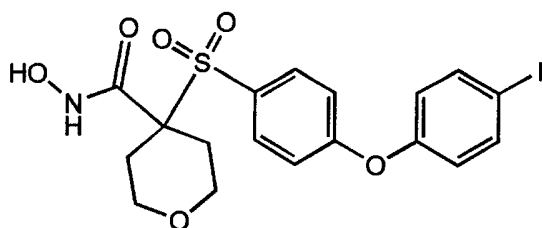
Část A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 55 (2,0 g, 5,2 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (6 ml) se přidal 3,4-difluorfenol (1,0 g, 7,7 mmol) a pak uhličitan cesný (6,6 g, 20,2 mmol). Reakční směs se zahřívala na 95 °C 5 hodin. Odstranění N,N-dimethylacetamidu ve vakuu dalo hnědou pevnou látku (8,3 g, kvantitativní výtěžek). Chromatografie (reversní fáze C-18, acetonitril/H₂O) dala produkt, THP-chráněný tyramin jako hnědý olej (1,0 g, 13%).

Část C: K roztoku surového THP-chráněného tyraminového produktu z části B (1,0 g, 1,8 mmol) v acetonitrilu (40 ml) se pomalu přidal 10% HCl_{aq} (100 ml). Po míchání přes noc (asi 18

hodin) se acetonitril odstranil. Vzniklá sraženina se sebrala. To dalo titulní sloučeninu jako hnědou pevnou látku (0,9 g, 99%). MS (FAB) M^+H vypočteno pro $C_{18}H_{17}NO_6S$: 414, nalezeno 414.

Příklad 57

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-((4-(4-jodfenoxy)fenyl)sulfonyl))-2H-pyran-4-karboxamidu

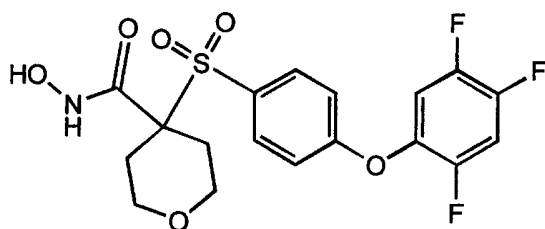


Část A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 55 (2,0 g, 5,2 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (6 ml) se přidal 4-jodfenol (1,7 g, 7,8 mmol) a pak uhličitán cesný (6,6 g, 20,2 mmol). Reakční směs se zahřívala na 95 °C 5 hodin. Odstranění N,N-dimethylacetamidu ve vakuu dalo hnědou pevnou látku (5,7 g, kvantitativní výtěžek). Chromatografie (reversní fáze C-18, acetonitril/H₂O) dala THP-chráněný jodo produkt v roztoku.

Část B: K roztoku surového THP-chráněného jodo produktu z A v acetonitril/H₂O (40 ml) se pomalu přidal 10% HCl_{aq} (100 ml). Po míchání přes noc (asi 18 hodin) se acetonitril odstranil. Vzniklá sraženina se sebrala, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (2,6 g, 99%). MS (FAB) M^+H vypočteno pro $C_{19}H_{17}INO_6S$: 504, nalezeno 504.

Příklad 58

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-((4-(4-(2,4,5-trifluorfenoxy)fenyl)sulfonyl))-2H-pyran-4-karboxamidu



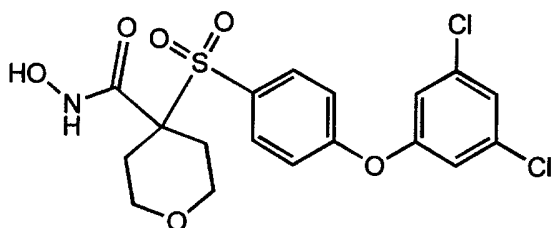
Část A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 55 (2,0 g, 5,2 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (6 ml) se přidal 2,4,5-trifluorfenol (1,2 g, 7,8 mmol) a pak uhličitán cesný (10,1 g, 31,0 mmol). Reakční směs se zahřívala na 95 °C 32 hodin. Odstranění N,N-dimethylacetamidu ve vakuu dalo hnědou pevnou látku (5,7 g, kvantitativní výtěžek).

Chromatografie (reversní fáze C-18, acetonitril/H₂O) dala THP-chráněný fenolový produkt (1,2 g, 44%).

Část B: K roztoku surového THP-chráněného fenolového produktu z části A v acetonitril/H₂O (40 ml) se pomalu přidal 10% HCl_{aq} (100 ml). Po míchání přes noc (asi 18 hodin) se acetonitril odstranil. Vzniklá sraženina se sebrala, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,79 g, 79%). MS (FAB) M⁺H vypočteno pro C₁₈H₁₆F₃NO₆S: 430, nalezeno 430.

Příklad 59

Příprava 4-((4-(3,4-dichlorfenoxy) fenyl)sulfonyl))-tetrahydro-N-hydroxy-2H-pyran-4-karbox-amidu

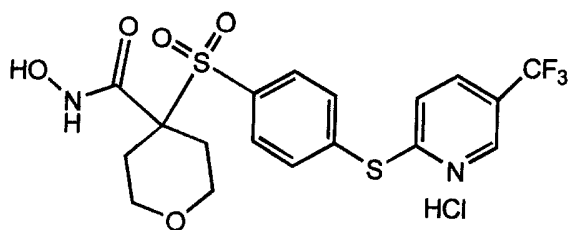


Část A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 55 (2,0 g, 5,2 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (6 ml) se přidal 3,4-dichlorfenol (1,3 g, 7,8 mmol) a pak uhličitan cesný (6,6 g, 20,2 mmol). Reakční směs se zahřívala na 95 °C 12 hodin. Odstranění N,N-dimethylacetamidu ve vakuu dalo hnědou pevnou látku (5,7 g, kvantitativní výtěžek). Zbytek se převedl do acetonitril/H₂O (20 ml) a okyselil se na pH=6. Vzniklá bílá sraženina se sebrala, což dalo THP-chráněný produkt jako bílý koláč (1,8 g, 64%).

Část B: K roztoku surového THP-chráněného produktu z části A v acetonitril/H₂O (20 ml) se pomalu přidal 10% HCl_{aq} (40 ml). Po míchání přes noc (asi 18 hodin) se acetonitril odstranil. Vzniklá sraženina se sebrala, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,71 g, 47%). MS (FAB) M⁺H vypočteno pro C₁₈H₁₇Cl₂NO₆S: 447, nalezeno 447.

Příklad 59

Příprava monohydrochloridu tetrahydro-N-hydroxy-4-((4-(5-(trifluormethyl)-2-pyridinyl)thio)fenyl)sulfonyl))-2H-pyran-4-karboxamidu

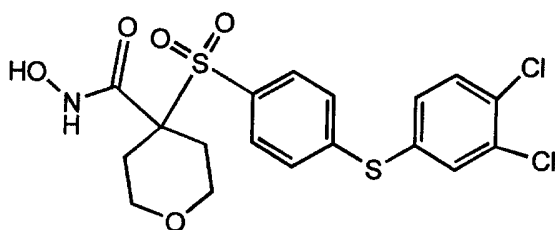


Část A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 55 (2,0 g, 5,2 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (6 ml) se přidal 5-(trifluormethyl)-2-pyridinyl thiofenol (1,4 g, 7,8 mmol) a pak uhličitan draselný (2,2 g, 15,6 mmol). Reakční směs se zahřívala na 65 °C 12 hodin. Odstranění N,N-dimethylacetamidu ve vakuu dalo hnědou pevnou látku (5,4 g, kvantitativní výtěžek). Chromatografie (reversní fáze C-18, acetonitril/H₂O) dala THP-chráněný produkt v roztoku.

Část B: K roztoku surového THP-chráněného produktu z části A v acetonitril/H₂O (40 ml) se pomalu přidal 10% HCl_{aq} (40 ml). Po míchání přes noc (asi 18 hodin) se acetonitril odstranil. Vzniklá sraženina se sebrala, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,20 g, 8%). MS (FAB) M⁺H vypočteno pro C₁₈H₁₇F₃N₂O₅S₂: 463, nalezeno 463.

Příklad 60

Příprava 4-((4-(3,4-dichlorfenyl)thio) fenyl)sulfonyl)-tetrahydro-N-hydroxy-2H-pyran-4-karboxamidu

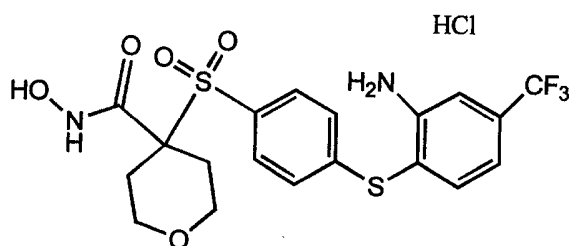


Část A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 55 (2,0 g, 5,2 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (6 ml) se přidal 3,4-dichlorthiofenol (1,4 g, 7,8 mmol) a pak uhličitan draselný (2,2 g, 15,6 mmol). Reakční směs se zahřívala na 70 °C 6 hodin. Odstranění N,N-dimethylacetamidu ve vakuu dalo hnědou pevnou látku (5,6 g, kvantitativní výtěžek). Chromatografie (reversní fáze C-18, acetonitril/H₂O) dala THP-chráněný produkt v roztoku.

Část B: K roztoku surového THP-chráněného produktu z části A v acetonitril/H₂O (40 ml) se pomalu přidal 10% HCl_{aq} (40 ml). Po míchání přes noc (asi 18 hodin) se acetonitril odstranil. Vzniklá sraženina se sebrala, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (1,5 g, 62%). MS (FAB) M⁺H vypočteno pro C₁₈H₁₇Cl₂NO₅S: 463, nalezeno 463.

Příklad 61

Příprava monohydrochloridu 4-((4-((2-amino-4-(trifluormethyl)fenyl)thio)fenyl)sulfonyl))-tetrahydro-N-hydroxy-2H-pyran-4-karboxamidu

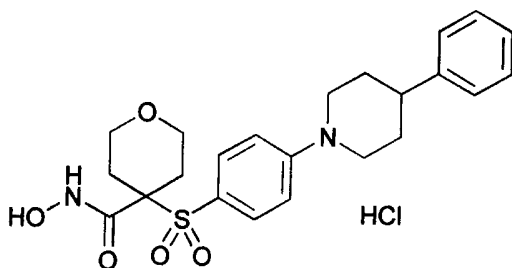


Část A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 55 (2,0 g, 5,2 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (6 ml) se přidal hydrochlorid 2-amino-4-(trifluormethyl)thiofenolu (1,8 g, 7,8 mmol) a pak uhličitán draselný (3,6 g, 26 mmol). Reakční směs se zahřívala na 70 °C 8 hodin. Odstranění dimethylacetamidu ve vakuu dalo hnědou pevnou látku (14 g, kvantitativní výtěžek). Chromatografie (reversní fáze C-18, acetonitril/H₂O) dala THP-chráněný produkt v roztoku.

Část B: K roztoku THP-chráněného produktu v acetonitril/H₂O (40 ml) se pomalu přidal 10% HCl_{aq} (40 ml). Po míchání přes noc (asi 18 hodin) se acetonitril odstranil. Vzniklá sraženina se sebrala, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (1,3 g, 52%). MS (FAB) M⁺H vypočteno pro C₁₈H₁₇Cl₂NO₆S: 447, nalezeno 447.

Příklad 62

Příprava monohydrochloridu tetrahydro-4-((4-(4-fenyl-1-pyridinyl)fenyl)sulfonyl))-2H-pyran-4-karboxamidu



Část A: V suchém zařízení pod dusíkem se přidal kovový sodík (8,97 g, 0,39 mol) do methanolu (1000 ml) při 2 °C. Reakční směs se míchala 45 minut při teplotě okolí, kdy se sodík rozpustil. Roztok se ochladil na 5 °C a přidal se p-fluorthiofenol (41,55 ml, 0,39 mol) a potom methyl 2-chlor acetát (34,2 ml, 0,39 mol). Reakční směs se míchala při teplotě okolí 4 hodiny, zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu, což dalo sulfid jako jasný bezbarvý olej (75,85 g, 97%).

Část B: K roztoku sulfidu z části A (75,85 g, 0,38 mol) v methanolu (1000 ml) se přidaly H₂O (100 ml) a Oxone® 720 g, 1,17 mol) při 20 °C. Zaznamenala se exotermní reakce na 67 °C. Po 2 hodinách se reakční směs zfiltrovala a koláč se dobře promyl methanolem. Filtrát se koncentroval ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu a promyl se solankou, sušil se nad MgSO₄, zfiltroval a koncentroval se ve vakuu. To dalo sulfon jako krystalickou pevnou látku (82,74 g, 94%).

Část C: K roztoku sulfonu z části B (28,5 g, 123 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (200 ml) se přidaly uhličitan draselný (37,3 g, 0,27 mol), bis(2-bromethyl)ether (19,3 ml, 0,147 mol), 4-dimethylaminopyridin (0,75 g, 6 mmol) a tetrabutylamonium bromid (1,98 g, 6 mmol). Reakční směs se míchala přes noc (asi 18 hodin) při teplotě okolí. Reakční směs se pomalu vlila do 1M HCl (300 ml). Vzniklá pevná látka se zfiltrovala a koláč se dobře promyl hexany. Pevná látka se rekrystalizovala z ethylacetát/hexanů. To dalo sloučeninu pyranu jako běžovou pevnou látku (28,74 g, 77%). MS (ES+) MH⁺ vypočteno pro C₁₃H₁₅O₅S₁F₁: 303, nalezeno 303.

Část D: V suchém zařízení pod dusíkem se ke sloučenině pyranu z části C (1,21 g, 4,0 mmol) v dimethyl sulfoxidu (10 ml) přidal uhličitan cesný (3,26 g, 4,0 mmol) a 4-methylpiperidin (0,64 g, 4,0 mmol) v dimethyl sulfoxidu (10). Suspenze se míchala 2 hodiny při 90 °C. Reakční směs se ochladila, zředila se vodou a extrahovala se ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyly 5% vodným KHSO₄, H₂O, nasyceným NaHCO₃, solankou, sušily se nad Na₂SO₄ a koncentrovaly se ve vakuu. Vzniklá pevná látka se suspendovala v diethyletheru, zfiltrovala se a sušila. To dalo N-substituovaný piperidin jako bílou pevnou látku (1,2 g, 67%). MS (FAB+) MH⁺ vypočteno pro C₂₄H₂₉N₁O₅S₁: 444, nalezeno 444.

Část E: K suspenzi N-substituovaného piperidinu z části D (815 mg, 1,84 mmol) v methanolu (5 ml) a tetrahydrofuranu (5 ml) se přidal 50% hydroxid sodný (3 ml). Po 24 hodinách při teplotě okolí se reakční směs koncentrovala ve vakuu. Suspenze se zředila vodou (10 ml) a přidávala se 6M HCl pokud pH=7. Vakuová filtrace vzniklé sraženiny dala kyselinu

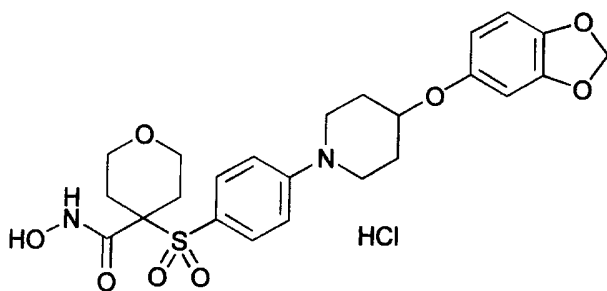
jako bílou pevnou látku (705 mg, 89%). MS (FAB+) MH^+ vypočteno pro $C_{23}H_{27}N_1O_5S_1$: 430, nalezeno 430.

Část F: V suchém zařízení pod dusíkem se karboxylová kyselina z části E (620 mg, 1,44 mmol) suspendovala v dichlormethanu (10 ml) a N,N-dimethylformamidu (3 ml) a zbylé reagenty se přidaly k roztoku v následujícím pořadí: brom-tris-pyrrolidino-fosfonium hexafluorofosfát (810 mg, 1,73 mmol), N-methylmorfolin (0,5 ml, 4,34 mmol) a O-tetrahydro-2H-pyran-yl-hydroxylamin (190 mg, 1,59 mmol). Po 4 hodinách při teplotě okolí se reakční směs koncentrovala ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu a promyl se H_2O , solankou, sušil se nad Na_2SO_4 , zfiltraval se a koncentroval se ve vakuu. Chromatografie (na silice, ethylacetát/hexany) dala chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (630 mg, 83%). MS (FAB+) MH^+ vypočteno pro $C_{28}H_{22}N_2O_5S_1$: 529, nalezeno 529.

Část G: K roztoku THP-chráněného hydroxamátu z části F (600 mg, 1,14 mmol) v dioxanu (1,5 ml) se přidal roztok 4N HCl v dioxanu (1,5 ml) a methanolu (1,5 ml). Po 2 hodinách při teplotě okolí se reakční směs se vlila do diethyletheru (100 ml). Vakuová filtrace vzniklé sraženiny dala titulní sloučeninu jako světle béžovou pevnou látku (500 mg, 91%). MS (FAB) $M+Li$ vypočteno pro $C_{23}H_{28}N_2O_5S_1$: 445, nalezeno 445.

Příklad 63

Příprava monohydrochloridu 4-((4-(4-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)-1-pyridinyl)fenyl)sulfonyl)-tetrahydro-N-hydroxy-2H-thiopyran-4-karboxamidu



Část A: V suchém zařízení pod dusíkem se 4-hydroxypiperidin rozpustil v tetrahydrofuranu (200 ml) a triethylaminu (29 ml, 0,21 mol). Přidal se roztok di-t-butylidikarbonátu (43,65 g, 0,2 mol) takovou rychlostí, aby teplota zůstala pod $30^\circ C$. Po míchání 4 hodiny při teplotě okolí se reakční směs koncentrovala ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu a promyl se H_2O , 5% vodným $KHSO_4$, nasyceným $NaHCO_3$, solankou, sušil se a koncentroval se ve vakuu. To dalo BOC-piperidin jako bílou pevnou látku (37,7 g, 94%).

Část B: V suchém zařízení pod dusíkem se BOC-piperidin z části A v suchém tetrahydrofuranu (100 ml) ochladil na 0 °C a přidal se trifenyfosfin (9,77 g, 37,3 mmol). Po 15 minutách míchání při 0 °C se přidal k reakční směsi sesamol (5,15 g, 37,3 mmol) a potom po kapkách diethylazokarboxylát (5,87 ml, 37,7 mmol). Reakční směs se míchala 30 minut při 0 °C a pak 20 hodin při teplotě okolí. Reakční směs se suspendovala v diethyletheru, trifenyfosfin oxid se odfiltroval a filtrát se koncentroval ve vakuu. Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexany) dala substituovaný BOC-piperidin jako bílou pevnou látku (3,14 g, 39%).

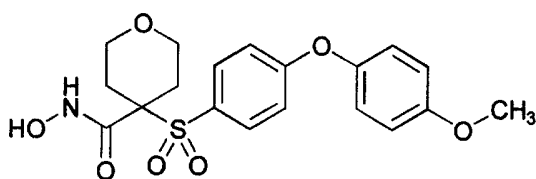
Část C: K suspenzi substituovaného BOC-piperidinu z části B (3,14 g, 9,8 mmol) v dioxanu se přidal 4M roztok HCl v dioxanu (15 ml). Po 3 hodinách při teplotě okolí se reakční směs koncentrovala ve vakuu. Zbytek se suspendoval v diethyletheru a vakuová filtrace vzniklé sraženiny dala hydrochloridovou sůl jako bílou pevnou látku (2,3 g, 100%).

Část D: K suspenzi hydrochloridu z části C (0,93 g, 3,6 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se přidaly uhličitán cesný (2,93 g, 9 mmol) a titulní sloučenina z příkladu 55 (1,16 g, 3,0 mmol). Suspenze se míchala 24 hodin při 90 °C. Reakční směs se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu, promyl se H₂O, 5% KHSO₄, nasyceným NaHCO₃, solankou, sušil se nad Na₂SO₄, zfiltroval se a koncentroval se ve vakuu. Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexany) dala substituovaný THP-chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (640 mg, 36%). MS (FAB+) MH⁺ vypočteno pro C₂₉H₃₆N₂O₉S₁: 589, nalezeno 589.

Část E: K suspenzi THP-chráněného hydroxamátu z části D (600 mg, 1,02 mmol) v dioxanu se přidal 4M roztok HCl v dioxanu (3 ml) a methanolu (3 ml). Po 1 hodině při teplotě okolí se reakční směs se vlila do diethyletheru (100 ml). Vakuová filtrace vzniklé sraženiny dala titulní sloučeninu jako světle béžovou pevnou látku (440 mg, 80%). HRMS (ES+) MH⁺ vypočteno pro C₂₄H₂₈N₂O₈S₁: 505,16, nalezeno 505,16.

Příklad 64

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-((4-(4-methoxyfenyloxy)sulfonyl))-2H-pyran-4-karboxamidu

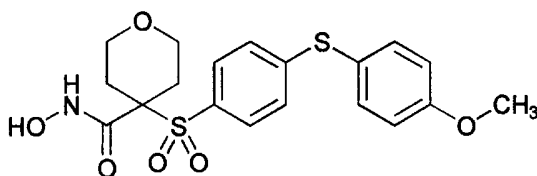


Část A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 55 (3,48 g, 9 mmol) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidal uhličitan cesný (8,8 g, 27 mmol) a 4-methoxyfenol (2,23 g, 18 mmol). Suspenze se míchala 24 hodin při 90 °C. Reakční směs se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu, promyl se solankou, sušil se nad Na₂SO₄, zfiltraval se a koncentroval se ve vakuu. Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexany) dala substituovaný THP-chráněný hydroxamát jako béžovou pěnu (3,82 g, 86%). MS (FAB+) MH⁺ vypočteno pro C₂₄H₂₉N₁O₈S₁: 492, nalezeno 492.

Část B: K suspenzi THP-chráněného hydroxamátu z části A (3,6 g, 1,02 mmol) v dioxanu se přidal 4M roztok HCl v dioxanu (18 ml) a methanolu (18 ml). Po 15 minutách při teplotě okolí se reakční směs zředila ethylacetátem promyla se H₂O, sušila se nad Na₂SO₄, zfiltravala se a koncentrovala se ve vakuu. Produkt se rekrystalizoval (aceton/hexany). To dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (2,1 g, 70%). HRMS (ES+) MH⁺ vypočteno pro C₁₉H₂₁N₁O₇S₁: 408,11, nalezeno 408,11.

Příklad 65

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-((4-(4-methoxyfenylthio)fenyl)sulfonyl)-2H-pyran-4-karboxamidu



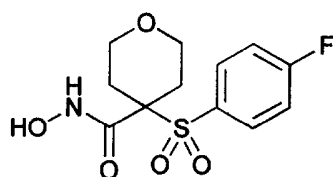
Část A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 55 (3,1 g, 8 mmol) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidal uhličitan draselný (1,33 g, 9,6 mmol) a p-methoxybenzenthio (1,48 ml, 12 mmol). Suspenze se míchala 24 hodin při 65 °C. Reakční směs se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu, promyl se solankou, sušil se nad Na₂SO₄, zfiltraval se a koncentroval se ve vakuu. Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexany) dala substituovaný THP-chráněný hydroxamát jako bílou pěnu (4,1 g, 100%). HRMS (ES+) M+NH₄ vypočteno pro C₂₄H₂₉N₁O₇S₂: 525,17 nalezeno 525,17.

Část B: K suspenzi THP-chráněného hydroxamátu z části A (4,0 g, 7,9 mmol) v dioxanu (20 ml) se přidal 4M roztok HCl v dioxanu (20 ml) a methanolu (20 ml). Po 15 minutách při teplotě okolí se reakční směs se zředila ethylacetátem promyla se H₂O, sušila se nad Na₂SO₄, zfiltravala se a koncentrovala se ve vakuu. Produkt se rekrystalizoval (aceton/hexany). To dalo

titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (2,21 g, 67%). HRMS (ES+) MH^+ vypočteno pro $C_{19}H_{21}N_1O_6S_2$: 424,09, nalezeno 424,09.

Příklad 66

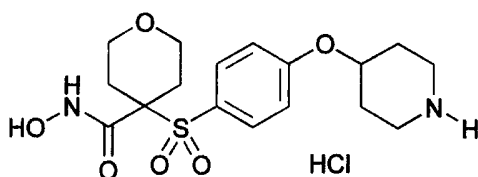
Příprava 4-((4-fluorfenyl)sulfonyl)-tetrahydro-N-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamidu



Část A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 55 (530 mg, 1,38 mmol) v dioxanu (5 ml) se přidal 4M roztok HCl v dioxanu (5 ml) a methanolu (5 ml). Po 15 minutách při teplotě okolí se reakční směs koncentrovala se ve vakuu. Chromatografie v reversní fázi (na silice, acetonitril/ H_2O) dala titulní sloučeninu jako béžovou pevnou látku (140 mg, 34%). HRMS (ES+) $M+NH_4$ vypočteno pro $C_{12}H_{14}F_1NO_5S_1$: 321,09, nalezeno 321,06.

Příklad 67

Příprava monohydrochloridu tetrahydro-N-hydroxy-4-((4-(4-piperidinyloxy)fenyl)sulfonyl)-2H-pyran-4-karboxamidu



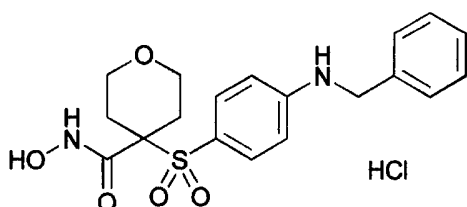
Část A: V suchém zařízení pod dusíkem se přidal 4-hydroxy-N-terc.(butoxykarbonyl)piperidin (844 mg, 4,2 mmol) k 60% hydridu sodíku (210 mg, 5,25 mol) v suchém N,N-dimethylformamidu (10 ml) při 0 °C. Suspenze se míchala 2 hodiny při teplotě okolí. Při 5 °C se přidala titulní sloučenina z příkladu 55 (1,35 g, 3,5 mmol) a reakční směs se zahřívala na 50 °C 3 hodiny. Reakční směs se ochladila, uhasila se vodou a koncentrovala se ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu, promyl se solankou, sušil se nad Na_2SO_4 , zfiltraval a koncentroval se ve vakuu. Chromatografie (na silice, ethylacetát/hexany) dala THP-chráněný

hydroxamát jako bílou pěnu (283 mg, 14%). MS (FAB+) MH^+ vypočteno pro $C_{27}H_{40}N_2O_9S_1$: 569, nalezeno 569.

Část B: K roztoku THP-chráněného hydroxamátu z části A (530 mg, 0,93 mmol) v dioxanu (5 ml) se přidal roztok 4M HCl v dioxanu (5 ml) a methanolu (5 ml). Po 15 minutách při teplotě okolí se reakční směs koncentrovala se ve vakuu. Chromatografie v reversní fázi (na sílice, acetonitril/ H_2O pufrovaná 0,01% HCl) dala titulní sloučeninu jako béžovou pevnou látku (240 mg, 62%). HRMS (ES+) MH^+ vypočteno pro $C_{17}H_{24}N_2O_6S_1$: 385,14, nalezeno 385,14.

Příklad 68

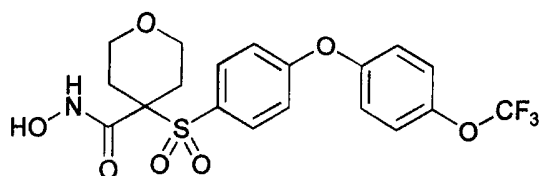
Příprava monohydrochloridu tetrahydro-N-hydroxy-4-((4-(4-fenylmethyl)amino)fenyl)sulfonyl)-2H-pyran-4-karboxamidu



Část A: V reakční nádobě pro pevnou fázi se přidal benzylamin (11 ml, 100 mmol) k pryskyřici II (postupem popsáným dále, 5,0 g, 4,55 mmol) nabobtnalé v suchém 1-methyl-2-pyrrolidinonu (40 ml). Reakční směs se zahřívala na 100 °C 48 hodin za dobrého třepání. Pryskyřice se přenesla na fritu a promyla se čtyřikrát N,N-dimethylformamidem (30 ml), čtyřikrát methanolem (30 ml), čtyřikrát dichlormethanem (30 ml) a sušila se. Vysušená pryskyřice se přenesla do baňky a přidal se roztok 95% kyselina trifluoroctová/5% voda (50 ml). Suspenze se míchala 1 hodinu, zfiltrovala se a koláč se promyl dichlormethanem. Spojené filtráty se koncentrovaly ve vakuu. Zbytek se rozpustil v ethylacetátu a přidával se nasycený roztok $NaHCO_3$ dokud $pH=7$. Organická vrstva se sušila nad Na_2SO_4 , zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Chromatografie v reversní fázi (na C-18 sílice, acetonitril/ H_2O pufrovaná 0,01% HCl) dala titulní sloučeninu jako načervenalou pevnou látku 1,01 g, 52%). HRMS (ES+) MH^+ vypočteno pro $C_{19}H_{22}N_2O_5S_1$: 408,16, nalezeno 408,16.

Příklad 69

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-((4-(4-trifluormethoxy)fenyloxy)fenyl)sulfonyl)-2H-pyran-4-karboxamidu

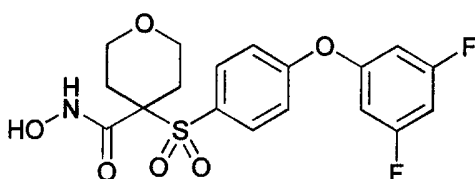


Část A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 55 (3,1 g, 8 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (20 ml) se přidal uhličitán cesný (8,8 g, 27 mmol) a p-(trifluormethoxy)fenol (2,1 g, 16 mmol). Suspenze se míchala 19 hodin při 95 °C. Reakční směs se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu, promyl se solankou, sušil se nad Na₂SO₄, zfiltraval se a koncentroval se ve vakuu. Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexany) dala substituovaný THP-chráněný hydroxamát jako bílou pěnu (4,2 g, 96%). HRMS (ES+) MH⁺ vypočteno pro C₂₄H₂₆N₁O₈S₁F₃: 546,14, nalezeno 546,14.

Část B: K suspenzi THP-chráněného hydroxamátu z části A (4,0 g, 7,3 mmol) v dioxanu (20 ml) se přidal 4M roztok HCl v dioxanu (20 ml) a methanolu (20 ml). Po 15 minutách při teplotě okolí se reakční směs zředila ethylacetátem promyla se H₂O, sušila se nad Na₂SO₄, zfiltravala se a koncentrovala se ve vakuu. Produkt se rekrystalizoval (aceton/hexany). To dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (2,2 g, 65%). HRMS (ES+) M+NH₄⁺ vypočteno pro C₁₉H₁₈N₁O₇S₁F₃: 479,11, nalezeno 479,11.

Příklad 70

Příprava 4-((4-(3,5-difluorfenoxy)fenyl) sulfonyl)tetrahydro-N-hydroxy-2H-pyran-4-karboxamidu

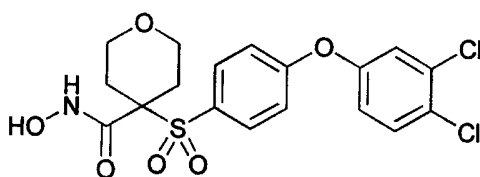


Část A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 55 (3,1 g, 8 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (20 ml) se přidal uhličitán cesný (8,8 g, 27 mmol) a 3,5-difluorfenol (2,1 g, 16 mmol). Suspenze se míchala 48 hodin při 95 °C. Reakční směs se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu, promyl se solankou, sušil se nad Na₂SO₄, zfiltraval se a koncentroval se ve vakuu. Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexany) dala substituovaný THP-chráněný hydroxamát jako béžovou pěnu (3,23 g, 81%). HRMS (ES+) MH⁺ vypočteno pro C₂₃H₂₅N₁O₇S₁F₂: 498,14, nalezeno 498,14.

Část B: K suspenzi THP-chráněného hydroxamátu z části A (3,2 g, 6,3 mmol) v dioxanu (20 ml) se přidal 4N roztok HCl v dioxanu (20 ml) a methanolu (20 ml). Po 15 minutách při teplotě okolí se reakční směs zředila ethylacetátem promyla se H₂O, sušila se nad Na₂SO₄, zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Produkt se rekrystalizoval (aceton/hexany). To dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (1,5 g, 57%). HRMS (ES+) M+NH₄⁺ vypočteno pro C₁₈H₁₇N₁O₆S₁F₂: 431,11, nalezeno 431,11.

Příklad 71

Příprava 4-((4-(3,5-dichlorfenoxy)fenyl) sulfonyl)tetrahydro-N-hydroxy-2H-pyran-4-karboxamidu

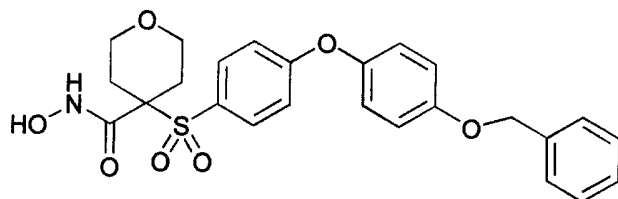


Část A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 55 (3,1 g, 8 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (20 ml) se přidal uhličitán cesný (8,8 g, 27 mmol) a 3,5-dichlorfenol (2,61 g, 16 mmol). Suspenze se míchala 48 hodin při 95 °C. Reakční směs se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu, promyl se solankou, sušil se nad Na₂SO₄, zfiltroval se a koncentroval se ve vakuu. Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexany) dala substituovaný THP-chráněný hydroxamát jako bílou pěnu (4,17 g, 98%). HRMS (ES+) MH⁺ vypočteno pro C₂₃H₂₅N₁O₇S₁Cl₂: 547,11, nalezeno 547,10.

Část B: K suspenzi THP-chráněného hydroxamátu z části A (3,5 g, 6,6 mmol) v dioxanu (20 ml) se přidal 4M roztok HCl v dioxanu (20 ml) a methanolu (20 ml). Po 15 minutách při teplotě okolí se reakční směs zředila ethylacetátem promyla se H₂O, sušila se nad Na₂SO₄, zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Zbytek se suspendoval v diethyletheru a vakuová filtrace vzniklé sraženiny dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (2,98 g, 100%). HRMS (ES+) M+ NH₄⁺ vypočteno pro C₁₈H₁₇N₁O₆S₁Cl₂: 463,05, nalezeno 463,05.

Příklad 72

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-((4-(4-(fenylnmethyl)oxy)fenoxy)fenyl)sulfonyl)-2H-pyran-4-karboxamidu

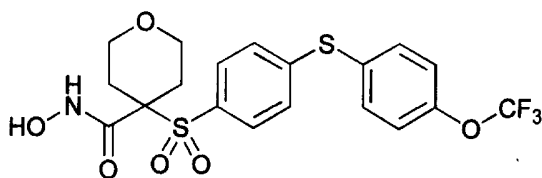


Část A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 55 (2,7 g, 7 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (20 ml) se přidal uhličitán cesný (6,84 g, 21 mmol) a 4-(benzyloxy)fenol (2,8 g, 14 mmol). Suspenze se míchala 6 hodin při 95 °C. Reakční směs se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu, promyl se solankou, sušil se nad Na₂SO₄, zfiltraval se a koncentroval se ve vakuu. Chromatografie (na sílce, ethylacetát/hexany) dala substituovaný THP-chráněný hydroxamát jako bílou pěnu (3,94 g, 99%). HRMS (ES+) M+ NH₄⁺ vypočteno pro C₃₀H₃₃N₁O₈S₁: 585,23, nalezeno 585,23.

Část B: K suspenzi THP-chráněného hydroxamátu z části A (1,42 g, 2,5 mmol) v dioxanu (6,3 ml) se přidal 4N roztok HCl v dioxanu (6,3 ml) a methanolu (6,3 ml). Po 15 minutách při teplotě okolí se reakční směs zředila ethylacetátem promyla se H₂O, sušila se nad Na₂SO₄, zfiltravala se a koncentrovala se ve vakuu. Produkt se rekrystalizoval (aceton/hexany). To dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,56 g, 46%). HRMS (ES+) MH⁺ vypočteno pro C₂₅H₂₅N₁O₇S₁: 484,14, nalezeno 484,14.

Příklad 73

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-((4-(4-(trifluormethoxy)fenyl)sulfonyl)-2H-pyran-4-karboxamidu



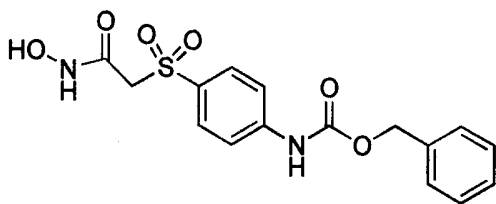
Část A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 55 (3,1 g, 8 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (20 ml) se přidal uhličitán draselný (2,21 g, 16 mmol) a p-trifluormethoxybenzenthiool (2,33 g, 12 mmol). Suspenze se míchala 2 hodin při 70 °C. Reakční směs se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu, promyl se solankou, sušil se nad Na₂SO₄, zfiltraval se a koncentroval se ve vakuu. Chromatografie (na sílce,

ethylacetát/hexany) dala substituovaný THP-chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (4,4 g, 98%). HRMS (ES+) $M+NH_4^+$ vypočteno pro $C_{24}H_{26}N_1O_7S_2F_3$: 579,14, nalezeno 579,14.

Část B: K suspenzi THP-chráněného hydroxamátu z části A (4,15 g, 7,4 mmol) v dioxanu (20 ml) se přidal 4M roztok HCl v dioxanu (20 ml) a methanolu (20 ml). Po 15 minutách při teplotě okolí se reakční směs zředila ethylacetátem promyla se H_2O , sušila se nad Na_2SO_4 , zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Produkt se rekrystalizoval (aceton/hexany). To dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (3,0 g, 85%). HRMS (ES+) $M+NH_4^+$ vypočteno pro $C_{19}H_{18}N_1O_6S_2F_3$: 495,09, nalezeno 495,09.

Příklad 74

Příprava fenylmethyl-4-((2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl)sulfonyl)fenyl)karbamátu



Část A: K suspenzi 2-(4-aminofenylthio)octové kyseliny (20,00 g, 0,11 mmol) v methanolu (100 ml) ochlazené na 0 °C se pomalu přidal thionylchlorid (24,0 ml, 0,33 mmol). Přidal se další methanol (100 ml) a chladicí lázeň se odstavila. Vzniklá směs se zahřívala na reflux po 2 hodiny. Reakční směs se ochladila na teplotu okolí a koncentrovala se ve vakuu. Zbytek se rozpustil v H_2O a neutralizoval se nasyceným $NaHCO_3$. Vodná reakční směs se extrahovala ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným $NaCl$ a sušila se nad Na_2SO_4 . Koncentrace ve vakuu dala methyl ester sulfidu jako tmavě purpurový olej. (22,75 g, kvantitativní výtěžek).

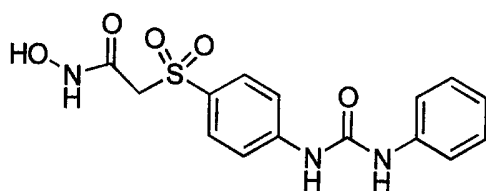
Část B: K roztoku methyl ester sulfidu z části A (10,0 g, 50,7 mmol) v dichlormethanu (100 ml) se přidal N-methylmorfolin (11,2 ml, 101,4 mmol) a pak (benzyloxykarbonyloxy)sukcinimid (12,6 g, 50,7 mmol). Vzniklá směs se míchala přes noc (asi 18 hodin) při teplotě okolí a pak se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se rozpustil v ethylacetátu a pak se promyl H_2O , 5% $KHSO_4$, nasyceným $NaCl$ a sušil se nad Na_2SO_4 . Koncentrace ve vakuu dala sulfid benzyloxy karbamátu jako tmavý olej (16,2 g, 96%).

Část C: K roztoku sulfidu benzyloxy karbamátu z části B (16,2 g, 48,7 mmol) v tetrahydrofuranu (100 ml) a H₂O (10 ml) se přidal Oxone® (90,0 g, 146,4 mmol) a vzniklá směs se míchala 16 hodin při teplotě okolí. Reakční směs se pak zfiltrovala a filtrát se koncentroval ve vakuu. Zbytek se rozpustil v ethylacetátu, promyl se H₂O, nasyceným NaCl a sušil se nad Na₂SO₄. Koncentrace ve vakuu dala sulfon benzyloxy karbamátu jako hnědou pevnou látku (15,6 g, 88%).

Část D: K roztoku sulfonbenzyloxykarbamátu z části C (0,25 g, 0,69 mmol) v tetrahydrofuranu (3 ml) se přidal 50% vodný hydroxylamin (1,5 ml). Vzniklá směs se míchala 24 hodin při teplotě okolí. Směs se pak zředila ethylacetátem (30 ml), promyla se H₂O, nasyceným NaCl a sušila se nad Na₂SO₄. Koncentrace ve vakuu následovaná promytím horkým diethyletherem dala titulní sloučeninu jako světle růžovou pevnou látku (0,20 g, 80%). MS MH⁺ vypočteno pro C₁₆H₁₇N₂O₆S: 365, nalezeno 365.

Příklad 75

Příprava N-hydroxy-2-((4-((fenylamino) karbonyl)amino)fenyl)sulfonyl)acetamidu



Část A: Do suspenze sulfonbenzyloxykarbamátu z části C příkladu 74 (13,4 g, 36,8 mmol) a 4% Pd/C v tetrahydrofuranu (100 ml) se přibublával plynný vodík. Když pohlcování vodíku skončilo, směs se propláchl N₂ a pak se zfiltrovala vrstvou Celitu® s promýváním tetrahydrofuranem. Filtrát se koncentroval ve vakuu. To dalo anilin jako hnědou pevnou látku (8,1 g, 96%).

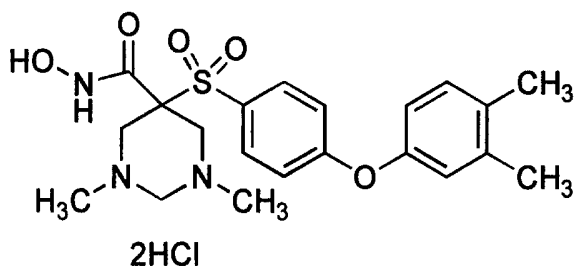
Část B: K suspenzi anilinu z části A (0,50 g, 2,2 mmol) v dichlormethanu (4 ml) se přidal fenylisokyanát (0,36 ml, 3,3 mmol). Směs se míchala přes noc (asi 18 hodin) při teplotě okolí a pak se zředila dichlormethanem (50 ml). Směs se promyla vodou a sušila se nad Na₂SO₄. Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexan) dala močovinu jako bílou pevnou látku (0,59 g, 78%).

Část C: K roztoku močoviny z části B (0,32 g, 0,92 mmol) v tetrahydrofuranu (3 ml) se přidal 50% hydroxylamin (1,5 ml). Vzniklá směs se míchala 24 hodin při teplotě okolí. Směs se pak zředila ethylacetátem (30 ml), promyla se vodou, nasyceným NaCl a sušila se nad Na₂SO₄.

Koncentrace ve vakuu následovaná promytím horkým diethyletherem dala titulní sloučeninu jako světle růžovou pevnou látku (0,24 g, 76%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{15}H_{16}N_2O_5S$: 350, nalezeno 350.

Příklad 78

Příprava dihydrochloridu 5-((4-(3,4-dimethylfenoxy)fenyl)sulfonyl)-N⁶-hydroxy-1,3-dimethyl-
-hexahydro-5-pyrimidinkarboxamidu



Část A: K roztoku z části B příkladu 55 (2,00 g, 8,61 mmol) a 1,3,5-trimethylhexahydro-
-1,3,5-triazinu (1,21 ml, 8,61 mmol) v benzenu (20 ml) se pomalu přidala kyselina trifluoroctová
(0,66 ml, 8,61 mmol). Vzniklá směs se zahřívala na reflux 1 hodinu, pak se ochladila na teplotu
okolí. Směs se extrahovala 2M HCl. Vodná vrstva se neutralizovala nasyceným $NaHCO_3$ a pak
se extrahovala diethyletherem. Organické vrstvy se promyly nasyceným NaCl a sušily se nad
 Na_2SO_4 . Koncentrace ve vakuu dala tetrahydropyrimidin jako jasný olej. (2,31 g, 81%).

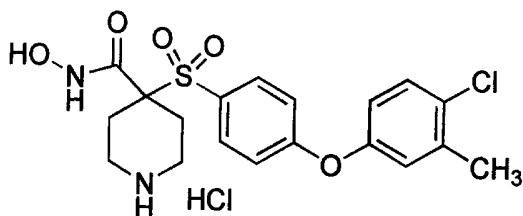
Část B: K roztoku tetrahydropyrimidinu z části A (1,26 g, 3,81 mmol) v N,N-
dimethylformamidu (5,0 ml) se přidaly 3,4-dimethylfenol (0,559 ml, 4,58 mmol) a uhličitán
cesný (3,72 g, 11,43 mmol). Vzniklá směs se zahřívala na 90 °C 16 hodin. Po ochlazení na
teplotu okolí se reakční směs zředila vodou a extrahovala se ethylacetátem. Organické vrstvy se
promyly nasyceným NaCl a sušily se nad Na_2SO_4 . Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexan)
dala biarylový ether jako světle jantarový olej (1,40 g, 85%).

Část C: K roztoku biarylového etheru z části B (0,936 g, 2,16 mmol) v tetrahydrofuranu (5,0 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (0,360 g, 2,81 mmol). Vzniklá směs se míchala 48 hodin při teplotě okolí a pak se rozpouštědlo odstranilo. Vzniklý zbytek se rozpustil v dichlormethanu (5,0 ml) a pak se přidaly N-methylmorfolin (0,712 ml, 6,48 mmol), O-tetrahydro-2H-pyranyl-hydroxylamin (0,278 g, 2,38 mmol). Po 10 minutách míchání při teplotě okolí se přidal PyBroP® (1,21 g, 2,59 mmol). Vzniklá směs se míchala při teplotě okolí přes noc (asi 18 hodin), pak se zředila vodou dichlormethanem (50 ml) a promyla se vodou. Organická vrstva se oddělila a promyla se nasyceným NaCl a sušila se nad Na₂SO₄. Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexan) dala hydroxamát jako bílou pevnou látku (0,970 g, 87%).

Část F: K suspenzi hydroxamátu z části E (0,667 g, 1,29 mmol) v dioxanu (3,0 ml) a methanolu (1,0 ml) se přidal 4M roztok HCl v dioxanu (3,22 ml, 12,9 mmol). Po 30 minutách míchání se reakční směs koncentrovala ve vakuu. Chromatografie v reversní fázi (na sílice, acetonitril/H₂O/trifluoroctová kyselina) dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,379 g, 58%). MS MH⁺ vypočteno pro C₂₁H₂₈O₅N₃S: 434, nalezeno 434.

Příklad 79

Příprava monohydrochloridu 4-((4-(4-chlor-3-methylfenoxy)fenyl)sulfonyl)-N-hydroxy-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K suspenzi isonipectové kyseliny (50,0 g, 0,39 mol) v methanolu (300 ml) ochlazenému na 0 °C se pomalu přidával kapkách thionylchlorid (85,0 ml, 1,16 mol). Jakmile přidávání skončilo, chladicí lázeň se odstranila a směs se zahřívala na reflux 2 hodiny. Po ochlazení na teplotu okolí se reakční směs koncentrovala ve vakuu. Vzniklé pevné látky se suspendovaly v ethylacetátu pak se promyly nasyceným NaHCO₃. Vodná vrstva se koncentrovala ve vakuu a vzniklé pevné látky se rozpustily v horkém diethyletheru a dekantovalo se od solí. Organické vrstvy se pak koncentrovaly ve vakuu. To dalo methyl ester jako bílou pevnou látku (55,4 g, kvantitativní výtěžek).

Část B: K roztoku di-terc.butyl-dikarbonátu (15,3 g, 70,0 mmol) v tetrahydrofuranu (100 ml) se přidal methylester z části A (10,0 g, 70,0 mmol). Vzniklá směs se míchala přes noc (asi 18

hodin) při teplotě okolí a pak se koncentrovala ve vakuu. Chromatografie (na silice, ethylacetát/hexan) dala methyl ester BOC-piperidinu jako světle žlutý olej. (10,1 g, 59%).

Část C: K roztoku methylesteru BOC-piperidinu z části B (23,31 g, 0,096 mol) v tetrahydrofuranu (500 ml) ochlazenému na -40°C se pomalu přidal lithium diisopropylamid (57,5 ml, 2,0M v THF, 0,115 mol). Vzniklá směs se míchala při -40°C 1 hodinu a pak 30 minut při 0°C . Směs se opět ochladila na -40°C a přidal se pomalu roztok disulfidu z části A, příkladu 6 (24,37 g, 96 mmol) v tetrahydrofuranu (60 ml). Vzniklá směs se pomalu zahřála na teplotu okolí přes noc (asi 18 hodin) a pak se přidala H_2O (200 ml). Směs se pak koncentrovala ve vakuu a vodná vrstva se extrahovala ethylacetátem. Organické vrstvy se promyly 0,5M NaOH, H_2O , nasyceným NaCl a sušila se nad Na_2SO_4 . Chromatografie (na silice, ethylacetát/hexan) dala sulfid jako jantarový olej (28,1 g, 79%).

Část D: K roztoku sulfidu z části C (28,2 g, 76 mmol) v dichlormethanu (250 ml) ochlazenému na 0°C se přidala m-chlorperoxy-benzoová kyselina (48 g, 152 mmol). Vzniklá směs se míchala 1 hodinu při 0°C a pak při teplotě okolí 2,5 hodiny. Směs se pak zředila H_2O a 10% NH_4OH . Organická vrstva se promyla 10% NH_4OH , H_2O a sušila se nad Na_2SO_4 . Chromatografie (na silice, ethylacetát/hexan) dala sulfon jako bílou pevnou látku (24,7 g, 81%).

Část E: K roztoku sulfonu z části D (3,00 g, 7,47 mmol) v N,N-dimethylformamidu (15 ml) se přidaly 4-chlor-3-methylfenol (1,28 g, 8,96 mmol) a uhličitan cesný (7,30 g, 22,42 mmol). Vzniklá směs se zahřívала na 80°C 8 hodin. Směs se pak koncentrovala ve vakuu a zbytek se dělil mezi H_2O a ethylacetát. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad Na_2SO_4 . Chromatografie (na silice, ethylacetát/hexan) dala biarylový ether jako jasný olej (3,26 g, 83%).

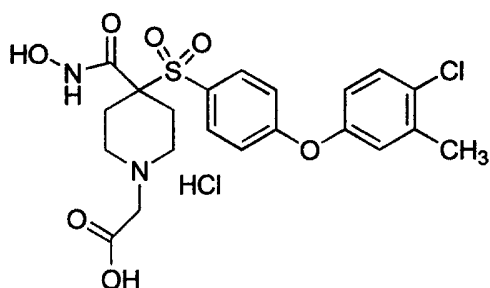
Část F: K roztoku biarylového etheru z části E (3,17 g, 6,05 mmol) v tetrahydrofuranu (30 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (1,01 g, 7,87 mmol). Vzniklá směs se míchala 20 hodin při teplotě okolí. Přidal se další tetrahydrofuran (40 ml) a směs se míchala 36 hodin při teplotě okolí. Přidal se další trimethylsilanonát draselný (0,233 g, 1,82 mmol) a směs se míchala 36 hodin při teplotě okolí. Tetrahydrofuran se odstranil a vzniklý zbytek se suspendoval v dichlormethanu (30 ml). K suspenzi se přidaly N-methylmorpholin (2,00 ml, 18,15 mmol), O-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-hydroxylamin (0,780 g, 6,66 mmol) a potom PyBroP® (3,38 g, 7,26 mmol). Směs se míchala při teplotě okolí 24 hodin, pak se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se dělil mezi H_2O a ethylacetát. Organická vrstva se promyla H_2O , nasyceným NaCl a sušila se

nad Na_2SO_4 . Chromatografie (na silice, ethylacetát/hexan) dala hydroxamát jako bělavou pěnu (2,98 g, 81%).

Část G: K roztoku hydroxamátu z části F (2,98 g, 4,89 mmol) v dioxanu (14 ml) a methanolu (6 ml) se přidal 4M roztok HCl v dioxanu (10 ml). Vzniklá směs se míchala 3,5 hodiny při teplotě okolí, pak se přidal diethylether a sraženina se sebrala filtrací. To dalo titulní sloučeninu jako světle růžovou pevnou látku (2,00 g, 88%). MS MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_2\text{ClS}$: 425, nalezeno 425.

Příklad 80

Příprava monohydrochloridu 4-((4-(4-chlor-3-methylfenoxy)fenyl)sulfonyl))-4-(hydroxyamino)-karbonyl)-1-piperidinocetové kyseliny



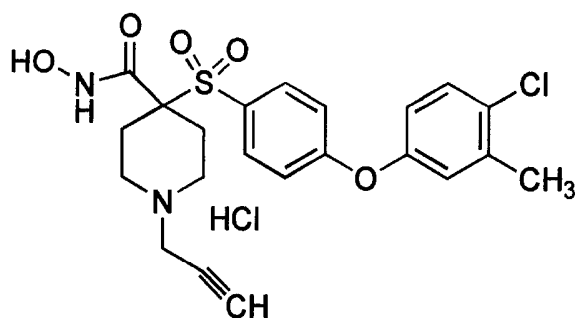
Část A: K suspenzi titulní sloučeniny příkladu 79 (0,250 g, 0,542 mmol) v acetonitrilu (4,0 ml) se přidaly terc.butylbromoctan (0,088 ml, 0,542 mmol) a uhličitán draselný (0,150 g, 1,08 mmol). Vzniklá směs se míchala 24 hodin při teplotě okolí, pak se zfiltrovala vrstvou Celitu® s promýváním ethylacetátem. Filtrát se pak koncentroval ve vakuu. Chromatografie v reversní fázi (na silice, acetonitril/ H_2O / trifluorocetová kyselina) dala terc.butyl ester jako bílou pevnou látku (0,156 g, 53%).

Část B: Terc.butylester z části A (0,156 g, 0,289 mmol) reagoval s roztokem 4M HCl v dioxanu (1,5 ml) a vzniklá směs se míchala 3,5 hodiny při teplotě okolí, kdy se přidal další dioxanu (2 ml). Po 8 hodinách míchání při teplotě okolí se reakční směs koncentrovala ve vakuu. Zbytek opět reagoval s roztokem 4M HCl v dioxanu (1,5 ml) při teplotě okolí 4 hodiny. K reakční směsi se přidal diethylether a sraženina se sebrala filtrací. To dalo titulní sloučeninu

jako bělavou pevnou látku (0,111 g, 74%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{21}H_{24}O_7N_2ClS$: 483, nalezeno 483.

Příklad 81

Příprava monohydrochloridu 4-((4-(4-chlor-3-methylfenoxy)fenyl)sulfonyl)-N-hydroxy-1-(2-propynyl)-4-piperidinkarboxamidu

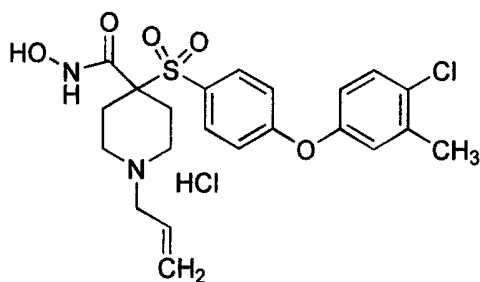


Část A: K suspenzi titulní sloučeniny příkladu 79 (0,500 g, 1,08 mmol) v acetonitrilu (8,0 ml) se přidaly propargylbromid (0,126 ml, 80% roztok v toluenu, 1,13 mmol) a uhličitán draselný (0,300 g, 2,17 mmol). Vzniklá směs se míchala 24 hodin při teplotě okolí, pak se zfiltrovala vrstvou Celitu® s promýváním methanolem. Filtrát se pak koncentroval ve vakuu. Chromatografie (na sílice, ethylacetát) dala N-propargylhydroxamát jako hnědou pevnou látku (0,200 g, 40%).

Část B: K roztoku N-propargylhydroxamátu z části A (0,200 g, 0,432 mmol) v acetonitrilu (3,0 ml) a H_2O (0,5 ml) se přidala koncentrovaná HCl (0,05 ml). Vzniklá směs se míchala 5 minut při teplotě okolí a koncentrovala se ve vakuu. To dalo titulní sloučeninu jako růžovou pevnou látku (0,200 g, 93%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{22}H_{24}O_5N_2ClS$: 463, nalezeno 463.

Příklad 82

Příprava monohydrochloridu 4-((4-(4-chlor-3-methylfenoxy)fenyl)sulfonyl)-N-hydroxy-1-(2-propenyl)-4-piperidinkarboxamidu

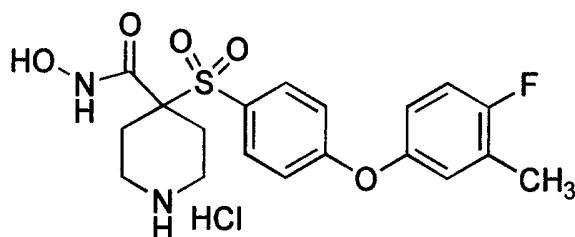


Část A: K suspenzi titulní sloučeniny příkladu 79 (0,500 g, 1,08 mmol) v acetonitrilu (8,0 ml) se přidaly allyl bromid (0,093 ml, 1,08 mmol) a uhličitan draselný (0,300 g, 2,17 mmol). Vzniklá směs se míchala 22 hodin při teplotě okolí, pak se přidal další allylbromid (0,054 ml, 1M v acetonitrilu, 0,054 mmol) a míchání pokračovalo 6 hodin při teplotě okolí. Vzniklá směs se zfiltrovala vrstvou Celitu® s promýváním ethylacetátem. Filtrát se koncentroval ve vakuu. Chromatografie (na sílice, methanol/ethylacetát) dala N-allyl hydroxamát jako bělavou pevnou látku (0,080 g, 15%).

Část B: K roztoku N-allylhydroxamátu z části A (0,080 g, 0,172 mmol) v acetonitrilu (3,0 ml) a H₂O (1,0 ml) se přidala koncentrovaná HCl (0,05 ml). Vzniklá směs se míchala 10 minut při teplotě okolí a pak se koncentrovala ve vakuu. To dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,100 g, kvantitativní výtěžek). MS MH⁺ vypočteno pro C₂₂H₂₆O₅N₂ClS: 465, nalezeno 465.

Příklad 83

Příprava monohydrochloridu 4-((4-(4-fluor-3-methylfenoxy)fenyl)sulfonyl))-N-hydroxy-1-(2-propenyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku sulfonu z části D příkladu 79 (5,00 g, 12,45 mmol) v tetrahydrofuranu (100 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (4,79 g, 27,26 mmol). Vzniklá směs se míchala 1,5 hodiny při teplotě okolí, zředila se H₂O a diethyletherem (100 ml). Vodná vrstva se extrahovala diethyletherem. Spojené organické vrstvy se promyly H₂O. Vodné vrstvy se spojily a okyselily se s 2M HCl (pH=2) a pak se extrahovaly ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyly nasyceným NaCl a sušily se nad Na₂SO₄. To dalo kyselinu jako bělavou pevnou látku (4,61 g, 96%).

Část B: K suspenzi kyseliny z části A (0,830 g, 2,14 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se přidal N-methylmorfolin (0,706 ml, 6,42 mmol) a O-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-hydroxylamin (0,276 g, 2,35 mmol). Po 5 minutách míchání při teplotě okolí se přidal PyBroP® (1,20 g, 2,57 mmol). Vzniklá směs se míchala při teplotě okolí 19 hodin. Směs koncentrovala ve vakuu a zbytek se dělil mezi H₂O a ethylacetát. Vodná vrstva se dále extrahovala ethylacetátem a

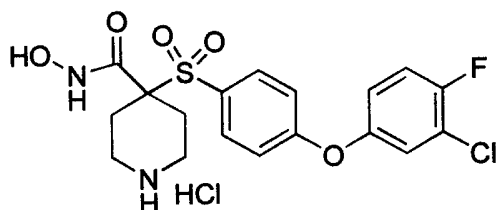
spojené organické vrstvy se promyly nasyceným NaCl a sušily se nad Na₂SO₄. Chromatografie (na silice, ethylacetát/hexan) dala p-fluorsulfon jako krystalickou pevnou látku (0,993 g, 95%).

Část C: K roztoku p-fluorsulfonu z části B (0,485 g, 0,996 mmol) v N,N-dimethylformamidu (5 ml) se přidaly 4-fluor-3-methylfenol (0,133 ml, 1,20 mmol) a uhličitan cesný (0,973 g, 2,99 mmol). Vzniklá směs se zahřívala na 60 °C 17 hodin. Přidal se další 4-fluor-3-methylfenol (0,055 ml, 0,498 mmol) a teplota reakční směsi se zvýšila na 80 °C po 4 hodiny a pak na 100 °C po 3 hodiny. Přidal se další 4-fluor-3-methylfenol (0,133 ml, 1,20 mmol) a reakční směs se zahřívala na 100 °C 7,5 hodin. Přidal se další uhličitan cesný a zahřívání pokračovalo při 100 °C 7 hodin. Reakční směs se ochladila na teplotu okolí a koncentrovala se ve vakuu. Zbytek se dělil mezi H₂O a ethylacetát. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad Na₂SO₄. Chromatografie (na silice, ethylacetát/hexan) dala chráněný hydroxamát jako bělavou pevnou látku (0,490 g, 83%).

Část D: K roztoku chráněného hydroxamátu z části C (0,479 g, 0,808 mmol) v dioxanu (3 ml) a methanolu (1 ml) se přidal 4M roztok HCl v dioxanu (2,02 ml, 8,08 mmol). Vzniklá směs se míchala 1,5 hodiny při teplotě okolí. Přidal se diethylether a sraženina se sebrala filtrací. To dalo titulní sloučeninu jako bělavou pevnou látku (0,323 g, 90%). MS MH⁺ vypočteno pro C₁₉H₂₂O₅N₂SF: 409, nalezeno 409.

Příklad 84

Příprava monohydrochloridu 4-((4-(3-chlor-4-fluorfenoxy)fenyl)sulfonyl)-N-hydroxy-4-piperidinkarboxamidu



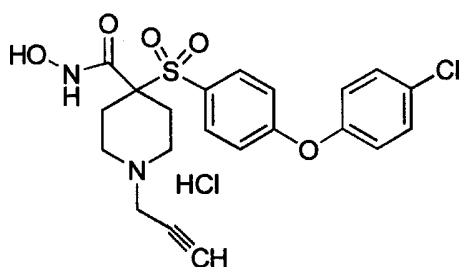
Část A: K roztoku p-fluorsulfonu z části B příkladu 83 (0,485 g, 0,996 mmol) v N,N-dimethylformamidu (5 ml) se přidaly 4-fluor-3-chlorfenol (0,176 g, 1,20 mmol) a uhličitan cesný (0,973 g, 2,99 mmol). Vzniklá směs se zahřívala na 60 °C 17 hodin. Přidal se další 4-fluor-3-chlorfenol (0,073 g, 0,498 mmol) a teplota reakční směsi se zvýšila na 80 °C na 24 hodiny a pak se zvýšila na 90 °C. Po 3 hodinách zahřívání na 90 °C se přidal další 4-fluor-3-chlorfenol (0,176 g, 1,20 mmol) a zahřívání na 90 °C pokračovalo 7,5 hodin. Přidal se další uhličitan cesný (0,973

g, 2,99 mmol) a směs se zahřívala na 90 °C 24 hodin. Po ochlazení na teplotu okolí se reakční směs koncentrovala ve vakuu. Zbytek se dělil mezi H₂O a ethylacetát. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad Na₂SO₄. Chromatografie (na sílce, ethylacetát/hexan) dala chráněný hydroxamát jako bělavou pevnou látku (0,550 g, 90%).

Část B: K roztoku chráněného hydroxamátu z části A (0,530 g, 0,864 mmol) v dioxanu (3 ml) a methanolu (1 ml) se přidal 4M roztok HCl v dioxanu (2,00 ml, 8,00 mmol). Vzniklá směs se míchala 1,5 hodiny při teplotě okolí. Přidal se diethylether (5 ml) a sraženina se sebrala filtrací. To dalo titulní sloučeninu jako bělavou pevnou látku (0,377 g, 94%). MS MH⁺ vypočteno pro C₁₉H₁₉O₅N₂SFCl: 429, nalezeno 429.

Příklad 85

Příprava monohydrochloridu 4-((4-(4-chlorfenoxy)fenyl)sulfonyl)-N-hydroxy-1-(2-propinyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku sulfonu z části D příkladu 79 (4,53 g, 11,28 mmol) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidaly 4-chlorfenol (4,41 g, 13,54 mmol) a uhličitan cesný (11,03 g, 33,85 mmol). Vzniklá směs se zahřívala na 90 °C 5 hodin. Po ochlazení na teplotu okolí se reakční směs koncentrovala ve vakuu. Zbytek se dělil mezi H₂O a ethylacetát. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad Na₂SO₄. Chromatografie (na sílce, ethylacetát/hexan) dala biarylový ether jako bílou pevnou látku (4,60 g, 78%).

Část B: K roztoku biarylového etheru z části A (4,57 g, 8,96 mmol) v dioxanu (10 ml) se přidal 4M roztok HCl v dioxanu (10 ml). Vzniklá směs se míchala 2,5 hodiny při teplotě okolí a pak se přidal další dioxan (10 ml). Po 1,5 hodině míchání při teplotě okolí se směs koncentrovala ve vakuu. Vzniklá pevná látka suspendovala v dioxanu (20 ml) a opět reagovala s 4M roztok HCl v dioxanu (10 ml). Směs se míchala 1 hodinu při teplotě okolí a pak se přidal methanol (1 ml) a míchání pokračovalo při teplotě okolí. Po 1 hodině se směs koncentrovala ve vakuu. To dalo jako bílou pevnou látku (4,14, kvantitativní výtěžek).

Část C: K suspenzi aminu z části B (4,00 g, 8,96 mmol) v acetonitrilu (20 ml) se přidal propargyl bromid (1,05 ml, 80% roztok v toluenu, 9,41 mmol) a uhličitán draselný (2,60 g, 18,82 mmol). Vzniklá směs se míchala 18 hodin při teplotě okolí, zfiltrovala vrstvou Celitu® s promýváním ethylacetátem. To dalo propargylamin jako lepivou pěnu (4,14 g, kvantitativní výtěžek).

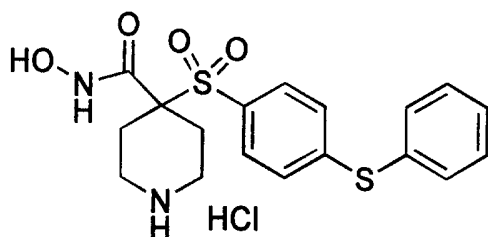
Část D: K roztoku N-propargylaminu z části C (4,14 g, 8,96 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (1,26 g, 9,86 mmol). Vzniklá směs se míchala 17 hodin při teplotě okolí. Přidal se další tetrahydrofuran (5 ml) a trimethylsilanolát draselný (0,350 g, 2,73 mmol). Po míchání 4 hodiny při teplotě okolí se přidal další tetrahydrofuran (5 ml) a míchání pokračovalo 24 hodiny při teplotě okolí. Přidal se další trimethylsilanolát draselný (0,115 g, 0,896 mmol) a směs se míchala 24 hodin při teplotě okolí. Tehdy se přidal další trimethylsilanolát draselný a výsledná směs se míchala dalších 24 hodin při teplotě okolí. Tetrahydrofuran se odstranil a zbytek se suspendoval v dichlormethanu (30 ml).

K dichlormethanové suspenzi se přidaly N-methylmorpholin (2,96 ml, 26,9 mmol) a O-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-hydroxylamin (1,15 g, 9,86 mmol) a pak PyBroP® (5,01 g, 10,75 mmol). Vzniklá směs se míchala při teplotě okolí přes noc a pak se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se dělil mezi H₂O a ethylacetát. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad Na₂SO₄. Chromatografie (na sílce, ethylacetát/hexan) dala chráněný hydroxamát jako bělavou pěnu (3,29 g, 69%).

Část E: K roztoku chráněného hydroxamátu z části D (3,27 g, 6,13 mmol) v dioxanu (21 ml) a methanolu (7 ml) se přidal 4N roztok HCl v dioxanu (10 ml). Vzniklá směs se míchala 4 hodiny při teplotě okolí, pak se přidal diethylether (75 ml). Pevné látky se sebraly filtrací s promýváním diethyletherem. To dalo titulní sloučeninu jako bělavou pevnou látku (2,95 g, 99%). MS MH⁺ vypočteno pro C₂₁H₂₂O₅N₂SCl: 449, nalezeno 449.

Příklad 86

Příprava monohydrochloridu 4-((4-(fenylthio)fenyl)sulfonyl)-N-hydroxy-4-piperidin-
-karboxamidu



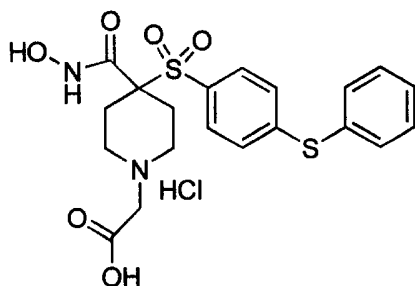
Část A: K roztoku sulfonu z části D příkladu 79 (0,500 g, 1,25 mmol) v N,N-dimethylformamidu (3,0 ml) se přidaly thiofenol (0,154 ml, 1,50 mmol) a uhličitan draselný (0,518 g, 3,75 mmol). Vzniklá směs se míchala 24 hodin při teplotě okolí, pak se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se dělil mezi H₂O a ethylacetát. Organické vrstvy se promyly nasyceným NaCl a sušily se nad Na₂SO₄. Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexan) dala biarylový thioether jako lepkavý olej (0,480 g, 78%).

Část B: K roztoku biarylového thioetheru z části A (2,01 g, 4,09 mmol) v tetrahydrofuranu (40 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (0,682 g, 5,31 mmol). Vzniklá směs se míchala 23 hodin při teplotě okolí a pak se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se suspendoval v dichlormethanu (20 ml), pak se přidaly N-methylmorpholin (1,35 ml, 12,27 mmol) a 50% vodný hydroxylamin (0,265 g, 4,50 mmol), potom PyBroP (2,29 g, 4,91 mmol). Vzniklá směs se míchala při teplotě okolí 16 hodin a pak se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se dělil mezi H₂O a ethylacetát. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad Na₂SO₄. Část vzorku se podrobila chromatografii v reversní fázi (na sílice, acetonitril/H₂O/trifluoroctová kyselina). Ta dala chráněný hydroxamát jako bělavou pevnou látku (0,190 g).

Část C: K roztoku chráněného hydroxamátu z části B (0,181 g, 0,367 mmol) v dioxanu (5 ml) a methanolu (1 ml) se přidal 4M roztok HCl v dioxanu (3 ml). Vzniklá směs se míchala 3 hodiny při teplotě okolí a pak se koncentrovala ve vakuu. To dalo titulní sloučeninu jako bělavou pevnou látku (0,170 g, kvantitativní výtěžek). MS MH⁺ vypočteno pro C₁₈H₂₁O₄N₂S₂: 393, nalezeno 393.

Příklad 87

Příprava monohydrochloridu 4-((hydroxyamino)karbonyl)-4-((4-fenylthio)fenyl)sulfonyl)-1-piperidinooctové kyseliny



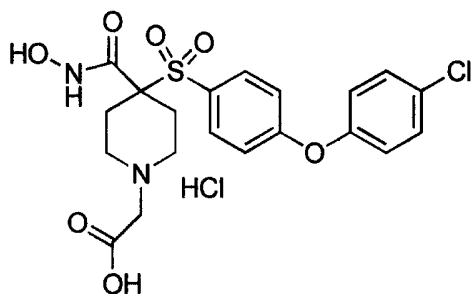
Část A: K roztoku sloučeniny příkladu 86 (0,322 g, 0,751 mmol) v acetonitrilu (4,0 ml) se přidaly terc.butylbromoctan (0,121 ml, 0,751 mmol) a uhličitan draselný (0,207 g, 1,50 mmol). Vzniklá směs se míchala 18 hodin při teplotě okolí, pak se zfiltrovala vrstvou Celitu®

s promýváním ethylacetátem. Filtrát se koncentroval ve vakuu. Chromatografie v reversní fázi (na sílce, acetonitril/H₂O/trifluoroctová kyselina) dala terc.butyl ester jako bělavou pevnou látku (0,150 g, 40%).

Část B: Terc.butylester z části A (0,145 g, 0,286 mmol) reagoval s roztokem 4M HCl v dioxanu (3,0 ml) a vzniklá směs se míchala 7 hodin při teplotě okolí, přidal se diethylether a sraženina se sebrala filtrací. Chromatografie v reversní fázi (na sílce, acetonitril/H₂O/HCl) dala titulní sloučeninu jako bělavou pevnou látku (0,060 g, 43%). MS MH⁺ vypočteno pro C₂₀H₂₃O₆N₂S₂: 451, nalezeno 451.

Příklad 88

Příprava monohydrochloridu 4-((4-(4-chlorfenoxy)fenyl)sulfonyl)-4-((hydroxyamino)-karbonyl)-1-piperidinoctové kyseliny



Část A: K suspenzi hydrobromidu 4-brompiperidinu (40,0 g, 0,16 mmol) v tetrahydrofuranu (200 ml) se pomalu přidal triethylamin (45,4 ml, 0,33 mol) a pak di-t-butyl dikarbonát (37,4 g, 0,17 mol), který se přidal v řadě dávek. Vzniklá směs se míchala 7 hodin při teplotě okolí, zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Pevné látky se promyly hexany a pak se sebraly filtrací. To dalo BOC-piperidinovou sloučeninu jako jantarový olej (45,8 g, přes 100%).

Část B: K roztoku 4-fluorfenolu (25,0 g, 0,20 mol) v acetonu (150 ml), odplyněnému s N₂ se přidal uhličitán cesný (79,7 g, 0,25 mol). Po odplynění vzniklé směsi po 5 minut s N₂ se přidala BOC-piperidinová sloučenina z části A (43,1 g, 0,16 mol). Vzniklá směs se míchala 22hodin při teplotě okolí, pak se zfiltrovala vrstvou Celitu® s promýváním acetonem. Zbytek se promyl diethyletherem a pevné látky se sebraly filtrací. To dalo sulfid jako žlutý olej. (47,6 g, 93%).

Část C: K roztoku sulfidu z části B (47,3 g, 0,15 mol) v dichlormethanu (350 ml) ochlazenému na 0 °C se přidala kyselina m-chlorperoxybenzoová (80 g, 57-86%). Přidal se další dichlormethan (50 ml) a směs se míchala 1 hodinu při 0 °C a pak 1,5 hodiny při teplotě okolí. Reakční směs se zředila H₂O a přidal se vodný metabisulfid sodný (4,0 g v 50 ml). Směs se koncentrovala ve vakuu a pak se extrahovala diethyletherem a ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyly 10% NH₄OH, nasyceným NaCl a sušily se nad Na₂SO₄. Rekrystalizace z ethylacetátu dala sulfon jako bílou pevnou látku (18,6 g, 36%).

Část D: K roztoku sulfonu z části C (8,00 g, 23,3 mmol) v N,N-dimethylformamidu (40 ml) se přidaly 4-chlorfenol (22,77 g, 69,90 mmol) a uhličitán draselný (22,77 g, 69,90 mmol). Vzniklá směs se zahřívala na 60 °C 4 hodiny a pak se zvýšila na 80 °C na 7 hodin. Reakční směs se ochladila na teplotu okolí a pak se koncentrovala ve vakuu. K zbytku se přidala H₂O (100 ml) a pevné látky se sebraly filtrací. To dalo biarylový ether jako bělavou pevnou látku (10,5 g, 99%).

Část E: K roztoku biarylového etheru z části D (5,00 g, 11,1 mmol) v tetrahydrofuranu (50 ml) ochlazenému na 0 °C se přidával bis(trimethylsilyl)amid lithný (13,3 ml, 1M v tetrahydrofuranu, 13,3 mmol) takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi nikdy nepřekročila 2 °C. Po 30 minutách míchání se přidal dimethylkarbonát (0,048, 0,570 mmol) a míchání pokračovalo 45 minut. Přidával pomalu se další bis(trimethylsilyl)amid lithný (0,500 ml, 1M v tetrahydrofuranu, 0,500 mmol) a po 1 hodině další dimethyl karbonát (0,010, 0,119 mmol). Po 20 minutách míchání při 0 °C se přidal nasycený NH₄Cl a reakční směs se pak koncentrovala ve vakuu. Zbytek se zředil s H₂O a extrahoval se ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyly nasyceným NaCl a sušily se nad Na₂SO₄. Rekrystalizace z methanolu dala methyl ester jako bílou krystalickou pevnou látku (3,56 g, 63%).

Část F: K roztoku methyl esteru z části E (3,54 g, 6,94 mmol) v dioxanu (18 ml) a methanolu (6 ml) se přidal 4M roztok HCl v dioxanu (10 ml). Vzniklá směs se míchala 5 hodin při teplotě okolí a pak se koncentrovala ve vakuu. To dalo amin jako bělavou pevnou látku (3,10 g, kvantitativní výtěžek). Část G: K roztoku aminu z části F (1,50 g, 3,36 mmol) v acetonitrilu (15 ml) se přidal terc.butylbromacetát (0,570 ml, 3,53 mmol) a uhličitán draselný (1,16 g, 8,40 mmol). Vzniklá směs se míchala 3 hodiny při teplotě okolí, pak se zfiltrovala vrstvou Celitu® s promýváním ethylacetátem. To dalo terc.butyl ester jako světle žlutý olej. (1,83 g, přes 100%).

Část H: K roztoku terc.butylesteru z části G (1,76 g, 3,36 mmol) v tetrahydrofuranu (15 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (0,475 g, 3,70 mmol). Vzniklá směs se míchala přes noc (asi

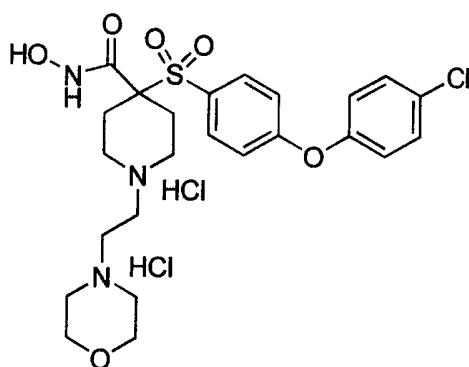
18 hodin) při teplotě okolí. Přidal se další tetrahydrofuran (10 ml). Po míchání přes noc (asi 18 hodin) při teplotě okolí se přidal další trimethylsilanolát draselný (0,475 g, 3,70 mmol). Vzniklá směs se míchala 4 hodiny při teplotě okolí a pak se zředila s H₂O. Reakční směs se okyselila (pH=7) a pak se koncentrovala ve vakuu. Pevné látky se promyly diethyletherem a pak s H₂O. To dalo kyselinu jako bílou pěnu (0,597 g, 32%).

Část I: K suspenzi kyseliny z části H (0,597 g, 1,17 mmol) v dichlormethanu (5 ml) se přidal N-methylmorfolin (0,386 ml, 3,51 mmol) a O-tetrahydro-2H-pyranyl-hydroxylamin (0,151 g, 1,29 mmol) a pak PyBroP® (0,655 g, 1,40 mmol). Vzniklá směs se míchala při teplotě okolí přes noc (asi 18 hodin) a pak se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se dělil mezi H₂O a ethylacetát. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad Na₂SO₄. Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexan) dala chráněný hydroxamát jako bílou pěnu (0,510 g, 72%).

Část J: Chráněný hydroxamát z části I (0,510 g, 0,837 mmol) reagoval s 4M roztokem HCl v dioxanu (10 ml). Vzniklá směs se míchala 24 hodin při teplotě okolí, pak se přidal diethylether (20 ml). Pevné látky se sebraly filtrací. To dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,370 g, 87%). MS MH⁺ vypočteno pro C₂₀H₂₂O₇N₂SCl: 469, nalezeno 469.

Příklad 89

Příprava dihydrochloridu 4-[[4-(4-chlorfenoxy)fenyl]sulfonyl]-N-hydroxy-1-[2-(4-morfolinyl)-ethyl]-4-piperidin-karboxamidu



Část A: K roztoku aminu z části F, příklad 88 (1,00 g, 2,24 mmol) v acetonitrilu (10 ml) se přidaly 4-(2-chlorethyl)morfolin (0,438 g, 2,35 mmol) a K₂CO₃ (1,24 g, 8,96 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí 1,5 hodiny, pak se přidalo katalytické množství NaI a

míchání pokračovalo při teplotě okolí 21 hodin. Teplota reakční směsi se pak zvýšila na 60 °C na 29 hodin. Po ochlazení na teplotu okolí se reakční směs zfiltrovala vrstvou Celitu®, s promýváním ethylacetátem. Filtrát se koncentroval ve *vakuu*, což dalo ester jako olejovitou pevnou látku (1,15 g, 98%).

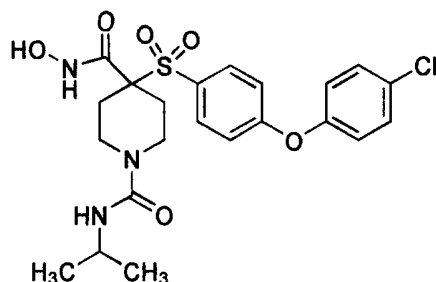
Část B: K roztoku esteru z části A (1,15 g, 2,20 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (0,579 g, 4,51 mmol). Reakční směs se míchala při teplotě okolí 4 hodiny, pak se přidal další tetrahydrofuran (10 ml) a míchání pokračovalo při teplotě okolí přes noc (asi 18 hodin). Reakční směs se zředila s H₂O (10 ml) a okyselila se (pH=7) s 1M HCl. Výsledná sraženina se sebrala filtrací, což dalo kyselinu jako šedou pevnou látku (0,753 g, 72%).

Část C: K suspenzi kyseliny z části B (0,750 g, 1,47 mmol) v dichlormethanu (7 ml) se přidaly *N*-methylmorfolin (0,500 ml, 4,55 mmol) a *O*-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-hydroxylamin (0,198 g, 1,2 mmol), potom PyBroP® (0,822 g, 1,76 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí 24 hodin, pak se přidaly další *N*-methylmorfolin (0,242 ml, 2,21 mmol), *O*-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-hydroxylamin, (0,052 g, 0,441 mmol) a PyBroP® (0,343 g, 0,735 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí 23 hodiny a pak se přidaly další *O*-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-hydroxylamin (0,017 g, 0,145 mmol) a PyBroP® (0,073 g, 0,157 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí přes noc (asi 18 hodin) a pak se koncentrovala ve *vakuu*. Zbytek se dělil mezi H₂O a ethylacetát. Organická vrstva se promyla s nasyceným NaCl a sušila se nad Na₂SO₄. Chromatografie (na sílce, methanol/chloroform) dala chráněný hydroxamát jako bělavou pevnou látku (0,750 g, 84%).

Část D: chráněný hydroxamát z části C (0,730 g, 1,20 mmol) reagoval s roztokem 4M HCl v dioxanu (10 ml) a methanolu (1 ml). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí 1. hodinu, , pak se přidal diethylether (20 ml) a pevné látky se sebraly filtrací, což dalo titulní sloučeninu jako bledou žlutou pevnou látku (0,625 g, 87%). MS MH⁺ vypočteno pro C₂₄H₃₁O₆N₃SCl: 525, nalezeno 525.

Příklad 90

Příprava 4-[[4-(4-chlorfenoxy)-feny]sulfonyl]-N⁴-hydroxy-N¹-(1-methylethyl)-1,4-piperidin dikarboxamidu



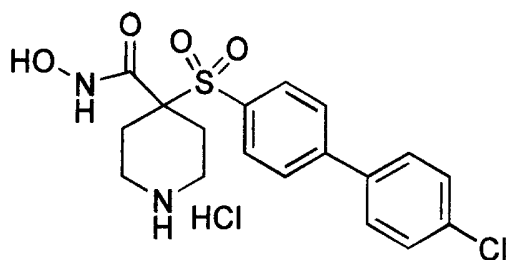
Část A: K suspenzi aminu z části F, příklad 88 (0,600 g, 1,34 mmol) v dichlormethanu (5 ml) se přidaly triethylamin (0,411 ml, 2,95 mmol) a isopropyl isokyanát (0,198 ml, 2,01 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 2 hodiny, pak zředěný s dichlormethanem (50 ml). Směs se promyla s H₂O, nasyceným NaCl a sušila nad Na₂SO₄, což dalo močovinu jako bělavou pevnou látku (0,670 g, >100%).

Část B: K roztoku močoviny z části A (0,640 g, 1,29 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (0,199 g, 1,55 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 17 hodiny, kdy se přidal další trimethylsilanolát draselný (0,015 g, 0,117 mmol). Výsledná směs se míchala dalších 24 hodin, pak se tetrahydrofuran odstranil profukováním N₂ nad směsí. K suspenzi zbytku v dichlormethanu (5 ml) se přidaly *N*-methylmorfolin (0,426 ml, 3,87 mmol) a *O*-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-hydroxylamin (0,181 g, 1,55 mmol), potom PyBroP® (0,902 g, 1,94 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 7 hodin a pak se koncentrovala *ve vakuu*. Zbytek se dělil mezi H₂O a ethylacetát. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila nad Na₂SO₄. Chromatografie (na sílce, ethylacetát/hexan) dala chráněný hydroxamát jako bělavou pevnou látku (0,330 g, 44%).

Část C: K roztoku chráněného hydroxamát z části B (0,330 g, 0,569 mmol) v dioxanu (3 ml) a methanol (1 ml) se přidal roztok 4M HCl v dioxanu (10 ml). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 3,5 hodiny, pak diethylether se přidal. Pevné látky se sebraly filtrací, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,259 g, 92%). MS MH⁺ vypočteno pro C₂₂H₂₇O₆N₃SCl: 496, nalezeno 496.

Příklad 91

Příprava monohydrochloridu 4-[(4'-chlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl]-*N*-hydroxy-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku 4-bromothiofenol (16,98 g, 89,80 mmol) v acetonu (200 ml), odplyněnému s N_2 , se přidal K_2CO_3 (12,41 g, 89,80 mmol). Po odplynění se výsledné směsi s N_2 po 5 minut se přidala Boc-piperidinová sloučenina z části A, Příklad 88 (21,57 g, 81,64 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí 19 hodin a pak se zfiltrovala vrstvou Celitu®, s promýváním acetonem. Zbytek se promyl diethyletherem a pevné látky se sebraly filtrací, což dalo sulfid jako zelený olej (31,7 g, >100%).

Část B: K roztoku sulfidu z části A (31,68 g, 81,64 mmol) v dichlormethanu (200 ml), ochlazenému na $0^\circ C$, se přidala m-chlorperoxybenzoová kyselina (56,35 g, 50-60%, 163,28 mmol). Výsledná směs velmi zhoustla a přidal se další dichlormethan (100 ml). Směs se míchala při $0^\circ C$ po 1,5 hodiny a pak při teplotě okolí po 1,5 hodiny. Reakční směs se zředila s H_2O (300 ml) a přidal se vodný meta-bisulfit sodný (8,00 g, 42,08 mmol v 50 ml H_2O). Dichlormethan se odstranil *ve vakuu* a vodná reakční směs se extrahovala s ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyly s 10% NH_4OH , nasyceným $NaCl$ a sušily se nad Na_2SO_4 . Koncentrace *ve vakuu* dala sulfon jako žlutý olej (33,42 g, >100%).

Část C: K roztoku sulfonu z části B (7,80 g, 19,34 mmol) v tetrahydrofuranu (100 ml), ochlazenému na 0 stupňů Celsia se přidal lithium bis(trimethylsilyl)amid (23,8 ml, 1M v tetrahydrofuranu, 23,8 mmol) takovou rychlostí, že teplota reakce nikdy nepřestoupila 2 stupně Celsia. Po míchání při 0 stupňů Celsia po 30 minut se přidal roztok methyl chlorformátu (2,30 ml, 29,8 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) takovou rychlostí, že teplota reakční nikdy nepřestoupila 2 stupně Celsia. Výsledná směs se pak pomalu nechala ohřát na teplotu okolí. Směs se zředila nasyceným NH_4Cl a tetrahydrofuran se odstranil *ve vakuu*. Vodná vrstva se extrahovala ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyly nasyceným $NaCl$ a sušily se nad Na_2SO_4 . Chromatografie (na sílce, ethylacetát/hexan) dala ester jako žlutou pevnou látku (6,33 g, 69%).

Část D: K roztoku esteru z části C (4,74 g, 10,28 mmol) v dimethoxyethanu (50 ml) se přidaly 4-chlorfenylboronová kyselina (1,77 g, 11,30 mmol), vodný CS_2CO_3 (25 ml, 2,0 M, 50,0 mmol) a tetrakis(trifenylfosfin)paladium (0) (1 g). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 3 dny. Reakční směs se zfiltrovala vrstvou Celitu®, s promýváním ethylacetátem, a

filtrát se koncentroval *ve vakuu*. Chromatografie (na silice, ethylacetát/hexan) dala bifenylovou sloučeninu jako bělavou pevnou látku (4,16 g, 82%).

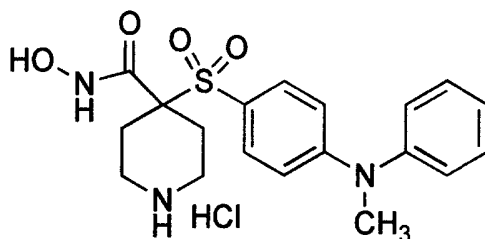
Část E: K roztoku bifenylové sloučeniny z části D (1,50 g, 3,04 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (0,468 g, 3,65 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 1 hodinu, další tetrahydrofuran (5 ml) se přidal a reakční směs se míchala při teplotě okolí přes noc (asi 18 hodin). Další tetrahydrofuran (15 ml) se přidal a směs se míchala po dalších 26 hodin při teplotě okolí. Další trimethylsilanolát draselný (0,040 g, 0,304 mmol) se přidal a směs se míchala při teplotě okolí přes noc (asi 18 hodin) a pak se rozpouštědlo odstranilo profukováním N_2 reakční směsí.

K suspenzi zbytku v dichlormethanu (20 ml) se přidaly *N*-methylmorfolin (1,00 ml, 9,12 mmol), *O*-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl-hydroxylamin (0,427 g, 3,5 mmol) a potom PyBroP® (2,13 g, 4,56 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 24 hodin a pak se koncentrovala *ve vakuu*. Zbytek se dělil mezi H_2O a ethylacetát. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad Na_2SO_4 . Chromatografie (na silice, ethylacetát/hexan) dala chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (1,25 g, 71%).

Část F: K roztoku chráněného hydroxamátu z části E (1,25 g, 2,16 mmol) v dioxanu (3 ml) a methanolu (1 ml) se přidal roztok 4*M* HCl v dioxanu (10 ml). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 3,5 hodiny, pak se přidal diethylether (20 ml). Pevné látky se sebraly filtrací, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,900 g, 97%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{18}H_{20}O_4N_2SCl$: 395, nalezeno 395.

Příklad 92

Příprava monohydrochloridu *N*-hydroxy-4-[[4-(methylfenylamino)fenyl]sulfonyl]-4-piperidin-
-karboxamidu



Část A: K roztoku esteru z části C, příklad 91 (1,00 g, 2,17 mmol) v toluenu (4 ml) se přidaly *N*-methylanilin (0,282 ml, 2,60 mmol), Cs_2CO_3 (0,990 g, 3,04 mmol), tris(dibenzylidenaceton)-dipaládium(0) (0,018 g, 0,02 mmol) a (R)-(+)-2,2'-bis(difenylfosfino)1,1'-binaftyl (BINAP; 0,021 g, 0,033 mmol). Výsledná směs se zahřívala na

100 stupňů Celsia po 20 hodin. Po ochlazení na teplotu okolí se přidal diethylether, směs se zfiltrovala vrstvou Celitu®, s promýváním diethyletherem, a filtrát se koncentroval *ve vakuu*. Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexan) dala anilin jako žlutou lepivou gumu (0,930 g, 88%).

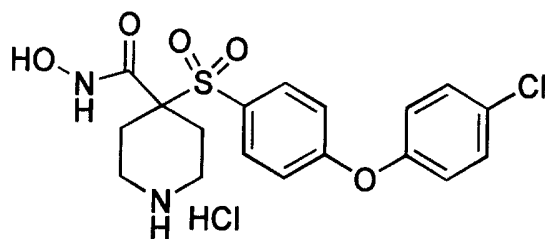
Část B: K roztoku anilinu z části A (0,930 g, 1,90 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (0,293 g, 2,28 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 19 hodin a pak přidal se další trimethylsilanolát draselný (0,024 g, 0,190 mmol). Po míchání při teplotě okolí přes noc (asi 18 hodin) se rozpouštědlo odstranilo profukováním N₂ směsí.

K suspenzi zbytku v dichlormethanu (10 ml) se přidaly *N*-methylmorfolin (0,627 ml, 5,70 mmol), *O*-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-hydroxylamin (0,267 g, 2,28 mmol), potom PyBroP® (1,33 g, 2,85 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 2 dny a pak se koncentrovala *ve vakuu*. Zbytek se dělil mezi H₂O a ethylacetát. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad Na₂SO₄. Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexan) dala chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (0,860 g, 79%).

Část C: K roztoku chráněného hydroxamátu z části B (0,890 g, 1,55 mmol) v dioxanu (3 ml) a methanolu (1 ml) se přidal roztok 4M HCl v dioxanu (5 ml). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 1 hodinu, pak se přidal diethylether (15 ml). Pevné látky se sebraly filtrací, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,529 g, 80%). MS MH⁺ vypočteno pro C₁₉H₂₄O₄N₃S: 390, nalezeno 390.

Příklad 93

Příprava monohydrochloridu 4-[[4-(4-chlorfenoxy)-fenyl]sulfonyl]-*N*-hydroxy-4-piperidin-
-karboxamidu



Část A: K suspenzi pryskyřice I (4,98 g, 5,87 mmol) v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (45 ml) v peptidové láhvi se přidaly kyselina z části A, příklad 83 (4,55 g, 11,74 mmol), benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-fosfonium hexafluorofosfát (6,11 g, 11,74 mmol) a *N*-methylmorfolin (2,58 ml, 23,48 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 14

hodin. Pryskyřice se pak sebrala filtrací, filtrát se odstranil a dal se stranou, pryskyřice se promyla s *N,N*-dimethylformamidem, H_2O , *N,N*-dimethylformamidem, methanolem, dichlormethanem a konečně s diethyletherem. Pryskyřice se sušila *ve vakuu* při teplotě okolí, což dalo pryskyřici vázanou s *p*-fluorsulfonem jako žlutou pevnou látku (6,72 g, 95%).

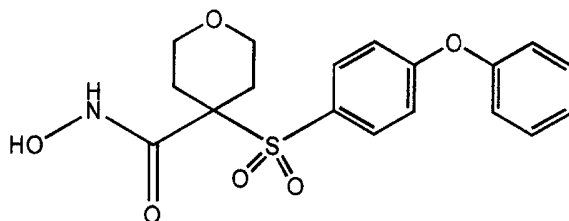
Filtrát se zředil s H_2O a extrahoval se ethylacetátem. Vodná vrstva se okyselila (pH-2,0) s 2*N* HCl a pak se extrahovala ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila nad Na_2SO_4 . Výsledný zbytek se rozpustil v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (40 ml), přidala se pryskyřice shora, potom *N*-methylmorfolin (1,50 ml, 13,64 mmol) a benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-fosfonium hexafluorofosfát (3,05 g, 5,86 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 3,5 hodiny. Pryskyřice se pak sebrala filtrací a promyla se *N,N*-dimethylformamidem, H_2O , *N,N*-dimethylformamidem, methanolem, dichlormethanem a konečně s diethyletherem. Pryskyřice se sušila *ve vakuu* při teplotě okolí, což dalo pryskyřici vázanou s *p*-fluorsulfonem jako bledou oranžovou pevnou látku (6,34 g, 89%). Nálož (0,78 mmol/g) se stanovila štěpením malé části pryskyřice vázané s *p*-fluorsulfonem s 95% trifluoroctovou kyselinou/ H_2O .

Část B: K suspenzi pryskyřice vázané s *p*-fluorsulfonem (0,700 g, 0,546 mmol) v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (3 ml) se přidaly *p*-chlorfenol (0,702 g, 5,46 mmol) a Cs_2CO_3 (1,78 g, 5,46 mmol). Výsledná směs se zahřívala na 110 stupňů Celsia po 13 hodin. Pryskyřice se pak sebrala filtrací a promyla se postupně *N,N*-dimethylformamidem, H_2O , *N,N*-dimethylformamidem, 2*M* HCl, *N,N*-dimethylformamidem, methanolem a dichlormethanem. Výsledná pryskyřice se znovu podrobila reakčním podmínkám shora po 3 hodiny. Pryskyřice se pak sebrala filtrací a promyla se postupně s *N,N*-dimethylformamidem, H_2O , *N,N*-dimethylformamidem, 2*M* HCl, *N,N*-dimethylformamidem, methanolem, a dichlormethanem. Pevné látky se sušily *ve vakuu* při teplotě okolí, což dalo pryskyřici vázanou s hydroxamátem jako oranžovou pevnou látku (0,692 g, 91%).

Část C: Pryskyřice vázaná s hydroxamátem z části B (0,692 g, 0,540 mmol) reagovala s 95% trifluoroctovou kyselinou/ H_2O (3 ml) po 1 hodinu při teplotě okolí. Pryskyřice se zfiltrovala a promyla se s 95% trifluoroctovou kyselinou/ H_2O (3 ml) a pak dichlormethanem (2x 3 ml). Filtrát se pak odpařil. Chromatografie v reversní fázi (na sílce, acetonitril/ H_2O /trifluoroctová kyselina) dala hydroxamát. Výsledná pevná látka se rozpustila v acetonitrilu (5 ml) a H_2O (0,5 ml) a reagovala s koncentrovaným HCl. Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 5 minut a koncentrovala se *ve vakuu*, což dalo titulní sloučeninu jako bělavou pevnou látku (0,220 g, 91%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{18}H_{20}O_5N_2SCl$: 411, nalezeno 411.

Příklad 94

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-[(4-fenoxyfenyl)sulfonyl]-2H-pyran-4-karboxamidu



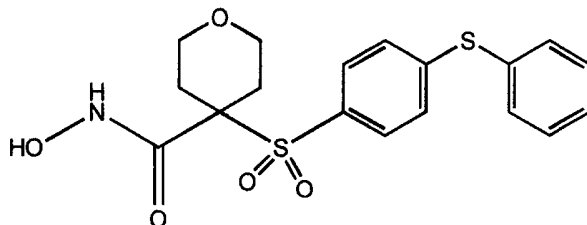
Část A: K míchanému roztoku methyl esteru sloučeniny příkladu 55, část C, (0,96 g, 3,2 mmol) v N,N-dimethylformamidu (30 ml) se přidal fenol (0,3 g, 3,2 mmol), potom uhličitany cesný (3,2 g, 10 mmol). Výsledná směs se zahřívala na 70 stupňů Celsia po 5 hodin. Roztok zůstal při teplotě okolí po 18 hodin, zředil se s H₂O a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla s z poloviny nasyceným NaCl a sušila nad síranem sodným. Rozpouštědlo se odstranilo rotačním odpařováním, což dalo žádanou fenoxy sloučeninu (1,1 g, 92%).

Část B: Hydroxid sodný (1 g, 25 mmol) se přidal k roztoku fenoxy sloučeniny z části A (1,1 g, 2,9 mmol) v THF (10 ml) a ethanolu (10 ml). Výsledný roztok se míchal při teplotě okolí po 1 hodinu. Roztok se pak zahříval na 80 stupňů Celsia po 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstranilo rotačním odpařováním a výsledná sodná sůl se okyselila s 1 M HCl (50 ml) a extrahovala se ethylacetátem. Organická vrstva se sušila nad Na₂SO₄. Rozpouštědlo se odstranilo rotačním odpařováním, což dalo žádanou fenoxy karboxylovou kyselinu (1,1 g, 99%).

Část C: K míchanému roztoku fenoxykarboxylové kyseliny z části B (1,1 g, 3 mmol) v DMF (7 ml) se přidal N-hydroxybenzotriazol-H₂O (0,623 g, 4,6 mmol), potom 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (0,634 g, 3,3 mmol). Po 10 minutách se přidal 50% vodný roztok hydroxylaminu (2 ml, 30 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí po 18 hodin. Roztok se zředil nasyceným hydrogenuhlíčitanem sodným a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla s H₂O a potom z poloviny nasyceným NaCl a pak se sušila nad Na₂SO₄. Chromatografie v reversní fázi (na sílice, acetonitril/H₂O) dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,37 g, 33%). HRMS (ES⁺) MH⁺ po C₁₈H₁₉NO₆S 378,1011. Nalezeno: 378,0994.

Příklad 95

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-[4-(fenylothio)fenyl]sulfonyl]-2H-pyran-4-karboxamidu



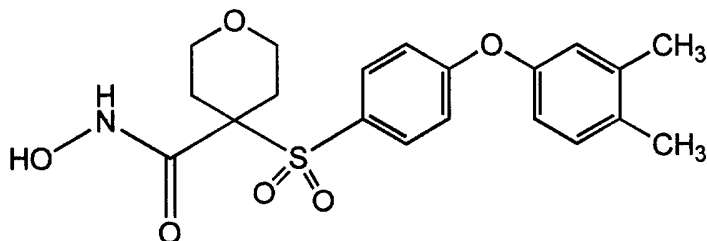
Část A: K míchanému roztoku pod atmosférou dusíku methyl esteru z příkladu 55, část C, (1,02 g, 3,4 mmol) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidal thiofenol (0,37 g, 3,4 mmol) potom uhličitán cesný (3,3 g, 10,1 mmol) a roztok se zahříval na 70 stupňů Celsia po 17 hodin. Roztok zůstal při teplotě okolí po 1 hodinu, zředil se s H₂O a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla s z poloviny nasyceným NaCl a sušila nad Na₂SO₄. Chromatografie (na sílice, ethylacetát /hexan) dala S-fenyl sloučeninu (0,6 g, 41%).

Část B: K míchanému roztoku S-fenyl sloučeniny z části A (0,6 g, 1,4 mmol) v THF (10 ml) a ethanolu (10 ml) se přidal NaOH (0,8 g, 20 mmol). Roztok se zahříval na 80 stupňů Celsia po 1 hodinu. Roztok zůstal při teplotě okolí po 18 hodin. Rozpouštědlo se odstranilo rotačním odpařováním, Výsledná sodná sůl se okyselila s 1 M HCl (25 ml), extrahovala se ethylacetátem, a organická vrstva se sušila nad síranem sodným. Rozpouštědlo se odstranilo rotačním odpařováním, což dalo žádanou S-fenyl karboxylovou kyselinu (0,6 g, kvantitativní výtěžek).

Část C: K míchanému roztoku S-fenyl karboxylové kyseliny z části B (0,6 g, 1,5 mmol) v DMF (6 ml) se přidal N-hydroxybenzotriazol-H₂O (0,30 g, 2,2 mmol), potom 1-[3-(dimethylamino)-propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (0,32 g, 1,6 mmol). Po 10 minutách se přidal 50% vodný roztok hydroxylaminu (1,5 ml, 22 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí 42 hodin. Roztok se zředil nasyceným hydrogenuhličitánem sodným a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla H₂O, potom z poloviny nasyceným NaCl a sušila nad síranem sodným. Chromatografie v reversní fázi (na sílice, acetonitril/H₂O) dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,15 g, 26%). HRMS (ES⁺) MH⁺ pro C₁₈H₁₉NO₅S₂ 394,0783. Nalezeno: 394,0753.

Příklad 96

Příprava 4-[[4-(3,4-dimethyl-fenoxy)fenyl]sulfonyl]tetrahydro-N-hydroxy-2H-pyran-4-karboxamidu



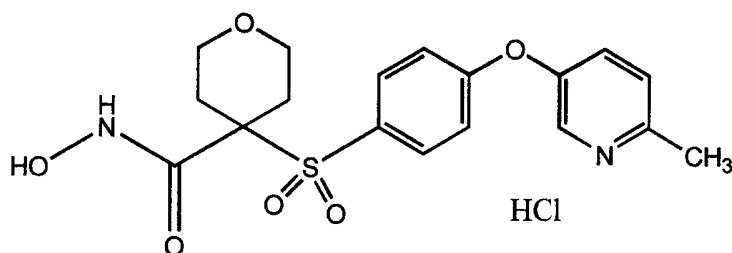
Část A: K míchanému roztoku methyl esteru z příkladu 55, část C, (1,04 g, 3,3 mmol) v N,N-dimethylformamidu (30 ml) se přidal 3,4-dimethylfenol (0,4 g, 3,3 mmol), potom uhličitan cesný (3,2 g, 10 mmol). Výsledný roztok se zahříval na 88 stupňů Celsia po 5 hodin. Roztok se koncentroval rotačním odpařováním, zředil se s H₂O a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se sušila nad MgSO₄. Rozpouštědlo se odstranilo rotačním odpařováním, což dalo žádanou dimethylfenoxy sloučeninu (1,2g, 91%).

Část B: K roztoku dimethylfenoxy sloučeniny z části A (1,2 g, 3 mmol) v THF (10 ml) a ethanolu (10 ml) se přidal NaOH (1 g, 25 mmol). Výsledný roztok se zahříval na 80 stupňů Celsia po 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstranilo rotačním odpařováním. Výsledná sodná sůl se okyselila s 1 M HCl (50 ml) a extrahovala se ethylacetátem. Organická vrstva se sušila nad síranem sodným. Rozpouštědlo se odstranilo rotačním odpařováním, což dalo žádanou dimethylfenoxy karboxylovou kyselinu (1,2 g, kvantitativní výtěžek).

Část C: K míchanému roztoku dimethylfenoxykarboxylové kyseliny z části B (1,2 g, 3 mmol) v DMF (7 ml) se přidal N-hydroxybenzotriazol-H₂O (0,623 g, 4,6 mmol), potom 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (0,634 g, 3,3 mmol). Po 10 minutách se přidal 50% vodný hydroxylaminový roztok (2 ml, 30 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí 18 hodin. Roztok se zředil nasyceným hydrogenuhlíčanem sodným a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla s H₂O a potom z poloviny nasyceným NaCl a sušila se nad Na₂SO₄. Chromatografie v reversní fázi (na sílice, acetonitril/H₂O) dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,52 g, 43%). HRMS (ES⁺) MH⁺ pro C₂₀H₂₃NO₆S 406,1324. Nalezeno: 406,1302.

Příklad 97

Příprava monohydrochloridu tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-[(6-methyl-3-pyridinyl)oxy]fenyl]-sulfonyl]-2H-pyran-4-karboxamidu



Část A: K míchanému roztoku methylesteru z příkladu 55, část C (1,02 g, 3,4 mmol) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidal 5-hydroxy-2-methyl-pyridin (0,54 g, 5 mmol), potom uhličitán cesný (3,2 g, 10 mmol). Výsledný roztok se zahříval na 70 stupňů Celsia po 5 hodin. Roztok zůstal při teplotě okolí po 4 dny, pak se zředil s H₂O a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla s z poloviny nasyceným NaCl a sušila nad síranem sodným. Rozpouštědlo se odstranilo rotačním odpařováním, což dalo těžký olej, z kterého žádaná bílá methyl pyridinová sloučenina krystalovala při teplotě okolí *ve vakuu* (1,2 g, 94%).

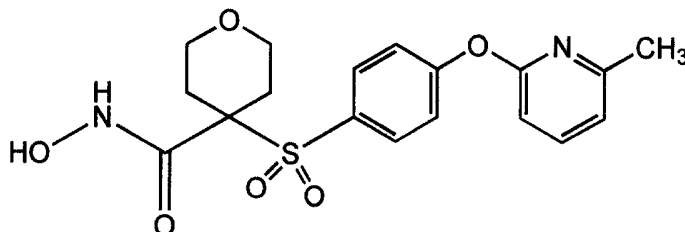
Část B: K roztoku methyl pyridinové sloučeniny z části A (1,2 g, 3,2 mmol) v THF (13 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (0,5 g, 3,5 mmol). Výsledný roztok se míchal při teplotě okolí 18 hodin. Během této doby se tvořil gel. Rozpouštědlo se odstranilo rotačním odpařováním, což dalo žádanou methyl pyridin karboxylovou kyselinu (1,4 g, kvantitativní výtěžek).

Část C: K míchanému roztoku methylpyridinkarboxylové kyseliny z části B (1,4 g, 3,2 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se přidal brom-tris-pyrrolidin-fosfonium hexafluorofosfát (1,79 g, 3,8 mmol), potom 4-methylmorfolin (0,97 g, 9,6 mmol), potom O-tetrahydro-2H-pyran-yl-hydroxylamin (0,41 g, 3,5 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí 1,5 hodiny. Roztok se zfiltraval, aby se odstranila sraženina a rozpouštědlo se odstranilo rotačním odpařováním. Chromatografie (na sílce, ethylacetát/hexan) dala O-tetrahydropyranmethylpyridin jako bílou pevnou látku (1,48 g, 97%).

Část D: Methanol (3 ml) se přidal k míchanému roztoku O-tetrahydropyran methyl pyridinu z části C (1,48 g, 3,1 mmol) v 4 M HCl v dioxanu (5 ml). Roztok se míchal při teplotě okolí po 3 hodiny a vлил se do ethyletheru. Výsledná sraženina se sebrala vakuovou filtrací. Chromatografie v reversní fázi (na sílce, acetonitril/H₂O/HCl) dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,64 g, 53%). HRMS (ES⁺) MH⁺ pro C₁₈H₂₀N₂O₆S 393,1120. Nalezeno: 393,1110.

Příklad 98

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-[(6-methyl-2-pyridinyl)oxy]fenyl]-sulfonyl]-2H-pyran-4-karboxamidu



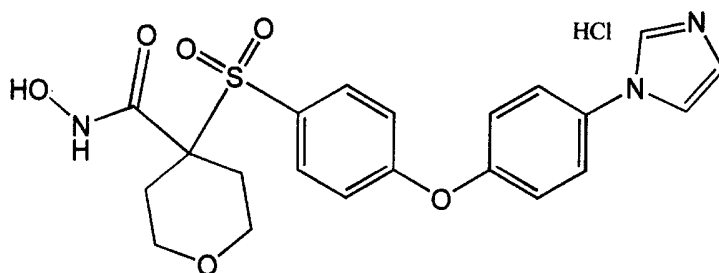
Část A: K míchanému roztoku methylesteru z příkladu 55, část C (1,0 g, 3,3 mmol) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidal 2-hydroxy-6-methyl-pyridin (0,54 g, 5 mmol), potom uhličitán cesný (3,2 g, 10 mmol). Výsledná roztok se zahřívala na 70 stupňů Celsia po 5 hodin. Roztok zůstal při teplotě okolí 11 hodin, kdy se přidal k míchanému roztoku další 2-hydroxy-6-methyl-pyridin (0,3 g, 2,7 mmol) a výsledný roztok se zahříval na 70 stupňů Celsia po 3 hodiny. Roztok se koncentroval rotačním odpařováním, zředil se s nasyceným NaCl v H₂O a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se sušila nad síranem sodným. Rozpouštědlo se odstranilo rotačním odpařováním a chromatografie (na sílice, ethylacetát/methanol) dala žádaný methylpyridin jako bílou pevnou látku (0,63 g, 49%).

Část B: K roztoku methylpyridinové sloučeniny z části A (0,63 g, 1,6 mmol) v THF (13 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (0,5 g, 3,5 mmol). Výsledný roztok se míchal při teplotě okolí 18 hodin. Sraženina, která se vytvořila, se odstranila filtrací, promyla se s dichlormethanem, sušila se *ve vakuu*, což dalo draselnou sůl methyl pyridin karboxylové kyseliny (0,4 g, 55%).

Část C: K míchanému roztoku draselné soli methyl pyridin karboxylové kyseliny z části B (0,4 g, 0,9 mmol) v N,N-dimethylformamidu (5 ml) se přidal brom-tris-pyrrolidino-fosfonium hexafluorofosfát (0,5 g, 1 mmol), potom 4-methylmorfolin (0,27 g, 2,6 mmol), potom a 50% vodný hydroxylaminový roztok (0,6 ml, 9 mmol). Výsledný roztok se míchal při teplotě okolí 32 hodin. Roztok se koncentroval rotačním odpařováním a chromatografie v reversní fázi (na sílice, acetonitril/H₂O) dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,162 g, 47%). HRMS (ES⁺) MH⁺ pro C₁₈H₂₀N₂O₆S 393,1120. Nalezeno: 393,1119.

Příklad 99

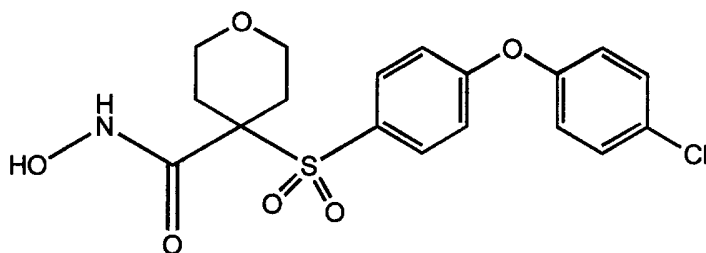
Příprava monohydrochloridu tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]fenyl]-sulfonyl]-2H-pyran-4-karboxamidu



Část A: K roztoku THP pyranfluoro sloučeniny z příkladu 55, část C (2,0 g, 5,2 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (6 ml) se přidal 4-(1,3-imidazol)fenol (12,9 g, 33,3 mmol), potom uhličitán cesný (32,5 g, 99,9 mmol). Reakční směs se zahřívala při 65 stupňů Celsia 12 hodin. Odstranění dimethylacetamidu *ve vakuu* dalo hnědou pevnou látku. Chromatografie v reversní fázi (na sílce, acetonitril/voda) dala THP-chráněný produkt v roztoku.

Část B: Roztok 10% HCl_{aq} (100 ml) se pomalu přidal k roztoku surového THP-chráněného produktu z A v acetonitrilu/voda (100 ml). Po míchání přes noc (asi 18 hodin), acetonitril se odstranil. Vzniklá sraženina se sebrala, což dalo titulní sloučeninu jako hnědou pevnou látku (6,0 g, 41%). MS (FAB) M⁺H vypočteno pro C₂₁H₂₁N₃O₆S₁: 444, nalezeno 444.

Příklad 100 Příprava 4-[[4-(4-chlorfenoxy)-fenyl]sulfonyl]-tetrahydro-N-hydroxy- 2H-pyran-4-karboxamidu



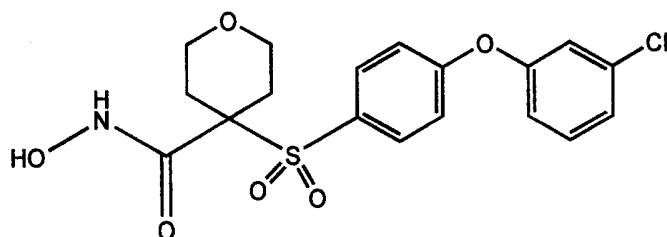
Část A: K míchanému roztoku THP pyranfluoro sloučeniny z příkladu 55, část C, (2,9 g, 7,5 mmol) v N,N-dimethylformamidu (15 ml) se přidal p-chlorfenol (1,93 g, 15 mmol), potom uhličitán cesný (7,3 g, 22,5 mmol). Výsledná směs se zahřívala na 90 stupňů Celsia po 1,5 hodiny. Roztok zůstal při teplotě okolí po 18 hodiny s míchání a dimethylformamidu (20 ml) se přidal to míchanému roztok, potom uhličitán cesný (2 g, 6,2 mmol). Výsledná směs se zahřívala na 95 stupňů Celsia po 3 hodiny. Roztok pak zůstal při teplotě okolí 20 hodiny, kdy se zředil s H₂O a extrahoval se s ethylacetátem. Organická vrstva se promyla s z

poloviny nasyceným NaCl a sušila nad síranem sodným. Rozpouštědlo se odstranilo rotačním odpařováním. Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexan) dala p-chlor fenoxifyenyl THP-chráněný hydroxamát sloučeninu (2,9 g, 78%).

Část B: K roztoku p-chlor fenoxifyenyl THP-chráněný hydroxamátové sloučeniny z části A (2,9 g, 5,7 mmol) v dioxanu (5 ml) se přidal 4M HCl v dioxanu (5 ml, 20 mmol), potom methanol (7,5 ml). Výsledný roztok se míchal při teplotě okolí po 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstranilo rotačním odpařováním. Chromatografie v reversní fázi (na sílice, acetonitril /H₂O) dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (1,35 g, 58%). MS (FAB) MH⁺ po C₁₈H₁₈NO₆SCl 412. Nalezeno: 412.

Příklad 101

Příprava 4-[[4-(3-chlorfenoxi)-fenyl]sulfonyl]tetrahydro-N-hydroxy-2H-pyran-4-karboxamidu

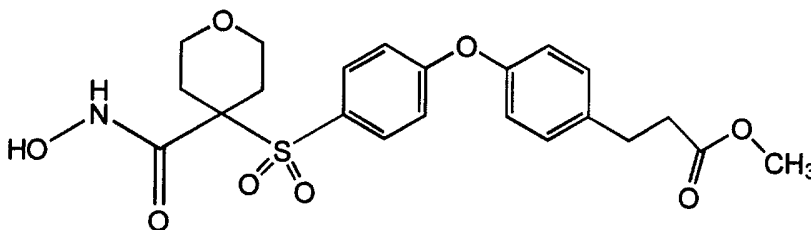


Část A: K míchanému roztoku THP pyranfluoro sloučeniny z příkladu 55, část C, (5,0 g, 13 mmol) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidal p-chlorfenol (5 g, 39 mmol), potom uhličitán cesný (17 g, 52 mmol). Výsledný roztok se zahříval na 95 stupňů Celsia po 7 hodin. Roztok se udržoval při teplotě okolí po 7 hodin, pak se zředil s H₂O a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla s z poloviny nasyceným NaCl a sušila nad síranem sodným. Roztok se koncentroval rotačním odpařováním. Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexan) dala m-chlor fenoxifyenyl THP-chráněnou hydroxamátovou sloučeninu (5,2 g, 82%).

Část B: K roztoku m-chlorfenoxifyenyl THP-chráněné hydroxamátové sloučeniny z části A (5,2 g, 10 mmol) v dioxanu (5 ml) se přidal 4M HCl v dioxanu (5 ml, 20 mmol), potom methanol (10 ml). Výsledný roztok se míchal při teplotě okolí po 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstranilo rotačním odpařováním, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (3,4 g, 79%). HRMS (ES⁺) M + NH₄⁺ po C₁₈H₁₈NO₆SCl 429,0887. Nalezeno: 429,0880.

Příklad 102

Příprava methyl-(4-[4-[(tetrahydro-4-[(hydroxyamino)karbonyl]-2H-pyran-4-yl]sulfonyl]-fenoxy]benzenepropanolátu) draselného

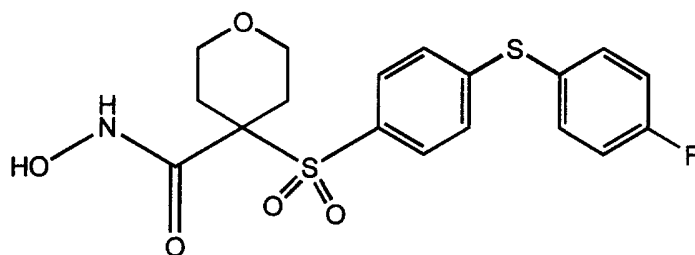


Část A: K míchanému roztoku THP pyranfluoro sloučeniny z příkladu 55, část C, (5,0 g, 13 mmol) v N,N-dimethylformamidu (45 ml) se přidal methyl 3-(4-hydroxyfenyl)-propanolát draselný (7 g, 39 mmol), potom uhličitán cesný (17 g, 52 mmol). Výsledná směs se zahřívala na 95 stupňů Celsia po 7 hodin. Roztok pak zůstal při teplotě okolí po 7 hodin. Roztok se pak zředil s H₂O a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla s z poloviny nasyceným NaCl a sušila nad síranem sodným. Roztok se koncentroval rotačním odpařováním. Chromatografie (na sílce, ethylacetát/hexan) dala methylpropanoát fenoxyfenyl THP-chráněnou hydroxamátovou sloučeninu (5,6 g, 79%).

Část B: K roztoku methylpropanoát fenoxyfenyl THP-chráněné hydroxamátové sloučeniny z části A (5,6 g, 10 mmol) v methanolu (5 ml) se přidal 4M HCl v dioxanu (5 ml, 20 mmol). Výsledný roztok se míchal při teplotě okolí 0,5 hodiny. Rozpouštědlo se odstranilo rotačním odpařováním. Zbytek se rozpustil v dichlormethan/ethylacetátu a sloučenina se srážela hexanem. Sraženina se promyla hexanem a sušila se *ve vakuu*, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (3,8 g, 80%). HRMS (ES⁺) M⁺ pro C₂₂H₂₅NO₈S 464,138. Nalezeno: 464,135.

Příklad 103

Příprava 4-[[4-[(4-fluorofenyl)-thio]fenyl]sulfonyl]tetrahydro-N-hydroxy-2H-pyran-4-karboxamidu

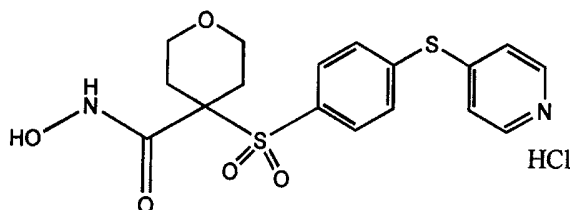


Část A: K míchanému roztoku pod atmosférou dusíku THP pyranfluoro sloučeniny z příkladu 55, část C (2,9 g, 7,5 mmol) v N,N-dimethylformamidu (25 ml) se přidal uhličitán cesný (4,9 g, 15 mmol), potom 4-fluor-thiofenol (1,9 g, 15 mmol). Výsledná směs se zahřívala na 95 stupňů Celsia 7 hodin. Uhličitán cesný se přidal (1,2 g, 3,8 mmol) po 1 hodině zahřívání a opět po 2 hodinách. Roztok zůstal při teplotě okolí po 9 hodin, pak se koncentroval rotačním odpařováním, zředil se s H₂O obsahující 30% solanku a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla s z poloviny nasyceným NaCl a sušila nad síranem sodným. Roztok se koncentroval rotačním odpařováním. Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexan) následovaná chromatografií v reversní fázi (acetonitril /H₂O) dala p-fluorfenyl-S-fenyl THP-chráněnou hydroxamátovou sloučeninu (1,9 g, 55%).

Část B: K roztoku p-fluorfenyl-S-fenyl THP-chráněné hydroxamátové sloučeniny z části A (1,9 g, 4 mmol) v methanolu (5 ml) se přidal 4M HCl v dioxanu (5 ml, 20 mmol). Výsledný roztok se míchal při teplotě okolí 0,5 hodiny. Rozpouštědlo se odstranilo rotačním odpařováním, Zbytek se rozpustil v dichlormethanu a srážel se hexanem. Sraženina se sušila *ve vakuu*, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (1,5 g, 89%). HRMS (ES⁺) M+NH₄⁺ pro C₁₈H₁₈NO₅S₂F 429,0954. Nalezeno: 429,0948.

Příklad 104

Příprava monohydrochloridu tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-(4-pyridinylthio)fenyl]sulfonyl]-2H-pyran-4-karboxamidu



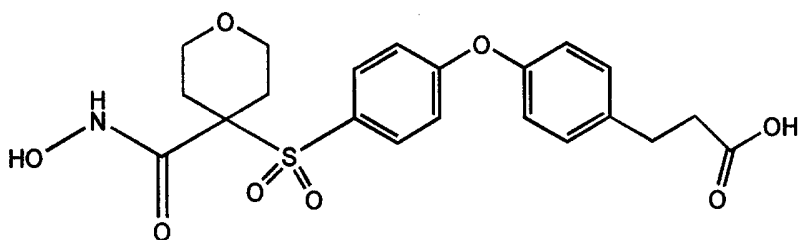
Část A: K míchanému roztoku THP pyranfluoro sloučeniny z příkladu 55, část C (2,9 g, 7,5 mmol) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidal uhličitán draselný (2,6 g, 19 mmol), potom 4-merkaptopyridin (1,7 g, 15 mmol). Výsledná směs se zahřívala na 75 stupňů Celsia po 5 hodin. Přidal se uhličitán draselný (0,26 g, 1,9 mmol). Po 1 hodině zahřívání a potom po 23 hodinách. Roztok zůstal při teplotě okolí po 14 hodin. Roztok se koncentroval rotačním odpařováním, zředil se s H₂O obsahující 30% solanku a extrahoval se ethylacetátem.

Organická vrstva se promyla s z poloviny nasyceným NaCl a sušila nad Na₂SO₄. Roztok se koncentroval rotačním odpařováním. Chromatografie (na silice, ethylacetát/hexan) dala merkaptopyridin THP-chráněnou hydroxamátovou sloučeninu (1,2 g, 33%).

Část B: K roztoku merkaptopyridin THP-chráněné hydroxamátové sloučeniny z části A (1,2 g, 2,5 mmol) v acetonitrilu (20 ml) se přidal 12,5 M HCl (0,4 ml, 5 mmol), potom methanol (3 ml). Výsledný roztok se míchal při teplotě okolí 1 hodinu. Sraženina se zfiltrovala, promyla se methanolem a potom ethyletherem a sušila se *ve vakuu*, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,92 g, 86%). HRMS (ES⁺) M+NH₄⁺ pro C₁₇H₁₈N₂O₅S₂ 395,0735. Nalezeno: 395,0734.

Příklad 105

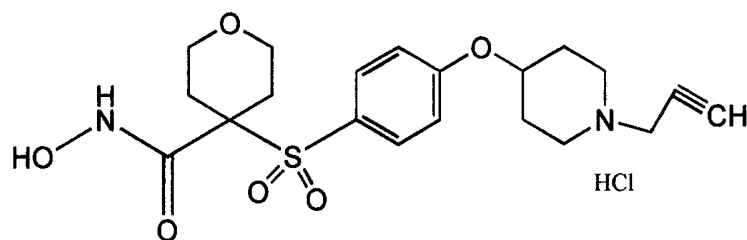
Příprava 4-[4-[[tetrahydro-4-[(hydroxyamino)karbonyl]-2H-pyran-4-yl]sulfonyl]fenoxy]benzenpropanové kyseliny



Část A: K míchanému roztoku titulní sloučeniny z příkladu 102 (0,1 g, 0,2 mmol) v methanolu (0,5 ml) se přidal vodný 1M Li(OH)₂ (0,43 ml, 0,43 mmol). Po stání při teplotě okolí 24 hodin, se roztok refluxoval 20 hodin. Roztok se lyofilizoval do sucha a chromatografie v reversní fázi dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (9 mg, 9%). MS (FAB) M+Li⁺ pro C₂₁H₂₃NO₈S 456. Nalezeno: 456.

Příklad 106

Příprava monohydrochloridu tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-[[1-(2-propynyl)-4-piperidinyloxy]-fenyl]sulfonyl]-2H-pyran-4-karboxamidu



Část A: Do teplem sušené tříhrdlé baňky pod atmosférou dusíku se přidal NaH (1,59 g 60%, 40 mmol) suspendovaný v N,N-dimethylformamidu (50 ml). Suspenze se ochladila na 0 stupňů Celsia s použitím ledové lázně a přidal se N-Boc-4-hydroxy piperidin (8 g, 40 mmol), potom následovalo opláchnutí N,N-dimethylformamidem (10 ml). Ledová lázeň se odstranila a míchanému roztoku se umožnilo dosáhnout teplotu okolí během 2 hodin. Míchaný roztok se opět ochladil na 0 stupňů Celsia a přidala se methyl esterová sloučenina z příkladu 55, část C (10 g, 33 mmol) rozpuštěná v N,N-dimethylformamidu (40 ml). Ledová lázeň se odstranila a roztok se míchal při teplotě okolí 48 hodin. Roztok se koncentroval rotačním odpařováním. Roztok se zředil s H₂O a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se sušila nad síranem sodným. Po chromatografii (na sílice, ethylacetát/hexan/methanol), surový N-Boc methyl ester reagoval s 1 M HCl v methanolu. Rozpouštědlo se odstranilo rotačním odpařováním. Zbytek se pak rozpustil v acetonitrilu (21 ml), ke kterému se přidala H₂O (21 ml). Chromatografie v reversní fázi (na sílice, acetonitril /H₂O) dala čistěný piperidin methyl ester jako HCl sůl (4,9g, 35%).

Část B: K míchané suspenzi HCl soli piperidinmethylesteru z části A (1,8 g, 4 mmol) v acetonitrilu (24 ml) a se přidal uhličitán draselný (1,8 g, 13 mmol), potom propargylbromid (0,58 ml 80% roztok, 5,2 mmol). Směs se míchala při teplotě okolí 18 hodin. Roztok se koncentroval rotačním odpařováním, zředil se s H₂O a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se sušila nad Na₂SO₄ a koncentrovala se rotačním odpařováním. Chromatografie (na sílice, dichlormethan/methanol) dala propargyl piperidin methyl esterovou sloučeninu (1,1 g, 63%).

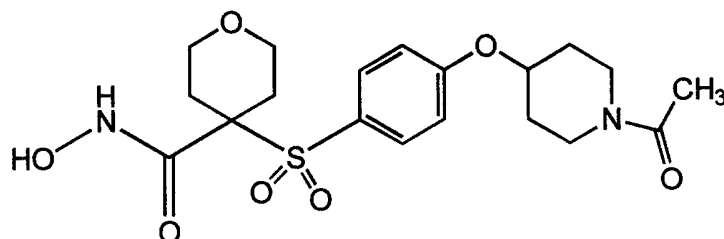
Část C: K roztoku propargylpiperidinmethylesterové sloučeniny z části B (1,1 g, 2,7 mmol) v THF (3 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (0,57 g, 4 mmol). Po 5 minutách se přidal THF (12 ml), potom se podruhé přidal po dalších 10 minutách THF (15 ml). Výsledný roztok se míchal při teplotě okolí 18 hodin, během kterých se tvořil gel. Rozpouštědlo se odstranilo rotačním odpařováním a zbytek se zředil s H₂O a promyl se ethylacetátem. Vodná

vrstva se okyselila a chromatografovala se (na silice, acetonitril /H₂O), což dalo žádanou propargylpiperidinkarboxylovou kyselinu po lyofilizaci (0,64 g, 59%).

Část D: K míchanému roztoku propargylpiperidinkarboxylové kyseliny z části C (0,64 g, 1,6 mmol) v N,N-dimethylformamidu (5 ml) se přidal 1-hydroxybenzotriazol (0,3 g, 2,3 mmol), potom 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochloridu (0,33 g, 1,7 mmol), potom O-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-hydroxylamin (0,57 g, 4,8 mmol). Roztok se míchal při teplotě okolí 42 hodin, koncentroval se rotačním odpařováním, zředil se s H₂O a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným hydrogenuhlíčanem sodným, potom solankou a sušila se nad Na₂SO₄. Roztok se koncentroval rotačním odpařováním a chromatografoval na reverzní fázi (na silice, acetonitril /H₂O), což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku po lyofilizaci (0,2 g, 30%). HRMS (ES⁺) MH⁺ pro C₂₀H₂₆N₂O₆S 423,159. Nalezeno: 423,159.

Příklad 107

Příprava 4-[[4-[(1-acetyl-4-piperidinyloxy)fenyl]-sulfonyl]tetrahydro-N-hydroxy-2H-pyran-4-
-karboxamidu



Část A: Octový anhydrid (1,7 g, 16 mmol) se přidal k míchané suspenzi HCl soli piperidin methyl esteru z příkladu 106, část A (1,8 g, 4 mmol) v pyridinu (2 ml). Směs se míchala při teplotě okolí po 20 minut. Roztok se koncentroval rotačním odpařováním a chromatografoval se (na silice, ethylacetát/methanol), což dalo acetyl piperidinmethylesterovou sloučeninu (1,5 g, 83%).

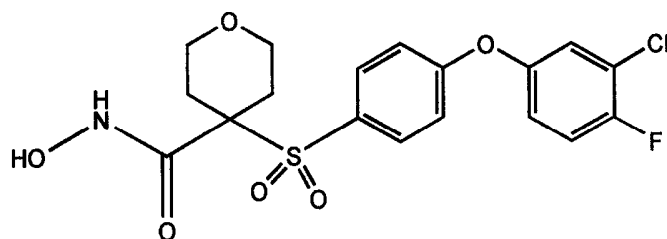
Část B: K roztoku acetylpiperidinmethylesterové sloučeniny z části A (1,5 g, 3,3 mmol) v THF (5 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (0,86 g, 6 mmol). Po 5 minutách se přidal THF (15 ml), potom následovalo druhé přidání po dalších 10 minutách THF (15 ml). Výsledný roztok se míchal při teplotě okolí 18 hodin. Sraženina se isolovala filtrací, což dalo žádanou acetylpiperidinkarboxylovou kyselinu (1,5 g, 98%).

Část C: K míchanému roztoku acetylpiperidinkarboxylové kyseliny z části B (0,9 g, 2 mmol) v dimethylacetamidu (5 ml) se přidal brom-tris-pyrrolidin-fosfonium hexafluorofosfát (1 g, 2,3 mmol), potom 4-methylmorfolin (0,6 g, 6 mmol), potom vodný O-tetrahydro-2H-pyran-2-

-yl-hydroxylamin (1,5 ml, 23 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí 48 hodin. Chromatografie v reverzní fázi (na sílce, H₂O/acetonitril) dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,1 g, 12%). MS (FAB) MH⁺ pro C₁₉H₂₆N₂O₇S 427. Nalezeno: 427.

Příklad 108

Příprava 4-[[4-(3-chlor-4-fluorfenoxy)fenyl]sulfonyl]-tetrahydro-N-hydroxy-2H-pyran-4-karboxamidu

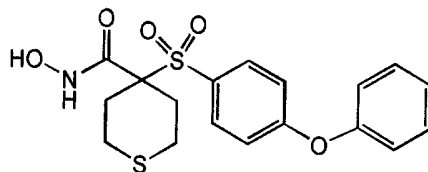


Část A: K míchanému roztoku THP pyranfluoro sloučeniny z příkladu 55, část C (3,2 g, 7,7 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (15 ml) se přidal 3-chlor-4-fluorfenol (1,7 ml, 12 mmol), potom uhličitán cesný (5 g, 15,5 mmol). Reakční směs se zahřívala při 95 stupních Celsia po 2 hodiny. Uhličitán cesný (2,5 g, 8 mmol) se přidal, a reakční směs se zahřívala na 95 stupňů Celsia po 6 hodin. Roztok zůstal při teplotě okolí po 8 hodin. Surová reakční směs se pak se zfiltrovala, aby se odstranil chlorid cesný a sraženina produktu. Filtrační koláč se suspendoval v H₂O a okyselil se s HCl na pH 6. Po skončení pění se sraženina odstranila filtrací, promyla se s H₂O, rozpustila se v H₂O/acetonitrilu a chromatografovala se koloně s reverzní fází HPLC (H₂O/acetonitril), což dalo 3-chlor-4-fluorfenoxy THP-chráněný hydroxamát (1,4 g, 35%).

Část B: K míchanému roztoku 3-chlor-4-fluorfenoxy THP-chráněného hydroxamátu z Část A (1,4 g, 2,7 mmol) v acetonitrilu (10 ml) se přidal 1M vodný HCl (10 ml). Roztok se míchal při teplotě okolí po 1 hodinu. Acetonitril se odpařil při teplotě okolí pod stálým proudem dusíku, pokud se netvořila těžká sraženina. Sraženina se zfiltrovala a koláč se promyl s H₂O potom diethyletherem a sušil se ve vakuu, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (12,5g, 96%). Sloučenina se rekrystalovala z aceton/hexanu, což dalo bílé krystaly (10,9 g, 86%). HRMS (ES) M+NH₄⁺ pro C₁₈H₁₉NO₆SFCl 447,079. Nalezeno: 447,080.

Příklad 109

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-(4-fenoxy)fenyl] sulfonyl 2H- thiopyran-4-karboxamidu

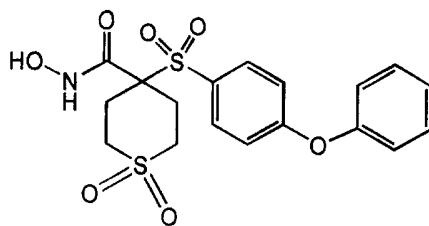


Část A: K roztoku methylester thiopyranové sloučeniny z části C, příklad 50 (molekulová hmotnost 318, 3 g, 1,0 ekvivalenty) v N,N-dimethylacetamidu (DMA; 40 ml) se přidaly uhličitán cesný (12g, 1,5 ekvivalenty) a fenol (1,5 g). Směs se zahřívala na 95 stupňů Celsia po 6 hodin. Pak se reakční směs se ochladila na teplotu okolí, reakční směs se zfiltrovala a N,N-dimethylacetamid se pak odstranil rotačním odpařováním. Zbytek se rozpustil v 10% vodném HCl (100ml) a extrahoval se ethylacetátem (2x). Ethylacetátový extrakt se sušil nad síranem sodným a odstranil se pod sníženým tlakem, což dalo olej. Olej se čistil na silikagelu, což dalo 2 g methyl esteru. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninu.

Část B: K roztoku methyl esterové sloučeniny z části A (molekulová hmotnost 392, 2 g) v THF (20 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (molekulová hmotnost 128, 1,6 g, 1,2 ekvivalenty). Směs se míchala 2-3 hodiny při teplotě okolí dokud a se nevytvořila sraženina pevné látky. Po skončení hydrolýzy se přidal N-methylmorfolin (2 ml) potom PyBrop (2,3 g, 1,2 ekvivalenty). Roztok se míchal 10 minut, pak se přidal vodný hydroxylamin a míchalo se další 2 hodiny. Po skončení reakce (2 hodiny) rozpouštědlo se odstranilo rotačním odpařováním. Zbytek se rozpustil ve voda/acetonitrilu, okyselených s TFA (pH=2), pak se čistil preparativní RPHPLC, což dalo 1 g titulní sloučeniny jako bílá pevná látka. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninu. MS (CI) M+H vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}_2$: 393, nalezeno 393.

Příklad 110

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-(4-fenoxy)fenyl] sulfonyl 2H- sulfonyl pyran-4-karboxamidu

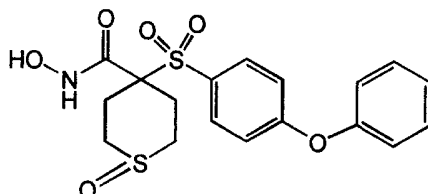


Část A: Voda (50ml) se přidala k roztoku sloučeniny z příkladu 109, část A (2 g) v tetrahydrofuranu (50ml). K této intenzivně e míchané směsi se přidal Oxone® (8 g, 3 ekvivalenty). Průběh reakce se monitoroval RPHPLC. Po 3 hodinách se přidala voda a produkt se extrahoval ethylacetátem (100 ml, 2x). Ethylacetát se sušil nad síranem sodným. Po odstranění rozpouštědla sníženým tlakem, se získalo 1,8 g fenoxymethyl esterové sloučeniny jako bílá pevná látka. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou.

Část B: K roztoku fenoxymethylesterové sloučeniny z části A (molekulová hmotnost 590, 2 g) v tetrahydrofuranu (20 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (molekulová hmotnost 128, 1,2 g, 1,2 ekvivalenty). Směs se míchala 2 až 3 hodiny dokud se nevytvořila sraženina pevné látky. Po skončení hydrolýzy, N-methylmorpholin (2ml) se přidal, potom PyBrop (2,3 g, 1,2 ekvivalenty). Roztok se míchal 10 minut, pak se přidal vodný hydroxylamin s mícháním po další 2 hodiny. Po skončení reakce (2 hodiny) se rozpouštědlo odstranilo rotačním odpařováním. Zbytek se rozpustil v voda/acetonitrilu, okyselené trifluoroctovou kyselinou (pH=2), pak se čistil preparativní RPHPLC, což dalo 500 mg titulní sloučeniny jako bílé pevné látky. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou. MS (CI) M+H vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_7\text{S}_2$: 425, nalezeno 425.

Příklad 111

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-(4-fenoxy)fenyl] sulfonyl 2H- sulfoxyl pyran-4-karboxamidu



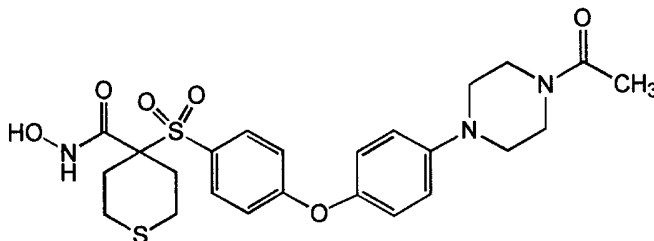
Část A: K roztoku methylesteru z příkladu 109, část A (2 g) v octová kyselina/voda (25/5ml) se přidal peroxid vodíku (2 ml, 30% roztok). Průběh této intenzivně míchané reakce se monitoroval RPHPLC. Po 3 hodinách se přidala voda a produkt se extrahoval ethylacetátem

(100 ml, 2x). Ethylacetát se sušil nad síranem sodným. Pak se rozpouštědlo odstranilo sníženým tlakem. Získalo se 2,1 gramů methylester sulfoxidpyran fenyl-O-fenyl sloučeniny jako bílá pevná látka. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou.

Část B: K roztoku methylester sulfoxidepyranfenyl-O-fenyl sloučeniny z části A (molekulová hmotnost 578, 1,8 g) v tetrahydrofuranu (25 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (molekulová hmotnost 128, 1,2 g, 1,2 ekvivalenty). Směs se míchala 2-3 hodiny dokud a se nevytvořila sraženina pevné látky. Po skončení hydrolyzy se přidal N-methyl morfolin (2 ml), potom PyBrop (2,3 g, 1,2 ekvivalenty). Roztok se míchal 10 minut, pak se přidal vodný hydroxylamin s mícháním po další 2 hodiny. Po skončení reakce (12 hodin) rozpouštědlo se odstranilo rotačním odpařováním. Zbytek se rozpustil v voda/acetonitril okyselené trifluoroctovou kyselinou (pH=2), pak se čistil preparativní RPHPLC, což dalo 500 miligramů titulní sloučeniny jako bílé pevné látky. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou. MS (CI) M+H vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{S}_2$: 409, nalezeno 409.

Příklad 112

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-(1-acetyl-4-(4-piperazin-fenoxy)fenyl] sulfonyl 2H thiopyran-4-karboxamidu



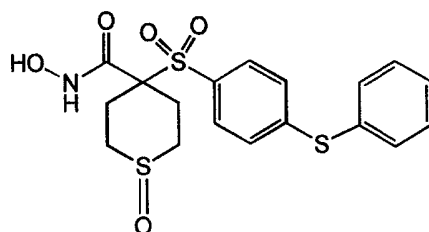
Část A: K roztoku methylesterthiopyranové sloučeniny z příkladu 50, část C (molekulová hmotnost 318, 5 g, 1,0 ekvivalent) v N,N-dimethylacetamidu (70ml) se přidaly uhličitán cesný (molekulová hmotnost 5,5 g, 1,5 ekvivalentu), tetrabutylamonium fluorid (2 ml, 2 M v THF) a 1-acetyl-4-(4-hydroxyfenyl)piperazin (4,9 g). Směs se míchala a zahřívala na 90 stupňů Celsia po 6 hodin. Reakční směs se zfiltrovala a N,N-dimethylacetamid se pak odstranil rotačním odpařováním. Zbytek se rozpustil ve vodě (100 ml) a extrahoval se ethylacetátem (2x). Ethylacetát se sušil nad síranem sodným a odstranil se pod sníženým tlakem, což dalo olej. Olej se čistil na silikagelu, což dalo 3 g methyl esteru. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou.

Krok B: K roztoku methylesteru sloučeniny z části A (molekulová hmotnost 433, 3 g) v tetrahydrofuranu (50 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (molekulová hmotnost 128, 0,9 g,

1,2 ekvivalenty). Směs se míchala 2-3 hodiny dokud se nevytvořila sraženina pevné látky. Po skončení hydrolýzy N-methyl morfolin (2 ml) se přidal, potom PyBrop (3,5 g, 1,2 ekvivalentu). Roztok se míchal po 10 minut, pak se přidal vodný hydroxylamin s mícháním po další 2 hodiny. Po skončení reakce (2 hodiny) se rozpouštědlo odstranilo rotačním odpařováním. Zbytek se rozpustil ve voda/acetonitril, okyselené trifluoroctovou kyselinou (pH=2), pak se čistilo preparativní RPHPLC, což dalo 1,2 g titulní sloučeniny jako bílá pevná látka. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou. MS (CI) M+H vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$: 519, nalezeno 519.

Příklad 113

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-(4-(4-thiofenoxy)fenyl] sulfonyl 2H- thiopyran-4-karboxamidu



Část A: K roztoku methylesterthiopyranové sloučeniny z příkladu 50, část C (5 g) v octové kyselině (40 ml) se přidaly voda/peroxid vodíku (8 ml, 4 ml/4 ml, 30% roztok). Průběh této intenzivně míchané reakce se monitoroval RPHPLC. Po 3 hodinách při teplotě okolí se přidala voda a produkt se extrahoval ethylacetátem (100 ml, 2x). Ethylacetát se sušil nad síranem sodným. Pak se rozpouštědlo odstranilo sníženým tlakem a získalo se 4,5 g methylesteru sulfoxidepyran Ph-p-F jako bílá pevná látka. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou.

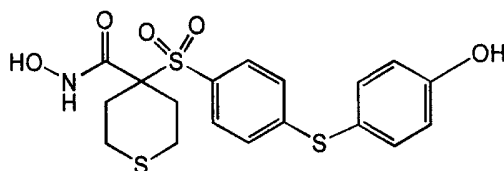
Část B: K roztoku methylesteru sulfoxidepyran Ph-p-F z části A (molekulová hmotnost 318, 5 g, 1,0 ekvivalent) v DMA (70 ml) se přidaly uhličitán cesný (molekulová hmotnost 4,5 g, 1,1 ekvivalentu) a thiofenol (1,5 g, 1,05 ekvivalentu). Směs se míchala 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se zfiltrovala a N,N-dimethylacetamid se pak odstranil rotačním odpařováním. Zbytek se rozpustil ve vodě (100 ml) a extrahoval se ethylacetátem (2x).

Ethylacetát se sušil nad síranem sodným a odstranil se pod sníženým tlakem, což dalo olej. Olej se čistil preparativní RPHPLC, což dalo 2 g methylester sulfoxidepyranfenyl-S-Ph sloučeniny. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní se žádanou sloučeninou.

Část C: K roztoku methylesteru sulfoxidepyranfenyl-S-Ph z části B (molekulová hmotnost 590, 5 g) v tetrahydrofuranu (100 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (molekulová hmotnost 128, 1,5 g, 2 ekvivalenty). Směs se míchala 2-3 hodiny při teplotě okolí dokud se nevytvořila sraženina pevné látky. Po skončení hydrolyzy, N-methyl morfolin (6 ml) se přidal, potom PyBrop (4 g, 1,1 ekvivalentu). Roztok se míchal 10 minut, pak se přidal vodný hydroxylamin s mícháním po další 2 hodiny. Po skončení reakce (12 hodin) se rozpouštědlo odstranilo rotačním odpařováním. Zbytek se rozpustil ve voda/acetonitrilu, okyselené trifluoroctovou kyselinou (pH=2), pak se čistil preparativní RPHPLC, což dalo 1,9 g titulní sloučeniny jako bílé pevné látky. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou. MS (CI) M+H vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}_3$: 425, nalezeno 425.

Příklad 114

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-[4-(4-hydroxyfenyl)thiofenoxy)-fenyl] sulfonyl 2H-thiopyran-4-karboxamidu



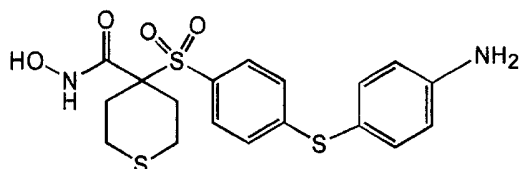
Část A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 50 (molekulová hmotnost 402, 5 g, 1,0 ekvivalent) v N,N-dimethylacetamidu (70 ml) se přidal 4-hydroxythiofenol (molekulová hmotnost 126, 1,6 g, 1,3 ekvivalentu) potom uhličitán draselný (molekulová hmotnost 138, 5 g, 2,0 ekvivalenty). Reakční směs se zahřívala při 65 stupňů Celsia po 3 hodiny, dokud HPLC nenaznačila, že reakce skončila. Reakční směs se zfiltrovala, N,N-dimethylacetamid se odstranil ve *vakuu*. Zbytek se rozpustil ve vodě (100ml) a extrahoval se ethylacetátem (2x). Ethylacetát se sušil nad síranem sodným a odstranil se pod sníženým tlakem, což dalo p-OH thiofenoxy sloučeninu jako surový olej. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou.

Část B: Surová p-OH thiofenoxy sloučenina z Část A se míchala v HCl/dioxanu (50 ml) po 2 hodiny. Rozpouštědlo se odstranilo a zbytek se sušil a rozpustil se ve voda/acetonitrilu okyselené trifluoroctovou kyselinou (pH=2), pak se čistil preparativní RPHPLC, což dalo 2,1

g titulní sloučeniny jako žlutá pevná látka. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou. MS (CI) M+H vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}_3$: 425, nalezeno 425.

Příklad 115

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-[4-aminofenyl]thiofenoxyl]fenyl] sulfonyl 2H-thiopyran-4-karboxamidu

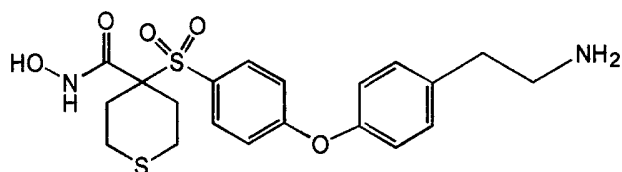


Část A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 50 (molekulová hmotnost 402, 5 g, 1,0 ekvivalent) v N,N-dimethylacetamidu (70 ml) se přidal 4-aminothiofenol (molekulová hmotnost 126, 1,6 g, 1,3 ekvivalenty) potom uhličitán draselný (molekulová hmotnost 138, 5 g, 2,0 ekvivalenty). Reakční směs se zahřívala při 65°C po 3 hodiny, dokud HPLC nenaznačila, že reakce skončila. Reakční směs se zfiltrovala, a N,N-dimethylacetamid se odstranil ve *vakuu*. Zbytek se rozpustil ve vodě (100ml) a extrahoval se ethylacetátem (2x). Ethylacetát se sušil nad síranem sodným a odstranil se pod sníženým tlakem, což dalo p-NH₂ thiofenoxyl sloučeninu jako surový olej. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou.

Část B: Surová p-NH₂ thiofenoxyl sloučenina z části A se míchala v HCl/dioxanu (50 ml) po 2 hodiny. Rozpouštědlo se odstranilo a zbytek se sušil a rozpustil ve voda/acetonitril, okyselených trifluoroctovou kyselinou (pH=2), pak se čistil preparativní RPHPLC, což dalo 2,1 g titulní sloučeniny jako žlutá pevná látka. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou. MS (CI) M+H vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_3$ $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$: 538, nalezeno 538.

Příklad 116

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-[4-tyramin)fenoxyl]fenyl] sulfonyl 2H-thiopyran-4-karboxamidu

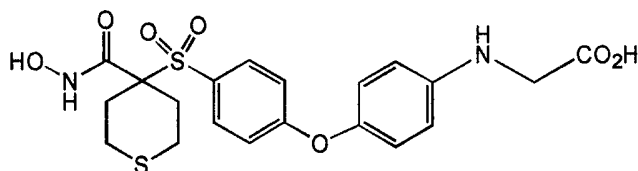


Krok A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 50 (molekulová hmotnost 402, 5 g, 1,0 ekvivalent) v N,N-dimethylacetamidu (50 ml) se přidal tryptamin (3 g, 2 ekvivalenty), potom uhličitán cesný (10 g, 2,0 ekvivalenty). Reakční směs se zahřívala při 95 stupňů Celsia po 5 hodin, dokud HPLC nenaznačila, že reakce skončila. Reakční směs se zfiltrovala, N,N-dimethylacetamid se odstranil *ve vakuu*. Rozpouštědlo se odstranilo a zbytek se sušil a rozpustil ve voda/acetonitrilu okyselených trifluoroctovou kyselinou (TFA; pH=2), pak se čistil preparativní RPHPLC, což dalo 2,5 g surového methyl esteru jako žlutá pevná látka. ¹H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou.

Krok B: Surový methyl ester z reakčního kroku A se míchal ve vodném HCl (50 ml) po 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstranilo a zbytek se sušil a rozpustil ve voda/acetonitrilu okyselených s TFA (pH=2), pak se čistil preparativní RPHPLC, což dalo 2,2 g žluté pěnovité pevné látky jako sůl trifluoroctové kyseliny titulní sloučeniny. ¹H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou. MS (CI) M+H vypočteno pro C₂₀H₂₄N₂O₅S₂ C₂HF₃O₂: 550, nalezeno 550.

Příklad 117

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-[4-hydroxyfenyl glycin]]fenyl] sulfonyl 2H-thiopyran-4-karboxamidu



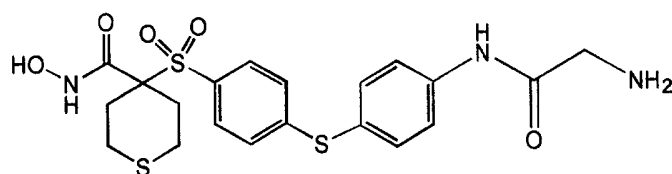
Krok A: K roztoku titulní sloučeninu z příkladu 50 (molekulová hmotnost 402, 5 g, 1,0 ekvivalent) v N,N-dimethylacetamidu (50 ml) se přidal hydroxyfenylglycin (3 g, 2 ekvivalenty), potom uhličitán cesný (10g, 2,0 ekvivalenty). Reakční směs se zahřívala při 95 stupňů Celsia po 5 hodin, dokud HPLC nenaznačila, že reakce skončila. Reakční směs se zfiltrovala, N,N-dimethylacetamid se odstranil *ve vakuu*. Rozpouštědlo se odstranilo, zbytek se sušil a rozpustil ve voda/acetonitrilu okyselených trifluoroctovou kyselinou (pH=2), pak se čistil preparativní RPHPLC, což dalo 2,0 g surového methyl esteru jako hnědá pevná látka. ¹H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou.

Krok B: Surový methylester z reakčního kroku A se míchal v vodném HCl (50 ml) po 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstranilo a zbytek se sušil a rozpustil ve voda/acetonitrilu okyselených trifluoroctovou kyselinou (pH=2), pak se čistil preparativní RPHPLC, což dalo

2,2 g hnědé pěny/pevné látky jako sůl trifluoroctové kyseliny titulní sloučeniny. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou. MS (CI) $\text{M}+\text{H}$ vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$ $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$: 580, nalezeno 580.

Příklad 118

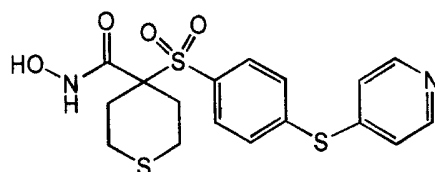
Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-[4-hydroxyfenyl]glycin]]fenyl]sulfonyl 2H-thiopyran-4-karboxamidu



Krok A: Roztok titulní sloučeniny z příkladu 115 (molekulová hmotnost 518, 2,5 g, 1,0 ekvivalent) v THF (25 ml) a N-Boc N-hydroxysukcinylní glycin (2,1 g, 2 ekvivalenty) obsahující N-methylmorfolin (2 ml) a 4-dimethylaminopyridin (250 mg) se míchal po 12 hodin. Když v této době RPHPLC naznačila skončení reakce, rozpouštědlo se odstranilo pod sníženým tlakem, což dalo olej. 10% vodný roztok chlorovodíkové kyseliny se přidal s mícháním po další 1-2 hodiny. Roztok se pak čistil preparativní RPHPLC, což dalo 1,2 g bílé pěny/pevné látky jako sůl trifluoroctové kyseliny. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou. Pevná látka se sušila pod sníženým tlakem, pak se suspendovala v ethyletheru, potom se přidal 4N HCl/dioxan (20 ml). HCl sůl se zfiltrovala a promyla se ethyletherem, což dalo titulní sloučeninu jako hnědou pevnou látku (1,1 g). ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou. MS (CI) $\text{M}+\text{H}$ vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_3$ $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$: 595, nalezeno 595.

Příklad 119

Příprava monohydrochloridu tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-(4-pyridinylthio)-fenyl]sulfonyl]-2H-thiopyran-4-karboxamidu

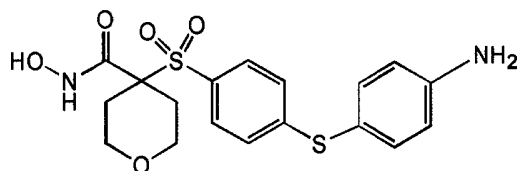


Krok A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 50 (molekulová hmotnost 402, 5 g, 1,0 ekvivalent) v N,N-dimethylacetamidu (50 ml) se přidaly 4-thiopyridin (3 g, 2 ekvivalenty), potom uhličitán cesný (10 g, 2,0 ekvivalenty). Reakční směs se zahřívala při 75 stupňů Celsia po 5 hodin, dokud HPLC nenaznačila, že reakce skončila. Reakční směs se zfiltrovala, a N,N-dimethylacetamid se odstranil *ve vakuu*. Zbytek se sušil a rozpustil ve voda/acetonitrilu okyselených trifluoroctovou kyselinou (pH=2), pak se čistil preparativní RPHPLC, což dalo 2,0 g surové -S-pyridyl THP-chráněný thiopyranové sloučeniny jako hnědé pevné látky. ¹H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou.

Krok B: -S-pyridyl THP-chráněný thiopyranová sloučenina z kroku A se míchala s vodným HCl (50 ml) po 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstranilo a zbytek se sušil a rozpustil ve voda/acetonitrilu okyselených trifluoroctovou kyselinou (pH=2), pak se čistil preparativní RPHPLC, což dalo 1,8 g hnědé pěny/skla jako trifluoroctovou sůl titulní sloučeniny. ¹H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou. MS (CI) M+H vypočteno pro C₁₇H₁₈N₂O₄S₃ HCl: 447, nalezeno 447.

Příklad 120

Příprava 4-[[4-[(4-aminofenyl)thio]fenyl]-sulfonyl]tetrahydro-N-hydroxy-2H-pyran-4-karboxamidu



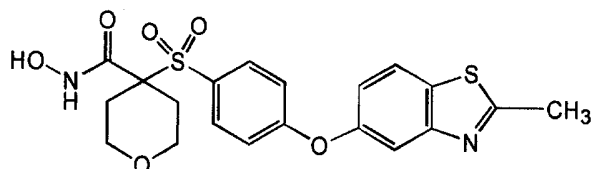
Krok A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 55 (molekulová hmotnost 387, 5 g, 1,0 ekvivalent) v N,N-dimethylacetamidu (50 ml) se přidaly 4-aminothiofenol (3 g, 2 ekvivalenty) potom uhličitán draselný (10g, 2,0 ekvivalenty). Reakční směs se zahřívala při 60 stupňů Celsia po 5 hodin, dokud HPLC nenaznačila, že reakce skončila. Reakční směs se zfiltrovala, DMA se odstranil *ve vakuu*. Rozpouštědlo se odstranilo a zbytek se sušil a rozpustil ve voda/acetonitrilu okyselených trifluoroctovou kyselinou (pH=2), pak se čistil preparativní RPHPLC, což dalo 2,0 g surového 4-amino-S-Ph THP-chráněný thiopyran jako hnědá pevná látka. ¹H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou.

Krok B: 4-amino-S-Ph THP-chráněný thiopyran sloučenina z kroku A se míchala ve vodném HCl (50 ml) po 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstranilo a zbytek se sušil a rozpustil ve voda/acetonitrilu okyselených trifluoroctovou kyselinou (pH=2), pak se čistil preparativní

RPHPLC, což dalo 1,4 g hnědé pěny/skla jako sůl trifluoroctové kyseliny titulní sloučeniny. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou. MS (CI) $\text{M}+\text{H}$ vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$: 408, nalezeno 408.

Příklad 121

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-[(2-methyl-5-benzothiazolyl)-oxy]fenyl]sulfonyl]-2H-pyran-4-karboxamidu

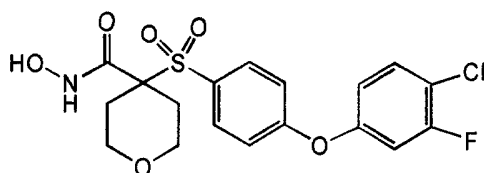


Krok A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 55 (molekulová hmotnost 387, 10 g, 1,0 ekvivalent) v DMA (50ml) se přidaly hydroxymethyl benzothiazol (8 g, 1,5 ekvivalentu), potom uhličitán cesný (20 g, 2,0 ekvivalenty). Reakční směs se zahřívala při 90 stupňů Celsia po 5 hodin, dokud HPLC nenaznačila, že reakce skončila. Reakční směs se ochladila, pak se zfiltrovala a N,N-dimethylacetamid se vyhodil. Filtrační koláč se dal do 10% vodného HCl míchaného po 30 minut, aby se odstranily soli cesia. Žádaná pevná látka se oddělila z roztoku jako guma. Tato guma se rozpustila v ethylacetátu (100 ml) a promyla se vodou a sušila nad síranem sodným. Rozpouštědlo se odstranilo *ve vakuu*, což dalo olej, který se rozpustil ve voda/acetonitrilu okyselených trifluoroctovou kyselinou (pH=2), pak se čistil preparativní RPHPLC, což dalo 2-methyl-5-benzothiazolyloxy sloučeninu. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou.

Krok B: 2-methyl-5-benzothiazolyloxy sloučenina z kroku A se míchala ve vodném HCl (20ml)/acetonitril (20ml) po 1 hodinu. Rozpouštědlo se koncentrovalo a separované pevné látky se zfiltrovaly, což dalo 6,5 g titulní sloučeniny. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou. MS (CI) $\text{M}+\text{H}$ vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$: 448, nalezeno 448.

Příklad 122

Příprava 4-[[4-(4-chlor-3-fluorofenoxy)fenyl]sulfonyl]-tetrahydro-N-hydroxy-2H-pyran-4-karboxamidu

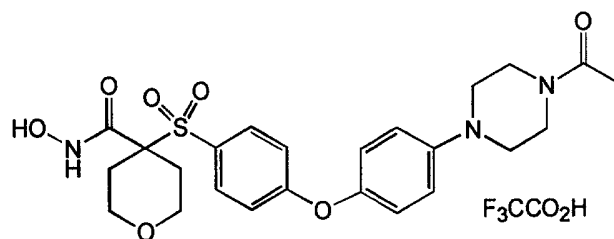


Krok A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 55 (molekulová hmotnost 387, 10 g, 1,0 ekvivalent) v N,N-dimethylacetamidu (50 ml) se přidaly 4-chlor-3-fluorfenol (7 g, 1,4 ekvivalentu) potom uhličitán cesný (20g, 2,0 ekvivalenty). Reakční směs se zahřívala při 90 stupňů Celsia po 5 hodin, dokud HPLC nenaznačila, že reakce skončila. Reakční směs se ochladila, pak se zfiltrovala, DMA se vyhodil. Filtrační koláč se dal do 10% vodného HCl míchaného po 30 minut, aby se odstranily soli cesia. Žádaná 4-chlor-3-fluorofenoxy sloučenina (11 g) se oddělila z roztoku a zfiltrovala se. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou.

Krok B: 4-chlor-3-fluorofenoxy sloučenina (3,4 g) z kroku A se míchala ve vodném HCl (20 ml)/ acetonitril (20 ml) po 1 hodinu. Rozpouštědlo se koncentrovalo a vydělené pevné látky se zfiltrovaly, což dalo 2,0 g titulní sloučeniny. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou. MS (CI) M+H vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClFNO}_6\text{S}$: 429, nalezeno 429.

Příklad 123

Příprava soli trifluoroctové kyseliny 4-[[4-[4-(4-acetyl-1-piperaziny)fenoxy]fenyl]sulfonyl]-tetrahydro-N-hydroxy-2H-pyran-4-karboxamidu

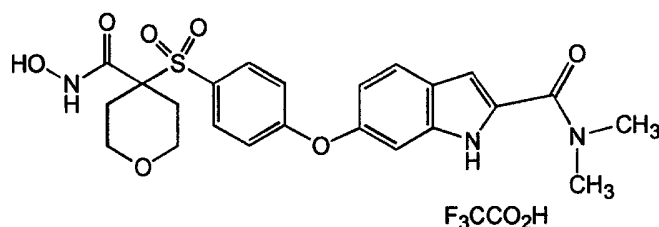


Krok A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 55 (molekulová hmotnost 387, 5 g, 1,0 ekvivalent) v DMA (50 ml) se přidaly 1-acetyl-4-(4-hydroxy-fenyl)piperazin (3 g, 2 ekvivalenty), potom uhličitán cesný (10g, 2,0 ekvivalenty). Reakční směs se zahřívala při 90 stupňů Celsia po 5 hodin, dokud HPLC nenaznačila, že reakce skončila. Reakční směs se zfiltrovala, DMA se odstranil ve vakuu. Zbytek se rozpustil v voda/acetonitrilu okyselených s TFA (pH=2), pak se čistil preparativní RPHPLC, což dalo 3,1 g surové 4-acetyl-1-piperazinyfenoxy sloučeniny jako hnědé pevné látky. ^1H NMR, MS, a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou.

Krok B: 4-acetyl-1-piperazinylfenoxy sloučenina z reakčního kroku A se míchala ve vodném HCl (50 ml) po 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstranilo a zbytek se sušil a rozpustil ve voda/acetonitrilu okyselených s TFA (pH=2), pak se čistil preparativní RPHPLC, což dalo 2,0 g hnědé pěny jako sůl trifluoroctové kyseliny titulní sloučeninu. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou. MS (CI) $\text{M}+\text{H}$ vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$: 617, nalezeno 617.

Příklad 124

Příprava sůl trifluoroctové kyseliny N,N-dimethyl-5-[4-[[tetrahydro-4-[(hydroxyamino)-karbonyl]-2H-pyran-4-yl]sulfonyl]-fenoxy]-1H-indol-2-karboxamidu,

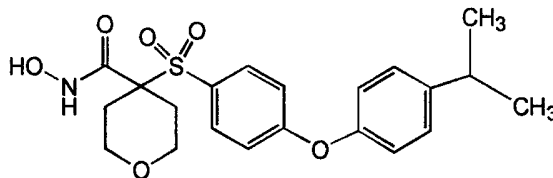


Krok A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 55 (molekulová hmotnost 387, 5g, 1,0 ekvivalent) v DMA (50 ml) se přidaly 5-hydroxy-2-indol dimethylkarboxylát (3 g, 2 ekvivalenty) potom Cs_2CO_3 (10 g, 2,0 ekvivalenty). Reakční směs se zahřívala při 90 stupňů Celsia po 5 hodin, dokud HPLC nenaznačila, že reakce skončila. Reakční směs se zfiltrovala, DMA se odstranil ve *vakuu*. Zbytek se rozpustil ve voda/acetonitrilu okyselených s TFA (pH=2), pak se čistil preparativní RPHPLC, což dalo 2,1 g surové THP-chráněný pyran hydroxamátové sloučeniny jako hnědé pevné látky. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou.

Krok B: THP-chráněný pyran hydroxamátová sloučenina z kroku A se míchala ve vodném HCl (50 ml) po 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstranilo a zbytek se sušil a rozpustil ve voda/acetonitrilu okyselených s TFA (pH=2), pak se čistil preparativní RPHPLC, což dalo 1,5 g hnědé pevné látky jako sůl trifluoroctové kyseliny titulní sloučeniny. ^1H NMR, MS, a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou. MS (CI) $\text{M}+\text{H}$ vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$: 487, nalezeno 487.

Příklad 125

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-[4-[4-(1-methylethyl)fenoxy]fenyl]-sulfonyl]-2H-pyran-4-karboxamidu



Krok A: K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 55 (molekulová hmotnost 387, 5 g, 1,0 ekvivalent) v DMA (50 ml) se přidal 4-isopropylfenol (3 g, 2 ekvivalenty), potom uhličitán cesný (10 g, 2,0 ekvivalenty). Reakční směs se zahřívala při 90 stupňů Celsia po 8 hodin, dokud HPLC nenaznačila, že reakce skončila. Reakční směs se zfiltrovala, DMA část se vyhodila. Filtrační koláč se dal do 10% vodného HCl míchaného po 30 minut, aby se odstranily soli cesia. Pevné látky (3,5 g) isopropylfenoxyfenyl THP-chráněný hydroxamátu se oddělily a zfiltrovaly se. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou.

Krok B: K míchanému roztoku vodného HCl (20 ml) a acetonitrilu (20 ml) se přidal surový isopropyl-fenoxifenyl THP-chráněný hydroxamát z kroku A a výsledná směs se míchala po 1-2 hodiny. Rozpouštědlo se koncentrovalo proudem dusíku nad povrchem roztoku. Pevné látky se zfiltrovaly a sušily se, což dalo 2,2 g titulní sloučeniny jako hnědá pevná látka. ^1H NMR, MS a HPLC byly konsistentní s žádanou sloučeninou. MS (CI) $\text{M}+\text{H}$ vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}$: 419, nalezeno 419.

Příklad 126

Příprava pryskyřice II: Krok 1: Připojení sloučeniny z příkladu 55, část D, k pryskyřici I

Baňka 500 ml s kulatým dnem se naplnila pryskyřicí I [Floyd et al., *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 8045-8048] (8,08 g, 9,7 mmol) a 1-methyl-2-pyrrolidinonem (50 ml). Přidala se tyčinka magnetického míchání a a suspenze pryskyřice se pomalu míchala. Oddělený roztok sloučeniny z části D příkladu 55 (5,58 g, 19,4 mmol) v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (35 ml) se přidal k suspenzi, potom se přidal benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-fosfonium hexafluorofosfát (10,1 g, 19,4 mmol) v jedné dávce. Jakmile se hexafluorofosfátová sůl rozpustila, 4-methylmorfolin (4, 26 ml, 39 mmol) se přidal po kapkách. Reakční suspenze se míchala při teplotě místnosti po 24 hodin, pak se pryskyřice sebrala v nálevce se sintrovaným diskem a promyla se s N,N-dimethylformamidem, methanolem, dichlormethanem a diethyletherem (3x30 ml každého rozpouštědla). Pryskyřice se sušila ve *vakuu*, což dalo 10,99 g polymer-vázaného

hydroxymátu jako hnědá polymerní pevná látka. Teoretická náplň na polymeru byla 0,91 mmol/g. FTIR mikroskopie ukázala pásy při 1693 a 3326 cm^{-1} ukazující hydroxamátový karbonyl a napětí dusík-vodík.

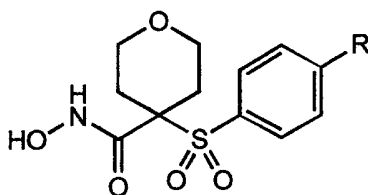
Krok 2: Příprava pryskyřice III: Reakce pryskyřice II s nukleofily

Pryskyřice II (50 mg, 0,046 mmol) se navážila do 8 ml skleněné zkumavky a přidal se do zkumavky 0,5 M roztok nukleofilu v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (1 ml). V případě fenolových a thiofenolových nukleofilů se přidal uhličitán cesný (148 mg, 0,46 mmol), a v případě substituovaných piperazinových nukleofilů se přidal uhličitán draselný (64 mg, 0,46 mmol). Zkumavka se uzavřela a zahřívala se na 70 až 155 stupňů Celsia po 24-48 hodin, pak se ochladila na teplotě místnosti. Pryskyřice se osušila a promyla se s 1-methyl-2-pyrrolidinonem, 1-methyl-2-pyrrolidinonem/vodou (1:1), vodou, 10% octovou kyselinou/vodou, methanolem, dichlormethanem (3x3 ml každého rozpouštědla).

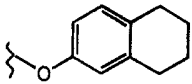
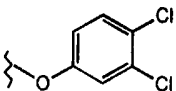
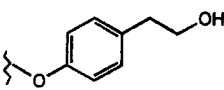
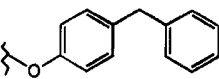
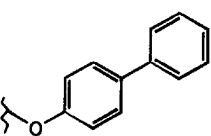
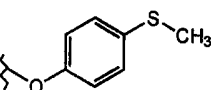
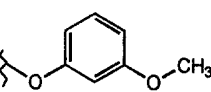
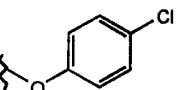
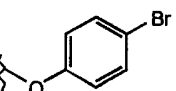
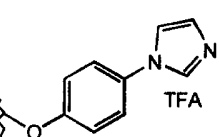
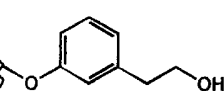
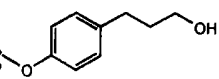
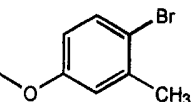
Krok 3: Odštěpení hydroxamových kyselin z polymerního nosiče

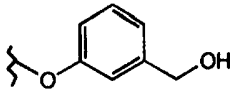
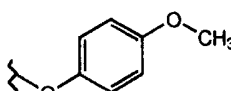
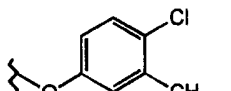
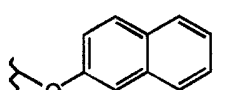
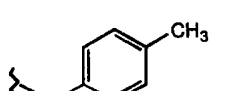
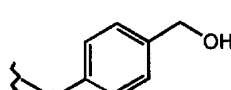
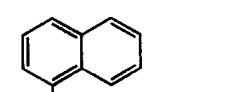
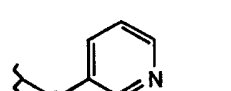
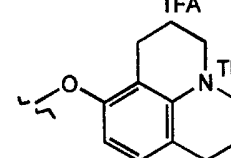
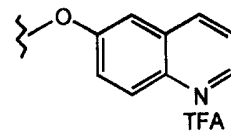
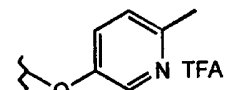
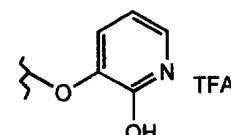
Pryskyřice III reagovala se směsí trifluoroctová kyselina/ voda (19:1, 1 ml) po 1 hodinu při teplotě místnosti. Během této doby pryskyřice dostala tmavě červenou barvu. Pryskyřice se pak osušila a promyla se s trifluoroctovou kyselinou/vodou (19:1) a dichlormethanem (2x1 ml každého rozpouštědla), se sbíráním spojených filtrátů v odvážených zkumavkách. Těkávé látky se odstranily *ve vakuu*, pak se přidala ke zbytku směs toluen/dichlormethan (2 ml každé). Směs se opět koncentrovala *ve vakuu*. Produkt se charakterizoval elektrorozprašovací hmotnostní spektroskopii.

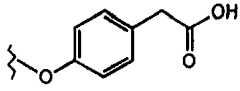
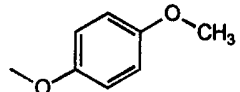
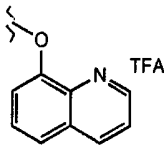
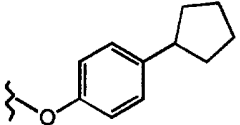
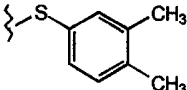
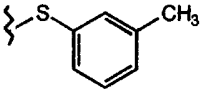
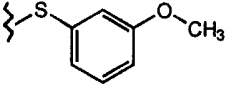
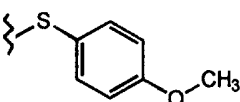
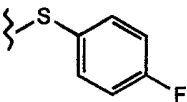
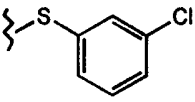
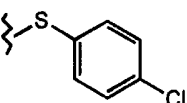
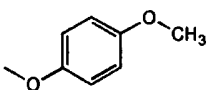
Následující hydroxamové kyseliny se syntetizovaly z pryskyřice II s použitím podmínek kroku 2 s naznačeným nukleofilem, potom uvolněním z polymeru s použitím reakčních podmínek kroku 3.

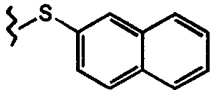
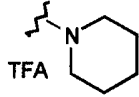
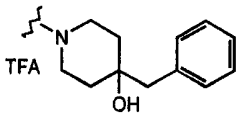
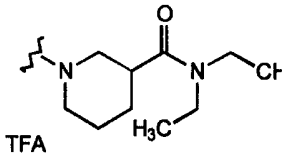
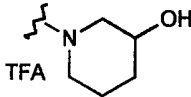
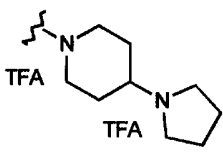
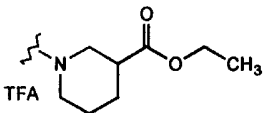
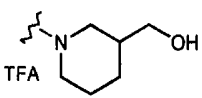
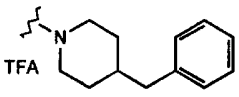
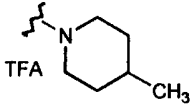
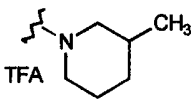


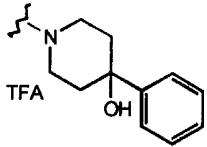
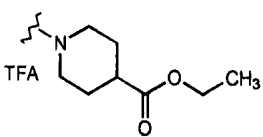
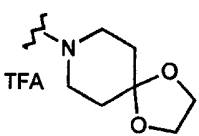
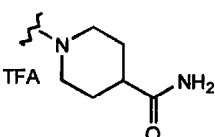
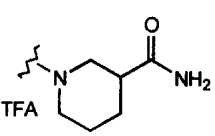
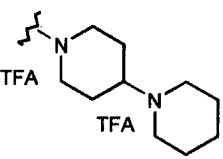
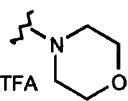
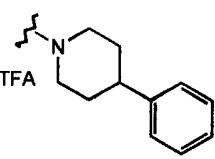
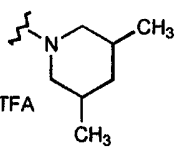
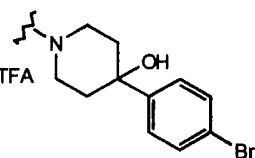
Příklad číslo	R	Nukleofil	MS (ES) m/z
126-1		4'-hydroxy-2'-methylacetofenon	451 (M+NH ₄)

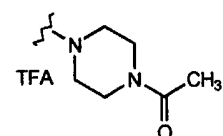
126-2		5,6,7,8-tetrahydro-2-naftol	455 (M+NH ₄)
126-3		3,4-dichlorofenol	462 (M+NH ₄)
126-4		4-hydroxyfenetyl alkohol	439 (M+NH ₄)
126-5		4-hydroxy difenylmethan	485 (M+NH ₄)
126-6		4-fenylfenol	471 (M+NH ₄)
126-7		4-(methylthio)fenol	441 (M+NH ₄)
126-8		3-methoxyfenol	425 (M+NH ₄)
126-9		4-chlorofenol	429 (M+NH ₄)
126-10		4-bromfenol	590 (M+Cs)
126-11		4-(imidazol-1-yl)-fenol	444 (M+H)
126-12		3-hydroxyfenethyl alkohol	439 (M+NH ₄)
126-13		3-(4-hydroxy-fenyl)-1-fenol	453 (M+NH ₄)
126-14		4-brom-3-methylfenol	487 (M+NH ₄)
126-15		3-hydroxybenzyl alkohol	425 (M+NH ₄)

			
126-16		4-methoxyfenol	425 (M+NH ₄)
126-17		4-chlor-3-methylfenol	558 (M+Cs)
126-18		2-naftol	560 (M+Cs)
126-19		p-kresol	409 (M+NH ₄)
126-20		4-hydroxybenzyl alkohol	408 (M+H)
126-21		1-naftol	445 (M+NH ₄)
126-22		3-hydroxypyridin	379 (M+H)
126-23		8-hydroxyjulolidin	473 (M+H)
126-24		2,6-chinolindiol	445 (M+H)
126-25		5-hydroxy-2-methylpyridin	393 (M+H)
126-26		2,3-dihydroxy-pyridin	412 (M+H)

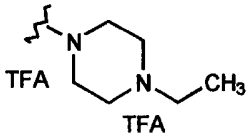
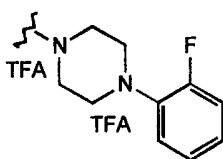
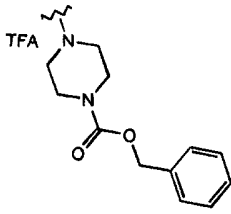
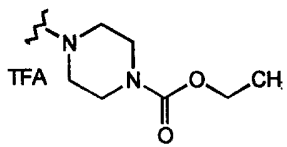
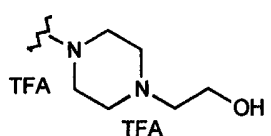
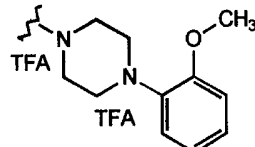
126-27		4-hydroxyfenyl octová kyselina	453 (M+NH ₄)
126-28		4-amino-m-kresol	407 (M+H)
126-29		8-chinolol	429 (M+H)
126-30		4-cyklopentylfenol	463 (M+NH ₄)
126-31		3,4-dimethyl-thiofenol	439 (M+NH ₄)
126-32		m-thiokresol	425 (M+NH ₄)
126-33		3-methoxythiofenol	441 (M+NH ₄)
126-34		4-methoxythiofenol	441 (M+NH ₄)
126-35		4-fluorthiofenol	429 (M+NH ₄)
126-36		3-chlorthiofenol	445 (M+NH ₄)
126-37		4-chlorthiofenol	445 (M+NH ₄)
126-38		4-aminothiofenol	426 (M+NH ₄)

126-39		2-naftalenthioi	461 (M+NH ₄)
126-40		piperidin	
126-41		4-benzyl-4-hydroxypiperidin	475 (M+H)
126-42		nipecotamid	468 (M+H)
126-43		3-hydroxypiperidin	385 (M+H)
126-44		4-(1-pyrrolidinyl)-piperidin	438 (M+H)
126-45		ethyl nipecotát	441 (M+H)
126-46		3-piperidinyl-methanol	512 (M+TFA)
126-47		4-benzylpiperidin	459 (M+H)
126-48		4-methylpiperidin	383 (M+H)
126-49		3-methylpiperidin	383 (M+H)
126-50		4-hydroxy-4-fenylpiperidin	461 (M+H)

			
126-51		ethyl isonipecotát	441 (M+H)
126-52		1,4-dioxa-8-azaspiro(4,5)dekan	427 (M+H)
126-53		isonipecotamid	412 (M+H)
126-54		nipecotamid	412 (M+H)
126-55		4-piperidino-piperidin	452 (M+H)
126-56		morfolin	388 (M+NH ₄)
126-57		4-fenylpiperidin	445 (M+H)
126-58		3,5-dimethyl-piperidin	414 (M+NH ₄)
126-59		4-(4-bromfenyl)-4-piperidinol	539 (M+H)
126-60		1-methylpiperazin	384 (M+H)



412 (M+H)

126-70		1-ethylpiperazin	398 (M+H)
126-71		1-(2-fluorfenyl)-piperazin	464 (M+H)
126-72		benzyl-1-piperazin karboxylát	504 (M+H)
126		ethyl-N-piperazin karboxylát	442 (M+H)
127		N-(2-hydroxyethyl)-piperazin	414 (M+H)
128		1-(2-methoxyfenyl)piperazin	476 (M+H)

Příklad XX

Příprava pryskyřice IIIa ve velkém měřítku

Pryskyřice II (5 g, 0,91 mmol) se zvažila do sušené v sušárně tříhrdlé baňky s kulatým dnem vybavené měřením teploty, vrchním míchadlem a přívodem dusíku. Bezvodý 1-methyl-2-pyrrolidinon (35 ml) se přidal do baňky potom ethyl isonipecotátem (7,0 ml, 45,5 mmol). Suspenze pryskyřice se míchala pomalu horním míchadlem a směs se zahřívala na 80 stupňů Celsia zahřívacím pláštěm 65 hodin. Baňka se pak ochladila na teplotu místnosti.

Pryskyřice se sebrala do nálevky se sintrovaným skleněným diskem a promyla se N,N-dimethylformamidem, methanolem a dichlormethanem (3X30 ml každého rozpouštědla). Pryskyřice se sušila ve vakuu, což dalo 5,86 g pryskyřice IIIa jako bělavé perličky pryskyřice. Teoretická nálož polymeru byla 0,81 mmol/g. TFA štěpení provedené na 50 mg pryskyřice IIIa

jak se popisuje v kroku 3 dalo 10,4 mg bělavé pevné látky spektroskopicky nerozlišitelné reakčního produktu s použitím ethyl isonipecotátu z příkladu 211.

Příklad YY

Příprava pryskyřice IIIb ve velkém měřítku

Příprava pryskyřice IIIb sledovala postup popsany pro přípravu pryskyřice IIIa, s výjimkou, že ethylnipecotát byl nahrazen za ethyl isonipecotát. Výtěžek po sušení ve vakuu byl 5,77 g pryskyřice IIIb jako světle žlutých perliček pryskyřice. Teoretická nálož polymeru byla 0,81 mmol/g. TFA štěpení provedené na 50 mg pryskyřice IIIb, jak se popisuje v kroku 3, dalo 14,7 mg bělavé pevné látky spektroskopicky nerozlišitelné od reakčního produktu s použitím ethyl nipecotátu z příkladu 212.

Krok 4: Hydrolýza z polymerně vázaného esteru:

Příprava pryskyřice IVa

Pryskyřice IIIa (5,8 g, 4,5 mmol) se zvažila do tříhrdlé baňky s kulatým dnem vybavené vrchním míchadlem. 1,4-Dioxan se přidal do baňky a suspenze pryskyřice se míchala 15 minut. Pak se přidal 4 M roztok KOH (5 ml, 20 mmol) a směs se míchala 44 hodin. Pryskyřice se pak sebrala do nálevky se sintrovaným skleněným diskem a promyla se s dioxan /voda (9:1), vodou, 10% octová kyselina/voda, methanolem a dichlormethanem (3X30 ml každého rozpouštědla). Pryskyřice se sušila ve vakuu na výtěžek 5,64 g pryskyřice IVa jako bělavých polymerních perliček. FTIR mikroskopie ukázala pásy u 1732 a 1704 cm^{-1} a široký pás u 2500-3500 cm^{-1} . Teoretická nálož k polymeru vázané kyseliny byla 0,84 mmol/g.

Příprava z pryskyřice Ivb:

S použitím postupu popsaného v kroku 4, pryskyřice IIIb (5,71 g, 4,5 mmol) se konvertovala na 5,61 g pryskyřice IVb. FTIR mikroskopie ukázala pásy u 1731 a 1705 cm^{-1} a široký pás u 2500-3500 cm^{-1} . Teoretická nálož k polymeru vázané kyseliny byla 0,84 mmol/g.

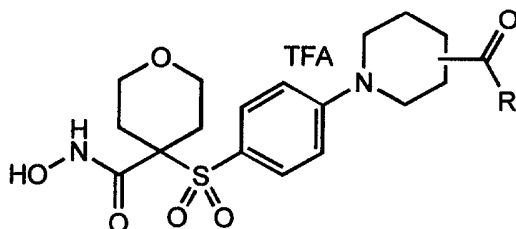
Krok 5: Tvorba amidové vazby:

Příprava z pryskyřice V

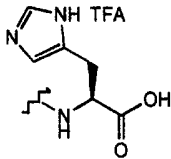
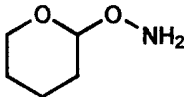
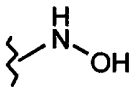
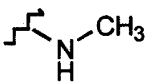
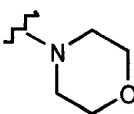
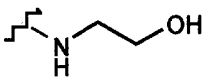
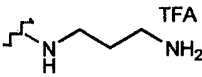
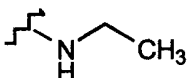
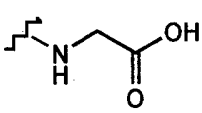
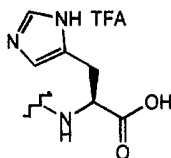
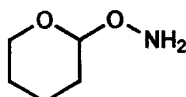
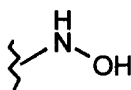
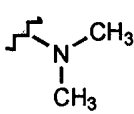
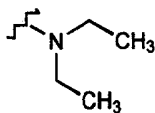
Do fritované reakční nádoby se zvažila buď pryskyřice Iva, nebo pryskyřice IVb (50 mg, 0,042 mmol) a nádoba se uzavřela pod dusíkem. 0,5 M roztok hydroxybenzotriazolu v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (0,3 ml, 0,15 mmol) se přidala potom 0,5 M roztokem diisopropylkarbodiimid v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (0,3 ml, 0,15 mmol). Pryskyřice se

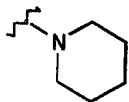
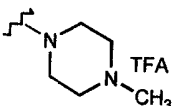
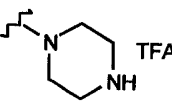
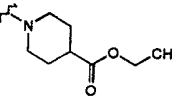
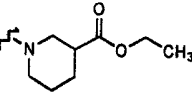
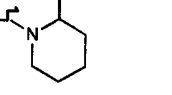
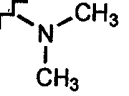
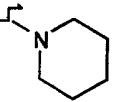
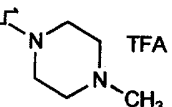
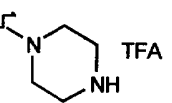
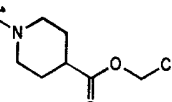
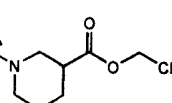
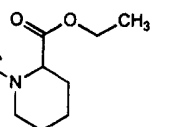
míchala s použitím nástolní míchací desky 15 minut, potom se přidal 0,7 M roztok aminu v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (0,3 ml, 0,21 mmol). Reakční směs se míchala 6 hodin, potom pryskyřice se vysušila a promyla se 1-methyl-2-pyrrolidinonem (3X 1 ml). Reakce se opakovala s použitím stejných množství reagentů popsaných shora. Reakční směs se míchala 16 hodin, potom se pryskyřice vysušila a promyla se s 1-methyl-2-pyrrolidinonem, methanolem a dichlormethanem (3X 1 ml každého rozpouštědla).

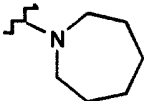
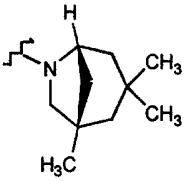
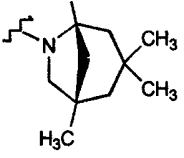
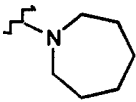
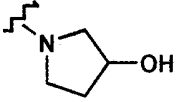
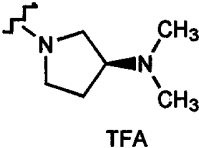
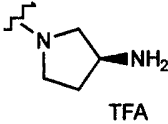
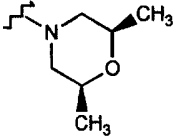
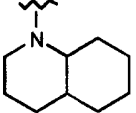
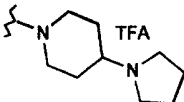
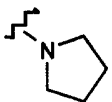
Následující hydroxamové kyseliny se syntetizovaly s použitím ukázané na polymer vázané kyseliny a ukázaného aminu v kroku 5 reakčních podmínek potom uvolněním z polymeru s použitím kroku 3 reakčních podmínek.

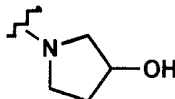
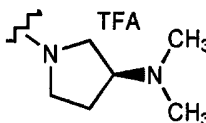
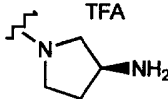
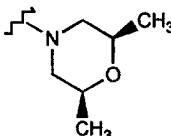
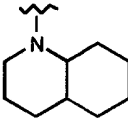
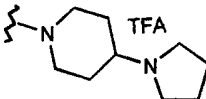
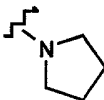
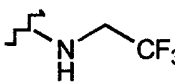
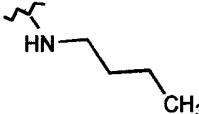
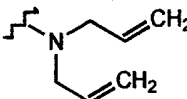
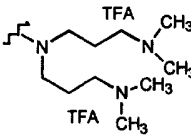
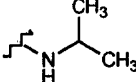


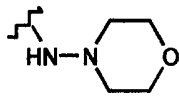
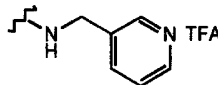
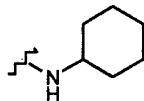
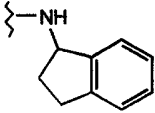
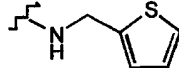
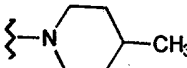
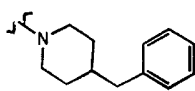
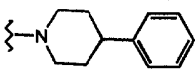
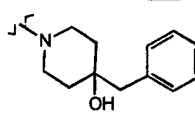
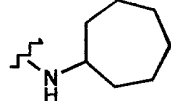
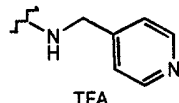
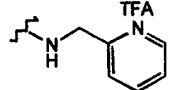
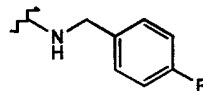
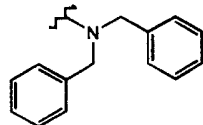
Příklad číslo	Pryskyřice	Amin	R	Pozice	MS (ES) m/z
129	IVa	-----	---OH	4	
130	IVa	methylamin	---NH-CH_3	4	
131	IVa	morfolin	$\text{---N(CH}_2\text{)}_4\text{O}$	4	482 (M+H)
132	IVa	ethanolamin	$\text{---NH-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	4	456 (M+H)
133	IVa	1,3-diaminopropan	$\text{---NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ TFA	4	469 (M+H)
134	IVa	ethylamin	$\text{---NH-CH}_2\text{CH}_3$	4	440 (M+H)
135	IVa	glycin t-butylester HCl	$\text{---NH-CH}_2\text{C(=O)OH}$	4	470 (M+H)

136	IVa	L-histidin methylester HCl		4	564 (M+H)
137	IVa			4	428 (M+H)
138	IVb	-----		3	
139	IVb	methylamin		3	426 (M+H)
140	IVb	morfolin		3	482 (M+H)
141	IVb	ethanolamin		3	456 M+H)
142	IVb	1,3-diamino-propan		3	469 (M+H)
143	IVb	ethylamin		3	440 (M+H)
144	IVb	glycin t-butylester HCl		3	470 (M+H)
145	IVb	L-histidin methylester HCl		3	564 (M+H)
146	IVb			3	428 (M+H)
147	IVa	dimethylamin		4	440 (M+H)
148	IVa	diethylamin		4	468 (M+H)

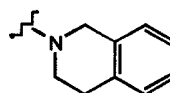
149	IVa	piperidin		4	480 (M+H)
150	IVa	1-methyl-piperazin		4	495 (M+H)
151	IVa	N-Boc-piperazin		4	481 (M+H)
152	IVa	ethyl isonipecotát		4	552 (M+H)
153	IVa	ethyl nipecotát		4	552 (M+H)
154	IVa	ethyl pipecolát		4	552 (M+H)
155	IVb	dimethylamin		3	440 (M+H)
156	IVb	piperidin		3	480 (M+H)
157	IVb	1-methyl-piperazin		3	495 (M+H)
158	IVb	N-Boc-piperazin		3	481 (M+H)
159	IVb	ethyl isonipecotát		3	552 (M+H)
160	IVb	ethyl nipecotát		3	552 (M+H)
161	IVb	ethyl pipecolát		3	552 (M+H)

162	IVb	hexamethylen-imin		3	494 (M+H)
163	IVb	1,3,3-trimethyl-6-azabicyklo [3,2,1]-octane		3	548 (M+H)
164	IVa	1,3,3-trimethyl-6-azabicyklo [3,2,1]-octane		4	548 (M+H)
165	IVa	hexamethylen-imin		4	494 (M+H)
166	IVb	3-pyrrolidinol		3	482 (M+H)
167	IVb	(3S)-(-)-3-(dimethyl amino)-pyrrolidin		3	509 (M+H)
168	IVb	(3S)-(-)-3-(t-butoxy-karbonylamino)-pyrrolidin		3	481 (M+H)
169	IVb	cis-2,6-dimethyl-morfolin		3	510 (M+H)
170	IVb	dekahydrochinolin		3	534 (M+H)
171	IVb	4-(1-pyrrolidiny)-piperidin		3	549 (M+H)
172	IVb	pyrrolidin		3	466 (M+H)
173	IVa	3-pyrrolidinol		4	482

					(M+H)
174	IVa	(3S)-(-)-3-(dimethylamino)-pyrrolidin		4	509 (M+H)
175	IVa	(3S)-(-)-3-(t-butoxy-karbonylamino)-pyrrolidin		4	481 (M+H)
176	IVa	cis-2,6-dimethyl-morfolin		4	510 (M+H)
177	IVa	dekahydro-chinolin		4	534 (M+H)
178	IVa	4-(1-pyrrolidiny)-piperidin		4	549 (M+H)
179	IVa	pyrrolidin		4	466 (M+H)
180	IVa	2,2,2-tri-fluorethyl-amin		4	494 (M+H)
181	IVa	butylamin		4	468 (M+H)
182	IVa	diallylamin		4	492 (M+H)
183	IVa	3,3'-iminobis(N,N-dimethylpropyl-amin)		4	582 (M+H)
184	IVa	iso-propylamin		4	454 (M+H)
185	IVa	4-amino-		4	497

		morfolin			(M+H)
186	IVa	3-(aminomethyl)-pyridin		4	503 (M+H)
187	IVa	cyklohexyl-amin		4	494 (M+H)
188	IVa	1-aminoindan		4	528 (M+H)
189	IVa	2-thiofen-methylamin		4	508 (M+H)
190	IVa	4-methyl-piperidin		4	494 (M+H)
191	IVa	4-benzyl-piperidin		4	570 (M+H)
192	IVa	4-fenyl-piperidin		4	556 (M+H)
193	IVa	4-benzyl-4-hydroxy-piperidin		4	586 (M+H)
194	IVa	cykloheptyl-amin		4	508 (M+H)
195	IVa	4-aminomethyl-pyridin		4	503 (M+H)
196	IVa	2-amino-methyl-pyridin		4	503 (M+H)
197	IVa	4-fluor-benzylamin		4	520 (M+H)
198	IVa	dibenzylamin		4	592 (M+H)
199	IVa	1,2,3,4-tetrahydro-		4	528

isochinolin



(M+H)

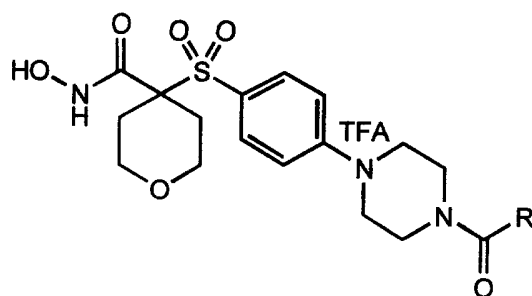
Příprava pryskyřice IIIc ve velkém měřítku

Pryskyřice II (3,01 g, 2,74 mmol) se zvažila do sušené v sušárně tříhrdlé baňky s kulatým dnem vybavené vrchním míchadlem, měřením teploty a přívodem dusíku. 1-Methyl-2-pyrrolidinon (25 ml) se přidala potom piperazinem (2,36 g, 27,4 mmol) a uhličitánem cesným (8,93 g, 27,4 mmol). Další 1-methyl-2-pyrrolidinon (10 ml) se přidal a reakční směs se zahřívala na 100 stupňů Celsia a míchala se 18 hodin. Baňka se ochladila na teplotu místnosti a pryskyřice se sebrala do nálevky se sintrovaným skleněným diskem a promyla se N,N-dimethylformamid/voda (1:1), vodou, 10% octová kyselina/voda, methanolem a dichlormethanem (3X 30 ml každého rozpouštědla). Výtěžek po sušení ve vakuu byl 3,14 g pryskyřice IIIb jako světle žlutých perliček pryskyřice. Teoretická nálož polymeru byla 0,86 mmol/g. TFA štěpení provedené na 50 mg pryskyřice IIIb, jak se popisuje v kroku 3, dalo 21 mg bělavé pevné látky spektroskopicky nerozlišitelné od sloučeniny z příkladu 209.

Krok 6: Tvorba amidové vazby s pryskyřicí IIIc: Příprava pryskyřice VI

Do fritované reakční nádoby se dala karboxylová kyselina (0,215 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol (44 mg, 0,326 mmol). Nádoba se uzavřela pod dusíkem a 1-methyl-2-pyrrolidinon se přidala potom diisopropylkarbodiimid (0,034 ml, 0,215 mmol). Roztok se míchal na nástolní třepačce 15 minut, potom se přidala pryskyřice IIIc (50 mg, 0,043 mmol) v jedné dávce. Reakční směs se třepala 16 hodin, potom se pryskyřice vysušila a promyla se s 1-methyl-2-pyrrolidinonem, methanolem a dichlormethanem (3X 1 ml každého rozpouštědla). V případě N-9-fluorenyl-methoxykarbonyl-chráněných amino kyselin pryskyřice dále reagovala s piperidin/N,N-dimethylformamidovým roztokem (1:4, 1 ml) 30 minut. Pryskyřice se vysušila a promyla se s N,N-dimethylformamidem, methanolem a dichlormethanem (3X 1 ml každého rozpouštědla).

Následující hydroxamové kyseliny se syntetizovaly z pryskyřice IIIc s použitím kroku 6 s ukázanou karboxylovou kyselinou a potom uvolněním z polymeru s použitím kroku 3 reakčních podmínek.



Příklad číslo	Karboxylová Kyselina	R	MS (ES) m/z
200	Cyklohexankarboxylová kyselina		502 (M+Na)
201	1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-karboxylová kyselina		545 (M+NH ₄)
202	cykloheptankarboxylová kyselina		511 (M+NH ₄)
203	N-9-fluorenylmethoxykarbonyl-L-prolin		467 (M+H)
204	N-9-fluorenylmethoxykarbonyl-L-valin		469 (M+H)

Krok 7: Příprava z pryskyřice VII

Pryskyřice IIIc (1,0g, 0,86 mmol) se zvažila do sušené v sušárně 100 ml baňky s kulatým dnem a přidaly se magnetická míchací tyčinka a nástavec s dusíkovou jehlou. Dichlormethan (10 ml) se přidal a suspenze pryskyřice se pomalu míchala. p-Nitrofenylchlor-mravenčan (0,867 g, 4,3 mmol) se přidal v jedné dávce a potom přidáváním po kapkách diisopylethylaminu (0,75 ml, 4,3 mmol). Při přidávání se zaznamenalo lehké zahřátí. Reakce

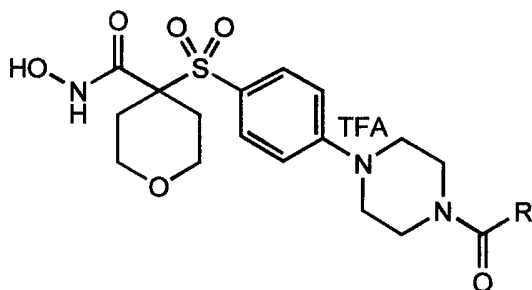
se míchala při pokojové teplotě 18 hodin, potom se pryskyřice sebrala do nálevky se sintrovaným skleněným diskem a promyla se dichlormethanem, methanolem a dichlormethanem (3X 10 ml každého rozpouštědla).

Produkt k polymeru vázaný se sušil ve vakuu s výtěžkem 1,25 g pryskyřice VII jako hnědých perliček pryskyřice. FTIR mikroskopie ukázala pásy u 1798, 1733, 1696 a 1210 cm^{-1} . Teoretická nálož polymeru byla 0,75 mmol/g.

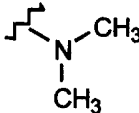
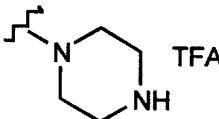
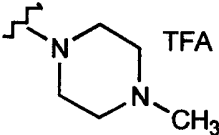
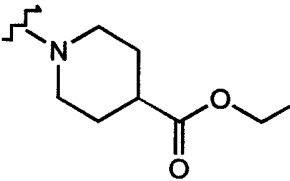
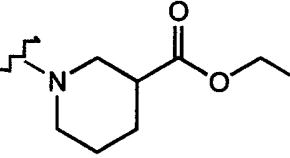
Krok 8: Reakce pryskyřice VII s aminy. Příprava pryskyřice VIII

8 ml lékovka se naplnila pryskyřicí VII (50 mg, 0,038 mmol) a malou magnetickou míchací tyčinkou a přidal se 0,5 M roztok aminu v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (1 ml). Lékovka se uzavřela a zahřívala se na 50 stupňů Celsia. Suspenze pryskyřice se mírně míchala 15 hodin, potom se lékovka ochladila na teplotu místnosti. Pryskyřice se sebrala do fritované reakční nádoby a promyla se 1-methyl-2-pyrrolidinonem, methanolem a dichlormethanem (3X 10 ml každého rozpouštědla).

Následující hydroxamové kyseliny se syntetizovaly z pryskyřice VII s použitím kroku 8 reakčních podmínek s ukázaným aminem a potom uvolněním z polymeru s použitím kroku 3 reakčních podmínek.

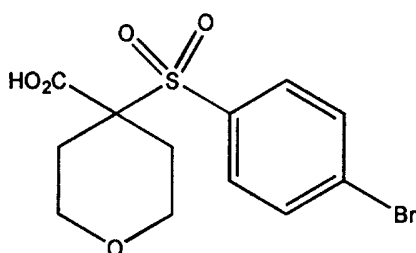


Příklad Číslo	karboxylová kyselina	R	MS (ES) m/z
205	-----		535 (M+H)
206	piperidin		481 (M+H)
207	morfolin		501 (M+Na)

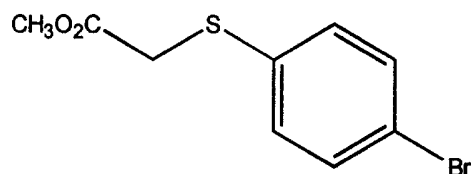
208	dimethylamin		441 (M+H)
209	piperazin		482 (M+H)
210	1-methyl-piperazin		496 (M+H)
211	ethyl isonipecotát		553 (M+H)
212	ethyl nipecotát		553 (M+H)

Příklad xxx

Příprava 4-[(4-bromfenyl)sulfonyl]tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylové kyseliny

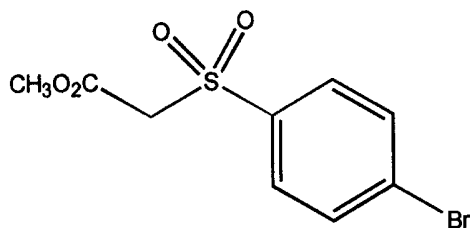


Část A: Příprava



Olejová disperze 60% hydridu sodného (4,0 g, 0,1 mol) se zvažila do v sušárně sušené 3-hrdlé 500 ml baňky s kulatým dnem v dusíkovém rukavicovém pytli a baňka se vybavila přívodem dusíku, měřením teploty, vrchním míchadlem a pryžovými septy. Do baňky se přidal bezvodý tetrahydrofuran (200 ml), která se pak ochladila v ledové lázni. 4-Bromthiofenol (18,91 g, 0,1 mol) se přidal po kapkách, udržujíc teplotu nižší než 7 stupňů Celsia. Silný vývoj plynu se zaznamenal během přidávání. Po skončení přidávání se směs míchala 10 minut s chlazením. Pak se přidal po kapkách methyl bromacetát (9,5 ml, 0,1 mol), udržujíc teplotu nižší než 7 stupňů Celsia. Reakce se míchala 10 minut s chlazením, potom ledová lázeň se odstranila a směs se míchala dalších 30 minut. Reakce se ukončila přidáním o 5 ml vody, potom se rozpouštědlo odstranilo na rotační odparce. Zbylý olej se dělil mezi ethylacetát (200 ml) a vodu (200 ml). Organická vrstva se promyla 5% chlorovodík/voda (1x 200 ml), nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (1x 200 ml) a solankou (1x 200 ml). Organická fáze se sušila nad síranem hořečnatým a koncentrovala se, aby dala 24,53 g produktu jako žlutý olej (94%). ^1H NMR byla konsistentní s žádanou strukturou. Hmotnostní spektrum ukázalo m/z 260 ($M+H$).

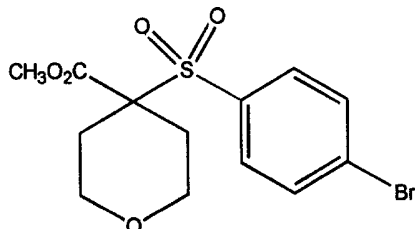
Část B: Příprava



Sloučenina z části A shora, (24,5 g, 0,094 mol) se zvažila do 1,0 l baňky s kulatým dnem vybavené vrchním míchadlem a čidlem teploty, potom se přidal 550 ml methanolu a potom 55 ml vody, což způsobilo, že roztok se stal lehce zkalený. Baňka se ponořila do ledové lázně a jakmile teplota klesla pod 5 stupňů Celsia, přidal se po dávkách Oxone® (144,5 g, 0,235 mol) během 5 minut. Zaznamenalo se mírné zvýšení teploty na 8 stupňů Celsia. Reakce se míchala s chlazením 10 minut, potom se ledová lázeň odstranila. Po 4 hodinách kapalinová chromatografie v reversní fázi ukázala jedinou složku při 13,6 minutách. Reakční směs se zfiltrovala a pevné látky se promyly za odtahování methanolem. Spojené filtráty se koncentrovaly na rotační odparce a zbylý materiál se dělil mezi ethylacetát (300 ml) a vodu (200 ml). Organická vrstva se promyla vodou (3x 200 ml), nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (1x 200 ml) a solankou (1x 200 ml), potom se organická fáze sušila nad síranem hořečnatým a koncentrovala se, aby dala 25 g produktu jako žlutohnědá pevná látka. Tření s hexanem dalo

24,3 g čistého sulfonu jako bělavou pevnou látku (88%). ^1H NMR byla konsistentní s žádanou strukturou. Hmotnostní spektrum ukázalo m/z 293 ($M+H$).

Část C: Příprava



Olejová disperze 60% hydridu sodíku (5,76 g, 0,144 mol) se zvažila do sušené v sušárně 3-hrdlé 1,0 l baňky s kulatým dnem v dusíkovém rukavicovém pytli a pak se baňka vybavila přívodem dusíku, měřením teploty, vrchním míchadlem a pryžovými septy. Bezvodý N,N-dimethylformamid (250 ml) se přidal do baňky, zahájilo se mechanické míchání a směs se zahřívala na 50 stupňů Celsia. Roztok sloučeniny z části B shora, (17,59 g, 0,06 mol) a dibromdiethylether (14,5 g, 0,06 mol) v 40 ml N,N-dimethylformamidu se přidaly po kapkách do suspenze hydridu sodíku, udržujíc teplotu mezi 50 až 55 stupni Celsia a stálý vývoj vodíku. Po skončení přidávání, teplota reakční směsi se zvýšila na 65 stupňů Celsia a směs se míchala po 2 hodin. Baňka se pak ochladila na teplotu místnosti a baňka se ponořila do ledové lázně. Když teplota klesla pod 20 stupňů Celsia, přidalo se 0,5 l ledové vody.

Směs se přenesla do 4,0 l dělicí nálevky a přidal se další 1,0 l vody a směs se extrahovala ethylacetátem (3x 200 ml). Spojené organické vrstvy se promyly 5% chlorovodík/voda (1x 200 ml), nasyceným uhličitánem sodným (1x200 ml) a solankou (1x 200 ml), sušily se nad síranem hořečnatým a koncentrovaly se ve vakuu na 18,2 g surového produktu jako žluté polopevné látky. Rekrytalizace z ethylacetát /hexanu dala 6,53 g čistého produktu jako žlutohnědé krystaly (30%). ^1H NMR byla konsistentní s žádanou strukturou. Hmotnostní spektrum ukázalo m/z 363 ($M+H$).

Část D: Příprava titulní sloučeniny

Roztok sloučeniny z části C shora, (4,57 g, 12,6 mmol) v 50 ml suchého tetrahydrofuran v sušárně sušené 100 ml baňce s kulatým dnem se míchal při pokojové teplotě pod dusíkem a přidalo se v jedné dávce 4,84 g trimethylsilanolát draselný (37,7 mmol). Směs se míchala 2 hodiny, potom se přidalo po kapkách 10 ml vody. Těkavé látky se odstranily ve vakuu a zbytek se dělil mezi 100 ml ethyletheru a 100 ml vody. Vodná vrstva se okyselila na pH hodnotu menší než 2 s použitím koncentrovaného chlorovodíku, což způsobilo bílou sraženinu. Tato směs se extrahovala ethylacetátem (3x 75 ml) a spojené ethylacetátové vrstvy se sušily nad síranem

hořečnatým a koncentrovaly se ve vakuu na 4,15 g čistého produktu jako bílá pevná látka (94%). ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 2,10 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 7,60 (m, 4 H). Hmotnostní spektrum ukázalo m/z 349 (M+H).

Krok 9: Připojení na pryskyřici I

Příprava z pryskyřice IX

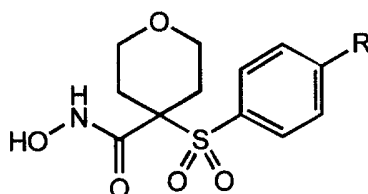
Podle postupu ukázaného v kroku 1 dříve 3,13 g titulní sloučeniny přípravy shora reagovalo s 3,73 g pryskyřice I na 5,19 g hydroxamátu vázaného s polymerem jako žlutohnědá polymerní pevná látka. Teoretická nálož na polymeru byla 0,86 mmol/g. FTIR mikroskopie ukázala pásy u 1693 a 3332 cm^{-1} svědčící o hydroxamátovém karbonylu a vazbách dusík –vodík.

Krok 10:

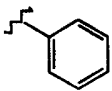
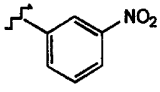
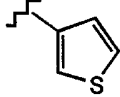
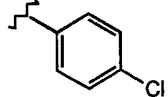
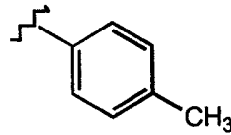
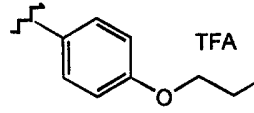
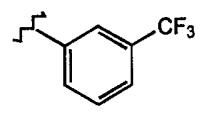
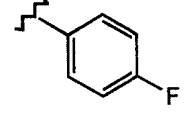
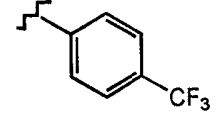
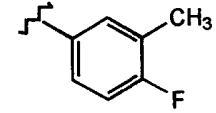
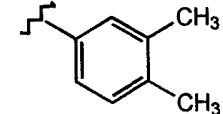
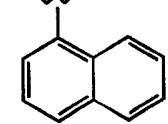
Reakce pryskyřice IX s boritými kyselinami katalyzovaná paládiem: Příprava pryskyřice VII

Do 8 ml skleněné nádoby pro reakce v pevné fázi se navážila pryskyřice IX (50 mg, 0,043 mmol). Pryskyřice se promyla suchým dimethoxyethanem (2x 3 ml). 0,017 M roztok tetrakis(trifenyl fosfin) paladia (0,6 ml, 0,01 mmol) se přidal do nádoby potom 0,6 M roztokem kyseliny borité v 1:1 dimethoxyethan /ethanol (0,6 ml, 0,36 mmol) a 2M roztokem hydroxidu draselného ve vodě (0,4 ml, 0,8 mmol). Nádoba se udržovala pod pozitivním tlakem argonu a zahřívala se na 90 stupňů Celsia 16 hodin. Nádoba se ochladila na teplotu místnosti, potom se pryskyřice vysušila a promyla se s 1-methyl-2-pyrrolidinonem, 1-methyl-2-pyrrolidinon/voda (1:1), vodou, octová kyselina/voda (1:9), methanolem a dichlormethanem (3x 3 ml každého rozpouštědla).

Následující hydroxamové kyseliny se syntetizovaly z pryskyřice IX s použitím kroku 10 reakčních podmínek z ukázané borité kyseliny a potom štěpení z polymeru s použitím kroku 3 reakčních podmínek.



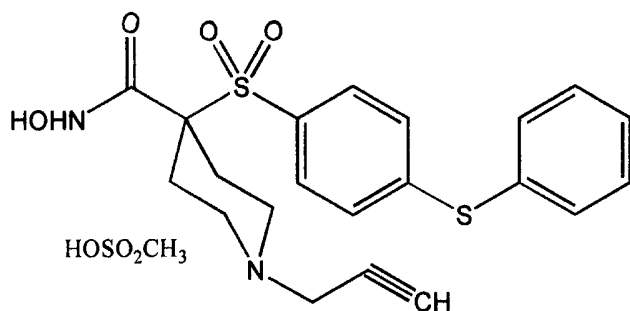
			MS (ES) m/z
Příklad číslo	kyselina boritá	R	

213	fenylboritá kyselina		362 (M+H)
214	3-nitrofenylboritá kyselina		424 (M+NH ₄)
215	thiofen-3-boritá kyselina		368 (M+H)
216	4-chlorbenzen boritá kyselina		413 (M+NH ₄)
217	4-methyl-benzenboritá kyselina		414 (M+K)
218	4-(2-pyrrolidinyl-ethoxy)-benzenboritá kyselina		476 (M+NH ₄)
219	3-(trifluormethyl)-benzenboritá kyselina		430 (M+H)
220	4-fluor-benzenboritá kyselina		418 (M+K)
221	4-(tri-fluormethyl)-benzenboritá kyselina		447 (M+NH ₄)
222	4-fluor-3-methylbenzenboritá kyselina		411 (M+NH ₄)
223	3,4-dimethyl-benzenboritá kyselina		407 (M+NH ₄)
224	1-naftylen-boritá kyselina		412 (M+H)

225	2-methyl-benzenboritá kyselina		376 (M+H)
226	4-t-butyl-benzenboritá kyselina		418 (M+H)
227	2-naftylen-boritá kyselina		412 (M+H)
228	3-formyl-benzenboritá kyselina		390 (M+H)
229	benzofuran-2-boritá kyselina		419 (M+NH4)
230	2-formyl-benzenboritá kyselina		390 (M+H)
231	4-formyl-benzenboritá kyselina		390 (M+H)
232	3-amino-benzenboritá kyselina		377 (M+H)

Příklad 233

Příprava monomethansulfonátových solí: monomethansulfonát N-hydroxy-4-[[4-(fenylthio)fenyl]-sulfonyl]-1-(2-propinyl)-4-piperidin-karboxamid



Prvá příprava

Část A: Roztok sloučeniny z příkladu 9, část J (2,1 g, 4,5 mmol) v teplé H_2O (200 ml) se smíchal s NaHCO_3 při teplotě okolí. Po 20 minutách míchání vzniklá bílá pevná látka se isolovala filtrací, promyla se vodou a sušila se při 37 stupních Celsia ve vakuové sušárně, což dalo volnou bázi titulní sloučeniny jako bílou pevnou látku (1,7 g, 86%); Analýza vypočteno pro: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 0,3\%\text{H}_2\text{O}$: C, 57,86; H, 5,23; N, 6,43; S, 14,71. Nalezeno: C, 57,84; H, 4,96; N, 6,39; S, 14,89.

Část B: Methansulfonová kyselina (0,28 ml, 4,1 mmol) se přidala k roztoku volné báze z části A (1,6 g, 3,7 mmol) v methanolu u(10 ml) při teplotě okolí. Po 3 hodinách se vzniklé pevné látky isolovaly filtrací, promyly se methanolem a sušily se při teplotě okolí ve vakuové sušárně, což dalo monomethansulfonát titulní sloučeniny jako bílá pevná látka (1,6 g, 81%); Analýza vypočteno pro: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3$: C, 48,51; H, 5,18; N, 5,14; S, 17,66. Nalezeno: C, 48,88; H, 5,15; N, 5,23; S, 17,81.

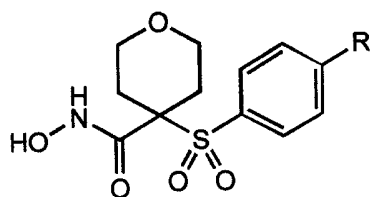
Druhá příprava

Methansulfononová kyselina (0,91 ml, 14 mmol) se přidala do roztoku chráněného hydroxamátu z příkladu 9, část I (6,0 g, 12 mmol) v methanolu (37 ml) pod dusíkovou atmosférou. Po 1 hodině sraženina se isolovala filtrací, promyla se methanolem a sušila se při 40 stupních Celsia ve vakuové sušárně po 1 den, což dalo monomethansulfonát titulní sloučeniny jako bílou pevnou látku (5,5 g, 89%) identické s materiálem z příkladu 233, první příprava.

Methansulfonátové soli jiných sloučenin cyklických aminů zde popsaných se mohou podobně připravit s použitím metod dvou preparací shora.

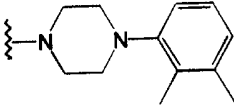
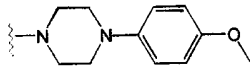
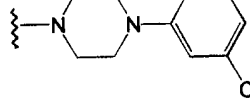
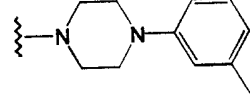
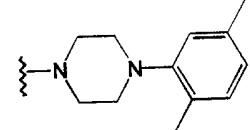
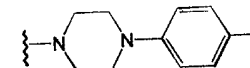
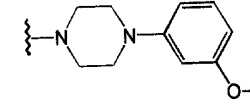
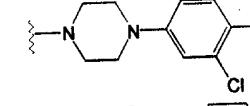
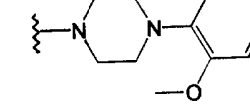
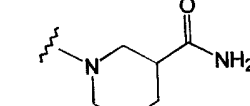
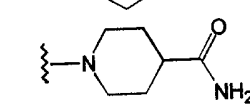
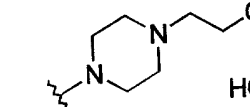
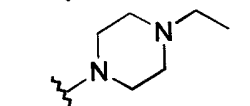
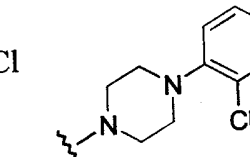
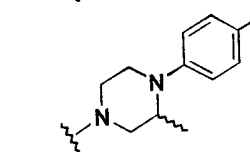
Příklady 234 až 280

Sloučeniny z příkladů 234 až 280 se připravily, jak se popisuje pro sloučeniny z příkladů 129 až 199.

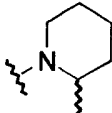
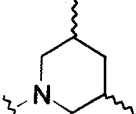
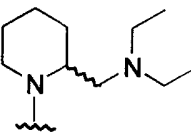
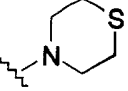
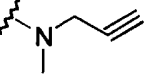
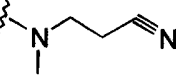
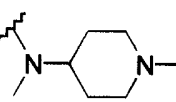
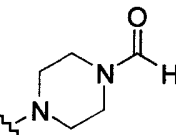
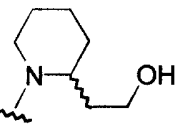
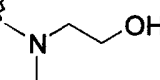
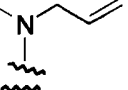
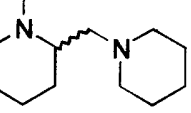
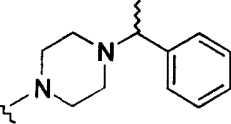
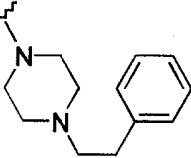


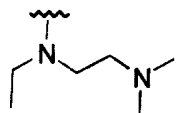
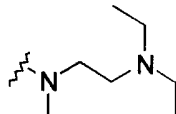
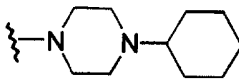
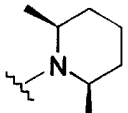
Příklad číslo	Prys-kyřice	Amin	R	Pozice	MS (ES) m/z
234	IVb	N-methyl homopiperazin		4	509 (M+H)
235	IVb	6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin HCl		4	588 (M+H)
236	IVb	tetrahydropyridin		4	478 (M+H)
237	IVb	R-3-hydroxy-piperidin HCl		4	496 (M+H)
238	IVb	fenylpiperazin		4	557 (M+H)
239	IVb	benzylpiperazin		4	571 (M+H)
240	IVa	methyl homopiperazin		3	509 (M+H)
241	IVa	6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin HCl		3	588 (M+H)
242	IVa	tetrahydropyridin		3	478 (M+H)
243	IVa	R-3-hydroxy-piperidin HCl		3	496 (M+H)
244	IVa	fenylpiperazin		3	557 (M+H)
245	IVa	benzylpiperazin		3	571 (M+H)
246	IVb	hydroxyethylpiperazin		4	525 (M+H)

20.09.00

247	IVb	1-(2,3-xylyl)-piperazin HCl		4	585 (M+H)
247	IVb	1-(4-methoxy-phenyl)-piperazin 2HCl		4	587 (M+H)
249	IVb	1-(3-chlorphenyl)-piperazin HCl		4	591 (M+H)
250	IVb	1-(m-tolyl)-piperazin 2HCl		4	571 (M+H)
251	IVb	1-(2,5-dimethylenyl)piperazin		4	585 (M+H)
252	IVb	1-(p-toyl)piperazin 2HCl		4	571 (M+H)
253	IVb	1-(3-methoxyphenyl)-piperazin 2HCl		4	587 (M+H)
254	IVb	1-(3,4-dichlorphenyl)piperazin		4	625 (M+H)
255	IVb	1-(2-methoxy)-piperazin HCl		4	587 (M+H)
256	IVb	nipecotamid		4	523 (M+H)
257	IVb	isonipecotamid		4	523 (M+H)
258	IVb	1-(2-(2-hydroxy-ethoxyethyl)-piperazin		4	569 (M+H)
259	IVb	1-ethylpiperazin		4	509 (M+H)
260	IVb	1-(2-chlorphenyl)piperazin HCl		4	591 (M+H)
261	IVb	1-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-piperazin		4	601 (M+H)

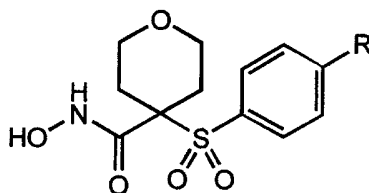
20.09.00

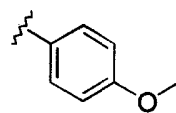
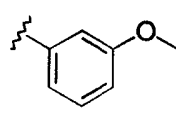
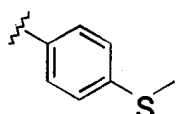
262	IVb	2-methylpiperidin		4	494 (M+H)
263	IVb	3,5-dimethylpiperidin		4	508 (M+H)
264	IVb	N-(2-piperidylmethyl)-diethylamin		4	565 (M+H)
265	IVb	thiomorfolin HCl		4	498 (M+H)
266	IVb	N-methylpropargylamin		4	464 (M+H)
267	IVb	N-methyl-β-alaninnitril		4	479 (M+H)
268	IVb	1-methyl-4-(methyl-amino)piperidin		4	523 (M+H)
269	IVb	2-ethylpiperidin		4	508 (M+H)
270	IVb	1-piperazinkarboxaldehyd		4	509 (M+H)
271	IVb	2-piperidinethanol		4	524 (M+H)
272	IVb	2-(methyldamino)ethanol		4	470 (M+H)
273	IVb	N-methylallyl amin		4	466 (M+H)
274	IVb	2-(piperidinomethyl)-piperidin		4	577 (M+H)
275	IVb	1-(1-fenylethyl)-piperazin		4	585 (M+H)
276	IVb	1-(2-fenylethyl)piperazin		4	585 (M+H)

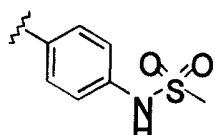
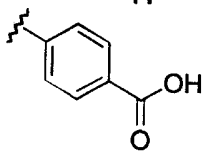
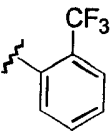
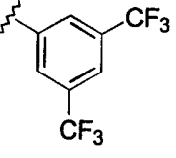
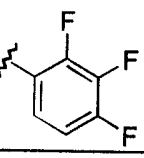
277	IVb	N,N-dimethyl-N'-ethylen-Diamin		4	511 (M+H)
278	IVb	N,N-diethyl-N-methylen-ethylendiamin		4	525 (M+H)
279	IVb	1-cyklohexylpiperazin		4	563 (M+H)
280	IVb	2,6-dimethyl-piperidin		4	508 (M+H)

Příklady 281 až 288

Následující hydroxamové kyseliny se syntetizovaly z pryskyřice IX s použitím kroku 10 z ukázané borité kyseliny a potom štěpením z polymeru s použitím kroku 3, dříve diskutovaným pro příklady 213-232:



Příklad číslo	kyselina boritá	R	MS (ES) m/z
281	4-methoxy-benzenboritá kyselina		392 (M+H)
282	3-methoxy-benzenboritá kyselina		392 (M+H)
283	4-methylthio-benzenboritá kyselina		408 (M+H)
284	4-MeNHSO ₂ -benzen		455 (M+H)

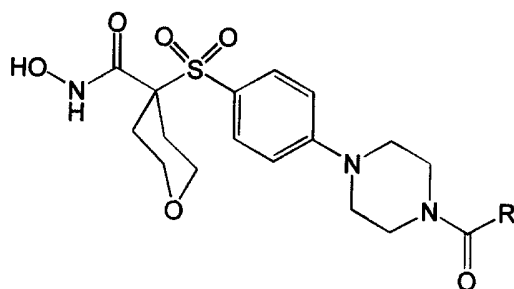
	boritá kyselina		
285	4-karboxybenzen-boritá kyselina		406 (M+H)
286	2-trifluormethyl-benzenboritá kyselina		430 (M+H)
287	3,5-bis-(trifluormethyl)-benzenboritá kyselina		498 (M+H)
288	2,3,4-trifluor-benzenboritá kyselina		416 (M+H)

Příklad 289 až 294

Krok 11: Příprava z pryskyřice XI.

Do fritované reakční nádoby se dala pryskyřice IIIc (50 mg, 0,043 mmol). Přidal se 0,43M roztok isokyanátu v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (1 ml, 0,43 mmol) potom diisopropylethylaminem (75 ul., 0,43 mmol). Nádoba se uzavřela pod dusíkem a míchala se na nástolní třepačce a zahřívala se na 50 stupňů Celsia po 48 hodin. Pak se nádoba ochladila na teplotu místnosti a pryskyřice se vysušila a promyla se s 1-methyl-2-pyrrolidinonem, 1:1 1-methyl-2-pyrrolidinon/voda, vodou, 1:9 octová kyselina/voda, methanolem a dichlormethanem (3X 1 ml každého rozpouštědla).

Následující hydroxamové kyseliny se syntetizovaly z pryskyřice IIIc s použitím kroku 11 z ukázaného isokyanátu a potom uvolněním z polymeru s použitím reakčních podmínek v kroku 3.



Příklad číslo	Isokyanát	R	MS (FAB) m/z
289	fenylisokyanát		489,1 (M+H)
290	4-fluorfenyl isokyanát		507,2 (M+H)
291	4-fenoxyfenyl isokyanát		581,3 (M+H)
292	4-butoxyfenyl isokyanát		561,4 (M+H)
293	4-fenylfenyl isokyanát		565,2 (M+H)
294	α,α,α -trifluor m-tolyl isokyanát		557,2 (M+H)

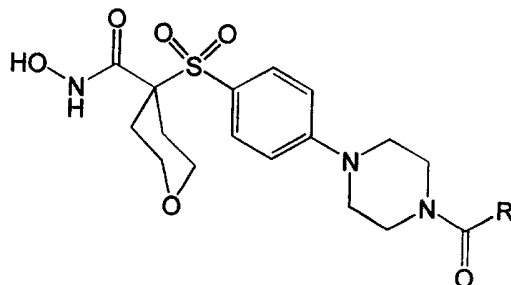
Příklad 295 až 300

Krok 12

Syntéza z pryskyřice XII.

Do fritované reakční nádoby se dala pryskyřice VII (50 mg, 0,038 mmol) a uhličitany cesný (122 mg, 0,38 mmol). Přidal se 0,43 M roztok fenolu v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (1 ml, 0,43 mmol), potom se nádoba uzavřela pod dusíkem. Reakční směs se míchala na nástolní třepačce a zahřívala se na 50 stupňů Celsia po 48 hodin. Pak se nádoba ochladila na teplotu místnosti a pryskyřice se vysušila a promyla se s 1-methyl-2-pyrrolidinonem, 1:1 1-methyl-2-pyrrolidinon/voda, vodou, 1:9 octová kyselina/voda, methanolem a dichlormethanem (3X 1 ml každého rozpouštědla).

Následující hydroxamové kyseliny se syntetizovaly z pryskyřice IIIc s použitím kroku 11 z ukázaného isokyanátu a potom uvolněním z polymeru s použitím reakčních podmínek v kroku 3.



Příklad číslo	Fenol	R	MS (FAB) m/z
295	fenol		490 (M+H)
296	3-methoxyfenol		520 (M+H)
297	4-chlorfenol		524,1 (M+H)
298	p-kresol		504,3 (M+H)
299	4-fenylfenol		566,3 (M+H)
300	4-hydroxy-difenylmethan		580,2 (M+H)

Příklad 301-323:

Příprava pryskyřice ve velkém měřítku Xa

Fritovaná reakční nádoba se naplnila pryskyřicí IX (1 g, 0,86 mmol) a 0,008 M roztokem tetrakis-(trifenylfosfin)paladium(0) v ethylenglykoldimethyletherem (5 ml, 0,04



mmol). 1 M roztok 2-formylbenzenborité kyseliny v 1:1 směsi ethanolu a ethylen glykol dimethyl etheru (6 ml, 6 mmol) se přidala potom 1M uhličitanem cesným ve vodě (2 ml, 2 mmol). Nádoba se uzavřela pod argonem a zahřívala se na 90 stupňů Celsia po 16 hodin. Potom se nádoba ochladila na teplotu místnosti a pryskyřice se osušila a promyla se s následující pořadím rozpouštědel: dimethylformamid, 1:1 dimethylformamid/voda, dimethylformamid, voda, methanol, dichlormethan (3X 5 ml každého rozpouštědla). Pryskyřice se sušila ve vakuu na výtěžek 1,025 g produktu jako žlutohnědá polymerní pevná látka. Teoretická nálož polymeru byla 0,84 mmol/g. TFA štěpení provedené na 35 mg z pryskyřice Xa, jak se popisuje v kroku 3 dalo 11,2 mg žlutohnědé pevné látky.

Příprava pryskyřice ve velkém měřítku Xb.

Příprava z pryskyřice Xb sledovala identický postup popsaný pro přípravu pryskyřice Xa, s výjimkou, že 3-formylbenzenboritá kyselina byla nahrazena 2-formylbenzenboritou kyselinou. Výtěžek po sušení ve vakuu byl 1,052 g pryskyřice Xb jako žlutohnědé perličky pryskyřice. Teoretická nálož polymeru byla 0,84 mmol/g. TFA štěpení provedené na 20 mg z pryskyřice Xb, jak se popisuje v kroku 3, dalo 6,5 mg žlutohnědé pevné látky.

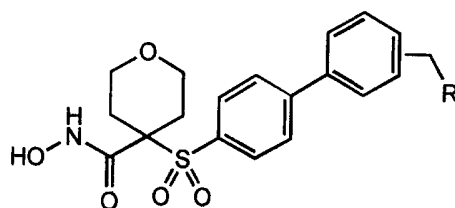
Příprava pryskyřice ve velkém měřítku Xc.

Příprava z pryskyřice Xc sledovala identický postup popsaný pro přípravu pryskyřice Xa, s výjimkou, že 4-formylbenzenboritá kyselina byla nahrazena 2-formylbenzenboritou kyselinou. Výtěžek po sušení ve vakuu byl 1,03 g pryskyřice Xc jako žlutohnědé perličky pryskyřice. Teoretická nálož polymeru byla 0,84 mmol/g. TFA štěpení provedené na 28 mg pryskyřice Xb, jak se popisuje v kroku 3, dalo 9,4 mg žlutohnědé pevné látky.

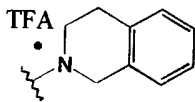
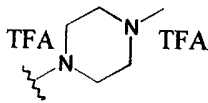
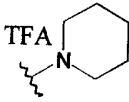
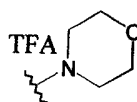
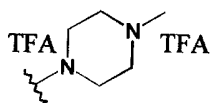
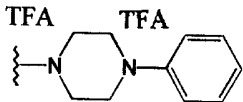
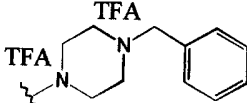
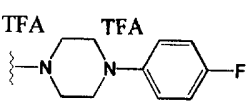
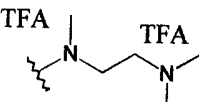
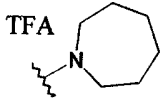
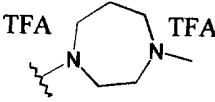
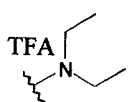
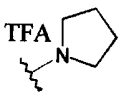
Krok 13: Syntéza z pryskyřice XIII.

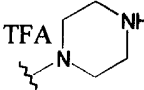
Do fritované reakční nádoby se dala pryskyřice Xa, Xb nebo Xc (50 mg, 0,042 mmol). Přidal se 0,2 M roztok aminu v trimethylorthomravenčanu (1 ml, 0,2 mmol) a nádoba se uzavřela pod dusíkem. Reakční směs se míchala na nástolní třepačce po 3 hodiny. Pak se přidal do nádoby 0,5 M roztok triacetoxymorohydridu sodného v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (0,8 ml, 0,4 mmol) a směs se míchala dalších 40 hodin. Potom se pryskyřice vysušila a promyla se (3X 1 ml každého rozpouštědla) s následující pořadím rozpouštědel: 1-methyl-2-pyrrolidinon, methanol, voda, methanol a dichlormethan.

Následující hydroxamové kyseliny se syntetizovaly s použitím ukázaného na pryskyřici vázaného aldehydu a ukázaného aminu podle postupu ukázaného v kroku 13 následovaného uvolněním z polymeru s použitím postupu kroku 3:



Příklad číslo	Pryskyřice	Amin	R	Poloha	MS (ES) m/z
301	Xb	1,2,3,4-tetrahydroisochinolin		3	507 (M+H)
302	Xb	1-methylpiperazin		3	474 (M+H)
303	Xb	piperazin		3	460 (M+H)
304	Xb	benzylamin		3	481 (M+H)
305	Xb	propylamin		3	433 (M+H)
306	Xb	ethyl isonipecotát		3	531 (M+H)
307	Xa	benzylamin		2	481 (M+H)
308	Xa	isopropylamin		2	433 (M+H)
309	Xa	1,2,3,4-		2	507 (M+H)

		tetrahydroisochinolin			
310	Xa	1-methylpiperazin		2	474 (M+H)
311	Xc	piperidin		4	459 (M+H)
312	Xc	morfolin		4	461 (M+H)
313	Xc	1-methylpiperazin		4	474 (M+H)
314	Xc	1-fenylpiperazin		4	536 (M+H)
315	Xc	1-benzylpiperazin		4	550 (M+H)
316	Xc	1-(4-fluorfenyl)-piperazin		4	554 (M+H)
317	Xc	N,N,N'-trimethyl-ethylendiamin		4	476 (M+H)
318	Xc	hexamethylenimin		4	473 (M+H)
319	Xc	1-methylhomopiperazin		4	488 (M+H)
320	Xc	diethylamin		4	447 (M+H)
321	Xc	pyrrolidin		4	445 (M+H)
322	Xb	dimethylamin		3	419 (M+H)

323	Xc	1-t-butoxykarbonyl-piperazin		TFA	4	460 (M+H)
-----	----	------------------------------	--	-----	---	-----------

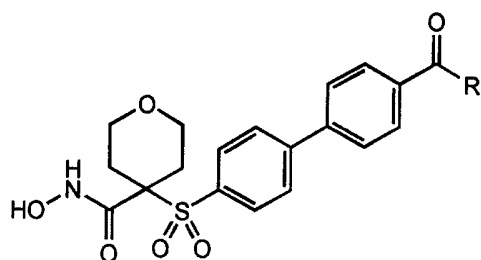
Příprava pryskyřice ve velkém měřítku Xd

Příprava z pryskyřice Xd sledovala identický postup popsáný pro přípravu pryskyřice Xa, s výjimkou, že 4-karboxybenzenboritá kyselina byla nahrazena za 2-formylbenzenboritou kyselinu. Výtěžek po sušení ve vakuu byl 1,07 g z pryskyřice Xd jako žlutohnědá polymerní pevná látka. Teoretická nálož polymeru byla 0,83 mmol/g. TFA štěpení provedené na 23,5 mg pryskyřice Xd, jak se popisuje v kroku 3, dalo 4,9 mg žlutohnědé pevné látky.

Krok 14: Syntéza z pryskyřice XIV

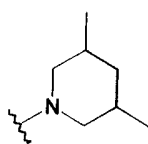
Do fritované reakční nádoby se dala pryskyřice Xd (50 mg, 0,042 mmol). Pryskyřice se promyla 1-methyl-2-pyrrolidinonem (2X3 ml), potom se přidal 1,0 M roztok benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-fosfonium hexafluorofosfát v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (0,2 ml, 0,2 mmol) a potom 0,7 M roztokem aminu v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (0,3 ml, 0,21 mmol) a 1,0 M roztokem diisopropylethylaminu v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (0,4 ml, 0,4 mmol). Nádoba se uzavřela pod dusíkem a reakční směs se míchala na nástošní třepačce 24 hodin. Pak se pryskyřice vysušila a promyla se 1-methyl-2-pyrrolidinonem (3X 1 ml). Reakce s aminem se opakovala přidáváním 1,0 M roztoku benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-fosfonium hexafluorofosfátu v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (0,2 ml, 0,2 mmol) a 0,7 M roztoku aminu v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (0,3 ml, 0,21 mmol) a 1,0 M roztoku diisopropylethylaminu v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (0,4 ml, 0,4 mmol). Nádoba se uzavřela pod dusíkem a reakční směs se míchala dalších 8 hodin. Pak se pryskyřice vysušila a promyla se následujícím pořadím rozpouštědel: 1-methyl-2-pyrrolidinon, 1:1 1-methyl-2-pyrrolidinon/voda, voda, 1:9 octová kyselina/voda, methanol, dichlormethan (3X 1 ml každého rozpouštědla).

Následující hydroxamové kyseliny se syntetizovaly s použitím pryskyřice Xd a ukázaného aminu podle postupu ukázaného v kroku 14, následovaného uvolněním z polymeru s použitím postupu kroku 3:

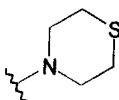


Příklad	amin	R	MS (ES) m/z
324	propylamin		447 (M+H)
325	piperidin		473 (M+H)
326	morfolin		475 (M+H)
327	1-methyl-piperazin		488 (M+H)
328	diethylamin		461 (M+H)
329	pyrrolidin		459 (M+H)
330	ethyl isonipecotát		545 (M+H)
331	1-fenylpiperazin		550 (M+H)
332	ethyl nipecotát		545 (M+H)
333	1-benzylpiperazin		564 (M+H)

334 3,5-dimethylpiperidin



501 (M+H)

335 thiomorfolin
hydrochlorid

491 (M+H)

Příklad 336

Příprava 4-[[4-[4-[[[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)karbonyl]amino]-1-piperidiny]-fenyl]sulfonyl]tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylové kyseliny

Část A: K roztoku produktu z příkladu 11, část B (10,0 g, 34,7 mmol) v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (70 ml) se přidal 4-(N-t-butoxykarbonylamino)piperidin (10,43 g, 52,1 mmol) a potom diisopropylethylaminem (6,0 ml, 34,7 mmol). Výsledná směs se zahřívala při 80 stupňů Celsia po 24 hodin a pak se ochladila na teplotu místnosti. Surová směs se vlila do 700 ml vody a zkalená vodná vrstva se extrahovala ethylacetátem (3X 150 ml). Spojené organické vrstvy se promyly 5% hydrogensulfátem draselným (2X 150 ml) a solankou (2X 150 ml), sušily se nad síranem hořečnatým a koncentrovaly se ve vakuu, což dalo surový ester jako bílou pěnivitou pevnou látku (13,04 g, 78%).

Část B: K roztoku esteru z části A (5,74 g, 11,9 mmol) v směsi ethanolu (80 ml) a tetrahydrofuranu (40 ml) se přidal 2 hydroxid sodný (60 ml; 120 mmol). Výsledný roztok se zahříval na 60 stupňů Celsia po 1 hodinu a pak se ochladil na teplotu místnosti. Roztok se koncentroval ve vakuu a zbytek se dělil mezi vodu (300 ml) a ethylacetát (200 ml). Vodná vrstva se oddělila a okyselila se koncentrovaným chlorovodíkem na pH 2. Vzniklá bílá sraženina se sebrala vakuovou filtrací a sušila se ve vakuu, což dalo karboxylovou kyselinu jako bílou pevnou látku (4,88 g, 88%).

Část C: K suspenzi karboxylové kyseliny z části B (4,88 g, 10,4 mmol) v dichlormethanu (35 ml) se přidala trifluoroctová kyselina (35 ml), což vedlo k rozpuštění pevné látky. Po patnácti minutách při teplotě okolí se roztok koncentroval ve vakuu. Produkt se třel diethyletherem, což dalo amino kyselinu jako bělavou pevnou látku (4,92 g, 98%).

Část D: Suspenze amino kyseliny z části C (4,92 g, 10,21 mmol) v směsi 10% uhličitan sodný/voda (35 ml), voda (100 ml) a dioxan (100 ml) se ochladila v ledové lázni. K ochlazené suspenzi se přidal po kapkách roztok 9-fluorenylmethylsuccinimidyl karbonátu (3,79 g, 11,23

mmol) v dioxanu (50 ml). Po skončení přidávání se ledová lázeň odstranila a směs se ohřála na teplotu místnosti. Po jedné hodině se roztok koncentroval ve vakuu a zbytek se dělil mezi vodu (300 ml) a ethylacetát (200 ml). Vodná vrstva se oddělila a okyselila se koncentrovaným chlorovodíkem na pH 2. Vytvořená bílá sraženina, která se sebrala vakuovou filtrací, se promyla hexany a sušila se ve vakuu, což dalo titulní sloučeninu jako bílá pevná látka (5,46 g, 91%).

Krok 15: Příprava pryskyřice XVI.

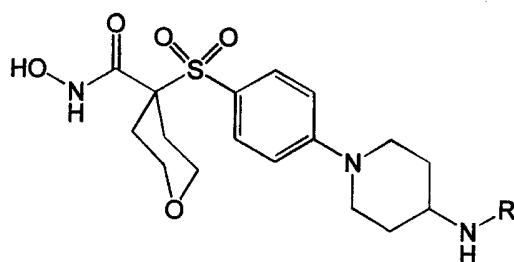
Část A: Podle postupu ukázaného v kroku 1 shora, produkt z příkladu 336 (2,4 g, 4,06 mmol) reagoval s pryskyřicí I (1,7 g, 2,03 mmol), což dalo pryskyřici XV jako žlutohnědou polymerní pevnou látku (2,82 g). Teoretická nálož na polymer byla 0,71 mmol/g.

Část B: Pryskyřice XV z části A shora (2,76 g, 1,96 mmol) se suspendovala v roztoku 1:4 piperidin/ dimethylformamid (20 ml) ve fritované reakční nádobě a míchala se na nástolní třepačce po 5 minut. Pryskyřice se vysušila a přidal se do nádoby další objem 1:4 směsi piperidin/dimethylformamid (20 ml). Suspenze se míchala při pokojové teplotě 30 minut. Potom se pryskyřice vysušila a promyla se dimethylformamidem, methanolem a dichlormethanem (3X 20 ml každého rozpouštědla). Po sušení ve vakuu se získala titulní pryskyřice jako žlutohnědá polymerní pevná látka (2,30 g).

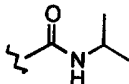
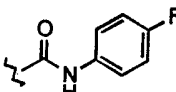
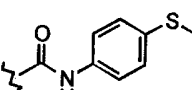
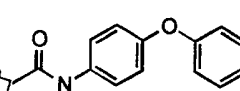
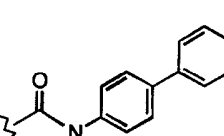
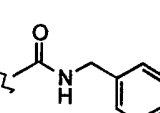
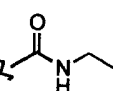
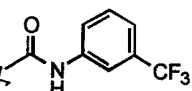
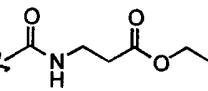
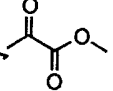
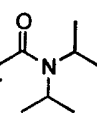
Krok 16: Acylace/sulfonace pryskyřice XVI.

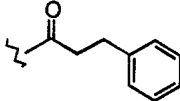
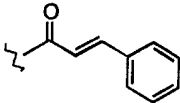
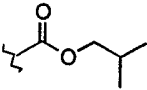
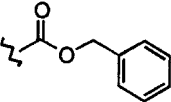
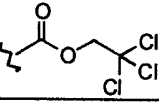
Ve fritované reakční nádobě se promyla pryskyřice XVI (50 mg, 0,043 mmol) 1-methyl-2-pyrrolidinonem (2X1 ml). Pak se přidal na pryskyřici 0,22 M roztok acylačního nebo sulfonačního reagentu v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (1 ml, 0,22 mmol) potom diisopropylethylaminem (40 ul., 0,22 mmol). Nádoba se uzavřela pod dusíkem a míchala se na nástolní třepačce při pokojové teplotě 16 hodin. Pak se pryskyřice vysušila a promyla se 1-methyl-2-pyrrolidinonem, vodou, 1:9 octová kyselina/voda, methanolem a dichlormethanem (3X 1 ml každého rozpouštědla).

Následující hydroxamové kyseliny se syntetizovaly z pryskyřice XVI s použitím kroku 16 ukázané acylačním nebo sulfonačním reagentem, následovaným uvolněním z polymeru s použitím reakčních podmínek kroku 3.



Příklad	Acylační nebo sulfonační reagent	R	MS (ES) m/z
337	benzoyl chlorid		488,2(M+H)
338	nicotinylní chlorid-HCl		489,2(M+H)
339	benzensulfonyl chlorid		462(M+H)
340	1-methyl-imidazol-4-sulfonyl chlorid		528,2(M+H)
341	acetyl chlorid		426,2(M+H)
342	methansulfonyl chlorid		462,1(M+H)
343	cyklohexyl isokyanát		509 (M+H)
344	2-methoxyfenyl isokyanát		533 (M+H)
345	fenyl isokyanát		503 (M+H)
346	beta-fenylethyl isokyanát		531 (M+H)
347	isopropyl isokyanát		469 (M+H)

			
348	4-fluorfenyl-isokyanát		521 (M+H)
349	4-(methylthio)fenyl isokyanát		549 (M+H)
350	4-fenoxifenyl-isokyanát		595 (M+H)
351	4-fenylfenyl-isokyanát		579 (M+H)
352	benzyl isokyanát		517 (M+H)
353	ethyl isokyanát		455 (M+H)
354	alfa,alfa,alfa-trifluor-m-tolyl isokyanát		571 (M+H)
355	ethyl-3-isokyanát-propionát		527 (M+H)
356	methyloxalyl chlorid		470 (M+H)
357	diethylkarbamyl chlorid		483 (M+H)
358	dimethylkarbamyl chlorid		455 (M+H)
359	diisopropylkarbamyl chlorid		511 (M+H)
360	hydrocinnamoyl chlorid		516 (M+H)

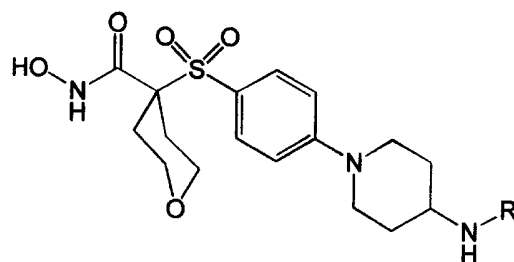
			
361	cinnamoyl chlorid		514 (M+H)
361	isobutylchlormravenčan		484 (M+H)
363	benzylchlormravenčan		518 (M+H),
364	trichlorethylchlormravenčan		558 (M+H)

Příklady 365 až 371

Krok 17: Redukční alkylace pryskyřice XVI.

Ve fritované reakční nádobě se pryskyřice XVI (50 mg, 0,043 mmol) promyla dichlormethanem (2X 1 ml). Pak se přidal na pryskyřici 1 M roztok aldehydu nebo ketonu v dichlormethanu (1 ml, 1 mmol). Nádoba se uzavřela pod dusíkem a míchala se na nástolní třepačce při pokojové teplotě 3 hodiny. Pryskyřice se vysušila a promyla se dichlormethanem (3X 1 ml). Pak pryskyřice znovu reagovala s 1 M roztokem aldehydu nebo ketonu v dichlormethanu (1 ml, 1 mmol). Pryskyřice se vysušila a promyla se dichlormethanem (3X 1 ml každého rozpouštědla). Pak se přidal na pryskyřice 1 M roztok triacetoxyborohydridu sodného v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (1 ml, 1 mmol) a reakce se míchala přes noc. Potom se pryskyřice vysušila a promyla se 1-methyl-2-pyrrolidinonem, methanolem, vodou, 1:9 octová kyselina/voda, methanolem a dichlormethanem (3X 1 ml každého rozpouštědla).

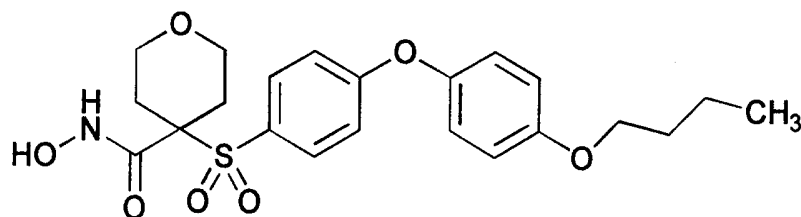
Následující hydroxamové kyseliny se syntetizovaly z pryskyřice XVI s použitím kroku 17 s ukázaným aldehydem nebo ketonem, následovaným uvolněním z polymeru s použitím podmínky kroku 3.



Příklad číslo	Aldehyd nebo keton	R	MS (ES) m/z
365	butyraldehyd		440 (M+H)
366	aceton		426 (M+H)
367	N-propyl-4-pyridon		509 (M+H)
368	4-t-butylcyklohexanon		522 (M+H)
369	2-pyridinkarboxaldehyd		475 (M+H)
370	4'-(trifluormethoxy)-acetofenon		572 (M+H)
371	2-furaldehyd		464 (M+H)

Příklad 372

Příprava 4-[[4-(4-butoxyfenoxy)-fenyl]sulfonyl]tetrahydro-N-hydroxy-2H-pyran-4-karboxamidu

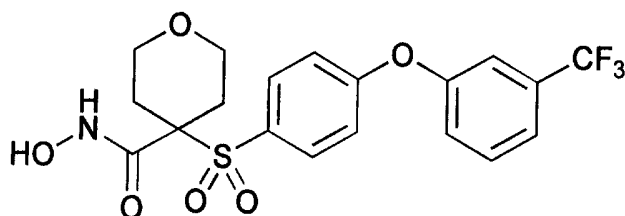


Část A: K roztoku produktu z příkladu 55 (3,1 g, 8 mmol) v dimethylacetamidu (20 ml) se přidal uhličitán cesný (7,28 g, 24 mmol) a 4-butoxyfenol (2,66 g, 16 mmol). Suspenze se míchala při 95 stupních Celsia po 19 hodin. Reakce se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu, promyl se solankou, sušil se nad Na_2SO_4 , zfiltraval se a koncentroval se ve vakuu. Chromatografie (na sílice, ethylacetát /hexany) dala substituovaný THP hydroxamát jako bělavou pěnu (3,96 g, 93%). HRMS (ES+) $\text{M}+\text{NH}_4^+$ vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_1\text{O}_8 \text{ S}_1\text{F}$: 551,24, nalezeno 551,24.

Část B: K roztoku THP hydroxamátu z části A (3,9 g, 7,3 mmol) v 1,4-dioxanu (20 ml) se přidal 4N HCl dioxanový roztok (20 ml) a methanol (20 ml). Po patnácti minutách při teplotě okolí se reakce zředila ethylacetátem a promyla se vodou, sušila se nad Na_2SO_4 , zfiltravala se a koncentrovala se ve vakuu. Produkt se rekrystaloval (aceton/hexany), což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (2,75 g, 84%). HRMS (ES+) $\text{M}+\text{H}^+$ vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_1\text{O}_7\text{S}_1$: 450,16, nalezeno 450,16.

Příklad 373

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-[3-(trifluormethyl)fenoxy]fenyl]-sulfonyl]-2H-pyran-4-karboxamidu



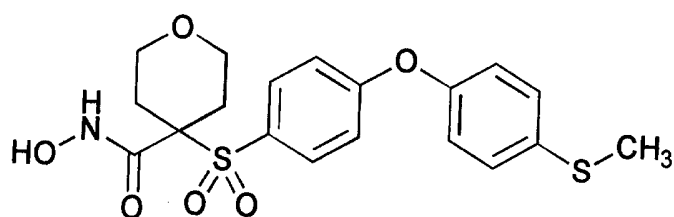
Část A: K roztoku produktu z příkladu 55 (3,1 g, 8 mmol) v dimethylacetamidu (20 ml) se přidal uhličitán cesný (7,28 g, 24 mmol) a m-(trifluormethyl)fenol (1,95 ml, 16 mmol). Suspenze se míchala při devadesáti pěti stupních Celsia devatenáct hodin. Reakce se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu, promyl se solankou, sušil se nad Na_2SO_4 , zfiltraval se a koncentroval se ve vakuu. Chromatografie (na sílice, ethylacetát /hexany) dalo substituovaný THP hydroxamát jako bílou pěnu (4,1 g, 97%). HRMS (ES+) $\text{M}+\text{H}^+$ vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_1\text{O}_7 \text{ S}_1\text{F}_3$: 530,15, nalezeno 530,14.

Část B: K roztoku THP hydroxamátu z části A (3,9 g, 7,4 mmol) v 1,4-dioxanu (20 ml) se přidal 4N HCl dioxanový roztok (20 ml) a methanol (20 ml). Po patnácti minutách při teplotě okolí, se reakce zředila ethylacetátem a promyla se vodou, sušila se nad Na_2SO_4 , zfiltravala se a

koncentrovala se ve vakuu. Produkt se rekrystaloval (aceton/hexany), což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (1,9 g, 58%). HRMS (ES+) $M+H^+$ vypočteno pro $C_{19}H_{18}N_1O_6S_1F_3$: 446,09, nalezeno 446,09.

Příklad 374

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-[4-(methylthio)fenoxy] fenyl]sulfonyl]-2H-pyran-4-karboxamidu

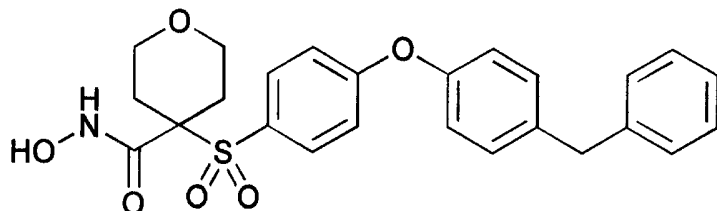


Část A: K roztoku produktu z příkladu 55 (3,1 g, 8 mmol) v dimethylacetamidu (20 ml) se přidal uhličitán cesný (7,28 g, 24 mmol) a 4-(methylthio)fenol (2,24 g, 16 mmol). Suspenze se míchala při devadesáti pěti stupních Celsia po dvacet čtyři hodiny. Reakce se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu, promyl se solankou, sušil se nad Na_2SO_4 , zfiltraval se a koncentroval se ve vakuu. Chromatografie (na sílce, ethylacetát /hexany) dala substituovaný THP hydroxamát jako bílou pěnu (4,1 g, 100%). HRMS (ES+) $M+H^+$ vypočteno pro $C_{24}H_{29}N_1O_7S_2$: 508,15, nalezeno 508,15.

Část B: K roztoku THP hydroxamátu z části A (4,0 g, 7,9 mmol) v 1,4-dioxanu (20 ml) se přidal 4N HCl dioxanový roztok (20 ml) a methanol (20 ml). Po patnácti minutách při teplotě okolí se reakce zředila ethylacetátem a promyla se vodou, sušila se nad Na_2SO_4 , zfiltravala se a koncentrovala se ve vakuu. Produkt se rekrystaloval (aceton/hexany), což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (1,9 g, 57%). HRMS (ES+) $M+H^+$ vypočteno pro $C_{19}H_{21}N_1O_6S_2$: 424,09, nalezeno 424,09.

Příklad 375

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4- [[4-[4-(fenylmethyl)fenoxy]fenyl]-sulfonyl]-2H-pyran-4-
- karboxamidu

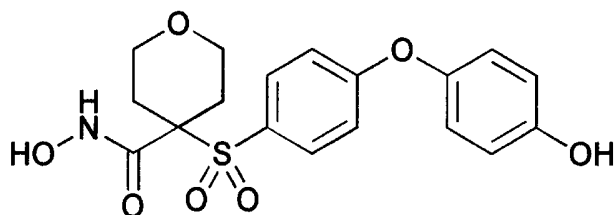


Část A: K roztoku produktu z příkladu 55 (2,7 g, 7 mmol) v dimethylacetamidu (15 ml) se přidal uhličitan cesný (6,84 g, 21 mmol) a 4-hydroxydifenylmethan (2,8 g, 14 mmol). Suspenze se míchala při devadesáti stupních Celsia devatenáct hodin. Reakce se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu, promyl se solankou, sušil se nad Na₂SO₄, zfiltraval se a koncentroval se ve vakuu. Chromatografie (na sílce, ethylacetát /hexany) dala substituovaný THP hydroxamát jako světle žlutou pěnu (3,7 g, 96%). HRMS (ES⁺) M+H⁺ vypočteno pro C₃₀H₃₃N₁O₇ S₁: 552,21, nalezeno 552,21.

Část B: K roztoku THP hydroxamátu z části A (3,5 g, 6,4 mmol) v 1,4-dioxanu (16 ml) se přidal 4N HCl dioxanový roztok (16 ml) a methanol (16 ml). Po patnácti minutách při teplotě okolí se reakce zředila ethylacetátem a promyla se vodou, sušila se nad Na₂SO₄, zfiltravala se a koncentrovala se ve vakuu. Produkt se rekrystaloval (aceton/hexany), což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (1,95 g, 67%). HRMS (ES⁺) M+ H⁺ vypočteno pro C₂₅H₂₅N₁O₆S₁ : 468,15, nalezeno 468,15.

Příklad 376

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-(4-hydroxyfenoxy)fenyl]sulfonyl]-2H-pyran-4-
karboxamidu



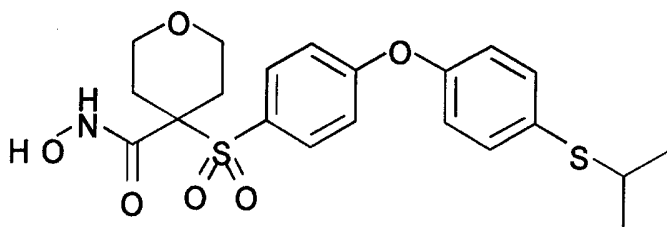
Část A: K roztoku produktu z příkladu 55 (2,7 g, 7 mmol) v dimethylacetamidu (20 ml) se přidal uhličitan cesný (6,84 g, 21 mmol) a 4-(benzyloxy)fenol (2,8 g, 14 mmol). Suspenze se

míchala při devadesáti pěti stupních Celsia po šest hodin. Reakce se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu, promyl se solankou, sušil se nad Na_2SO_4 , zfiltraval se a koncentroval se ve vakuu. Chromatografie (na sílce, ethylacetát /hexany) dala substituovaný THP hydroxamát jako bílou pěnu (3,94 g, 99%). HRMS (ES+) $\text{M} + \text{NH}_4^+$ vypočteno pro $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_1\text{O}_8\text{S}_1$: 585,23, nalezeno 585,23.

Část B: K roztoku THP hydroxamátu z části A (1,5 g, 2,64 mmol) v ledové octové kyselině (5 ml) se přidal koncentrovaný HCl (5 ml) a reakce se zahřívala na šedesát stupňů Celsia po dvacet minut. Reakce se ochladila, zředila se vodou (100 ml) a extrahovala se ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se promyl třikrát vodou, solankou, sušil se nad Na_2SO_4 , zfiltraval se a koncentroval se ve vakuu. Produkt se rekrystaloval (aceton/hexany), což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (810 mg, 78%). HRMS (ES+) $\text{M} + \text{NH}_4^+$ vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_1\text{O}_7\text{S}_1$: 468,15, nalezeno 468,15.

Příklad 377

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-[4-[(1-methylethyl)thio]fenoxy]-fenyl]-sulfonyl]-2H-pyran-4-karboxamidu



Část A: K suspenzi 4-hydroxythiofenolu (5,0 g, 40 mmol) a uhličitanu draselného (8,0 g, 58 mmol) v dimethylformamidu (70 ml) se přidal 2-jodpropanu (7,0 g, 41 mmol). Suspenze se míchala při teplotě okolí jednu hodinu. Reakce se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu, promyl se dvakrát vodou, 10% roztokem HCl, solankou, sušil se nad Na_2SO_4 , zfiltraval se a koncentroval se ve vakuu. Chromatografie (na sílce, ethylacetát /hexany) dala substituovaný fenol jako jasný bezbarvý olej (5,1 g, 76%).

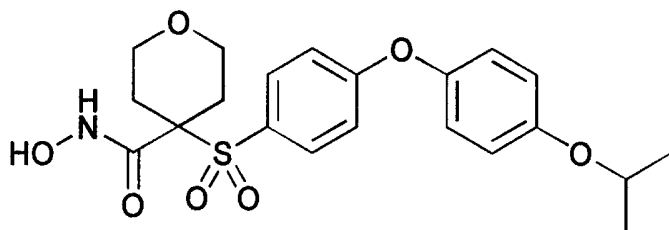
Část B: K roztoku produktu z příkladu 55 (3,1 g, 8 mmol) v dimethylacetamidu (20 ml) se přidal uhličitán cesný (7,28 g, 24 mmol) a fenol z části A (2,7 g, 16 mmol). Suspenze se míchala při devadesáti pěti stupních Celsia po patnáct hodin. Reakce se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu, promyl se solankou, sušil se nad Na_2SO_4 , zfiltraval se a koncentroval se ve vakuu. Chromatografie (na sílce, ethylacetát /hexany) dala substituovaný

THP hydroxamát jako bílou pěnu (4,15 g, 97%). HRMS (ES+) $M+H^+$ vypočteno pro $C_{26}H_{33}N_1O_7S_2$: 536,18, nalezeno 538,17.

Část C: K roztoku THP hydroxamátu z části A (3,9 g, 7,3 mmol) v 1,4-dioxanu (18 ml) se přidal 4N HCl dioxanový roztok (18 ml) a methanol (18 ml). Po patnácti minutách při teplotě okolí se reakce zředila ethylacetátem a promyla se vodou, sušila se nad Na_2SO_4 , zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Produkt se rekrystaloval (aceton/hexany), což dalo titulní sloučeninu jako bělavou pevnou látku (2,32 g, 71%). HRMS (ES+) $M+H^+$ vypočteno pro $C_{21}H_{25}N_1O_6S_2$: 452,12, nalezeno 452,12.

Příklad 378

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-[4-(1-methylethoxy)fenoxy]fenyl]-sulfonyl]-2H-pyran-4-karboxamidu



Část A: K roztoku 4-hydroxyfenyl esteru benzoové kyseliny (8,57 g, 40 mmol) v dimethylacetamidu (65 ml) se přidal uhličitan draselný (8,3 g, 60 mmol) a 2-jodpropan (5 ml, 50 mmol). Suspenze se míchala při šedesáti pěti stupních Celsia po jedné hodině. Reakce se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu, promyl se třikrát vodou, solankou, sušil se nad Na_2SO_4 , zfiltroval se a koncentroval se ve vakuu na výtěžek isopropoxy sloučeniny jako světle šedé pevné látky (9,7 g, 95%).

Část B: K suspenzi isopropoxy sloučeniny z části A (9,7 g, 38 mmol) v 1,4-dioxanu (20 ml) a vodě (20 ml) se přidal 2,5M roztok hydroxidu sodného (26 ml, 65 mmol). Suspenze se míchala při šedesát stupních Celsia po čtyři hodiny. Reakce se ochladila a přidával se roztok 6N chlorovodíkové kyseliny do pH=5. Reakce se extrahovala dichlormethanem. Organická vrstva se promyla 5% roztokem hydroxidu amonného čtyři krát, vodou, solankou, sušila se nad Na_2SO_4 , zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu na výtěžek fenolu jako jantarový olej (5,4 g, 94%).

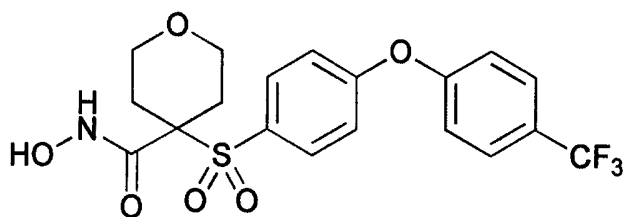
Část C: K roztoku produktu z příkladu 55 (3,1 g, 8 mmol) v dimethylacetamidu (20 ml) se přidal uhličitan cesný (7,28 g, 24 mmol) a fenol z části B (2,4 g, 16 mmol). Suspenze se míchala při devadesáti pěti stupních Celsia po dvacet jednu hodinu. Reakce se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu, promyl se vodou třikrát, solankou, sušil se nad Na_2SO_4 ,

zfiltraval se a koncentroval se ve vakuu. Chromatografie (na silice, ethylacetát /hexany) dalo substituovaný THP hydroxamát jako bělavou pěnu (3,65 g, 88%). HRMS (ES+) $M+H^+$ vypočteno pro $C_{26}H_{33}N_1O_8S_1$: 520,20, nalezeno 520,20.

Část D: K roztoku THP hydroxamátu z části C (3,5 g, 6,7 mmol) v 1,4-dioxanu (17 ml) se přidal 4N HCl dioxanový roztok (17 ml) a methanol (17 ml). Po patnácti minutách při teplotě okolí se reakce zředila ethylacetátem a promyla se vodou, sušila se nad Na_2SO_4 , zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Produkt se rekrystaloval (aceton/hexany), což dalo titulní sloučeninu jako bělavou pevnou látku (2,2 g, 80%). HRMS (ES+) $M+H^+$ vypočteno pro $C_{21}H_{25}N_1O_7S_1$: 436,14, nalezeno 436,14.

Příklad 379

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-[4-[(trifluormethyl)fenoxy]-fenyl]-sulfonyl]-2H-pyran-4-karboxamidu



Část A: Do suchého zařízení pod dusíkem se přidal hydrid sodíku (60% olejová disperze) (11 g, 0,275 mol) do roztoku 4-[4-(trifluormethyl)fenoxy]-fenolu (50,0 g, 0,197 mol) v suchém dimethylformamidu (150 ml) při 0 stupních Celsia. Po patnácti minutách se přidal roztok dimethylthiokarbamoyl chloridu (32,0 g, 0,259 mol) v suchém dimethylformamidu (100 ml). Reakce se míchala při teplotě okolí šestnáct hodin. Reakce se vlila do 10% roztoku chlorovodíkové kyseliny (1 l). Vakuová filtrace vzniklé sraženiny dala thiono sloučeninu jako bílou pevnou látku (67,0 g, 100%).

Část B: Thiono sloučenina z části A (70 g, 0,2 mol) se zahřívala na 317 stupňů Celsia po 30 minut za bezpečnostním štítem. Reakce exotermovala na 330 stupňů Celsia. Zahřívání se odstranilo a reakce se vrátila na teplotu okolí, což dalo thiokarbamát jako hnědou pevnou látku (70 g, 100%).

Část C: K roztoku thiokarbamátu z části B (65,0 g, 0,19 mol) v methanolu (510 ml) s proudem dusíku pod povrch se přidal 2,5M roztok hydroxidu sodného (160 ml, 0,4 mol). Suspenze se míchala při 74 stupních Celsia dvě hodiny. Reakce se ochladila a methanol se odstranil ve vakuu. Zbytek se zředil vodou (100 ml) a extrahoval se čtyřikrát diethyletherem.

Proud dusíku pod povrch se zavedl do vodného roztoku a přidal se chloracetát sodný (22,2 g, 0,19 mol). Reakce se míchala při teplotě okolí 30 minut a proud dusíku se odstranil. Po 12 hodinách se roztok ochladil a přidávala se 6M chlorovodíková kyselina do pH=1. Suspenze se extrahovala čtyřikrát ethylacetátem. Spojené ethylacetátové extrakty se promyly 0,1M chlorovodíkovou kyselinou, vodou, solankou, sušily se nad Na_2SO_4 , zfiltrovaly se a sušily se ve vakuu, což dalo thiooctovou kyselinu jako žlutohnědou pevnou látku (61,0 g, 98%).

Část D: K roztoku thiooctové kyseliny z části C (54,45 g, 0,166 mol) v tetrahydrofuranu (370 ml) se přidaly voda (45 ml) a Oxone® (306 g, 0,498 mol) při dvaceti stupních Celsia. Zaznamenal se exoterm na 42 stupně Celsia. Po 2 hodinách se reakce zfiltrovala a koláč se promyl dobře tetrahydrofuranem a pak se přidala do filtrát voda (250 ml). Filtrát se koncentroval ve vakuu. Suspenze se extrahovala ethylacetátem čtyřikrát. Spojené extrakty se promyly vodou třikrát, solankou, sušily se nad MgSO_4 , zfiltrovaly se a koncentrovaly se ve vakuu, což dalo sulfon jako béžovou pevnou látku (60,0 g, 100%).

Část E: Roztok sulfonu z části D (119,52 g, 0,332 mol) v methanolu (660 ml) a 4M chlorovodíkové kyselině v dioxanovém roztoku (20 ml) se míchal při teplotě okolí dvanáct hodin. Reakce se zahřívala k varu a ochladila se pomalu na teplotu okolí. Výsledné krystaly se zfiltrovaly, promyly se dobře chladným methanolem a sušily se, což dalo methyl ester jako bílou pevnou látku (89,4 g, 72%).

Část F: K roztoku methyl esteru z části E (64,5 g, 0,180 mol) v dimethylacetamidu (360 ml) se přidal uhličitan draselný (66,8 g, 0,48 mol), bis-(2-bromomethyl)ether (40 ml, 0,305 mol), 4-dimethylaminopyridin (1,1 g, 9 mmol) a tetrabutylamonium bromid (2,9 g, 9 mmol). Reakce se míchala přes noc při teplotě okolí. Reakce se pomalu vlila do 1M HCl (500 ml). Výsledná sraženina se zfiltrovala, promyla se vodou, potom hexany. Pevné látky se rekrystalovaly z methanolu, což dalo sloučeninu pyranu jako bílou pevnou látku (62,8 g, 79%). MS (ES+) $\text{M}+\text{NH}_4^+$ vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{S}_1\text{F}_3$: 462,12, nalezeno 462,12.

Část G: V suchém zařízení pod dusíkem se rozpustila pyranová sloučenina z části F (64,0 g, 0,144 mol) v suchém tetrahydrofuranu (250 ml) a přidal se roztok trimethylsilonátu draselného (55,9 g, 0,432 mol) v suchém tetrahydrofuranu (40 ml) při teplotě okolí. Po dvou hodinách se přidala voda (200 ml) a roztok se koncentroval ve vakuu. Suspenze se extrahovala ethylacetátem, aby se odstranil nezreagovaný výchozí materiál. Vodná roztok byla reagovaly s 6N HCl do pH=1. Suspenze se extrahovala ethylacetátem a spojené extrakty se promyly vodou a solankou, sušily se nad Na_2SO_4 , zfiltrovaly se a koncentrovaly se ve vakuu. Zbytek se zahříval v diethyletheru, vzniklé pevné látky se zfiltrovaly a sušily se, což dalo karboxylovou

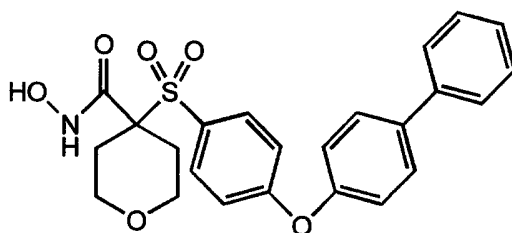
kyselinu jako bílou pevnou látku (56,3 g, 91%). HRMS (ES+) $M+NH_4^+$ vypočteno pro $C_{19}H_{17}O_6S_1F_3$: 448,10, nalezeno 448,10.

Část H: V suchém zařízení pod dusíkem se rozpustila karboxylová kyselina z části G (49,0 g, 0,114 mol) v suchém dimethylformamidu (280 ml) a zbylé reagenty se přidaly do roztoku v následujícím pořadí: N-hydroxybenzotriazol hydrát (18,5 g, 0,137 mol), N-methylmorpholin (37,5 ml, 0,342 mol), O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin (41,3 g, 0,353 mol) a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid 30,6 g, 0,160 mol). Po čtyřech hodinách při teplotě okolí se reakce se koncentroval ve vakuu. Zbytek se převedl do ethylacetátu, promyla se vodou 5% $KHSO_4$, nasyceným $NaHCO_3$, solankou, sušila se nad Na_2SO_4 , zfiltraval se a koncentroval se ve vakuu, což dalo THP hydroxamát jako bílou pěnu (62,6 g, 100%). HRMS (ES+) $M+NH_4^+$ vypočteno pro $C_{24}H_{26}NO_7S_1F_3$: 547,17, nalezeno 547,17.

Část I: K roztoku THP hydroxamátu z části H (58,5 g, 0,11 mol) v 1,4-dioxanu (280 ml) se přidal 4M HCl dioxanový roztok (280 ml) a methanol (280 ml). Po patnácti minutách při teplotě okolí se reakce zředila ethylacetátem a promyla se vodou sušila se nad Na_2SO_4 , zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Produkt se rekrystaloval (aceton/hexany), což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (42,79 g, 87%) HRMS (ES+) $M+NH_4^+$ vypočteno pro $C_{19}H_{18}NO_6S_1F_3$: 463, nalezeno 463.

Příklad 380

Příprava 4-[[4-([1,1'-bifeny]-4-yloxy)fenyl)sulfonyl]tetrahydro-N-hydroxy-2H-pyran-4-karboxamidu

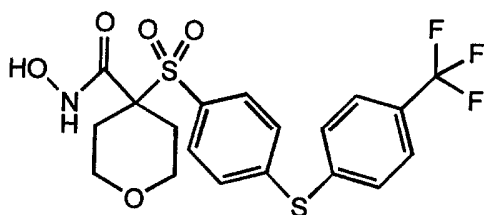


Část A: K roztoku produktu z příkladu 55 (2,0 g, 5,2 mmol) v dimethylacetamidu (8 ml) se přidal 4-fenylfenol (Aldrich, 1,3 g, 7,8 mmol) potom uhličitán cesný (6,8 g, 20,8 mmol). Reakce se zahřívala při devadesátipěti stupních Celsia po pět hodin. Vysrážení dimethylacetamidu ve vakuu dalo hnědou pevnou látku (5,3 g, kvantitativní výtěžek). Chromatografie (reversní fáze, C-18 acetonitril/voda) dala THP-chráněný bifenylový produkt v roztoku.

Část B: K sebrané THP-chráněné difenyl produkt z A v acetonitril/vodě (50 ml) se pomalu přidal 10% HCl_{aq} (100 ml). Po míchání přes noc (asi 18 hodin), acetonitril se srážel. Vzniklá sraženina se sebrala, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (2,0 g, 83%). MS (FAB) M^+H vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{S}$: 454, nalezeno 454.

Příklad 381

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-[[4-(trifluormethyl)fenyl]thio]fenyl]-sulfonyl]-2H-pyran-4-karboxamidu

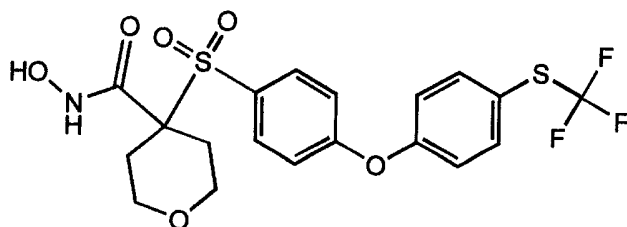


Část A: K roztoku produktu z příkladu 55 (2,0 g, 5,2 mmol) v dimethylacetamidu (6 ml) se přidal 4-trifluormethylthiofenol (Maybridge, 2,0 g, 11,2 mmol) a potom uhličitán draselný (2,9 g, 20,8 mmol). Reakce se zahřívala při šedesáti pěti stupních Celsia po 12 hodin. Stripování dimethylacetamidu ve vakuu dalo hnědou pevnou látku (6,5 g, kvantitativní výtěžek). Chromatografie (reverzní fáze, C-18 acetonitril/voda) dala THP-chráněný trifluormethylový produkt v roztoku.

Část B: K roztoku surového THP-chráněného trifluormethyl produktu v acetonitril/voda (40 ml) se pomalu přidal 10% HCl_{aq} (100 ml). Po míchání přes noc (asi 18 hodin) acetonitril se srážel. Výsledná sraženina se sebrala, což dalo titulní sloučeninu jako žlutohnědou pevnou látku (0,75 g, 31 %). MS (FAB) M^+H vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}_2$: 462, nalezeno 462.

Příklad 382

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-[4-[(trifluormethyl)thio]fenoxy]fenyl]-sulfonyl]-2H-pyran-4-karboxamidu

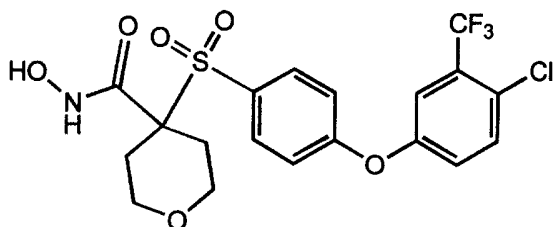


Část A: K roztoku produktu z příkladu 55 (2,0 g, 5,2 mmol) v dimethylacetamidu (6 ml) se přidal 4-(trifluormethylthio)thiofenol (Aldrich, 1,5 g, 7,8 mmol) potom uhličitán cesný (6,8 g, 20,8 mmol). Po přidání katalytického množství fluoridu draselného se reakce zahřívala při devadesátipěti stupních Celsia po 12 hodin. Vysrážení dimethylacetamidu ve vakuu dalo hnědou pevnou látku (7,2 g, kvantitativní výtěžek). Chromatografie (reverzní fáze, C-18 acetonitril/voda) dala THP-chráněný trifluormethylthio produkt v roztoku.

Část B: K roztoku surového THP-chráněného trifluormethylthio produktu z A v acetonitril/voda (40 ml) se pomalu přidal 10% HCl_{aq} (100 ml). Po míchání přes noc (asi 18 hodin), acetonitril se srážel. Výsledná sraženina se sebrala, což dalo titulní sloučeninu jako žlutohnědou pevnou látku (0,60 g, 24 %). MS (FAB) MH vypočteno pro C₁₉H₁₈F₃NO₆S₂: 476, nalezeno 476.

Příklad 380

Příprava 4-[[4-[4-chlor-3-(trifluor-methyl)fenoxy]fenyl]sulfonyl]-tetrahydro-N-hydroxy-2H-pyran-4-karboxamidu

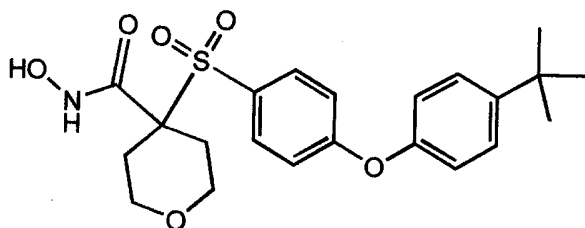


Část A: K roztoku produktu z příkladu 55 (2,0 g, 5,2 mmol) v dimethylacetamidu (6 ml) se přidal 4-chlor-3-trifluormethylfenol (Avocado, 1,5 g, 7,8 mmol) potom uhličitan cesný (6,8 g, 20,8 mmol). Reakce se zahřívala při devadesátipěti stupních Celsia po dvanáct hodin. Stripování dimethylacetamidu ve vakuu dalo hnědou pevnou látku (7,6 g, kvantitativní výtěžek). Chromatografie (reverzní fáze, C-18 acetonitril/voda) dala THP-chráněný produkt v roztoku.

Část B: K roztoku surového THP-chráněného produktu v acetonitril/voda (40 ml) se pomalu přidal 10% HCl_{aq} (100 ml). Po míchání přes noc (asi 18 hodin), acetonitril se srážel. Výsledná sraženina se sebrala, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,92 g, 37 %). MS (FAB) M^+H vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_6\text{S}$: 480, nalezeno 480.

Příklad 384

Příprava 4-[[4-[4-(1,1-dimethylethyl)-fenoxy]fenyl]sulfonyl]tetrahydro-N-hydroxy-2H-pyran-4-karboxamid

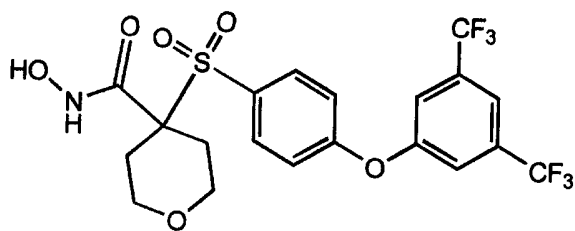


Část A: K roztoku produktu z příkladu 55 (5,0 g, 12,9 mmol) v dimethylacetamidu (25 ml) se přidal 4-t-butylfenol (Avocado, 2,9 g, 19,4 mmol) potom uhličitan cesný (20,4 g, 20,862,5 mmol). Reakce se zahřívala při devadesátipěti stupních Celsia po dvanáct hodin. Stripování dimethylacetamidu ve vakuu dalo hnědou pevnou látku (9,4 g, kvantitativní výtěžek). Chromatografie (reverzní fáze, C-18 acetonitril/voda) dala THP-chráněný produkt v roztoku.

Část B: K roztoku surového THP-chráněného produktu v acetonitril/voda (60 ml) se pomalu přidal 10% HCl_{aq} (100 ml). Po míchání přes noc (asi 18 hodin), acetonitril se srážel. Výsledná sraženina se sebrala, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,28 g, 5 %). MS (FAB) M^+H vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}$: 434, nalezeno 434.

Příklad 385

Příprava 4-[[4-[3,5-bis(trifluormethyl)fenoxy]fenyl]sulfonyl]tetrahydro-N-hydroxy-2H-pyran-4-karboxamidu

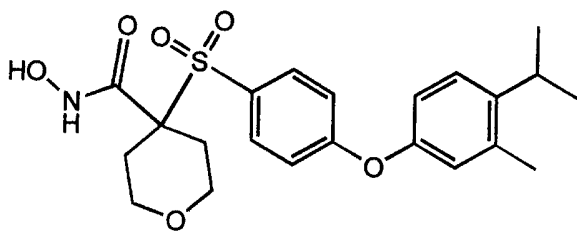


Část A: K roztoku produktu z příkladu 55 (3,0 g, 7,7 mmol) v dimethylacetamidu (15 ml) se přidal 3,5-ditrifluormethylfenol (2,9 g, 19,4 mmol) potom uhličitan cesný (20,4 g, 20,862,5 mmol). Reakce se zahřívala při devadesátipěti stupních Celsia po dvanáct hodin. Stripování dimethylacetamidu ve vakuu dalo hnědou pevnou látku (14,7 g, kvantitativní výtěžek). Chromatografie (reverzní fáze, C-18 acetonitril/voda) dala THP-chráněný produkt v roztoku.

Část B: K roztoku surového THP-chráněného produktu v acetonitril vodě (60 ml) se pomalu přidal 10% HCl_{aq} (100 ml). Po míchání přes noc (asi 18 hodin) se acetonitril srážel. Výsledná sraženina se sebrala, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (1,2 g, 31 %). MS (FAB) M^+H vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{NO}_6\text{S}$: 514, nalezeno 514.

Příklad 386

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-[3-methyl-4-(1-methylethyl)fenoxy]fenyl]-sulfonyl]-2H-pyran-4-karboxamidu



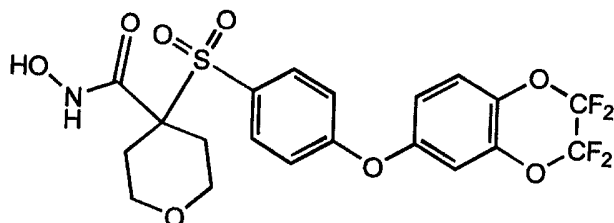
Část A: K roztoku produktu z příkladu 55 (4,0 g, 10,3 mmol) v dimethylacetamidu (20 ml) se přidal 4-isopropyl-3-methylfenol (Aldrich, 2,3 g, 15,5 mmol) potom uhličitan cesný (16,8 g, 51,5 mmol). Reakce se zahřívala při devadesátipěti stupních Celsia po dvanáct hodin. Stripování dimethylacetamidu ve vakuu dalo hnědou pevnou látku (18,3 g, kvantitativní výtěžek). Chromatografie (reverzní fáze, C-18 acetonitril/voda) dala THP-chráněný produkt v roztoku.

Část B: K roztoku surového THP-chráněného produktu z A v acetonitril/voda (40 ml) se pomalu přidal 10% HCl_{aq} (100 ml). Po míchání přes noc (asi 18 hodin), acetonitril se srážel.

Výsledná sraženina se sebrala, což dalo titulní sloučeninu jako žlutohnědou pevnou látku (1,8 g, 40 %). MS (FAB) MH vypočteno pro $C_{22}H_{27}F_3NO_6S$: 432, nalezeno 432.

Příklad 387

Příprava tetrahydro-N-hydroxy-4-[[4-[(2,2,3,3-tetrafluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)oxy]fenyl]sulfonyl]-2H-pyran-4-karboxamidu

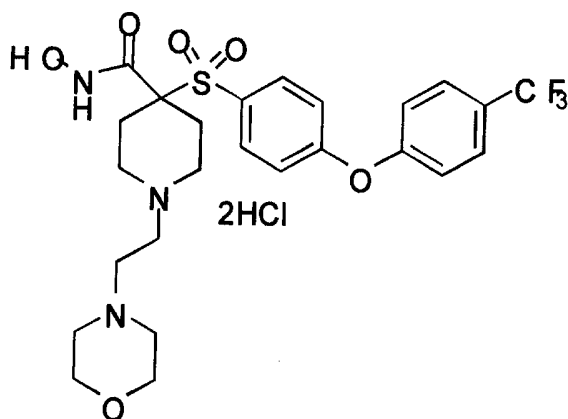


Část A: K roztoku produktu z příkladu 55 (5,0 g, 12,9 mmol) v dimethylacetamidu (25 ml) se přidal 2,2,3,3-tetrafluor-6-hydroxybenzodioxan (Oakwood, 4,3 g, 19,4 mmol) potom uhličitán cesný (21,0 g, 64,5 mmol). Reakce se zahřívala při devadesátipěti stupních Celsia po 5 hodin. Stripování dimethylacetamidu ve vakuu dalo hnědou pevnou látku (11,3 g, kvantitativní výtěžek). Chromatografie (reverzní fáze, C-18 acetonitril/voda) dala THP-chráněný produkt v roztoku.

Část B: K sebranému THP-chráněnému produktu z A v acetonitril/voda (50 ml) se pomalu přidal 10% HCl_{aq} (100 ml). Po míchání přes noc (asi 18 hodin), acetonitril se srážel. Výsledná sraženina se sebrala, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (3,5 g, 54%). MS (FAB) MH vypočteno pro $C_{20}H_{17}F_4NO_8S$: 506, nalezeno 506.

Příklad 388

Příprava dihydrochloridu N-hydroxy-1-[2-(4-morfolinyl)-ethyl]-4-[[4-[4-(trifluormethyl)-fenoxy]-fenyl]sulfonyl]-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K suspenzi 4-brompiperidin hydrobromidu (107,0 g, 0,436 mol) v tetrahydrofuranu (1 l) se pomalu přidal triethylamin (122 ml, 0,872 mol) potom di-terc.butyl hydrogenuhlitan (100 g, 0,458 mol), který se přidal ve více dávkách. Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 22 hodin, pak se zfiltrovala a koncentrovala se ve vakuu. Pevné látky se promyly hexany a pak se sebraly filtrací, což dalo Boc-piperidin sloučeninu jako jantarový olej (124 g, >100 %).

Část B: K roztoku 4-fluorfenolu (50,0 g, 0,390 mol) v acetonu (400 ml), odplyněného s N_2 , se přidal Cs_2CO_3 (159 g, 0,488 mol). Po odplynění vzniklé směsi s N_2 po 5 minut se přidala Boc-piperidinová sloučenina z části A (85,9 g, 0,325 mol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 18 hodin a pak se zfiltrovala vrstvou Celite®, s promýváním acetonem. Filtrát se koncentroval ve vakuu, což dalo sulfid jako žlutohnědý zbytek (98,5 g, 97%).

Část C: K roztoku sulfidu z části B (8,00 g, 25,7 mmol) v dichlormethanu (90 ml) a methanolu (15 ml) se přidala hexahydrát hořečnaté soli monoperoxyftalové kyseliny (19,1 g, 38,6 mmol) ve dvou dávkách. Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 1,5 hodiny a pak se zfiltrovala. Filtrát se promyl nasyceným $NaHCO_3$ a pak nasyceným $NaCl$. Spojené vodné vrstvy se extrahovaly dichlormethanem (100 ml). Spojené organické vrstvy se sušily nad Na_2SO_4 a pak se koncentrovaly ve vakuu. Výsledné pevné látky se promyly hexany pak se rozpustily v dichlormethanu a zfiltrovaly se vrstvou Celite®, s promýváním dichlormethanem. Filtrát se koncentroval ve vakuu a rekrytalizace z ethylacetátu dala sulfon jako bílou krystalickou pevnou látku (4,45 g, 50%).

Část D: K roztoku sulfonu z části C (7,00 g, 20,4 mmol) v N,N-dimethylformamidu (40 ml) se přidal Cs_2CO_3 (19,9 g, 61,2 mmol) a α,α,α -trifluor-p-kresol (3,97 g, 24,5 mmol). Výsledná směs se zahřívala na 80 stupňů Celsia po 16 hodin. Po chlazení na teplotu okolí se reakční směs koncentrovala ve vakuu. Výsledný zbytek reagoval s H_2O a pevné látky se sebraly filtrací. Pevné látky se pak promyly hexany, pak methanolem, což dalo biarylether jako žlutohnědou pevnou látku (8,60 g, 87%).

Část E: K roztoku biaryl etheru z části D (8,59 g, 17,7 mmol) v tetrahydrofuranu (100 ml) ochlazenému na 0 stupňů Celsia se pomalu přidal lithium bis(trimethylsilyl)amid (22,0 ml, 1,0M v tetrahydrofuranu, 22,0 mmol) takovou rychlostí, že teplota reakce nikdy nepřekročila jeden stupeň Celsia. Výsledná směs se míchala při 0 stupních Celsia po 1 hodinu, pak se pomalu přidal roztok methylchlormravenčanu (2,05 ml, 26,6 mmol) v tetrahydrofuranu (5,0 ml) takovou rychlostí, že teplota reakce nikdy nepřekročila 4 stupně Celsia. Po skončení přidávání se směs pomalu nechala ohřát na teplotu okolí. Přidal se nasyceným NH_4Cl (50 ml) a tetrahydrofuran se odstranil ve vakuu. Voda (50 ml) se přidala do zbytku, který se pak extrahoval ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyly nasyceným NaCl a sušily se nad Na_2SO_4 . Rekrytalizace z methanolu dala methyl ester jako světle žlutou krystalickou pevnou látku (7,66 g, 80%).

Část F: K roztoku methyl esteru z části E (7,66 g, 14,1 mmol) v dioxanu (30 ml) a methanolu (10 ml) se přidal roztok 4M HCl v dioxanu (10 ml, 40 mmol). Po míchání při teplotě okolí po 2 hodiny se přidal další 4M HCl v dioxanu (10 ml, 40 mmol). Po míchání při teplotě okolí po 2,5 hodiny se reakční směs koncentrovala ve vakuu, což dalo amin jako bělavou pevnou látku (6,80 g, >100%).

Část G: K suspenzi aminu z části F (3,00 g, 6,25 mmol) v acetonitrilu (20 ml) se přidal K_2CO_3 (3,46 g, 25,0 mmol), 4-(2-chlorethyl)morfolin hydrochlorid (1,22 g, 6,56 mmol) a katalytické množství NaI . Výsledná směs se zahřívala při refluxu po 22 hodin. Po chlazení na teplotu okolí se reakční směs zfiltravala vrstvou Celite®, s promýváním ethylacetátem. Filtrát se koncentroval ve vakuu, což dalo morfolinyl ethyl amin jako žlutohnědou pevnou látku (3,45 g, >100%).

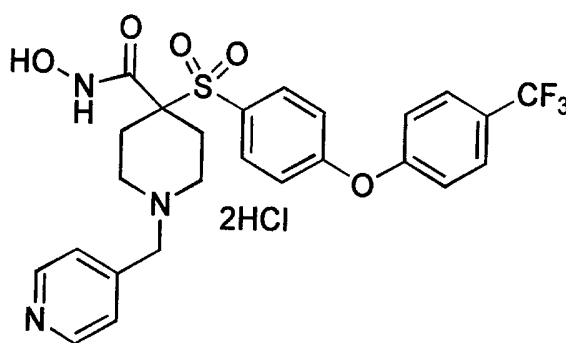
Část H: K roztoku morfolinyl ethyl aminu z části G (3,45 g, 6,25 mmol) v tetrahydrofuranu (60 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (1,60 g, 12,50 mmol). Po míchání při teplotě okolí po 25 hodin se přidala H_2O . Reakční směs se pak neutralizovala (pH 7) s 1M HCl . Tetrahydrofuran se odstranil ve vakuu a vzniklé sraženiny se sebraly filtrací a promyly se diethyletherem, což dalo amino kyselinu jako bělavou pevnou látku (2,87 g, 85%).

Část I: K suspenzi amino kyseliny z části H (2,87 g, 5,29 mmol) v dichlormethanu (25 ml) se přidal N-methylmorfolin (1,74 ml, 15,9 mmol), O-(tetrahydropyranyl) hydroxylamin (0,682 g, 5,82 mmol) a PyBroP® (2,96 g, 6,35 mmol). Po míchání při teplotě okolí po 19 hodin se přidaly další N-methylmorfolin (0,872 ml, 7,94 mmol), O-(tetrahydropyranyl) hydroxylamin (0,310 g, 2,65 mmol) a PyBroP® (1,48 g, 3,17 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 3 hodiny a pak se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se dělil mezi ethylacetát a H₂O. Organické vrstvy se promyly nasyceným NaCl a sušily se nad Na₂SO₄. Chromatografie (na sílice, methanol/chloroform) dala chráněný hydroxamát jako bělavou pevnou látku (2,62 g, 77%).

Část J: K roztoku chráněného hydroxamátu z části I (2,62 g, 4,08 mmol) v dioxanu (9 ml) a methanolu (3 ml) se přidal roztok 4M HCl v dioxanu (10 ml, 40,0 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 2 hodiny a pak se přidal diethylether (20 ml). Výsledné pevné látky se sebraly filtrací, což dalo titulní sloučeninu jako bělavou pevnou látku (2,31 g, 90%). MS MH^+ vypočteno pro C₂₅H₃₁O₆N₃SF₃: 558, nalezeno 558.

Příklad 389

Příprava dihydrochloridu N-hydroxy-1-(4-pyridinylmethyl)-4-[[4-[4-(trifluormethyl)fenoxy]-fenyl]-sulfonyl]-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K suspenzi aminu z části F, příklad 388 (1,50 g, 3,13 mmol) v acetonitrilu (10 ml) se přidaly K₂CO₃ (1,73 g, 12,5 mmol) a 4-picolyl chlorid hydrochlorid (0,565 g, 3,44 mmol). Po míchání při refluxu po 21,5 hodiny se reakční směs zfiltravala vrstvou Celite® s promýváním ethylacetátem. Filtrát se koncentroval ve vakuu. Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexany) dala picolyl amin jako jasnou gumu (1,44 g, 86%).

Část B: K roztoku picolyl aminu z části A (1,44 g, 2,69 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (0,690 g, 5,38 mmol). Výsledná směs se míchala při

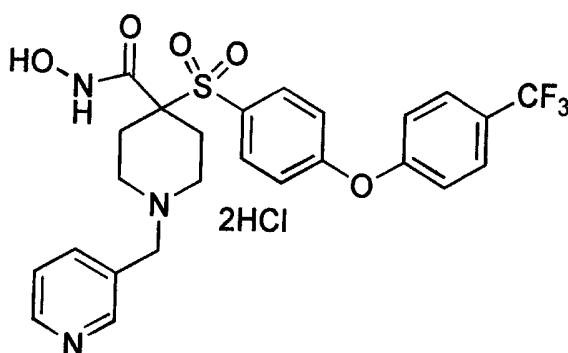
teplotě okolí po 20 hodin a pak se tetrahydrofuran odstranil profukováním N_2 reakční směsí. Voda (8 ml) se přidala a reakční směs se neutralizovala (pH 7) s 2M HCl. Výsledná sraženina se sebrala filtrací, což dalo amino kyselinu jako bílou pevnou látku (1,31 g, 94%).

Část C: K suspenzi amino kyseliny z části B (1,31 g, 2,52 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se přidal 1-hydroxybenzotriazol (0,408 g, 3,02 mmol), N-methylmorfolin (0,831 ml, 7,56 mmol), O-(tetrahydropyranyl) hydroxylamin (0,443 g, 3,78 mmol) a 1-3-[(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (0,676 g, 3,53 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 3 dny, pak se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se dělil mezi H_2O a ethylacetát. Spojené organické vrstvy se promyly nasyceným $NaHCO_3$, nasyceným NaCl a sušily se nad Na_2SO_4 . Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexany) dala chráněný hydroxamát jako bílou pěnu (1,24 g, 79%).

Část D: K roztoku chráněného hydroxamátu z části C (1,24 g, 2,00 mmol) v dioxanu (6 ml) a methanolu (2 ml) se přidal roztok 4M HCl v dioxanu (5,00 ml, 20,0 mmol). Po míchání při teplotě okolí po 2,5 hodiny reakční směs se koncentrovala ve vakuu. Výsledná pěna pak opět reagovala s roztokem 4M HCl v dioxanu (3 ml) po 15 minut, pak se přidal diethylether a vzniklá sraženina se sebrala filtrací, což dalo titulní sloučeninu jako bělavou pevnou látku (1,04 g, 85%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{25}H_{25}O_5N_3SF_3$: 536, nalezeno 536.

Příklad 390

Příprava N-hydroxy-1-(3-pyridinylmethyl)-4-[[4-[4-trifluormethyl)fenoxy]fenyl]-sulfonyl]-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K suspenzi aminu z části F, příklad 388 (1,00 g, 2,08 mmol) v acetonitrilu (10 ml) se přidal K_2CO_3 (1,15 g, 8,33 mmol) a 3-pikolylochlorid hydrochlorid (0,375 g, 2,29 mmol). Po míchání při refluxu po 12 hodin se reakční směs zfiltrovala vrstvou Celite®, s promýváním ethylacetátem. Filtrát se koncentroval ve vakuu. Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexany) dala picolyl amin jako světle žlutou pěnu (0,740 g, 67%).

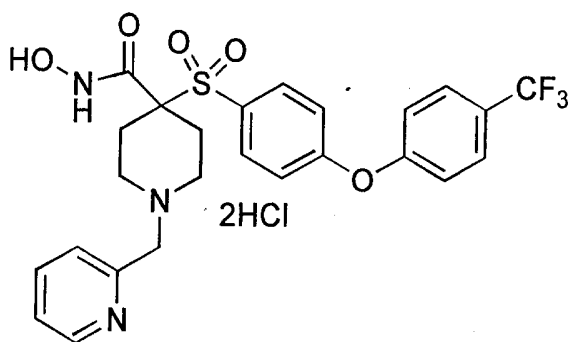
Část B: K roztoku picolyl aminu z části A (0,740 g, 1,38 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (0,355 g, 2,77 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí 17 hodin, potom se přidal další trimethylsilanolát draselný (0,044 g, 0,343 mmol) a vzniklá směs se míchala při teplotě okolí 2 hodiny. Tetrahydrofuran se odstranil profukováním N_2 reakční směsí. Voda (5 ml) se přidala a reakční směs se neutralizovala (pH 7) s 2N HCl. Výsledná sraženina se sebrala filtrací a sušila se koncentrací ve vakuu s acetonem, což dalo amino kyselinu jako bělavou pevnou látku (0,700 g, 97%).

Část C: K suspenzi amino kyseliny z části B (0,700 g, 1,34 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se přidal 1-hydroxybenzotriazol (0,218 g, 1,61 mmol), N-methylmorpholin (0,442 ml, 4,02 mmol), O-(tetrahydropyranyl) hydroxylamin (0,235 g, 2,01 mmol) a 1-3-[(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (0,360 g, 1,88 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí 23 hodin, potom se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se dělil mezi H_2O a ethylacetát. Spojené organické vrstvy se promyly H_2O , nasyceným $NaHCO_3$, nasyceným NaCl a sušily se nad Na_2SO_4 . Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexany) dalo chráněný hydroxamát jako bělavou pěnu (0,500 g, 60%).

Část D: K roztoku chráněného hydroxamátu z části C (0,500 g, 0,807 mmol) v dioxanu (1,5 ml) a methanolu (0,5 ml) se přidal roztok 4M HCl v dioxanu (3,0 ml, 12,00 mmol). Po míchání při teplotě okolí po 2 hodiny, se přidal diethylether a vzniklá sraženina se sebrala filtrací, což dalo titulní sloučeninu jako žlutou pevnou látku (0,363 g, 74%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{25}H_{25}O_5N_3SF_3$: 536, nalezeno 536.

Příklad 391

Příprava dihydrochloridu N-hydroxy-1-(2-pyridinylmethyl)-4-[[4-[4-(trifluormethyl)fenoxy]-fenyl]-sulfonyl]-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K suspenzi aminu z části F, příklad 388 (1,26 g, 2,63 mmol) v acetonitrilu (10 ml) se přidal K_2CO_3 (1,45 g, 10,5 mmol) a 2-picolylechlorid hydrochlorid (0,475 g, 2,89 mmol).

Po míchání při refluxu po 12 hodin se reakční směs zfiltrovala vrstvou Celite®, s promýváním ethylacetátem. Filtrát se koncentroval ve vakuu. Chromatografie (na sílice, ethylacetát/hexany) dala picolyl amin jako jantarový olej (1,40 g, 99%).

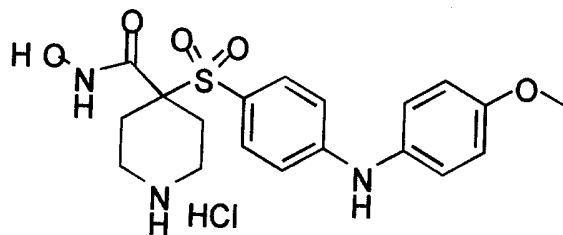
Část B: K roztoku picolyl aminu z části A (1,40 g, 2,62 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (0,672 g, 5,24 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí 15 hodin. Tetrahydrofuran se odstranil profukováním N_2 reakční směsí. H_2O (5 ml) se přidal a reakční směs se neutralizovala (pH 7) s 2N HCl. Výsledná sraženina se sebrala filtrací a sušila se koncentrací ve vakuu s acetonitrilem, což dalo amino kyselinu jako bělavou pevnou látku (1,07 g, 79%).

Část C: K suspenzi amino kyseliny z části B (1,07 g, 2,06 mmol) v N,N -dimethylformamidu (10 ml) se přidal 1-hydroxybenzotriazol (0,333 g, 2,47 mmol), N -methylmorpholin (0,679 ml, 6,18 mmol), O -(tetrahydropyranyl) hydroxylamin (0,362 g, 3,09 mmol) a 1-3-[(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (0,553 g, 2,88 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí 19 hodin, potom se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se dělil mezi H_2O a ethylacetát. Spojené organické vrstvy se promyly H_2O , nasyceným $NaHCO_3$, nasyceným $NaCl$ a sušily se nad Na_2SO_4 . Chromatografie (na sílice, methanol/dichlormethan) dala chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (1,03 g, 81%).

Část D: K roztoku chráněného hydroxamátu z části C (1,03 g, 1,66 mmol) v dioxanu (3,0 ml) a methanolu (1,0 ml) se přidal roztok 4N HCl v dioxanu (3,0 ml, 12,00 mmol). Po míchání při teplotě okolí po 1,5 hodiny, se přidal diethylether a vzniklá sraženina se sebrala filtrací, což dalo titulní sloučeninu jako světle růžovou pevnou látku (0,970 g, 96%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{25}H_{25}O_5N_3SF_3$: 536, nalezeno 536.

Příklad 392

Příprava monohydrochloridu N -hydroxy-4-[[4-[(4-methoxyfenyl)amino]fenyl]sulfonyl]-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K esteru z části C, příklad 91 (1,00 g, 2,17 mmol) se přidal Cs_2CO_3 (0,990 g, 3,04 mmol), BINAP (0,061 g, 0,098 mmol), tris(dibenzylidenaceton)dipaládium (0) (0,060 g,

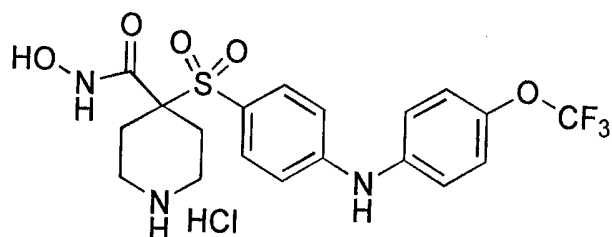
0,07 mmol), p-anisidin (0,320 g, 2,60 mmol) a toluen (4 ml). Výsledná směs se zahřívala na 100 stupňů Celsia po 22 hodin. Po ochlazení na teplotu okolí se přidal diethylether a směs se zfiltravala vrstvou Celite®, s promýváním ethylacetátem. Filtrát se koncentroval ve vakuu. Chromatografie (na silice, ethylacetát /hexan) dala anilin jako oranžovou pěnu (0,810 g, 74%).

Část B: K roztoku anilinu z části A (0,780 g, 1,55 mmol) v tetrahydrofuranu (4,0 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (0,238 g, 1,86 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí 17 hodin a pak se přidal další trimethylsilanolát draselný (0,020 g, 0,1955 mmol). Po míchání při teplotě okolí po 24 hodin se přidal další trimethylsilanolát draselný (0,040 g, 0,310 mmol). Po míchání při teplotě okolí po 26 hodin, rozpouštědlo se odstranilo profukováním N_2 nad směsí. K suspenzi zbytku v dichlormethanu (10 ml) se přidal N-methylmorpholin (0,511 ml, 4,65 mmol), O-(tetrahydropyranyl) hydroxylamin (0,218 g, 1,86 mmol) a potom PyBroP® (1,08 g, 2,33 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 3 dny a pak se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se dělil mezi H_2O a ethylacetát. Spojené organické vrstvy se promyly nasyceným NaCl a sušily se nad Na_2SO_4 . Chromatografie (na silice, ethylacetát /hexan) dala chráněný hydroxamát jako bělavou pevnou látku (0,600 g, 66%).

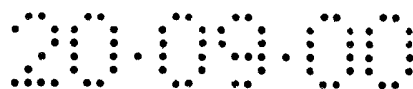
Část C: K roztoku chráněného hydroxamátu z části B (0,580 g, 0,984 mmol) v dioxanu (3 ml) a methanolu (1 ml) se přidal roztok 4M HCl v dioxanu (2,5 ml, 10,0 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 1 hodinu potom se přidal diethylether (10 ml). Pevné látky se sebraly filtrací, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,437 g, 100%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{19}H_{24}O_5N_3S$: 406, nalezeno 406.

Příklad 393

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-4-[[4-[[4-(trifluormethoxy)fenyl]amino]fenyl]-sulfonyl]-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku esteru z části C, příklad 91 (3,27 g, 7,09 mmol) se přidal Cs_2CO_3 (3,23 g, 9,92 mmol), BINAP (0,066 g, 0,107 mmol), tris(dibenzylidenaceton)-dipaládium (0) (0,065 g, 0,071 mmol), 4-trifluor-methoxyanilin (1,15 ml, 8,51 mmol) a toluen (14 ml).



Výsledná směs se zahřívala na 100 stupňů Celsia po 22 hodin. Po chlazení na teplotu okolí se směs zfiltravala vrstvou Celite®, s promýváním ethylacetátem a filtrát se koncentroval ve vakuu. Chromatografie (na sílice, ethylacetát /hexan) dala anilin jako žlutohnědou pevnou látku (3,59 g, 91%).

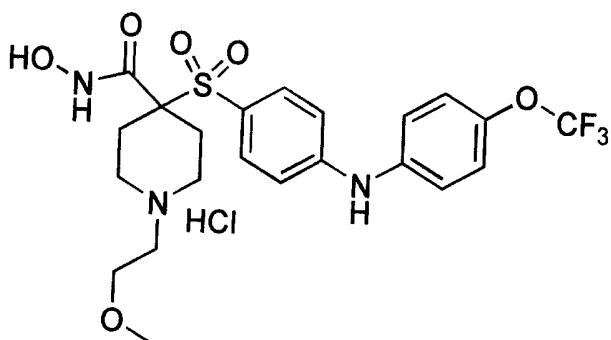
Část B: K roztoku anilinu z části A (1,03 g, 1,84 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (0,331 g, 2,58 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí 24 hodin a pak se přidal další trimethylsilanolát draselný (0,118 g, 0,092 mmol). Po míchání při teplotě okolí po 24 hodin, rozpouštědlo se odstranilo profukováním N_2 nad směsí. H_2O se přidala a reakční směs se okyselila (pH 3) s 1M HCl. Vodná reakční směs se extrahovala ethylacetátem a spojené organické vrstvy se promyly nasyceným NaCl a sušily se nad Na_2SO_4 . Koncentrace ve vakuu dala kyselinu jako žlutohnědou pevnou látku (1,01 g, 100%).

Část C: K suspenzi kyseliny z části B (1,00 g, 1,84 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se přidal 1-hydroxybenzotriazol (0,298 g, 2,21 mmol), N-methylmorpholin (0,607 ml, 5,52 mmol), O-(tetrahydropyranyl) hydroxylamin (0,323 g, 2,76 mmol) a 1-3-[(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (0,494 g, 2,58 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 17 hodin, pak se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se dělil mezi H_2O a ethylacetát. Spojené organické vrstvy se promyly H_2O , nasyceným $NaHCO_3$, nasyceným NaCl a sušily se nad Na_2SO_4 . Chromatografie (na sílice, ethylacetát /hexany) dala chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (0,960 g, 81%).

Část D: K roztoku chráněného hydroxamátu z části C (0,960 g, 1,49 mmol) v dioxanu (3 ml) a methanolu (1 ml) se přidal roztok 4N HCl v dioxanu (4,0 ml, 16,0 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 2,5 hodiny. Rozpouštědlo se pak odstranilo profukováním N_2 reakční směsí. Diethylether (20 ml) se přidal a sraženina se sebrala filtrací, což dalo titulní sloučeninu jako světle růžovou pevnou látku (0,716 g, 100%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{19}H_{21}O_5N_3SF_3$: 460, nalezeno 460.

Příklad 394

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-1-(2-methoxyethyl)-4-[[4-[[4-(trifluormethoxy)fenyl]-amino]fenyl]sulfonyl]-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku anilinu z části A, příklad 392(2,55 g, 4,57 mmol) v dioxanu (9,0 ml) a methanolu (3,0 ml) se přidal roztok 4M HCl v dioxanu (10 ml, 40 mmol). Po míchání při teplotě okolí po 2 hodiny se reakční směs koncentrovala ve vakuu, což dalo amin jako žlutohnědou pevnou látku (2,36 g, >100%).

Část B: K suspenzi aminu z části A (1,50 g, 3,03 mmol) v acetonitrilu (12 ml) se přidal K_2CO_3 (1,26 g, 9,09 mmol) a 2-bromethyl methyl ether (0,313 ml, 3,33 mmol). Po míchání při refluxu po 23 hodin, se přidal Cs_2CO_3 (2,96 g, 9,09 mmol). Po 6 hodinách při refluxu se reakční směs zfiltrovala vrstvou Celite®, s promýváním dichlormethanem. Filtrát se koncentroval ve vakuu. Chromatografie (na sílice, methanol/ dichlormethan) dala methoxy ethyl amin jako žlutohnědou pevnou látku (1,13 g, 72%).

Část C: K roztoku methoxy ethyl aminu z části B (1,13 g, 2,19 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (0,561 g, 4,38 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 18 hodin a pak se přidal další trimethylsilanolát draselný (0,140 g, 1,09 mmol). Po míchání při teplotě okolí po 5 hodin se rozpouštědlo odstranilo profukováním N_2 nad směsí. Voda (8 ml) se přidala a reakční směs se neutralizovala (pH 7) s 1M HCl. Pevné látky se sebraly filtrací a sušily se koncentrací ve vakuu s acetonitrilem, což dalo amino kyselinu jako bělavou pevnou látku (0,900 g, 82%).

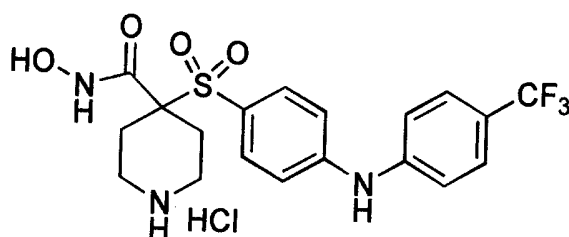
Část D: K suspenzi amino kyseliny z části C (0,900 g, 1,79 mmol) v N,N -dimethylformamidu (8,0 ml) se přidal 1-hydroxybenzotriazol (0,290 g, 2,15 mmol), N -methylmorfolin (0,590 ml, 5,37 mmol), O -(tetrahydropyranyl) hydroxylamin (0,315 g, 2,69 mmol) a 1-3-[(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (0,480 g, 2,51 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 16 hodin, pak se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se dělil mezi H_2O a ethylacetát. Spojené organické vrstvy se promyly H_2O , nasyceným $NaHCO_3$, nasyceným $NaCl$ a sušily se nad Na_2SO_4 . Chromatografie (na sílice, methanol/ dichlormethan) dala chráněný hydroxamát jako bělavou pevnou látku (0,870 g, 81%).

Část E: K roztoku chráněného hydroxamátu z části D (0,870 g, 1,45 mmol) v dioxanu (3 ml) a methanolu (1 ml) se přidal roztok 4M HCl v dioxanu (10 ml, 40,0 mmol). Výsledná směs

se míchala při teplotě okolí po 2,0 hodiny. Reakční směs se koncentrovala ve vakuu a pak opět reagovala s 4M HCl (3 ml) po 30 minut. Rozpouštědlo se pak odstranilo profukováním N_2 reakční směsí. Diethylether (30 ml) se přidal a sraženina se sebrala filtrací, což dalo titulní sloučeninu jako světle růžovou pevnou látku (0,771 g, 96%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{22}H_{27}O_6N_3SF_3$: 518, nalezeno 518.

Příklad 395

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-4-[[4-[[4-(trifluormethyl)fenyl]amino]fenyl]-sulfonyl]-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku esteru z části C, příklad 91 (3,16 g, 6,85 mmol) se přidal Cs_2CO_3 (3,13 g, 9,59 mmol), BINAP (0,064 g, 0,103 mmol), tris(dibenzylidenaceton)-dipaládium (0) (0,063 g, 0,069 mmol), α,α,α -trifluor-methylanilin (1,03 ml, 8,22 mmol) a toluen (14 ml). Výsledná směs se zahřívala na 100 stupňů Celsia po 17 hodin. Po chlazení na teplotu okolí se směs zfiltrovala vrstvou Celite®, s promýváním dichlormethanem a filtrát se koncentroval ve vakuu. Chromatografie (na sílice, ethylacetát /hexan) dala anilin jako světle oranžovou pěnu (3,08 g, 83%).

Část B: K roztoku anilinu z části A (1,00 g, 1,84 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (0,473 g, 3,69 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 25 hodin, pak se rozpouštědlo odstranilo profukováním N_2 nad směsí. Voda se přidala a reakční směs se okyselila (pH 3) s 1M HCl. Vodná vrstva se extrahovala ethylacetátem a spojené organické vrstvy se promyly nasyceným NaCl a sušily se nad Na_2SO_4 . Koncentrace ve vakuu dala kyselinu jako oranžovou pěnu (1,00 g, >100%).

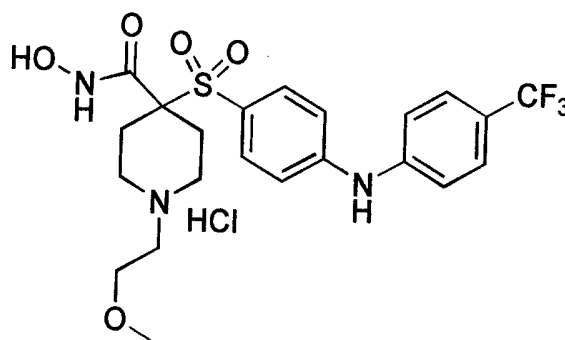
Část C: K suspenzi kyseliny z části B (0,972 g, 1,84 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se přidal 1-hydroxybenzotriazol (0,298 g, 2,21 mmol), N-methylmorfolin (0,607 ml, 5,52 mmol), O-(tetrahydropyranyl) hydroxylamin (0,323 g, 2,76 mmol) a 1-3-[(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (0,494 g, 2,58 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 18 hodin, potom se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se

dělil mezi H_2O a ethylacetát. Spojené organické vrstvy se promyly s H_2O , nasyceným NaHCO_3 , nasyceným NaCl a sušily se nad Na_2SO_4 . Chromatografie (na sílice, ethylacetát /hexany) dala chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (0,970 g, 84%).

Část D: K roztoku chráněného hydroxamátu z části C (0,950 g, 1,51 mmol) v dioxanu (3 ml) a methanolu (1 ml) se přidal roztok 4M HCl v dioxanu (4,0 ml, 16,0 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 1,5 hodiny. Diethylether (20 ml) se přidal a sraženina se sebrala filtrací, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,630 g, 87%). MS MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_3\text{SF}_3$: 444, nalezeno 444.

Příklad 396

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-1-(2-methoxyethyl)-4-[[4-[[4-trifluormethyl)fenyl]-amino]fenyl] sulfonyl]-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku anilinu z části A, příklad 395 (2,07 g, 3,82 mmol) v dioxanu (9,0 ml) a methanolu (3,0 ml) se přidal roztok 4M HCl v dioxanu (10 ml, 40 mmol). Po míchání při teplotě okolí po 2 hodiny se reakční směs koncentrovala ve vakuu, což dalo amin jako žlutou pevnou látku (1,89 g, >100%).

Část B: K suspenzi aminu z části A (1,83 g, 3,82 mmol) v acetonitrilu (20 ml) se přidal K_2CO_3 (1,58 g, 11,46 mmol) a 2-bromethyl methyl ether (0,395 ml, 4,20 mmol). Po míchání při refluxu po 18 hodin se reakční směs zfiltrovala vrstvou Celite®, s promýváním dichlormethanem a filtrát se koncentroval ve vakuu. Chromatografie (na sílice, methanol/dichlormethan) dala methoxy ethyl amin jako bělavou pevnou látku (1,58 g, 83%).

Část C: K roztoku methoxy ethyl aminu z části B (1,58 g, 3,15 mmol) v tetrahydrofuranu (30 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (0,810 g, 6,31 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 3 dny a pak se rozpouštědlo odstranil profukováním N_2 nad směsí. Voda (10 ml) se přidala a reakční směs se neutralizovala (pH 7) s 1M HCl . Pevné

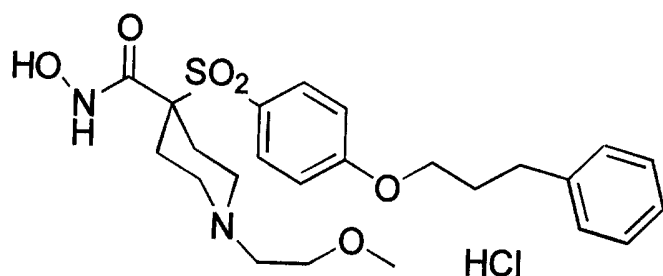
látky se sebraly filtrací a sušily se koncentrací ve vakuu s acetonitrilem, což dalo amino kyselinu jako růžovou pevnou látku (1,32 g, 86%).

Část D: K suspenzi amino kyseliny z části C (1,32 g, 2,71 mmol) v N,N-dimethylformamidu (12 ml) se přidal 1-hydroxybenzotriazol (0,439 g, 3,25 mmol), N-methylmorfolin (0,894 ml, 8,13 mmol), O-(tetrahydropyranyl) hydroxylamin (0,476 g, 4,07 mmol) a 1-3-[(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (0,727 g, 3,79 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 20 hodin, potom se koncentrovala se ve vakuu. Zbytek se dělil mezi H₂O a ethylacetát. Spojené organické vrstvy se promyly H₂O, nasyceným NaHCO₃, nasyceným NaCl a sušily se nad Na₂SO₄. Chromatografie (na sílce, methanol/ethylacetát) dala chráněný hydroxamát jako bělavou pevnou látku (1,39 g, 88%).

Část E: K roztoku chráněného hydroxamátu z části D (1,40 g, 2,39 mmol) v dioxanu (3 ml) a methanolu (1 ml) se přidal roztok 4M HCl v dioxanu (5,98 ml, 23,9 mmol). Výsledná směs se míchala při teplotě okolí po 2,5 hodiny. Reakční směs se koncentrovala téměř do sucha profukováním N₂ reakční směsí. Diethylether (25 ml) se přidal a sraženina se sebrala filtrací. Výsledné pevné látky se rozpustily v methanolu (1 ml) a reagovaly s 4M HCl v dioxanu (1,5 ml). Po míchání při teplotě okolí po 1,5 hodiny se reakční směs pomalu přidala do diethyletheru (50 ml). Výsledná sraženina se sebrala filtrací, což dalo titulní sloučeninu jako bělavou pevnou látku (1,08 g, 84%). MS MH⁺ vypočteno pro C₂₂H₂₇O₅N₃SF₃: 502, nalezeno 502.

Příklad 397

Příprava ethyl-(1-(2-methoxyethyl)-3-fenylpropoxy)fenyl[sulfonyl]-4-piperidinkarboxylátu



Část A: Směs methoxyethyl aminu, ethyl-(4-[(4-fluorfenylsulfonyl)]-1-(2-methoxyethyl)-4-piperidinkarboxylátu) (1,5 g, 4,0 mmol), 3-fenyl-1-propanolu (2,2 ml, 16 mmol) a K₂CO₃ (2,2 g, 16 mmol) v DMAC (6 ml) se zahřívá při 125 stupních Celsia po 1 den a při 135 stupních Celsia po 3 dny. Pak se směs koncentrovala ve vakuu, zředila se vodou a extrahovala se

ethylacetátem. Organická vrstva se promyla vodou a solankou, sušila se nad síranem hořečnatým a koncentrovala se ve vakuu, což dalo surový olej. Olej se čistil mžikovou chromatografií (20:80 hexan/ethylacetát), což dalo ether jako hnědý olej (1,35 g, 67%).

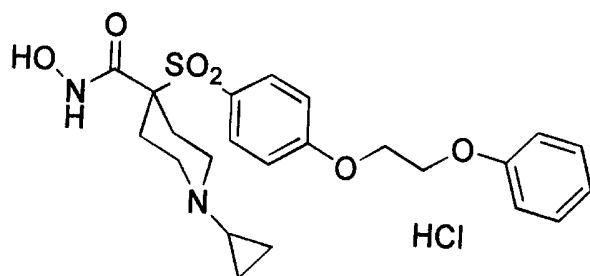
Část B: Směs etheru z části A (1,3 g, 2,7 mmol) a 50% vodného roztoku NaOH (2,1 g, 27 mmol) v THF (23 ml), EtOH (23 ml) a H₂O (12 ml) se zahřívala při 60 stupních Celsia pod dusíkovou atmosférou po 24 hodin. Materiál se koncentroval ve vakuu a třel se diethyletherem, což dalo pevnou látku. Pevná látka se rozpustila ve vodě, ochladila se v ledové lázni okyselila se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Sraženina se isolovala filtrací, promyla se chladnou vodou a sušila se při teplotě okolí ve vakuové sušárně po 3 dny, což dalo surovou kyselinu.

Směs surové kyseliny shora (1,1 g), N-hydroxybenzotriazolu (0,36 g, 2,7 mmol), 4-methylmorfolinu (0,74 ml, 6,7 mmol), O-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-hydroxylaminu (0,39 g, 3,3 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochloridu (0,60 g, 3,1 mmol) v DMF (11 ml) se míchala při teplotě okolí pod dusíkovou atmosférou po 18 hodin. Směs se koncentrovala ve vakuu a rozpustila se do roztoku nasyceného NaHCO₃ (90 ml), ethylacetátu (25 ml) a několika kapek 2M NaOH. Vodná vrstva se extrahovala další ethylacetátem. Spojené ethylacetátové vrstvy se promyly nasyceným roztokem NaHCO₃, vodou a solankou. Po sušení nad síranem hořečnatým se filtrát koncentroval ve vakuu, což dalo tmavý žlutý olej. Olej se čistil mžikovou chromatografií (40:60 acetonitril/toluen), což dalo chráněný hydroxamát jako žlutý olej (0,32 g, 25%): MS MH⁺ vypočteno pro C₂₉H₄₀N₂O₇S 561, nalezeno 561.

Část C: K roztoku chráněného hydroxamátu z části 2B (0,28 g, 0,50 mmol) v methanolu (4,0 ml) se přidal acetyl chlorid (0,11 ml, 1,5 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí pod dusíkovou atmosférou po 2,5 hodiny. Roztok se zředil diethyletherem a koncentroval se. Pevné látky se třely diethyletherem a sušily se při 40 stupních Celsia ve vakuové sušárně, což dalo titulní sloučeninu jako bělavou pevnou látku (0,15 g, 20%): MS MH⁺ vypočteno pro C₂₄H₃₂N₂O₆S 477, nalezeno 477.

Příklad 398

Příprava monohydrochloridu 1-cyklopropyl-N-hydroxy-4-[[4-(2-fenoxyethoxy)fenyl]sulfonyl]-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 9, část E (14,36 g, 40 mmol) v methanolu (50 ml) se přidala octová kyselina (24,5 g, 400 mmol) dávka (asi 2 g) 4-Angstrom molekulárních sít, (1-ethoxycyklopropyl)-oxytrimethyl silan (25,8 ml, 148 mmol) a kyanoborohydrid sodný (7,05 g, 112 mmol). Roztok se zahříval při refluxu po 8 hodin. Sraženina pevné látky se odstranila filtrací a filtrát se koncentroval ve vakuu. Zbytek se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$, zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Pevné látky se zfiltrovaly, promyly se s H_2O /diethyletherem, což dalo žádaný cyklopropyl amin {ethyl-(4-[(4-fluorfenyl-sulfonyl)]-1-cyklo propyl-4-piperidinkarboxylát)} jako bílou pevnou látku (11,83 g, 81,5%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{17}H_{22}NO_4SF$: 356, nalezeno : 356.

Část B: Roztok cyklopropylaminu z části A (2,0 g, 5,6 mmol), ethylenglykolfenyletheru (2,8 ml, 23 mmol) a uhličitanu cesného (7,3 g, 23 mmol) v DMAC (10 ml) se zahříval při 125-135 stupních Celsia po 18 hodin pod atmosférou dusíku. Směs se koncentrovala ve vakuu, zředila se vodou a extrahovala se ethylacetátem. Spojené ethylacetátové vrstvy se promyly vodou a solankou, sušily se nad síranem hořečnatým, koncentrovaly se ve vakuu, rozpustily se v diethyletheru, srážely se jako chlorovodíková sůl a sušily se při 40 stupních Celsia ve vakuové sušárně. Pevné látky se rozpustily do směsi vody, acetonitrilu a ethanolu a pak se pH se upravila na 12 s 1M NaOH roztokem. Směs se koncentrovala ve vakuu, aby se odstranil ethanol a acetonitril. Pevné látky se isolovaly filtrací, promyly se vodou a sušily se při 50 stupních Celsia ve vakuové sušárně, což dalo ether jako bílou pevnou látku (1,8 g, 68%): MS⁺ vypočteno pro $C_{25}H_{31}NO_6S$ 474, nalezeno 474. Anal. vypočteno pro $C_{25}H_{31}NO_6S$: C, 63,40; H, 6,60; N, 2,96; S, 6,77. Nalezeno: C, 63,35; H, 6,59; N, 2,99; S, 6,61.

Část C: Směs etheru z části B (1,8 g, 3,7 mmol) a 50% vodného roztoku NaOH (3,0 g, 37 mmol) v THF (32 ml), EtOH (32 ml) a H_2O (16 ml) se zahřívala při 60 stupňů Celsia pod dusíkovou atmosférou po 24 hodin. Materiál se koncentroval ve vakuu a třel se diethyletherem, což dalo pevnou látku. Žlutohnědá pevná látka se rozpustila ve směsi vody, ethanolu a THF, srážela se úpravou pH na 3 koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou, koncentrovalo se ve vakuu, třela se s vodou a sušila se při 50 stupních Celsia ve vakuové sušárně, což dalo surovou bílou pevnou látku kyseliny(2,3 g).

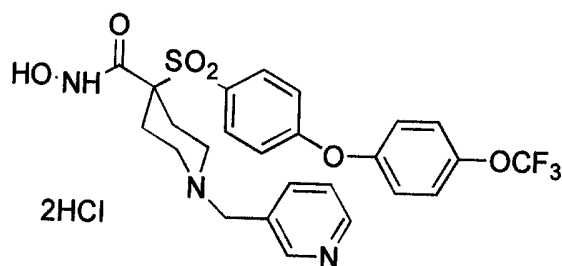
Směs surové bílé pevné látky kyseliny(2,3 g), N-hydroxybenzotriazolu (1,9 g, 14 mmol), 4-methylmorfolinu (1,6 ml, 14 mmol), O-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-hydroxylaminu (1,1 g, 9,4 mmol) a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochloridu(2,7 g, 14 mmol) v DMF (90 ml) se míchala při teplotě okolí pod dusíkovou atmosférou po 2 dny. Směs se koncentrovala ve vakuu, zředila se vodou a extrahovala se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla s 1M NaOH roztokem, vodou a solankou, sušila se nad síranem hořečnatým, koncentrovala se ve vakuu a čistila se mžikovou chromatografií (20:80 na 40:60 ethylacetát /toluen), což dalo chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku: (0,43 g, 21%): MS MH⁺ vypočteno pro C₂₈H₃₆N₂O₇S 545, nalezeno 545. Anal. vypočteno pro C₂₈H₃₆N₂O₇S: C, 61,74; H, 6,66; N, 5,14; S, 5,89. Nalezeno: C, 61,72; H, 6,75; N, 5,06; S, 5,91.

Další sloučenina se isovala okyselením vodné vrstvy na pH 3, sebráním pevné látky filtrací a sušením, což dalo bílou pevnou látku (0,80 g).

Část D: K roztoku acetyl chloridu při teplotě okolí (0,31 ml, 4,4 mmol) v methanolu (11 ml) pod dusíkovou atmosférou se přidal chráněný hydroxamát z části C (0,80 g, 1,5 mmol). Po míchání po 2,5 hodiny se sraženina sebrala filtrací, promyla se diethyletherem a sušila se při 45 stupních Celsia ve vakuové sušárně, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,58 g, 79%): MS MH⁺ vypočteno pro C₂₃H₂₈N₂O₆S 461, nalezeno 461. Anal. vypočteno pro C₂₃H₂₈N₂O₆S¹·5HCl: C, 53,62; H, 5,77; N, 5,44; S, 6,22. Nalezeno: C, 53,47; H, 5,79; N, 5,41; S, 6,16.

Příklad 399

Příprava dihydrochloridu hydroxy-1-(3-pyridinylmethyl)-4-[[4-[4-(trifluormethoxy)fenoxyl]-fenyl]-sulfonyl]-4-piperidinkarboxamidu



Část A: Roztok aminu chlorovodíkové soli produktu z příkladu 410(2,4 g, 4,6 mmol), 3-picolyl chloridu (1,5 g, 8,8 mmol) a uhličitanu draselného (4,3 g, 31 mmol) v DMF (12) se zahřívala při 50 stupních Celsia po 1 den pod atmosférou dusíku. Směs se koncentrovala ve vakuu, rozpustila se ve vodě a extrahovala se ethylacetátem. Organické vrstvy se promyly

vodou a solankou, sušily se nad síranem hořečnatým, koncentrovaly se ve vakuu. Zbytek se čistil mžikovou chromatografií (50:50 ethylacetát /hexan), což dalo 3-picolyl amin jako jantarový olej (1,6 g, 60%): MS MH⁺ vypočteno pro C₂₇H₂₇N₂O₆SF₃ 565, nalezeno 565. Anal. vypočteno pro C₂₇H₂₇N₂O₆SF₃: C, 57,44; H, 4,82; N, 4,96; S, 5,68. Nalezeno: C, 57,49; H, 5,10; N, 4,69; S, 5,67

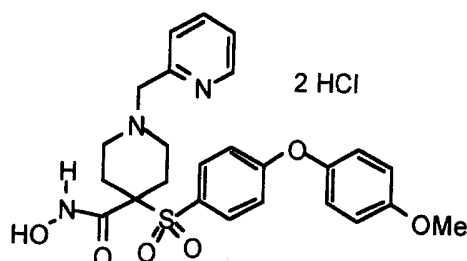
Část B: Směs 3-picolyl aminu z části 4A (1,5 g, 2,6 mmol) a 50% vodného roztoku NaOH (2,1 g, 26 mmol) v THF (22 ml), EtOH (22 ml) a H₂O (11 ml) se zahřívala při 65 stupních Celsia pod dusíkovou atmosférou po 24 hodin. Materiál se koncentroval ve vakuu a třel se diethyletherem, což dalo pevnou látku. Žlutohnědá pevná látka se rozpustila do vody a pH se upravilo na 1 koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou. Směs se koncentrovala ve vakuu a sušila se při 45 stupních Celsia ve vakuové sušárně, což dalo surovou bílou pevnou látku kyseliny(2,5 g): MS MH⁺ vypočteno pro C₂₅H₂₃N₂O₆SF₃ 537, nalezeno 537.

Část C: Směs surové bílé kyseliny z části B (2,5 g), N-hydroxybenzotriazol (1,0 g, 7,7 mmol), 4-methylmorfolinu (0,64 ml, 7,7 mmol), O-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-hydroxylaminu (0,60 g, 5,1 mmol) a 1-(3-dimethyl-aminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochloridu(1,5 g, 7,7 mmol) v DMF (40 ml) se míchala při teplotě okolí pod dusíkovou atmosférou po 5 dnů. Směs se koncentrovala ve vakuu, zředila se ethylacetátem a promyla se vodou a solankou. Organická vrstva se sušila nad síranem hořečnatým, koncentrovala se ve vakuu a čistila se mžikovou chromatografií (5:95 methanol/chlorform), což dalo chráněný hydroxamát jako bílou pěnu (1,1 g, 66%): MS MH⁺ vypočteno pro C₃₀H₃₂N₃O₇SF₃ 636, nalezeno 636.

Část D: Roztok chráněného hydroxamátu z části C (1,0 g, 1,6 mmol) a acetyl chloridu (0,34 ml, 4,7 mmol) v methanolu (11 ml) pod dusíkovou atmosférou při teplotě okolí se míchal po 2,5 hodiny a pak se vlil do diethyletheru. Pevné látky se isoloval filtrací a sušily se při 46. stupních Celsia ve vakuové sušárně, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,85 g, 87%): Anal. vypočteno pro C₂₅H₂₄N₃O₆SF₃·2HCl: C, 47,53; H, 4,18; N, 6,65; S, 5,08. Nalezeno: C, 47,27; H, 4,34; N, 6,60; S, 5,29. MS MH⁺ vypočteno pro C₂₅H₂₄N₃O₆SF₃ 552, nalezeno 552.

Příklad 400

Příprava dihydrochloridu N-Hydroxy-4-[4-(4-methoxyfenoxy)fenyl]sulfonyl]-1-(2-pyridinylmethyl)-4-piperidin-karboxamidu



Část A: Hydrochlorid ethyl-4-[(4-fluorfenylsulfonyl)]-4-piperidinkarboxylátu (2,02 g, 5,76 mmol) se spojil s práškovým uhličitanem draselným (2,48 g, 18 mmol) a N,N-dimethylformamidem (12 ml). 2-Picolyl hydrochlorid (1,0 g, 6,1 mmol) se přidal a směs se míchala po dvacet čtyři hodiny při 40 stupních Celsia. Reakční směs se zředila vodou (80 ml) a extrahovala se ethylacetátem (3 X 50ml). Spojené organické vrstvy se sušily nad síranem hořečnatým, koncentrovaly se a podrobily se chromatografii (ethylacetát), což dalo žádaný pyridin ester jako olej (2,30 g, kvantitativní výtěžek).

Část B: Pyridin ethyl ester z části A (2,30 g, 5,76 mmol) se spojil s práškovým uhličitanem draselným (1,29 g, 9 mmol), 4-methoxyfenolem (1,12 g, 9,0 mmol) a N,N-dimethylformamidem (3 ml) a směs se zahřívala při 75 až 80 stupních Celsia po dvacet čtyři hodiny. Další 4-methoxyfenol (300 mg) a uhličitan draselný (350 mg) se přidaly a směs se míchala další tři hodiny při devadesáti stupních Celsia. Směs se zředila vodou (50 ml) a extrahovala se ethylacetátem (3 X 50 ml). Spojené organické vrstvy se sušily s použitím síranu hořečnatého, koncentrovaly se a chromatografovaly se, což dalo žádaný ester jako olej (2,85 g, kvantitativní výtěžek).

Část C: Ester z části B (2,85 g) se spojil s ethanolem (18 ml), vodou (6 ml) a hydroxidem draselným (2,24 g, 40 mmol). Směs se přivedla na reflux a zahřívala se po čtyři a půl hodiny. Ochladila se na 0 stupňů Celsia a okyselila se s použitím koncentrovaného vodného chlorovodíku. Rozpouštědlo se odstranilo a vzniklé pevné látky se sušily azeotropně s acetonitrilem. Vakuum se aplikovalo dokud se nedosáhla stálá hmotnost.

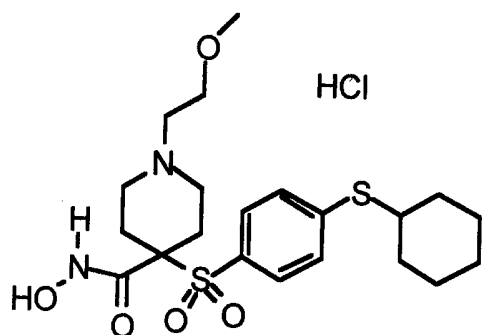
Surový hydrochlorid se míchal s N-methylmorpholinem (1 ml), 1-hydroxybenzotriazolem (0,945 g, 7 mmol), O-tetrahydropyranyl hydroxylaminem (0,82 g, 7 mmol) a N,N-dimethylformamidem (21 ml). Po 10 minutách se přidal 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (1,34 g, 7 mmol) a směs se míchala přes noc. Reakce se pak

zředila s zpola nasyceným vodným hydrogenuhlíčanem sodným (100 ml) a extrahovala se ethylacetátem (200 ml, potom 50 ml). Spojené organické vrstvy se sušily nad síranem hořečnatým, koncentrovaly se a chromatografovaly se (9:1 ethylacetát : hexan), což dalo žádaný O-tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát jako žlutý olej (2,82 g, 88%).

Část D: O-tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát z části C (2,82 g, 5 mmol) se zředil methanolem (20 ml). Acetyl chlorid (2,1 ml, 30 mmol) se přidal během 2 minut. Reakce se míchala po 4 hodiny při teplotě okolí, potom se koncentrovala, což dalo 2,59 g surové dihydrochloridové soli, která se rekrystalovala z ethanol/vody, což dalo 525 mg (18%) titulního hydroxamátu v první dávce. MS (EI) MH^+ vypočteno pro $C_{25}H_{27}N_3O_6S$: 498, nalezeno 498.

Příklad 401

Příprava hydrochloridu N-Hydroxy-4-[4-(4-cyklohexylthio)fenyl]sulfonyl]-1-(2-methoxyethyl)-4-piperidin-karboxamidu



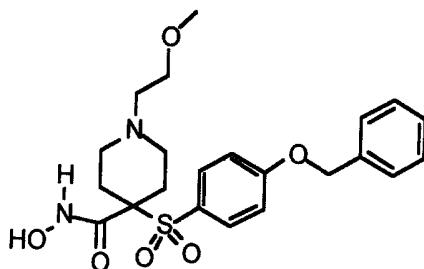
Část A: Ethyl-4-[(4-fluorfenylsulfonyl)]-1-(2-methoxyethyl)-4-piperidinkarboxylát (5,5 g, 14 mmol) se spojil s práškovým uhlíčanem draselným (2,76 g, 20 mmol), N, N-dimethylformamidu (7 ml) a cyklohexyl merkaptanem (2,4 ml, 20 mmol) a míchalo se při teplotě okolí po 2 dny. Teplota se zvýšila na 45 až 50 stupňů Celsia a míchání pokračovalo dalších 24 hodin. Další množství uhlíčitanu draselného (1,0 g) a cyklohexyl merkaptanu (1,0 ml) se zavedly a reakce se zahřívala šestnáct dalších hodin. Směs se zředila vodou (50 ml) a extrahovala se ethylacetátem (100 ml, potom 25 ml). Spojené organické vrstvy se sušily, koncentrovaly se a chromatografovaly se (ethylacetát), což dalo žádaný sulfid jako žlutý olej (3,59 ml, 53%).

Část B: Sulfid z části A (3,59 g, 7,4 mmol) se konvertoval na tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát zmýdelněním potom spojením s hydrochloridem 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu způsobem z příkladu 401, část C, což dalo 2,16 g (54%) žádaného tetrahydropyranyl-chráněného hydroxamátu jako olej.

Část C: Tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát z části B (2,16 g, 4 mmol) se zředil methanolem (16 ml). Acetyl chlorid (1,1 ml, 16 mmol) se přidal během jedné minuty. Reakce se míchala po čtyři hodiny, potom se koncentrovala a azeotropovala se s acetonitrilem, což dalo 1,11 g surového produktu, který se rekrystaloval z absolutního ethanolu, což dalo v první dávce 804 mg titulní sloučeniny (41%). MS (EI) MH^+ vypočteno pro $C_{21}H_{32}N_2O_5S_2$: 457, nalezeno 457.

Příklad 402

Příprava N-Hydroxyl-1-(2-methoxyethyl)-4-[[[(fenylmethoxy)fenyl]-sulfonyl]-4-piperidinkarboxamidu



Část A: Ethyl-4-[(4-fluorfenylsulfonyl)]-1-(2-methoxyethyl)-4-piperidinkarboxylát (1,58 g, 4,5 mmol) se spojil s práškovým uhličitánem draselným (2,42 g, 18 mmol), N,N-dimethylacetamidem (5 ml) a benzylalkoholem (1,94 ml, 18 mmol) a míchalo se při 140 stupních Celsia po šestnáct hodin. Směs se zředila vodou (50 ml) a extrahovala se ethylacetátem (125 ml, potom 25 ml). Spojené organické vrstvy se sušily, koncentrovaly se a chromatografovaly se (ethylacetát), což dalo žádaný ethyl ester jako olej (1,16 ml, 56%).

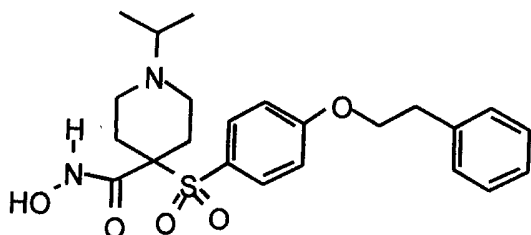
Část B : Ethyl ester z části A (1,16 g, 2,5 mmol) se konvertoval na tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát zmýdlením potom spojením s hydrochloridem 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu způsobem z příkladu 401, část C, což dalo 880 mg (80%) tetrahydropyranyl-chráněného hydroxamátu jako olej.

Část C: Tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát z části B (880 mg, 2,0 mmol) se zředil methanolem (8 ml). Acetyl chlorid (0,68 ml, 10 mmol) se přidal během jedné minuty. Reakce se míchala po tři hodiny, potom se koncentrovala a azeotropovala s acetonitrilem, což dalo surový produkt, který se konvertoval na volnou bázi přidáním dosti nasyceného vodného hydrogenuhličitanu sodného (25 ml) pro neutralizaci chlorovodíku, potom se extrahovalo ethylacetátem (100 ml, potom 50 ml). Organická fáze se sušila síranem hořečnatým, koncentrovala se a chromatografovala se (9:1 dichlormethan:metanol, 1% hydroxid amonný),

což dalo titulní hydroxamát jako sklo, (327 mg, 36%). MS (EI) MH^+ vypočteno pro $C_{22}H_{28}N_2O_6S$: 447, nalezeno 447.

Příklad 403

Příprava N-hydroxyl-1-(1-methylethyl)-4-[[4-(2-fenylethoxy)-fenyl]sulfonyl]-4-piperidin karboxamidu



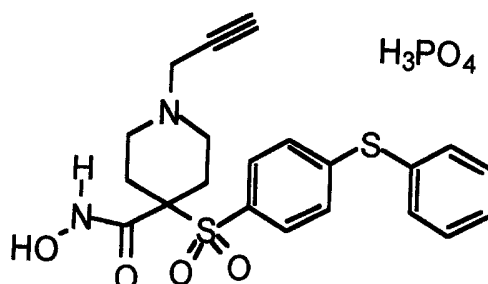
Část A: Ethyl-(4-[(4-fluorfenylsulfonyl)]-1-(1-methylethyl)-4-piperidinkarboxylát) (2,75 g, 7,7 mmol) se spojil s práškovým uhličitánem draselným (2,62 g, 19 mmol), N, N-dimethylformamidem (10 ml) a 2-fenylethanolem (2. ml, 19 mmol) a míchalo se při 85 stupních Celsia po dvacet čtyři hodiny. Další uhličitán draselný (1,3 g) a 2-fenylethanol se přidaly a teplota se zvýšila na 110 stupňů Celsia po 48 hodin, potom na 135 stupňů Celsia po čtyři hodiny. Směs se zředila vodou (100 ml) a extrahovala se ethylacetátem (200 ml, potom 25 ml). Spojené organické vrstvy se sušily, koncentrovaly se a chromatografovaly se (ethylacetát), což dalo žádaný ethyl ester jako olej (3,19 ml, 90%).

Část B: Ethylester z části A (3,19 g, 6,9 mmol) se konvertoval na tetrahydropyranyl-ochráněný hydroxamát zmýdlením potom spojením s 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochloridem způsobem z příkladu 401, část C, což dalo 2,27 g (64%) titulní sloučeniny jako olej.

Část C: Tetrahydropyranyl-ochráněný hydroxamát z části B (2,27 mg, 4,4 mmol) se zředil methanolem (16 ml). Acetyl chlorid (0,68 ml, 10 mmol) se přidal během jedné minuty. Reakce se míchala po tři hodiny, potom se koncentrovala a azeotropovala se s acetonitrilem, což dalo surový produkt, který se konvertoval na volnou bázi přidáním dosti nasyceného hydrogenuhlíčitanu sodného (25 ml) na neutralizaci chlorovodíku, potom se extrahovalo ethylacetátem (100, potom 50 ml). Organická fáze se sušila síranem hořečnatým, koncentrovala se a chromatografovala se (9:1 dichlormethan:metanol, 1% hydroxid amonný), což dalo žádaný hydroxamát jako sklo, (819 mg, 42%). MS (EI) MH^+ vypočteno pro $C_{23}H_{30}N_2O_5S$: 449, nalezeno 449.

Příklad 404

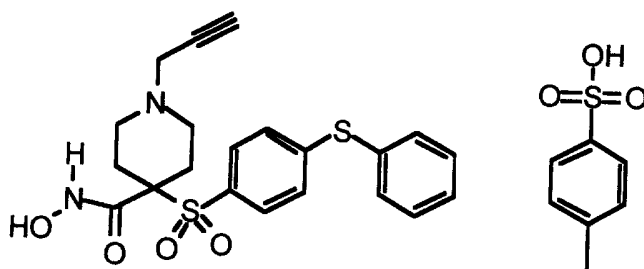
Příprava soli kyseliny fosforečné N-hydroxy-4-[(4-fenylthiofenyl)sulfonyl]-1-(2-propinyl)-4-piperidinkarboxamidu



N-Hydroxy-4-[(4-fenylthiofenyl)sulfonyl]-1-(2-propinyl)-4-piperidinkarboxamid (430 mg, 1,0 mmol) se rozpustil v methanolu (15 ml). Koncentrovaná fosforečné kyselina (67 %L) se přidala a roztok se pak koncentroval ve vakuu. Zbytek se rekrystaloval z methanolu, isoloval se filtrací a pak rekrystaloval podruhé z methanol/methyl t-butyl etheru, což dalo titulní fosfát jako pevnou látku (215 mg, 41%). Analytická kalkulace pro $C_{21}H_{22}N_2O_4 \cdot H_3PO_4$: C, 47,72; H, 4,77; N, 5,30, Nalezeno: C, 47,63; H, 5,04; N, 4,82.

Příklad 405

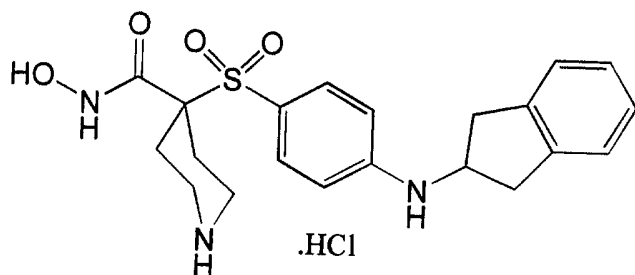
Příprava soli kyseliny p-toluensulfonové N-hydroxy-4-[(4-fenylthiofenyl)sulfonyl]-1-(2-propinyl)-4-piperidinkarboxamidu



N-Hydroxy-4-[(4-fenylthiofenyl)sulfonyl]-1-(2-propinyl)-4-piperidinkarboxamid (516 mg, 1,0 mmol) se spojil s monohdrátem p-toluensulfoné kyseliny (200 mg, 1,05 mmol) a směs se rozpustila v methanolu (3 ml). Po čtyřech hodinách se vzniklá bílá sraženina sebrala filtrací, což dalo 488 mg (81%) titulní soli tosylátu, která se charakterizovala spektroskopicky.

Příklad 406

Příprava monohydrochloridu 4-[[4-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]fenyl]sulfonyl]-N-hydroxy-4-piperidinkarboxamidu,



Část A: Roztok produktu z příkladu 9, část D (0,979 g, 2,36 mmol), hydrochlorid 2-aminoindanu (1,00 g, 5,89 mmol) a uhličitany cesného (1,92 g, 5,89 mmol) v N,N-dimethylformamidu (8 ml) se zahřívala na 95 stupňů Celsia po 22 hodin. Reakce se pak ochladila, zředila se ethylacetátem (50 ml) a promyla se třikrát vodou a jednou solankou, potom se sušila nad síranem sodným. Koncentrace dala zbytek, který se chromatografoval na silikagelu. Eluce ethylacetát/hexanem (30/70) dala žádaný 4-aminosulfonový derivát (450 mg, 36%). MS (EI) MH^+ vypočteno pro $C_{28}H_{36}N_2O_6S$: 529, nalezeno 529. HRMS M^+ vypočteno pro $C_{28}H_{36}N_2O_6S$: 528,2294, nalezeno 528,2306.

Část B: K roztoku ethylesteru z části A (450 mg, 0,85 mmol) v ethanolu (3 ml), vodě (2 ml) a tetrahydrofuranu (3 ml) se přidal hydroxid sodný (340 mg, 8,5 mmol) a roztok se zahříval na 60 stupňů Celsia po 26 hodin. Roztok se ochladil a pak se zředil vodou (10 ml) potom 10% vodnou chlorovodíkovou kyselinou (3 ml), aby se uvedlo pH na 2. Výsledný roztok se extrahoval ethylacetátem. Organické extrakty se spojily a promyly se vodou a solankou a sušily se nad síranem sodným, což dalo žádanou karboxylovou kyselinu jako světle hnědou pěnu (376 mg, 88%). Analytická kalkulace pro $C_{26}H_{32}N_2O_6S$: C, 62,38; H, 6,44; N, 5,60; S, 6,40. Nalezeno: C, 62,48; H, 6,69; N, 5,42; S, 6,27.

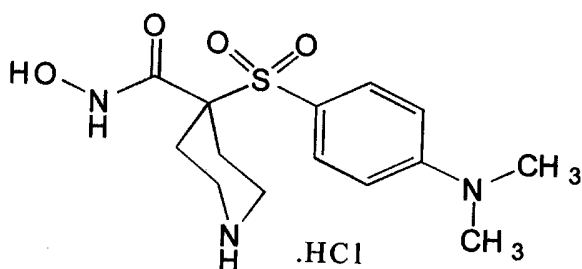
Část C: K roztoku karboxylové kyseliny z části B (305 mg, 0,609 mmol) v N,N-dimethylformamidu (2 ml) se přidal 4-methylmorfolin (247 mg, 2,44 mmol), N-hydroxybenzotriazol (99 mg, 0,73 mmol) a 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (152 mg, 0,79 mmol) a potom O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl) hydroxylaminem (97 mg, 0,82 mmol). Po míchání po 3 dny při teplotě okolí se roztok koncentroval na olej. Voda se přidala a směs se extrahovala ethylacetátem. Organické extrakty se promyly vodou a solankou a sušily se nad síranem sodným. Koncentrace dala hnědou pěnu, která se chromatografovala na

silikagelu. Eluce ethylacetát/hexanem (40/60) dala derivát chráněného hydroxamátu jako bezbarvé sklo (0,38 g, 100%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{31}H_{41}N_3O_7S$: 600, nalezeno 600.

Část D: K roztoku chráněného hydroxamátu z části C (350 mg, 0,584 mmol) v methanolu (3 ml) a 1,4-dioxanu (1,5 ml) se přidal 4 HCl/1,4-dioxan (1,5 ml, 6 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí po 3 hodiny. Koncentrace dala zbytek, který se třel diethyletherem, což dalo titulní sloučeninu jako pevnou látku, která se zfiltrovala a sušila se po 40 hodin při 51 stupních Celsia (249 mg, 94%). HRMS (ESI) MH^+ vypočteno pro $C_{21}H_{25}N_3O_4S$: 416,1644, nalezeno 416,1647.

Příklad 407

Příprava monohydrochloridu 4-[[4-(dimethylamino)fenyl]sulfonyl]-N-hydroxy-4-piperidin-karboxamidu



Část A: Roztok produktu z příkladu 9, část D (0,979 g, 2,36 mmol), monohydrochloridu 2-aminoindanu (1,00 g, 5,89 mmol) a uhličitanu cesného (1,92 g, 5,89 mmol) v N,N-dimethylformamidu (8 ml) se zahříval na 95 stupňů Celsia po 22 hodin. Reakce se pak ochladila, zředila se ethylacetátem (50 ml) a promyla se třikrát vodou a potom solankou, potom se sušila nad síranem sodným. Koncentrace dala zbytek, který se chromatografoval na silikagelu. Eluce ethylacetát/hexanem (30/70) dala derivát 4-N,N-dimethylaminosulfonu (590 mg, 57%) spolu s produktem z příkladu 406. MS (EI) MH^+ vypočteno pro $C_{21}H_{32}N_2O_6S$: 441, nalezeno 441. HRMS vypočteno pro $C_{21}H_{32}N_2O_6S$: 440,1981, nalezeno 440,1978.

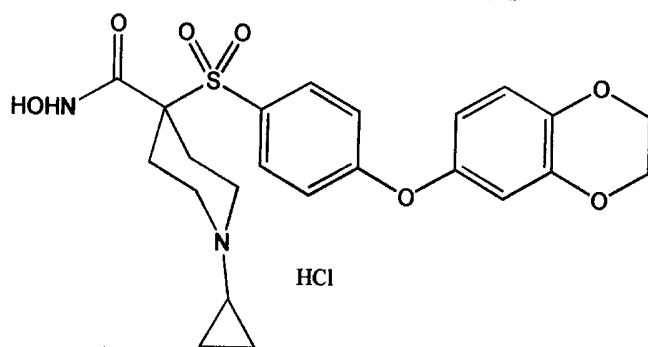
Část B: K roztoku ethyl esteru z části A (580 mg, 1,3 mmol) v ethanolu (4 ml), vodě (3 ml) a tetrahydrofuranu (4 ml) se přidal hydroxid sodný (520 mg, 13 mmol) a roztok se zahříval na 62 stupňů Celsia po 5 hodin. Roztok se ochladil a pak se zředil vodou (5 ml), pak 10% vodnou chlorovodíkovou kyselinou (5 ml), aby se okyselil na pH=2. Výsledný roztok se extrahoval ethylacetátem. Organické extrakty se spojily a promyly se vodou a solankou a sušily se nad síranem sodným, což dalo žádanou karboxylovou kyselinu jako světle hnědou pěnu (520 mg, 97%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{19}H_{28}N_2O_6S$: 413, nalezeno 413.

Část C: K roztoku karboxylové kyseliny z části B (500 mg, 1,21 mmol) v N,N-dimethylformamidu (4 ml) se přidal 4-methylmorfolin (490 mg, 4,8 mmol), N-hydroxybenzotriazol (197 mg, 1,45 mmol) a 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (302 mg, 1,57 mmol) a potom O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl) hydroxylaminem (192 mg, 1,63 mmol). Po míchání po 3 dny při teplotě okolí se roztok koncentroval na olej. Voda (25 ml) se přidala a směs se extrahovala ethylacetátem. Organické extrakty se promyly vodou a solankou a sušily se nad síranem sodným. Koncentrace dala hnědý olej, který se krystaloval ze směsi ethylacetát, hexan a dichlormethan (1:1:2), což dalo derivát chráněného hydroxamátu jako bezbarvou pevnou látku (506 mg, 82%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{24}H_{37}N_3O_7S$: 512, nalezeno 512.

Část D: K roztoku chráněného hydroxamátu z části C (477 mg, 0,932 mmol) v methanolu (3 ml) a 1,4-dioxanu (3 ml) se přidal 4 HCl/1,4-dioxan (2,3 ml, 9,3 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí po 3 hodiny. Koncentrace dala zbytek, který se třel diethyletherem, což dalo titulní sloučeninu jako pevnou látku, která se zfiltrovala a sušila se po 40 hodin při 51 stupních Celsia (372 mg, 100%). HRMS (ESI) MH^+ vypočteno pro $C_{14}H_{21}N_3O_4S$: 328,1331, nalezeno 328,1343.

Příklad 408

Příprava monohydrochloridu 1-cyklopropyl-4-[[4-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)oxy]fenyl]-sulfonyl]-N-hydroxy-4-piperidin-karboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 398, část A (1,36 g, 3,47 mol) v N,N-dimethylformamidu (8 ml) se přidal 6-hydroxybenzo-1,4-dioxan (792 mg, 5,21 mmol) potom uhličitánem cesným (2,83 g, 8,69 mmol). Roztok se zahříval při 100 stupních Celsia po 20 hodin. Roztok se dělil mezi ethylacetát a H_2O . Vodná vrstva se extrahovala ethylacetátem a spojené organické vrstvy se promyly s H_2O a nasyceným NaCl a sušily se nad Na_2SO_4 . Filtrace vrstvou siliky (ethylacetát /hexan) dala fenoxifenyl sloučeninu jako oranžový olej (1,81 g, kvantitativní výtěžek). MS(CI) MH^+ vypočteno pro $C_{25}H_{29}NO_7S$: 488, nalezeno 488.

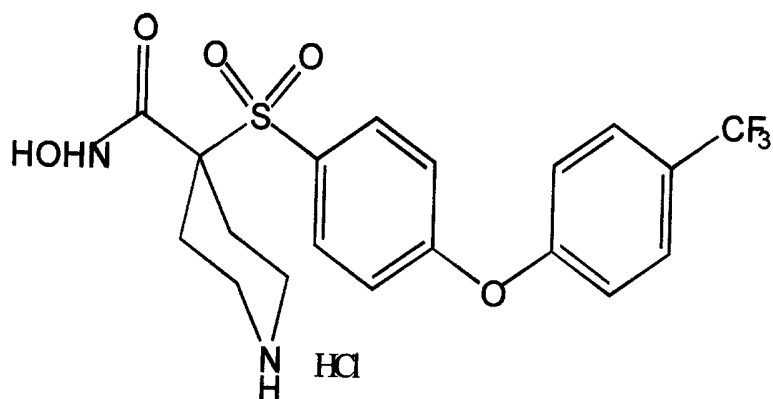
Část B: K roztoku fenoxifenol sloučeniny z části A (1,81 g, <3,47 mmol) v tetrahydrofuran (10 ml) a ethanolu (10 ml) se přidal hydroxid sodný (1,39 g, 34,7 mmol) v H₂O (5 ml). Roztok se zahříval na šedesát stupňů Celsia po 20 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a vodný zbytek se okyselil na pH = 2 s 10% HCl. Výsledné pevné látky se sebraly vakuovou filtrací, což dalo kyselinu jako žlutou pevnou látku (1,23 g, 72%). MS(CI) MH⁺ vypočteno pro C₂₃H₂₅NO₇S: 460, nalezeno 460. HRMS vypočteno pro C₂₃H₂₅NO₇S: 460,1430, nalezeno 460,1445.

Část C: K suspenzi kyseliny z části B (1,21 g, 2,46 mmol) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidal N-hydroxybenzotriazol (399 mg, 2,95 mmol), 4-methylmorfolin (0,81 ml, 7,38 mmol) a O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin (432 mg, 3,69 mmol). Po míchání po jednu hodinu se přidal 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (660 mg, 3,44 mmol) a roztok se míchal po 20 hodin při teplotě okolí. Roztok se dělil mezi ethylacetát a H₂O a vodná vrstva se extrahovala ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad Na₂SO₄. Chromatografie (na sílce, ethylacetát /hexan) dala chráněný hydroxamát jako žlutý olej (940 mg, 70 %). MS(CI) MH⁺ vypočteno pro C₂₈H₃₄N₂O₂S: 559, nalezeno 559.

Část D: K roztoku chráněného hydroxamátu z části C (920 mg, 1,68 mmol) v 1,4-dioxanu (15 ml) se přidal 4M HCl v 1,4-dioxanu (10 ml). Po míchání při teplotě okolí po 2 hodiny se vzniklá sraženina sebrala vakuovou filtrací a promyla se ethyl etherem, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (510 mg, 60 %). MS(CI) MH⁺ vypočteno pro C₂₃H₂₆N₂O₇S: 475, nalezeno 475. HRMS vypočteno pro C₂₃H₂₆NO₇S: 475,1539, nalezeno 475,1553. Analytická kalkulace pro C₂₃H₂₆N₂O₇S • 1,15HCl • 0,5H₂O: C, 52,57; H, 5,40; N, 5,33; Cl, 7,76. Nalezeno: C, 52,62; H, 5,42; N, 5,79; Cl, 7,71.

Příklad 409

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-4-[[4-[4-(trifluormethyl)fenoxy]fenyl]sulfonyl]-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 9, část D (1,5 g, 3,61 mmol) v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) se přidal uhličitán cesný (2,94 g, 9,03 mmol) a α,α,α -trifluor-*p*-kresol (877 mg, 5,41 mmol). Roztok se zahříval na devadesáti stupních Celsia po 20 hodin. Roztok se dělil mezi ethylacetát a H_2O a organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad Na_2SO_4 . Filtrace vrstvou siliky (ethylacetát) dala diarylether jako žlutý olej (2,30 g, kvantitativní výtěžek). MS(CI) MH^+ vypočteno pro $C_{26}H_{30}NO_7SF_3$: 558, nalezeno 558.

Část B: K roztoku diaryletheru z části A (2,30 g, <3,61 mmol) v tetrahydrofuran (10 ml) a ethanolu (10 ml) se přidal hydroxid sodný (1,44 g, 36,1 mmol) v H_2O (5 ml) a roztok se zahříval při šedesáti stupních Celsia po 18 hodin. Roztok se koncentroval a vodný zbytek se okyselil na pH = 2 s 10% HCl a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad Na_2SO_4 . Koncentrace ve vakuu dala kyselinu jako pevnou látku (2,11 g, kvantitativní výtěžek). MS(CI) MH^+ vypočteno pro $C_{24}H_{26}NO_7SF_3$: 530, nalezeno 530.

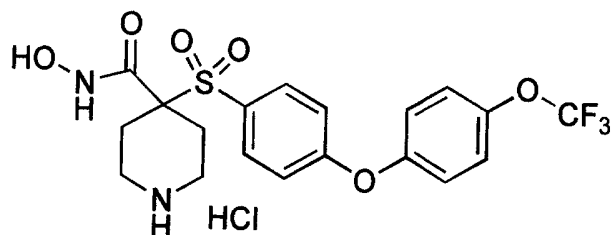
Část C: K roztoku kyseliny z části B (2,11 g, <3,61 mmol) v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) se přidal *N*-hydroxybenzotriazol (586 mg, 4,33 mmol), 4-methylmorfolin (1,19 ml, 10,83 mmol) a *O*-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin (634 mg, 5,41 mmol). Po míchání po jednu hodinu se přidal 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (969 mg, 5,05 mmol) a roztok se míchal po 18 hodin. Roztok se dělil mezi ethylacetát a H_2O . Vodná vrstva se extrahovala ethylacetátem a spojené organické vrstvy se promyly s H_2O a nasyceným NaCl a sušily se nad $MgSO_4$. Chromatografie (na sílce, ethylacetát /hexan) dala chráněný hydroxamát jako jasný bezbarvý olej (1,40 g, 62 %). MS(CI) MH^+ vypočteno pro $C_{29}H_{35}N_2O_8SF_3$: 629, nalezeno 629.

Část D: K roztoku chráněného hydroxamátu z části C (1,40 g, 2,23 mmol) v 1,4-dioxanu (10 ml) se přidal 4M HCl v 1,4-dioxanu (15 ml) a roztok se míchal po 2 hodiny. Roztok se zředil ethyl etherem a vzniklá sraženina se sebrala vakuovou filtrací, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (747 mg, 70 %). HPLC čistota: 97,5 %. MS(CI) MH^+ vypočteno pro

$C_{19}H_{19}N_2O_5SF_3$: 445, nalezeno 445. HRMS vypočteno pro $C_{19}H_{19}N_2O_5SF_3$: 445,1045, nalezeno 445,1052. Analytická kalkulace pro $C_{19}H_{19}N_2O_5SF_3 \cdot 0,5H_2O \cdot 1,0HCl$: C, 46,58; H, 4,32; N, 5,72; S, 6,55; Cl, 7,24. Nalezeno: C, 46,58; H, 3,82; N, 5,61; S, 6,96; Cl, 7,37.

Příklad 410

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-4-[[4-[(trifluormethoxy)fenoxy]fenyl]sulfonyl]-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 9, část D (1,5 g, 3,61 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se přidal uhličitán cesný (2,94 g, 9,03 mmol) a 4-(trifluormethoxy)fenol (0,70 ml, 5,41 mmol). Roztok se zahříval při devadesáti stupních Celsia po 20 hodin. Roztok se dělil mezi ethylacetát a H_2O a organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad Na_2SO_4 . Filtrace vrstvou siliky (ethylacetát) dala fenoxifenol jako žlutý olej (2,11 g, kvantitativní výtěžek). MS(Cl) MNa^+ vypočteno pro $C_{26}H_{30}NO_8SF_3$: 596, nalezeno 596.

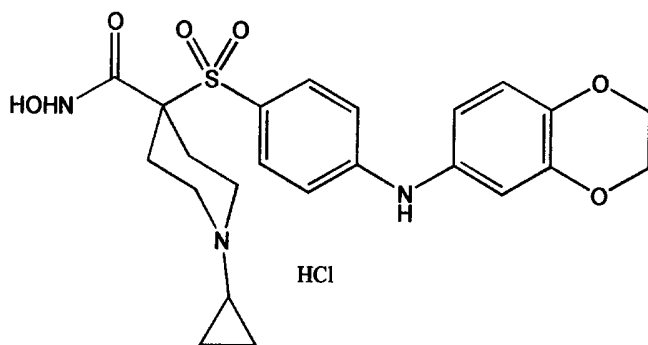
Část B: K roztoku fenoxifenolu z části A (2,11 g, <3,61 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) a ethanolu (10 ml) se přidal hydroxid sodný (1,44 g, 36,1 mmol) v H_2O (5 ml) a roztok se zahříval při šedesáti stupních Celsia po 18 hodin. Roztok se koncentroval a vodný zbytek se okyselil na pH = 2 s 10% HCl a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad Na_2SO_4 . Koncentrace ve vakuu dala kyselinu jako pevnou látku (2,2 g, kvantitativní výtěžek). MS(Cl) MH^+ vypočteno pro $C_{24}H_{26}NO_8SF_3$: 546, nalezeno 546.

Část C: K roztoku kyseliny z části B (2,2 g) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se přidal N-hydroxybenzotriazol (586 mg, 4,33 mmol), 4-methylmorfolin (1,19 ml, 10,83 mmol) a O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin (634 mg, 5,41 mmol). Po míchání po třicet minut se přidal 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (969 mg, 5,05 mmol) a roztok se míchal po 96 hodin. Roztok se dělil mezi ethylacetát a H_2O . Vodná vrstva se extrahovala ethylacetátem a spojené organické vrstvy se promyly s H_2O a nasyceným NaCl a sušily se nad $MgSO_4$. Chromatografie (na sílce, ethylacetát /hexan) dala chráněný hydroxamát jako jasný, bezbarvý olej (1,26 g, 53 %).

Část D: K roztoku chráněného hydroxamátu z části C (1,26 g, 1,96 mmol) v 1,4-dioxanu (10 ml) se přidal 4M HCl v 1,4-dioxanu (10 ml) a roztok se míchal po 2 hodiny. Roztok se zředil ethyl etherem a vzniklé sraženiny se sebraly vakuovou filtrací, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (455 mg, 47 %). HPLC čistota: 98 %. MS(CI) MH^+ vypočteno pro $C_{19}H_{19}N_2O_6SF_3$: 461, nalezeno 461. HRMS vypočteno pro $C_{19}H_{19}N_2O_6SF_3$: 461,0994, nalezeno 461,0997. Analytická kalkulace pro $C_{19}H_{19}N_2O_6SF_3 \cdot 1,0HCl$: C, 45,93; H, 4,06; N, 5,64; S, 6,45; Cl, 6,45. Nalezeno: C, 46,23; H, 4,07; N, 5,66; S, 6,59; Cl, 7,03.

Příklad 411

Příprava monohydrochloridu 1-cyklopropyl-4-[[4-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]-fenyl]sulfonyl]-N-hydroxy-4-piperidin-karboxamidu



Část A: K roztoku esteru z části C, příklad 91 (1,57 g, 3,40 mmol) v 1,4-dioxanu (5 ml) se přidal 4M HCl v 1,4-dioxanu (10 ml). Po míchání po jedné hodině se vzniklé sraženiny sebraly vakuovou filtrací, což dalo monohydrochlorid aminu jako bílou pevnou látku (1,16 g, 86 %).

Část B: K suspenzi monohydrochloridu aminu z části A (1,16 g, 2,91 mmol) v methanolu (10 ml) se přidala octová kyselina (1,68 ml, 29,1 mmol), následovaná (1-ethoxycyklopropyl)-oxytrimethylsilanem (3,51 ml, 17,5 mmol) a kyanoborohydridem sodným (823 mg, 13,1 mmol). Roztok se zahříval na reflux po šest hodin. Roztok se zfiltraval a filtrát se koncentroval ve vakuu. Zbytek se rozpustil do ethylacetátu a promyl se s H_2O , vodným hydroxidem sodným a nasyceným NaCl a sušil se nad $MgSO_4$. Koncentrace ve vakuu dala N-cyklopropyl sloučeninu jako bílou pevnou látku (1,03 g, 88 %).

Část C: K roztoku N-cyklopropyl sloučeniny z části B (1,0 g, 2,49 mmol) v toluenu (6 ml) se přidal uhličitán cesný (1,14 g, 3,49 mmol), tris(dibenzylidenaceton)dipaládium(0) (69 mg, 0,075 mmol) R-(+)-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl (69 mg, 0,112 mmol) a 1,4-benzodioxan-6-amin (451 mg, 2,99 mmol) a roztok se zahříval při 100 stupních Celsia po 19 hodin. Roztok se zředil ethyletherem a zfiltraval se přes Super Cel®. Filtrát se koncentroval a

chromatografie (na sílice, ethylacetát /hexan) dala sloučeninu anilinu jako oranžový olej (561 mg, 48 %). MS(CI) MH^+ vypočteno pro $C_{24}H_{28}N_2O_6S$: 473, nalezeno 473.

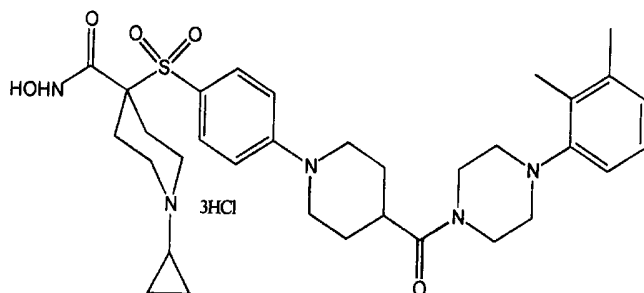
Část D: K roztoku sloučenina anilinu z části C (550 mg, 1,16 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidal trimethylsilanolát draselný (297 mg, 3,48 mmol) a roztok se míchal po 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval a vzniklý zbytek se suspendoval v H_2O . Pevné látky se sebraly vakuovou filtrací, což dalo surovou kyselinu (282 mg).

Část E: K roztoku surové kyseliny z části D (282 mg, 0,62 mmol) v N,N -dimethylformamidu (10 ml) se přidal N -hydroxybenzotriazol (100 mg, 0,74 mmol), 4-methylmorfolin (0,20 ml, 1,86 mmol) a O -(tetrahydro-2H-pyran-2-yl) hydroxylamin (108 mg, 0,93 mmol). Po 30 minutách míchání se přidal 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (166 mg, 0,87 mmol) a roztok se míchal 72 hodin. Roztok se dělil mezi ethylacetát a H_2O a vodná vrstva se extrahovala ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyly s H_2O a nasyceným $NaCl$ a sušily se nad Na_2SO_4 . Chromatografie (na sílice, ethylacetát /hexan) dala chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (150 mg, 43 %). MS(CI) MH^+ vypočteno pro $C_{28}H_{35}N_3O_7S$: 558, nalezeno 558.

Část F: K roztoku chráněného hydroxamátu z části E (133 mg, 0,24 mmol) v 1,4-dioxanu (5 ml) se přidal 4M HCl v 1,4-dioxanu (10 ml) roztok se míchal 1,5 hodinu. Roztok se zředil ethyl etherem a vzniklé sraženiny se sebraly vakuovou filtrací, což dalo titulní hydroxamát jako bílou pevnou látku (80 mg, 66 %). MS(CI) MH^+ vypočteno pro $C_{23}H_{27}N_3O_6S$: 474, nalezeno 474. HRMS vypočteno pro $C_{23}H_{27}N_3O_6S$: 474,1699, nalezeno 474,1715. Analytická kalkulace pro $C_{23}H_{27}N_3O_6S \cdot 1,5HCl \cdot 1,5H_2O$: C, 49,75; H, 5,72; N, 7,57; S, 5,77; Cl, 9,58. Nalezeno: C, 49,78; H, 5,52; N, 8,05; S, 9,16; Cl, 5,76.

Příklad 412

Příprava trihydrochloridu 1-cyklopropyl-4-[[4-[4-[[4-(2,3-dimethylfenyl)-1-piperaziny]-karbonyl]-1-piperidinyl]fenyl]sulfonyl]- N -hydroxy-4-piperidin-karboxamidu



Část A: K roztoku isonipecotové kyseliny (10,5 g, 81,3 mmol) v H_2O (325 ml) se přidal uhličitán sodný (8,37 g, 81,3 mmol) a roztok se míchal, dokud se nestal homogenní. K tomuto roztoku se přidal po kapkách di-terc.butyl hydrogenuhlíčan (18,22 g, 83,5 mmol) v 1,4-dioxanu (77 ml) a vzniklý roztok se míchal po 72 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu a vzniklý vodný roztok se promyl ethyletherem. Vodný roztok se okyselil na $\text{pH}=2$ koncentrovanou HCl . Roztok se extrahoval ethyl etherem a koncentroval se ve vakuu, což dalo bílou pevnou látku. Rekrystalizace (ethylacetát) dala N-Boc-isonipecotovou kyselinu jako bílou pevnou látku (10 g, 54 %).

Část B: K roztoku N-Boc-isonipecotové kyseliny z části A (2,14 g, 9,33 mmol) v dichlormethanu (19 ml) se přidaly 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (1,82 g, 9,49 mmol), N-hydroxybenzotriazol (1,32 g, 9,77 mmol) a 1-(2,3-xylyl)piperazin monohydrochlorid (2,47 g, 10,89 mmol). Po 30 minutách se přidal diisopropylethylamin (0,74 ml, 20,7 mmol) a roztok se míchal 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a zbytek se rozpustil v ethylacetátu a promyl se s 1M HCl , nasyceným NaHCO_3 a nasyceným NaCl . Roztok se sušil nad MgSO_4 . Rekrystalizace (ethylacetát /hexan) dala amid jako bělavou pevnou látku (2,65 g, 71 %).

Část C: K roztoku amidu z části B (1,0 g, 3,75 mmol) v dichlormethanu (5 ml) se přidala trifluoroctová kyselina (5 ml) a roztok se míchal 15 minut. Roztok se koncentroval ve vakuu a vzniklý olej se rozpustil v N,N-dimethylacetamidu (10 ml). K tomuto roztoku se přidal produkt z příkladu 398, část A (979 mg, 2,50 mmol) a uhličitán cesný (3,67 g, 11,25 mmol) a roztok se zahříval při 110 stupních Celsia po 17 hodin. Roztok se dělil mezi ethylacetát a H_2O . Organická vrstva se promyla s H_2O a nasyceným NaCl a sušila se nad Na_2SO_4 . Koncentrace ve vakuu dala piperidin sloučeninu jako bílou pevnou látku (1,89 g, kvantitativní výtěžek). $\text{MS}(\text{CI}) \text{MH}^+$ vypočteno pro $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: 637, nalezeno 637.

Část D: K roztoku piperidin sloučeniny z části C (1,89 g) v ethanolu (8 ml) a tetrahydrofuranu (8 ml) se přidal hydroxid sodný (1,0 g, 25 mmol) v H_2O (5 ml). Roztok se zahříval při 50 stupních Celsia po 8 hodin a při 62 stupních Celsia po 8 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a zbytek se zředil s H_2O a okyselil se na $\text{pH} = 3$ s 3M HCl . Výsledná sraženina se sebrala vakuovou filtrací, což dalo kyselinu jako bílou pevnou látku (1,16 g, 65 %). $\text{MS}(\text{CI}) \text{MH}^+$ vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: 609, nalezeno 609.

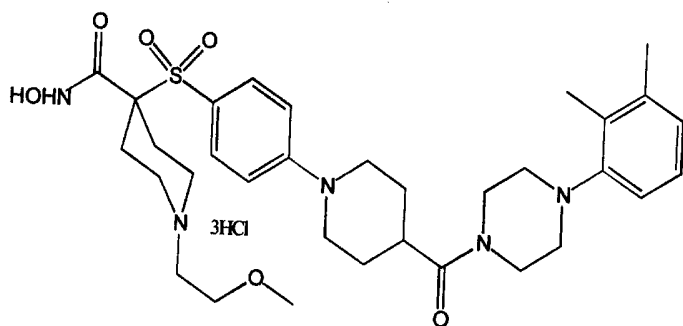
Část E: K roztoku kyseliny z části D (1,16 g, 1,62 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se přidaly N-hydroxybenzotriazol (262 mg, 1,94 mmol), 4-methylmorfolin (0,90 ml, 8,2 mmol) a O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl) hydroxylamin (284 mg, 2,4 mmol). Po míchání po 45 minut se přidal 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (334 mg, 2,2

mmol) a roztok se míchal po 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se dělil mezi ethylacetát a H_2O a organická vrstva se promyla s H_2O a nasyceným NaCl a sušila se nad Na_2SO_4 . Tření (dichlormethan) dalo chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (850 mg, 75 %). $\text{MS}(\text{CI})$ MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$: 708, nalezeno 708. Analytická kalkulace pro $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_6\text{S} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 63,66; H, 7,59; N, 9,77; S, 4,47. Nalezeno: C, 63,68; H, 7,54; N, 9,66; S, 4,67.

Část F: K roztoku chráněného hydroxamátu z části E (746 mg, 1,07 mmol) v methanolu (10 ml) se přidal 4M HCl v 1,4-dioxanu (10 ml) a roztok se míchal po jednu hodinu. Výsledná pevná látka se sebrala vakuovou filtrací a promyla se ethyl etherem, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (650 mg, 83 %). $\text{MS}(\text{CI})$ MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$: 624, nalezeno 624. HRMS vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$: 624,3220, nalezeno 624,3253. Analytická kalkulace pro $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 3,5\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 51,82; H, 6,59; N, 9,16. Nalezeno: C, 52,04; H, 6,30; N, 8,96.

Příklad 413

Příprava trihydrochlorid 4-[[4-[4-[[4-(2,3-dimethylfenyl)-1-piperaziny]karbonyl]-1-piperidinyl]fenyl]sulfonyl]-N-hydroxy-1-(2-methoxyethyl)-4-piperidin-karboxamidu



Část A: K roztoku isonipecotové kyseliny (10,5 g, 81,3 mmol) v H_2O (325 ml) se přidal uhličitán sodný (8,37 g, 81,3 mmol) a roztok se míchal, dokud se nestal homogenní. K tomuto roztoku se přidal po kapkách di-terc.butyl hydrogenuhličitán (18,22 g, 83,5 mmol) v 1,4-dioxanu (77 ml) a vzniklý roztok se míchal po 72 hodin při teplotě okolí. Roztok se koncentroval ve vakuu a vzniklý vodný roztok se promyl ethyl etherem. Vodný roztok se okyselil na $\text{pH}=2$ koncentrovanou HCl . Roztok se extrahoval ethyl etherem a koncentrace ve vakuu dala bílou pevnou látku. Rekrystalizace (ethylacetát) dala N-Boc-isonipecotovou kyselinu jako bílou pevnou látku (10 g, 54 %).

Část B: K roztoku N-Boc-isonipecotové kyseliny z části A (2,14 g, 9,33 mmol) v dichlormethanu (19 ml) se přidaly 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid

hydrochlorid (1,82 g, 9,49 mmol), N-hydroxybenzotriazol (1,32 g, 9,77 mmol) a 1-(2,3-xylyl)piperazin hydrochlorid (2,47 g, 10,89 mmol). Po 30 minutách se přidal diisopropylethylamin (0,74 ml, 20,7 mmol) a roztok se míchal po 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a zbytek se rozpustil v ethylacetátu a promyl se s 1M HCl, nasyceným NaHCO_3 a nasyceným NaCl. Roztok se sušil nad MgSO_4 . Rekrystalizace (ethylacetát /hexan) dala amid jako bělavou pevnou látku (2,65 g, 71 %).

Část C: K roztoku amidu z části B (965 mg, 2,41 mmol) v dichlormethanu (5 ml) se přidala trifluoroctová kyselina (5 ml) a roztok se míchal 15 minut. Roztok se koncentroval ve vakuu a vzniklý olej se rozpustil v N,N-dimethylacetamidu (10 ml). K tomuto roztoku se přidaly ethyl-4-[(4-fluorfenylsulfonyl)]-1-(2-methoxyethyl)-4-piperidinkarboxylát (600 mg, 1,61 mmol) a uhličitán cesný (2,75 g, 8,43 mmol) a roztok se zahříval při 110 stupních Celsia po 20 hodin. Roztok se dělil mezi ethylacetát a H_2O . Organická vrstva se promyla s H_2O a nasyceným NaCl a sušila se nad Na_2SO_4 . Koncentrace ve vakuu dala piperidin sloučeninu jako bílou pevnou látku (1,26 g, kvantitativní výtěžek). MS(Cl) MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: 655, nalezeno 655.

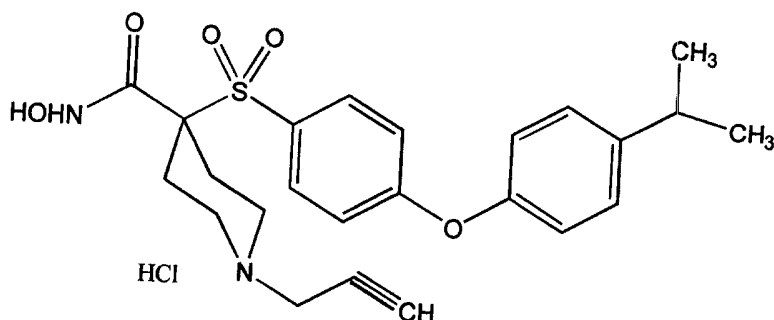
Část D: K roztoku piperidin sloučeniny z části C (1,26 g) v ethanolu (5 ml) a tetrahydrofuranu (5 ml) se přidal hydroxid sodný (644 mg, 16 mmol) v H_2O (5 ml). Roztok se zahříval při šedesáti stupních Celsia po 8 hodin a při šedesáti dvou stupních Celsia po 8 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a zbytek se zředil s H_2O a okyselil se na pH = 3 s 3M HCl. Výsledná sraženina se sebrala vakuovou filtrací, což dalo kyselinu jako bílou pevnou látku (650 mg, 65 %). MS(Cl) MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: 627, nalezeno 627.

Část E: K roztoku kyseliny z části D (620 g, 0,94 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se přidaly N-hydroxybenzotriazol (152 mg, 1,13 mmol), 4-methylmorfolin (0,52 ml, 4,7 mmol) a O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl) hydroxylamin (165 mg, 1,4 mmol). Po míchání po 45 minut se přidal 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (252 mg, 1,32 mmol) a roztok se míchal po 18 hodin při teplotě okolí. Roztok se dělil mezi ethylacetát a H_2O a organická vrstva se promyla s H_2O a nasyceným NaCl a sušila se nad Na_2SO_4 . Koncentrace ve vakuu dala chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (641 mg, 94 %). MS(Cl) MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{38}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$: 726, nalezeno 726.

Část F: K roztoku chráněného hydroxamátu z části E (630 mg, 0,87 mmol) v methanolu (8 ml) se přidal 4M HCl v 1,4-dioxanu (10 ml) a roztok se míchal po jedné hodinu. Výsledná pevná látka se sebrala vakuovou filtrací a promyla se ethyl etherem, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (624 mg, 83 %). MS(Cl) MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$: 642, nalezeno 642.

Příklad 414

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-4-[[4-[4-(1-methylethyl)fenoxy]fenyl]sulfonyl]-1-(2-propinyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 9, část E (6,0 g, 15,4 mmol) a práškového K_2CO_3 (8,0 g, 38,5 mmol) v N,N-dimethylformamidu (70 ml) se přidal 4-isopropylfenol (5,24 g, 38,5 mmol) při teplotě okolí a roztok se zahříval na devadesát stupňů Celsia po 32 hodin. Roztok se koncentroval ve vysokém vakuu a zbytek se rozpustil v ethylacetátu.. Organická vrstva se promyla s 1M NaOH, H_2O a sušila se nad $MgSO_4$. Chromatografie na sílce s elucí ethylacetát /hexanem dala diaryl ether jako světle žlutý gel (6,89 g, 87%).

Část B: K roztoku diaryletheru z části A (6,89 g, 14,7 mmol) v ethanolu (14 ml) a tetrahydrofuranu (14 ml) se přidal NaOH (5,88 g, 147 mmol) v H_2O (28 ml) přidávací nálevkou při teplotě okolí. Roztok se pak zahříval při šedesáti stupních Celsia po 17 hodin a teplotě okolí po 24 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a zředil se vodou. Vodná vrstva se extrahovala etherem a okyselila se na $pH = 2$. Vakuová filtrace bílé sraženiny dala kyselinu jako bílou pevnou látku (6,56 g, kvantitativní výtěžek).

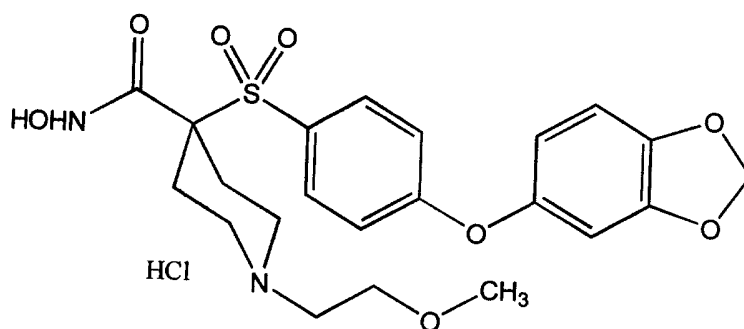
Část C: K roztoku kyseliny z části B (6,56 g, 14,86 mmol), N-methylmorfolinu (6,5 ml, 59,4 mmol), 1-hydroxybenzotriazolu (6,0 g, 44,6 mmol) a O-tetrahydropyranyl hydroxyl aminu (3,5 g, 29,7 mmol) v N,N-dimethylformamidu (50 ml) se přidal 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (8,5 g, 44,6 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí po 20 hodin. Roztok se koncentroval ve vysokém vakuu a zbytek se rozpustil v ethylacetátu.. Organická vrstva se promyla nasyceným vodným $NaHCO_3$, H_2O a sušila se nad $MgSO_4$. Koncentrace ve vakuu a chromatografie na sílce s elucí ethylacetát /hexanem dala tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát jako bílou pěnu (8,03 g, kvantitativní výtěžek).

Část D: K roztoku 4M HCl v dioxanu (37 ml, 149 mmol) se přidal roztok tetrahydropyranyl-chráněného hydroxamátu z části C (8,03 g, 14,9 mmol) v methanolu (5 ml) a

dioxanu (15 ml) a roztok se míchal při teplotě okolí po 3 hodiny. Koncentrace ve vakuu a tření s diethyletherem dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (5,0 g, 71,1%). Analytická kalkulace pro $C_{24}H_{28}N_2O_5S \cdot HCl \cdot 0,9H_2O$: C, 56,61; H, 6,10; N, 5,50; S, 6,30. Nalezeno: C, 56,97; H, 6,05; N, 5,41; S, 5,98. HRMS MH^+ vypočteno pro $C_{24}H_{28}N_2O_5S$: 457,1797, nalezeno 457,1816.

Příklad 415

Příprava monohydrochloridu 4-[[4-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)fenyl)sulfonyl]-N-hydroxy-1-2-methoxyethyl]-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 9, část D (25 g, 67,3 mmol) a práškového K_2CO_3 (23,3 g, 169 mmol) v *N,N*-dimethylformamidu (150 ml) se přidal sesamol (23,2 g, 168 mmol) při teplotě okolí a roztok se zahříval při devadesáti stupních Celsia po 25 hodin. Roztok se koncentroval ve vysokém vakuu a zbytek se rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla s 1M NaOH, H_2O a sušila se nad $MgSO_4$. Chromatografie na sílce s elucí ethylacetát/hexanem dala žádaný diaryl ether jako světle žlutý gel (33,6 g, 93,6%).

Část B: K roztoku diaryletheru z části A (4,0 g, 7,4 mmol) v dichlormethanu (7 ml) ochlazenému na 0 stupňů Celsia se přidala trifluorctová kyselina (7 ml) a roztok se míchal při teplotě okolí po 2 hodiny. Koncentrace ve vakuu dala trifluorctovou sůl aminu jako světle žlutý gel. K roztoku trifluorctové soli a K_2CO_3 (3,6 g, 26 mmol) v *N,N*-dimethylformamidu (50 ml) se přidal 2-bromethylmethyl ether (1,8 ml, 18,7 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí po 36 hodin. *N,N*-dimethylformamid se odpařil ve vysokém vakuu a zbytek se zředil ethylacetátem. Organická vrstva se promyla vodou a sušila se nad Mg_2SO_4 . Koncentrace ve vakuu dala methoxyethyl amin jako světle žlutý gel (3,7 g, kvantitativní výtěžek).

Část C: K roztoku methoxyethylaminu z části B (3,7 g, 7,5 mmol) v ethanolu (7 ml) a tetrahydrofuranu (7 ml) se přidal NaOH (3,0 g, 75 mmol) v H_2O (15 ml) přidávací nálevkou při teplotě okolí. Roztok se pak zahříval při šedesát stupních Celsia po 19 hodin a na teplotě okolí

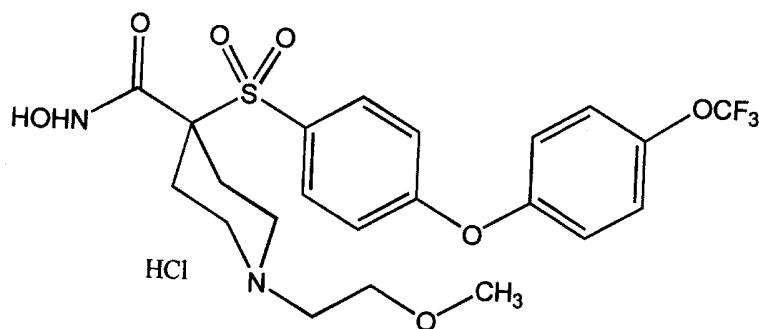
po 12 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a zředil se vodou. Vodná vrstva se extrahovala etherem a okyselila se na pH=2. Vakuová filtrace bílé sraženiny dala kyselinu jako bílou pevnou látku (4,0 g, kvantitativní výtěžek).

Část D: K roztoku kyseliny z části C (4,0 g, 7,5 mmol), N-methylmorpholinu (3,3 ml, 30 mmol), 1-hydroxybenzotriazolu (3,0 g, 22,5 mmol) a O-tetrahydropyranylhydroxylaminu (1,8 g, 15 mmol) v N,N-dimethylformamidu (100 ml) se přidal 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (4,3 g, 22,5 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí po 3 dny. Roztok se koncentroval ve vysokém vakuu a zbytek se rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla nasyceným vodným NaHCO₃, H₂O a sušila se nad Mg₂SO₄. Koncentrace ve vakuu a chromatografie na sílce s elucí ethylacetát/hexanem dala tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát jako bílou pěnu (2,40 g, 57,1%).

Část E: K roztoku 4M HCl v dioxanu (11 ml, 43 mmol) se přidal roztok tetrahydropyranyl-chráněného hydroxamátu z části D (2,4 g, 4,3 mmol) v methanolu (2 ml) a dioxanu (6 ml) a roztok se míchal při teplotě okolí po 3 hodiny. Koncentrace ve vakuu a tření s etherem daly hydrochlorid hydroxamátu jako bílou pevnou látku (1,88 g, 85,8%). Analytická kalkulace pro C₂₂H₂₆N₂O₈S.HCl.H₂O: C, 49,58; H, 5,48; N, 5,26; S, 6,02. Nalezeno: C, 49,59; H, 5,53; N, 5,06; S, 5,71. HRMS MH⁺ vypočteno pro C₂₂H₂₆N₂O₈S: 479,1488, nalezeno 479,1497.

Příklad 416

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-1-(2-methoxyethyl)-4-[[4-[4-(trifluorethoxy)fenoxy]-fenyl]sulfonyl}-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 9, část D (30 g, 161 mmol) v dichlormethanu (50 ml) ochlazenému na 0 stupňů Celsia se přidala trifluorctová kyselina (25 ml) a roztok se míchal při teplotě okolí po 1 hodinu. Koncentrace ve vakuu dala trifluoracetát aminu jako světle žlutý gel. K roztoku trifluorctové soli a K₂CO₃ (3,6 g, 26 mmol) v N,N-dimethylformamidu (50

ml) ochlazenému na 0 stupňů Celsia se přidal 2-bromethylmethyl ether (19 ml, 201 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí po 36 hodin. Pak se odpařil N,N-dimethylformamid ve vysokém vakuu a zbytek se zředil ethylacetátem. Organická vrstva se promyla vodou a sušila se nad MgSO_4 . Koncentrace ve vakuu dala methoxyethyl amin jako světle žlutý gel (26,03 g, 86,8%).

Část B: K roztoku methoxyethyl aminu (6,0 g, 16,0 mmol) z části a práškového K_2CO_3 (4,44 g, 32 mmol) v N,N-dimethylformamidu (30 ml) se přidal 4-(trifluormethoxy)fenol (5,72 g, 32 mmol) při teplotě okolí a roztok se zahříval při devadesáti stupních Celsia po 25 hodin. Roztok se koncentroval ve vysokém vakuu a zbytek se rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla s 1M NaOH, H_2O a sušila se nad MgSO_4 . Chromatografie na sílce s elucí ethylacetát/hexanem dala trifluormethoxy fenoxifenyl sulfon jako světle žlutý gel (7,81 g, 91,5%).

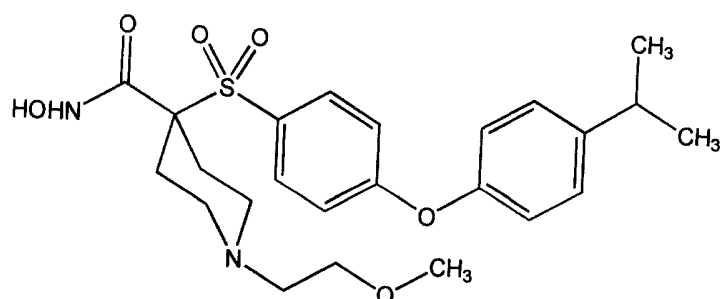
Část C: K roztoku trifluormethoxy fenoxifenyl sulfonu z části B (7,81 g, 14,7 mmol) v ethanolu (14 ml) a tetrahydrofuranu (14 ml) se přidal NaOH (5,88 g, 147 mmol) v H_2O (28 ml) přidávací nálevkou při teplotě okolí. Roztok se pak zahříval při šedesáti stupních Celsia po 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a zředil se vodou. Vodná vrstva se extrahovala etherem a okyselila se na $\text{pH}=2$. Vakuová filtrace bílé sraženiny dala kyselinu jako bílou pevnou látku (5,64 g, 73,3%).

Část D: K roztoku kyseliny z části C (5,64 g, 10,8 mmol), N-methyl morfolinu (4,8 ml, 43,1 mmol), 1-hydroxybenzotriazolu (4,38 g, 32,4 mmol) a O-tetrahydropyranyl hydroxyl aminu (2,5 g, 21,6 mmol) v N,N-dimethylformamidu (50 ml) se přidal 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (6,2 g, 32,4 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí po 24 hodin. Roztok se koncentroval ve vysokém vakuu a zbytek se rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla nasyceným vodným NaHCO_3 , H_2O a sušila se nad MgSO_4 . Koncentrace ve vakuu a chromatografie na sílce s elucí ethylacetát/hexanem dala tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát jako bílou pěnu (6,65 g, kvantitativní výtěžek).

Část E: K roztoku 4M HCl v dioxanu (28 ml, 110 mmol) se přidal roztok tetrahydropyranyl-chráněného hydroxamátu z části D (6,65 g, 11,03 mmol) v methanolu (3 ml) a dioxanu (9 ml) a míchalo se při teplotě okolí po 3 hodiny. Koncentrace ve vakuu a tření s diethyletherem daly titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (4,79 g, 78,2%). Analytická kalkulace pro $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7\text{SF}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 46,85; H, 4,83; N, 4,97; S, 5,69. Nalezeno: C, 46,73; H, 4,57; N, 4,82; S, 5,77.

Příklad 417

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-1-(2-methoxyethyl)-4-[[4-[4-(1-methylethyl)-fenoxy]fenyl]sulfonyl]-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku ethyl-(4-[(4-fluorofenylsulfonyl)]-1-(2-methoxyethyl)-4-piperidinkarboxylátu) (1,47 g, 3,9 mmol) a práškového K_2CO_3 (1,6 g, 11,7 mmol) v N,N-dimethylformamidu (15 ml) se přidal 4-isopropylfenol (1,07 g, 7,8 mmol) při teplotě okolí a roztok se zahříval při devadesáti stupních Celsia po 24 hodin. Roztok se koncentroval ve vysokém vakuu a zbytek se rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla s 1M NaOH, H_2O a sušila se nad $MgSO_4$. Chromatografie na sílce s elucí ethylacetát/hexanem dala diaryl ether jako světle žlutý gel (1,77 g, 92,2%).

Část B: K roztoku diaryl etheru z části A (1,77 g, 3,6 mmol) v ethanolu (3,5 ml) a tetrahydrofuranu (3,5 ml) se přidal NaOH (1,46 g, 36 mmol) v H_2O (7 ml) při teplotě okolí. Roztok se pak zahříval při šedesáti stupních Celsia po 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a zředil se vodou. Vodná vrstva se extrahovala diethyletherem a okyselila se na pH=2. Vakuová filtrace bílé sraženiny dala kyselinu jako bílou pevnou látku (1,39 g, 83,7%).

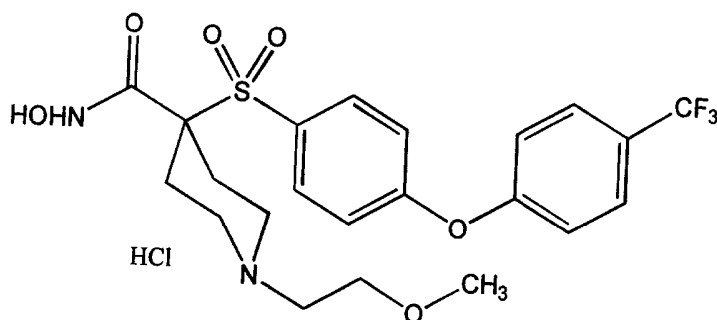
Část C: K roztoku kyseliny z části B (1,39 g, 3,0 mmol), N-methylmorfolinu (1 ml, 9 mmol), 1-hydroxybenzotriazolu (1,22 g, 9 mmol) a O-tetrahydropyranyhydroxylaminu (0,72 g, 6,0 mmol) v N,N-dimethylformamidu (90 ml) se přidal 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (1,72 g, 9,0 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí po 48 hodin. Roztok se koncentroval ve vysokém vakuu a zbytek se rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla nasyceným vodným $NaHCO_3$, H_2O a sušila se nad $MgSO_4$. Koncentrace ve vakuu a chromatografie na sílce s elucí ethylacetát/hexanem dala tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát jako bílou pěnu (1,65 g, 98,2%).

Část D: K roztoku 4M HCl v dioxanu (7,35 ml, 29,4 mmol) se přidal roztok tetrahydropyranyl-chráněného hydroxamátu z části C (1,65 g, 2,94 mmol) v methanolu (1 ml) a dioxanu (3 ml) a roztok se míchal při teplotě okolí po 3 hodiny. Koncentrace ve vakuu a tření s diethyletherem dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (1,2 g, 79,5%). Analytická

kalkulace pro $C_{24}H_{32}N_2O_6S \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$: C, 55,22; H, 6,56; N, 5,37; S, 6,14. Nalezeno: C, 55,21; H, 6,41; N, 5,32; S, 6,18.

Příklad 418

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-1-(2-methoxyethyl)-4-[[4-[4-(trifluormethyl)-fenoxy]fenyl]sulfonyl}-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku ethyl-4-[(4-fluorofenylsulfonyl)]-1-(2-methoxyethyl)-4-piperidin-karboxylátu (6 g, 16,0 mmol) a práškového K_2CO_3 (4,44 g, 32 mmol) v N,N-dimethylformamidu (50 ml) se přidal 4-trifluormethylfenol (5,72 g, 32 mmol) při teplotě okolí a roztok se zahříval při devadesáti stupních Celsia po 48 hodin. Roztok se koncentroval ve vysokém vakuu a zbytek se rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla s 1M NaOH, H_2O a sušila se nad $MgSO_4$. Chromatografie na sílce s elucí ethylacetát/hexanem dala žádaný diaryl ether jako světle žlutý gel (2,66 g, 32,1%).

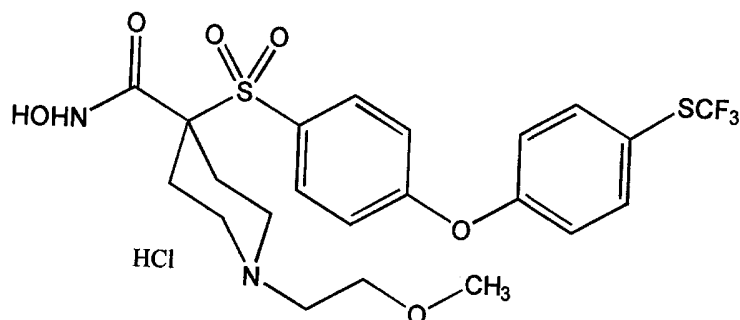
Část B: K roztoku diaryl etheru z části A (1,5 g, 2,9 mmol) v ethanolu (3 ml) a tetrahydrofuranu (3 ml) se přidal NaOH (1,22 g, 29 mmol) v H_2O (6 ml) při teplotě okolí. Roztok se pak zahříval při šedesát stupních Celsia po 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a zředil se vodou. Vodná vrstva se extrahovala diethyletherem a okyselila se na pH=2. Vakuová filtrace bílé sraženiny dala žádanou kyselinu jako bílou pevnou látku (1,0 g, 70,9%).

Část C: K roztoku kyseliny z části B (1,0 g, 2,05 mmol), N-methyl morfolinu (0,68 ml, 6,1 mmol), 1-hydroxybenzotriazolu (0,84 g, 6,15 mmol) a O-tetrahydropyranyl hydroxyl aminu (0,5 g, 4,1 mmol) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidal 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (1,18 g, 6 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí po 24 hodin. Roztok se koncentroval ve vysokém vakuu a zbytek se rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla nasyceným $NaHCO_3$, H_2O a sušila se nad $MgSO_4$. Koncentrace ve vakuu a chromatografie na sílce s elucí ethylacetát/hexanem dala tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát jako bílou pěnu (1,16 g, 96,7%).

Část D: K roztoku 4M HCl v dioxanu (5 ml, 20 mmol)) se přidal roztok tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát z části C (1,16 g, 2 mmol) v methanolu (1 ml) a dioxanu (3 ml) a míchalo se při teplotě okolí po 3 hodiny. Koncentrace ve vakuu a tření s diethyletherem dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,79 g, 74,5%). Analytická kalkulace pro $C_{22}H_{25}N_2O_6SF_3 \cdot HCl$: C, 49,03; H, 4,86; N, 5,20; S, 5,95. Nalezeno: C, 48,85; H, 4,60; N, 5,22; S, 6,13.

Příklad 419

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-(1-(2-methoxyethyl)-4-[[4-[4-(trifluormethyl)thio]-fenoxy]fenyl]sulfonyl}-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku ethyl-(4-[(4-fluorofenylsulfonyl)]-1-(2-methoxyethyl)-4-piperidin-karboxylátu) (5 g, 13,4 mmol) a práškového K_2CO_3 (3,7 g, 27 mmol) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidal 4-(trifluormethylthio)fenol (3,9 g, 20 mmol) při teplotě okolí a roztok se zahříval při devadesáti stupních Celsia po 24 hodin. Roztok se koncentroval ve vysokém vakuu a zbytek se rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla s 1M NaOH, H_2O a sušila se nad $MgSO_4$. Chromatografie na sílce s elucí ethylacetát/hexanem dala žádaný diaryl ether jako světle žlutý gel (5,94 g, 81,04%).

Část B: K roztoku diaryletheru z části A (5,94 g, 210 mmol) v ethanolu (10 ml) a tetrahydrofuranu (10 ml) se přidal po kapkách NaOH (4,34 g, 108 mmol) v H_2O (20 ml) při teplotě okolí. Roztok se pak zahříval při šedesát stupních Celsia po 24 hodin a teplotě okolí po dalších 24 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a zředil se vodou. Vodná vrstva se extrahovala diethyletherem a okyselila se na pH=2. Vakuová filtrace bílé sraženiny dala kyselinu jako bílou pevnou látku (5,5 g, kvantitativní výtěžek).

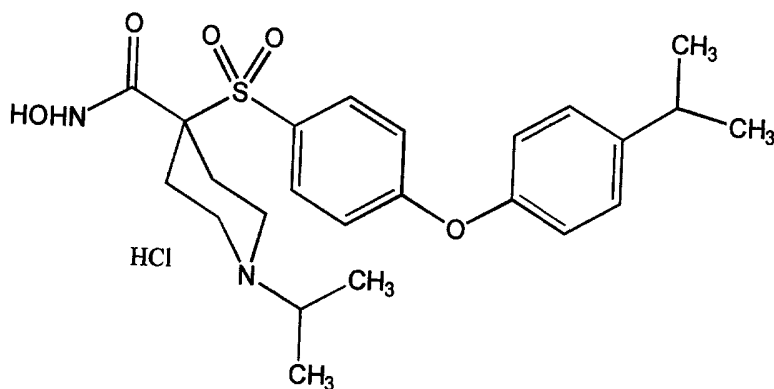
Část C: K roztoku kyseliny z části B (5,5 g, 10,8 mmol), N-methylmorfolinu (3,6 ml, 32,4 mmol), 1-hydroxybenzotriazolu (4,4 g, 32,4 mmol) a O-tetrahydropyranylhydroxylaminu

(2,6 g, 21,8 mmol) v N,N-dimethylformamidu (200 ml) se přidal 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (6,2 g, 32,4 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí po 24 hodin. Roztok se koncentroval ve vysokém vakuu a zbytek se rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla nasyceným vodným NaHCO₃, H₂O a sušila se nad MgSO₄. Koncentrace ve vakuu a chromatografie na sílce s elucí ethylacetát/hexanem dala tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát jako bílou pěnu (4,66 g, 69,8%).

Část D: K roztoku 4M HCl v dioxanu (20 ml, 79 mmol)) se přidal roztok tetrahydropyranyl-chráněného hydroxamátu z části C (4,65 g, 7,9 mmol) v methanolu (2,5 ml) a dioxanu (8 ml) a míchalo se při teplotě okolí po 3 hodiny. Koncentrace ve vakuu a tření s diethyletherem daly titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (3,95 g, 92,1%). Analytická kalkulace pro C₂₂H₂₅N₂O₆S₂F₃·HCl: C, 46,27; H, 4,59; N, 4,91; S, 11,23. Nalezeno: C, 46,02; H, 4,68; N, 4,57; S, 11,11.

Příklad 420

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-1-(1-methylethyl)-4-[[4-[4-(1-methylethyl)-fenoxy]-fenyl]sulfonyl]-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 9, část D (30 g, 161 mmol) v dichlormethanu (40 ml) ochlazenému na 0 stupňů Celsia se přidala trifluoroctová kyselina (30 ml) a roztok se míchal při teplotě okolí po 1 hodinu. Koncentrace ve vakuu dala trifluoroctovou sůl jako světle žlutý gel. K roztoku trifluoroctové soli a triethylaminu (28 ml, 201 mmol) v dichlormethanu (250 ml) ochlazenému na 0 stupňů Celsia, se přidaly aceton (24 ml, 320 mmol) a triacetoxyborohydrid sodný (68 g, 201 mmol) v malých dávkách potom přidáváním octové kyseliny (18,5 ml, 320 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí po 48 hodin. Pak se dichlormethan odpařil ve vysokém vakuu a zbytek se zředil diethyletherem. Organická vrstva se

promyla s 1M NaOH, vodou a sušila se nad MgSO_4 . Koncentrace ve vakuu dala isopropyl amin jako světle žlutý gel (21,03 g, 72,8%).

Část B: K roztoku isopropyl aminu (4 g, 11,2 mmol) z části A a práškového K_2CO_3 (3,09 g, 22,4 mmol) v N,N-dimethylformamidu (30 ml) se přidal 4-isopropylfenol (3,05 g, 22 mmol) při teplotě okolí a roztok se zahříval při devadesáti stupních Celsia po 25 hodin. Roztok se koncentroval ve vysokém vakuu a zbytek se rozpustil v ethylacetátu. Organická vrstva se promyla s 1M NaOH, H_2O a sušila se nad MgSO_4 . Chromatografie na sílce s elucí ethylacetát/hexanem dala žádaný diarylether jako světle žlutý gel (5,10 g, 96,2%).

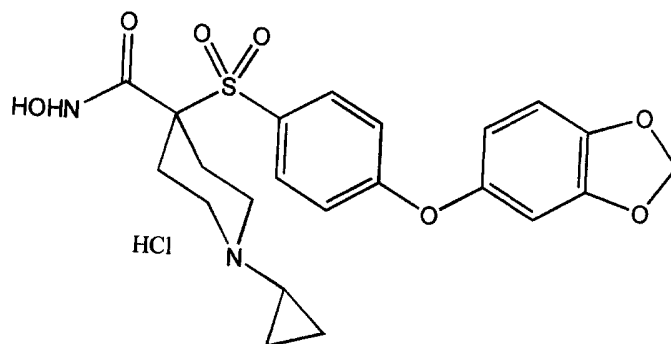
Část C: K roztoku diaryletheru z části B (5,10 g, 10,77 mmol) v ethanolu (10 ml) a tetrahydrofuranu (10 ml) se přidal NaOH (4,3 g, 108 mmol) v H_2O (20 ml) přidávací nálevkou při teplotě okolí. Roztok se pak zahříval při šedesáti stupních Celsia po 24 hodin a při teplotě okolí po dalších 24 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a zředil se vodou. Vodná vrstva se extrahovala diethyletherem a okyselila se na $\text{pH}=2$. Vakuová filtrace bílé sraženiny dala žádanou kyselinu jako bílou pevnou látku (4,80 g, kvantitativní výtěžek).

Část D: K roztoku kyseliny z části C (4,80 g, 10,8 mmol), N-methylmorpholinu (3,6 ml, 32,4 mmol), 1-hydroxybenzotriazolu (4,4 g, 32,4 mmol) a O-tetrahydropyranylhdroxylaminu (2,6 g, 21,6 mmol) v N,N-dimethylformamidu (100 ml) se přidal 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (6,17 g, 32,4 mmol) a roztok se míchal při teplotě okolí po 7 dnů. Roztok se zfiltraval, aby se odstranil nezreagovaný výchozí materiál a filtrát se koncentroval ve vysokém vakuu. Zbytek se rozpustil v ethylacetátu a organická vrstva se promyla nasyceným vodným NaHCO_3 , H_2O a sušila se nad MgSO_4 . Koncentrace ve vakuu a chromatografie na sílce s elucí ethylacetát/hexanem dala tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát jako bílou pěnu (2,45 g, 41,7%).

Část E: K roztoku 4M HCl v dioxanu (11,2 ml, 45 mmol) se přidal roztok tetrahydropyranyl-chráněného hydroxamátu z části D (2,45 g, 11,03 mmol) v methanolu (4 ml) a dioxanu (8 ml) a míchalo se při teplotě okolí po 3 hodiny. Koncentrace ve vakuu a tření diethyletherem daly titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (2,01 g, 89,7%). Analytická kalkulace pro $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 56,96; H, 6,77; N, 5,54; S, 6,34. Nalezeno: C, 56,58; H, 6,71; N, 5,44; S, 6,25.

Příklad 421

Příprava monohydrochloridu 4-[[4-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)fenyl]sulfonyl]-1-cyklopropyl-N-hydroxy-4-piperidinkarboxamidu



Část A : K roztoku produktu z příkladu 9, část D (9,0 g, 22,0 mmol) v DMF (30 ml) se přidal K_2CO_3 (4,55 g, 33 mmol) a sesamol (4,55 g, 33 mmol). Roztok se míchal při devadesáti stupních Celsia po 24 hodin. Roztok se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$, zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Chromatografie na silikagelu s elucí s 10% ethylacetát/hexanem dala žádaný ester jako olej (9,3 g, 79%). HRMS MH^+ vypočteno pro $C_{26}H_{31}NSO_9$: 534,1798, nalezeno 534,1796..

Část B: K roztoku esteru z části A (9,3 g, 17 mmol) v ethylacetátu (100 ml) ochlazenému na 0 stupňů Celsia se přibublával plynný HCl po 10 minut. Reakce se míchala při této teplotě 0,5 hodiny. Roztok se koncentroval ve vakuu, což dalo sůl chlorovodíku (7,34 g, 92%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{21}H_{23}NSO_7$: 434,1273, nalezeno 434,1285..

Část C: K roztoku soli chlorovodíku z části B (7,34 g, 15,6 mmol) v methanolu (60 ml) se přidala octová kyselina (8,94 ml, 156 mmol), dávka (asi 2 g) 4-Å molekulárních sít, (1-ethoxycyklopropyl)-oxytrimethyl silan (18,82 ml, 93,6 mmol) a kyanoborohydrid sodný (4,41 g, 70,2 mmol). Roztok se refluxoval po 8 hodin. Sraženina se odstranila filtrací a filtrát se koncentroval ve vakuu. Zbytek se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$, zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Chromatografie na silikagelu s elucí se 100% ethylacetátem dala žádaný cyklopropyl amin jako pevnou látku (7,9 gm, 100%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{24}H_{27}NSO_7$: 474,1586, nalezeno 474,1599.

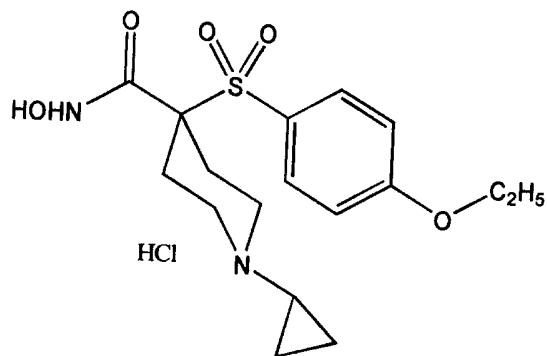
Část D: K roztoku cyklopropyl aminu z části C (7,9 g, 16,7 mmol) v ethanolu (50 ml) a tetrahydrofuranu (50 ml) se přidal roztok NaOH (6,68 g, 166,8 mmol) ve vodě (30 ml) a roztok se zahříval při šedesáti stupních Celsia po 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a vodný zbytek se okyselil na pH=3. Výsledná sraženina se zfiltrovala, což dalo žádanou karboxylovou kyselinu (6,14 g, 76%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{22}H_{25}NSO_7$: 446,1273. Nalezeno 446,1331.

Část E: K roztoku karboxylové kyseliny z části D (6,14 g, 12,7 mmol) v DMF (60 ml) se přidal 1-hydroxybenzotriazol (2,06 g, 15,2 mmol), N-methylmorpholin (4,2 ml, 38,0 mmol) a O-tetrahydropyranylylhydroxylamin (2,23 g, 19,0 mmol) potom 1,3-(dimethylamino)propyl-3-ethylkarbodiimid hydrochloridem (3,41 g, 17,8 mmol). Roztok se míchal při teplotě okolí po 18 hodin. Roztok se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$, zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Chromatografie na silikagelu s elucí s 40% ethylacetát/hexanem dala žádaný tetrahydropyranylyl-chráněný hydroxamát jako pevnou látku (6,67 g, 96%).

Část F: K roztoku tetrahydropyranylyl-chráněného hydroxamátu z části E (6,67 g, 12,0 mmol) v dioxanu (70 ml) se přidal 4 HCl/dioxan (6,6 ml). Po míchání při teplotě okolí po 3 hodiny se roztok koncentroval ve vakuu. Chromatografie na koloně C18 s revesní fází s elucí s acetonitril/(HCl)voda, dalo bílou pevnou látku (4,21 gm, 69%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{22}H_{24}N_2SO_7$: 461,1382. Nalezeno 461,1386.

Příklad 422

Příprava monohydrochloridu 1-cyklo propyl-4-[[4-(4-ethoxyfenoxy)fenyl]sulfonyl]-N-hydroxy-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 9, část D (8,0 g, 19,2 mmol) v DMF (30 ml) se přidal K_2CO_3 (4,00 g, 28,8 mmol) a 4-ethoxyfenol (3,99 g, 28,8 mmol). Roztok se míchal při devadesáti stupních Celsia po 24 hodin. Roztok se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se ethylacetát. Organická vrstva se promyla s nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$, zfiltrovala se a koncentroval se ve vakuu. Chromatografie na silikagelu s elucí s 10% ethylacetát/hexanem dala žádaný ester jako olej (9,62 g, 94 %). MS MH^+ vypočteno pro $C_{27}H_{35}NSO_8$: 534,2162. Nalezeno 534,2175.

Část B: K roztoku esteru z části A (9,62 g, 18 mmol) v ethylacetátu (100 ml) ochlazenému na 0 stupňů Celsia se přibublával plynný HCl po 5 minut. Reakce se míchala při této teplotě 0,5 hodiny. Roztok se pak koncentroval ve vakuu, což dalo sůl chlorovodíku (8,1 g, 96%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{22}H_{27}NSO_6$: 434,1637. Nalezeno 434,1637.

Část C: K roztoku soli chlorovodíku z části B (8,1 g, 17,2 mmol) v methanolu (70 ml) se přidala octová kyselina (9,86 ml, 172 mmol) dávka 4-Å molekulárních sít (ca. 2 g), (1-ethoxycyklopropyl)-oxytrimethyl silan (20,7 ml, 103 mmol) a kyanoborohydrid sodný (4,86 g, 77,4 mmol). Roztok se refluxoval po 8 hodin. Sraženina se odstranila filtrací a filtrát se koncentroval ve vakuu. Zbytek se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla s 1 NaOH, nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$, zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Tření s diethyletherem dalo žádaný cyklopropyl amin jako bílou pevnou látku (6,84 g, 84%).

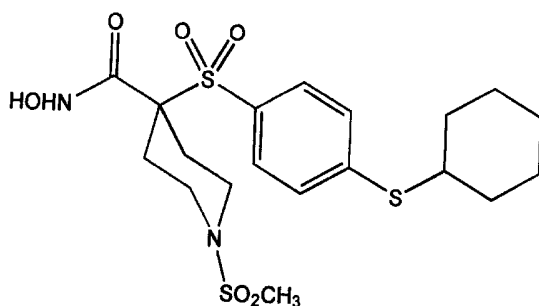
Část D: K roztoku cyklopropyl aminu z části C (6,84g, 14,0 mmol) v ethanolu (50 ml) a tetrahydrofuranu (50 ml) se přidal roztok NaOH (5,60 g, 140 mmol) ve vodě (30 ml) a roztok se zahříval při šedesáti stupních Celsia po 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a vodný zbytek se okyselil na pH=3. Filtrace dala žádanou kyselinu (6,07 g, 88%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{22}H_{27}NSO_6$: 446. Nalezeno 446.

Část E: K roztoku kyseliny z části D (6,07g, 12,6 mmol) v DMF (60 ml) se přidal 1-hydroxybenzotriazol (2,04 g, 15,1 mmol), N-methylmorfolin (4,15 ml, 37,8 mmol) a O-tetrahydropyranyl hydroxyl amin (2,21 g, 18,9 mmol) potom 1,3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochloridem (3,38 g, 17,6 mmol). Roztok se míchal při teplotě okolí po 18 hodin. Roztok se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$, zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Chromatografie na silikagelu s elucí s 60% ethylacetát/hexanem dala žádaný tetrahydropyranyl-ochráněný hydroxamát jako bílou pěnu (6,29 g, 92%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{28}H_{36}N_2SO_7$: 545,2321. Nalezeno 545,2316.

Část F: K roztoku tetrahydropyranyl-chráněného hydroxamátu z části E (2,84 g, 5,0 mmol) v dioxanu (40 ml) se přidal 4 HCl/dioxan (30 ml). Po míchání při teplotě okolí po 2,5 hodiny se roztok koncentroval ve vakuu. Tření vzniklé pevné látky s diethyletherem a filtrace daly žádaný hydroxamát jako bílou pevnou látku (2,33 g, 90%). MS M^+ vypočteno pro $C_{23}H_{28}N_2SO_6$: 460,1677. Nalezeno 460,1678.

Příklad 423

Příprava 4-[[4-(cyklohexylthio)-fenyl]sulfonyl]-N-hydroxy-1-(methylsulfonyl)-4-piperidin-karboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 9, část D (10,0 g, 24,0 mmol) v DMF (20 ml) se přidal K_2CO_3 (4,99 g, 36,0 mmol), cyklohexyl merkaptan (4,40 g, 36,0 mmol). Roztok se míchal při devadesáti stupních Celsia po 48 hodin. Roztok se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$, zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Tření s ethanolem dalo žádaný sulfid jako bílou pevnou látku (7,16 g, 58%).

Část B: K roztoku sulfidu z části B (9,46 g, 18,5 mmol) v ethanolu (30 ml) a tetrahydrofuranu (30 ml) se přidal roztok NaOH (7,39 g, 185 mmol) ve vodě (15 ml) a roztok se zahříval při šedesáti pěti stupních Celsia po 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a vodný zbytek se okyselil na pH = 3,5. Výsledná bílá pevná látka se sebrala filtrací, promyla se s H_2O a ethyl etherem, což dalo žádanou karboxylovou kyselinu (8,57 g, 95%).

Část C: K roztoku karboxylové kyseliny z části B (8,3 g, 17,0 mmol) v ethylacetátu (200 ml) ochlazenému na 0 stupňů Celsia se přibublával plynný HCl po 15 minut. Reakce se pak míchala při této teplotě 0,5 hodiny. Roztok se koncentroval ve vakuu, což dalo zbytek, který se třel diethyletherem, což dalo žádanou sůl chlorovodíku jako bílou pevnou látku (7,03 g, 98%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{18}H_{25}NS_2O_4$: 384,1303. Nalezeno 384,1318.

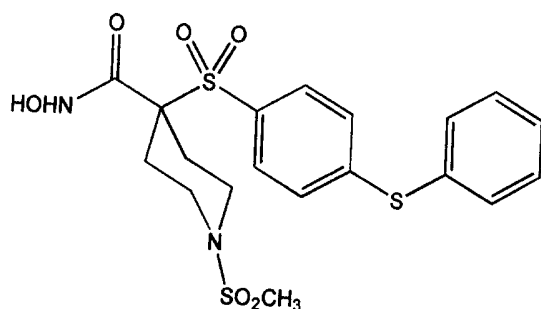
Část D: K roztoku soli chlorovodíku z části C (1,0 g, 2,4 mmol) se přidal N-methyl morfolin (654 ml, 5,9 mmol) potom mesyl chloridem (280 ml, 3,6 mmol) v dichlormethanu (20 ml). Roztok se míchal při teplotě okolí po 18 hodin. Roztok se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se dichlormethanem. Organická vrstva se promyla vodou, nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO_4 , zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu na výtěžek žádaného methansulfomanidu jako pěnu (1,0 g, kvantitativní výtěžek)

Část E: K roztoku methansulfonamidu z části D (1,3 g, 2,9 mmol) v DMF (30 ml) se přidal 1-hydroxybenzotriazol (474 mg, 3,5 mmol), N-methylmorfolin (956 ml, 8,7 mmol), tetrahydropyranyl hydroxyl amin (509 mg, 4,3 mmol) potom 1-3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochloridem (778 mg, 4,06 mmol). Roztok se míchal při teplotě okolí po 18 hodin. Roztok se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO_4 , zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Chromatografie na silikagelu s elucí s 30% ethylacetát/hexanem dala žádaný tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát jako bílou pěnu (1,05 g, 82%).

Část F: K roztoku tetrahydropyranyl-chráněného hydroxamátu z části E (1,05 g, 1,97 mmol) v dioxanu (30 ml) se přidal 4 HCl/dioxan (10 ml). Po míchání při teplotě okolí po 2,5 hodiny se roztok koncentroval ve vakuu. Chromatografie na koloně C18 s reversní fází s elucí s acetonitril/(HCl) voda dala bílou pevnou látku (602 mg, 64%). MS M^+ po $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{S}_3\text{O}_6$: 477, nalezeno 477.

Příklad 424

Příprava N-hydroxy-1-(methylsulfonyl)-4-[[4-(fenylthio)-fenyl]sulfonyl]-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 9, část D (40,0 g, 96,0 mmol) v DMF (200 ml) se přidal K_2CO_3 (20 g, 144 mmol) a thiofenol (22,2 g, 144 mmol). Roztok se míchal při teplotě

okolí po 24 hodin. Roztok se pak zředil s H_2O (1 l) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla vodou, nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO_4 , zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Chromatografie (na sílce, s elucí 15% ethylacetát/hexanem) dala žádaný sulfid jako bílou pevnou látku (44,4 g, 91%).

Část B: K roztoku sulfidu z části A (31,2 g, 6,6 mmol) v ethylacetátu (500 ml) ochlazenému na nula stupňů Celsia se přibublával plynný HCl po 30 minut. Reakce se míchala při této teplotě 1,5 hodiny. Roztok se koncentroval ve vakuu a vzniklá pevná látka se třela s diethyletherem, což dalo sůl chlorovodíku jako bílou pevnou látku (26,95 g, 96%).

Část C: K roztoku soli chlorovodíku z části B (2,0 g, 4,7 mmol), se přidal N-methyl morfolin (1,29 ml, 11,7 mmol) a potom mesyl chloridem (550 ml, 7,05 mmol) v dichlormethanu (35 ml). Roztok se míchal při teplotě okolí 48 hodin. Roztok se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se dichlormethanem. Organická vrstva se promyla vodou, nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO_4 , zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu na výtěžek žádaného methansulfonamidu jako bílé pevné látky (2,17 gm, 96%).

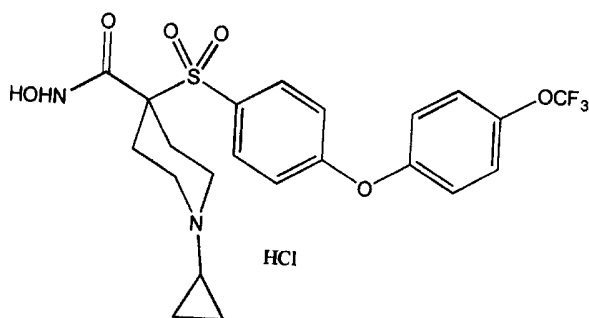
Část D: K roztoku methansulfonamidu z části C (2,1 g, 4,3 mmol) v ethanolu (25 ml) a tetrahydrofuranu (25 ml) se přidal roztok NaOH (1,72 g, 43 mmol) ve vodě (10 ml) a roztok se zahříval při šedesáti stupních Celsia 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a vodný zbytek se okyselil na $\text{pH}=3,5$. Výsledná sraženina se zfiltrovala, což dalo žádanou karboxylovou kyselinu jako bílou pevnou látku (2,1 g, kvantitativní výtěžek).

Část E: K roztoku karboxylové kyseliny z části D (1,98 g, 4,3 mmol) v DMF (30 ml) se přidaly 1-hydroxybenzotriazol (705 mg, 5,2 mmol), N-methyl morfolin (1,54 ml, 12,9 mmol) a O-tetrahydropyranyl hydroxyl amin hydrochlorid (755 mg, 6,5 mmol) a potom 1-3-(dimethylamino) propyl]-3-ethyl karbodiimid hydrochloridem (1,17 g, 6,1 mmol). Roztok se míchal při teplotě okolí po 3 dny. Roztok se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO_4 , zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Chromatografie na koloně C18 s reversní fází s elucí s acetonitril/(HCl) voda dala žádaný tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (1,86 g, 80%). HRMS MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{S}_3\text{O}_7$: 555,1293, nalezeno 555,1276.

Část F: K roztoku tetrahydropyranyl-chráněného hydroxamátu z části E (1,86 g, 3,5 mmol) v dioxanu (30 ml) a methanolu (10 ml) se přidal 4 HCl/dioxan (20 ml). Po míchání při teplotě okolí po 2,5 hodiny se roztok koncentroval ve vakuu. Chromatografie na koloně C18 s reversní fází s elucí s acetonitril/(HCl) voda dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (1,48 gm, 91%). HRMS MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}_3\text{O}_6$: 471,0718 Nalezeno 471,0728.

Příklad 425

Příprava monohydrochloridu 1-cyklopropyl-N-hydroxy-4-[[4-[4-trifluormethoxy) fenoxyl]-fenyl]sulfonyl]-4-piperidin-karboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 398, část A (6,97 g, 19,6 mmol) v DMF (500 ml) se přidal K_2CO_3 (3,42 g, 18,0 mmol) a 4-(trifluormethoxy)-fenol (3,7 g, 24,8 mmol). Roztok se míchal při devadesáti stupních Celsia po 40 hodin. Roztok se zředil s H_2O (600 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla vodou, nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$, zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu, což dalo žádaný diaryl ether jako olej (8,5 g, kvantitativní výtěžek). HRMS MH^+ vypočteno pro $C_{24}H_{26}NSO_6F_3$: 514,1511. Nalezeno 514,1524.

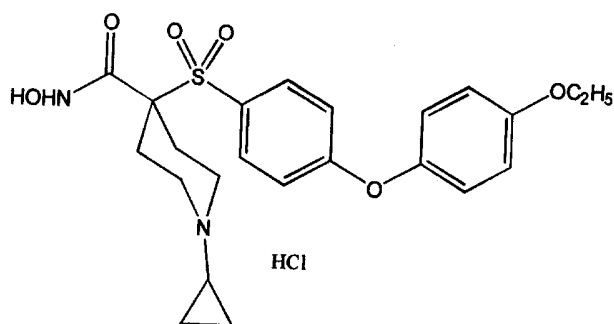
Část B: K roztoku diaryletheru z části A (8,4 g, 16,4 mmol) v ethanolu (50 ml) a tetrahydrofuranu (50 ml) se přidal roztok NaOH (6,54 g, 164 mmol) ve vodě (20 ml) a roztok se zahříval při šedesáti stupních Celsia po 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu, aby se odstranila většina organických rozpouštědel a vodný zbytek se okyselil na pH=4,0. Výsledná sraženina se zfiltrovala, což dalo žádaný hydrochlorid jako bílou pevnou látku (5,01 g, 63%). HRMS MH^+ vypočteno pro $C_{22}H_{22}NSO_6F_3$: 486,1198, nalezeno 486,1200.

Část C: K roztoku hydrochloridu z části B (5,0 g, 10,3 mmol) v DMF (80 ml) se přidaly -1-hydroxybenzotriazol (1,65 g, 12,3 mmol), N-methylmorpholin (3,4 ml, 30,9 mmol) a O-tetrahydropyranyl hydroxylaminmonohydrochlorid (1,8 g, 15,4 mmol) a potom 1-3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochloridem (1,60 g, 12,3 mmol). Roztok se míchal při teplotě okolí 42 hodin. Roztok se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$, zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Chromatografie na silikagelu s elucí s 30% ethylacetát/hexanem dala žádaný tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (5,41 g, 89%).

Část D: K roztoku tetrahydropyranyl-chráněného hydroxamátu z části C (5,4 g, 9,2 mmol) v dioxanu (80 ml) a methanolu (20 ml) se přidal 4 HCl/dioxan (50 ml). Reakce se míchala při teplotě okolí po 2,5 hodiny a roztok se koncentroval ve vakuu. Tření s diethyletherem dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (4,02 g, 81%). HRMS MH^+ vypočteno pro $C_{22}H_{23}N_2SO_6F_3$: 501,1307, nalezeno 501,1324.

Příklad 426

Příprava monohydrochloridu 1-cyklopropyl-4-[(4-ethoxyfenyl)sulfonyl]-N-hydroxy-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 398, část A (5,87 g, 16,5 mmol) v DMF (50 ml) se přidal K_2CO_3 (3,42 g, 24,7 mmol) a α,α,α -(trifluormethyl)-p-kresol (4,01 g, 24,7 mmol). Roztok se míchal při devadesáti stupních Celsia 48 hodin. Roztok se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla vodou, nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$, zfiltrovala se a koncentroval se ve vakuu, což dalo surový produkt obsahující velké procento výchozího materiálu (8,39 g). K tomuto materiálu (8,39 g) v ethanolu (50 ml) a tetrahydrofuranu (50 ml) se přidal roztok NaOH (6,75 g, 169 mmol) ve vodě (20 ml) a roztok se zahříval při šedesát stupních Celsia 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a vodný zbytek se okyslel na pH=3,5. Výsledná sraženina se zfiltrovala, což dalo žádanou sůl chlorovodíku jako voskovitou pevnou látku (5,04 g, 64%).

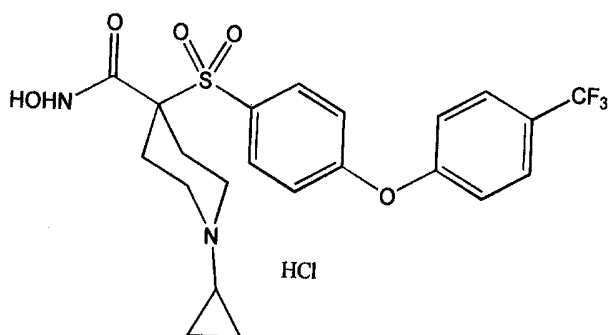
Část B: K roztoku soli chlorovodíku z části A (5,0 g, 10,3 mmol) v DMF (80 ml) se přidaly 1-hydroxybenzotriazol (1,73 g, 12,8 mmol), N-methylmorpholin (3,5 ml, 31,8 mmol) a O-tetrahydropyranyl hydroxylamin hydrochlorid (1,86 g, 15,9 mmol) a potom 1-3-(dimethylamino)propyl-3-ethylkarbodiimid hydrochloridem (2,84 g, 14,8 mmol). Roztok se míchal při teplotě okolí po 18 hodin. Roztok se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla s nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$,

zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Chromatografie na silikagelu s elucí s 30% ethylacetát/hexanem dala žádaný tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (1,5 g, 32%).

Část C: K roztoku tetrahydropyranyl-chráněného hydroxamátu z části D (1,5 g, 3,3 mmol) v dioxanu (30 ml) a methanolu (15 ml) se přidal 4 HCl/dioxan (50 ml). Reakce se míchala při teplotě okolí 2 hodiny, potom se roztok koncentroval ve vakuu. Tření zbytku s diethyletherem dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (1,09 g, 81%). MS MH^+ po $C_{17}H_{24}N_2SO_5$: 369 nalezeno 369.

Příklad 427

Příprava monohydrochloridu 1-cyklopropyl-N-hydroxy-4-[[4-[4-(trifluormethyl) fenoxi]fenyl]-sulfonyl]-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 398, část A (5,96 g, 15,0 mmol) v DMF (100 ml) se přidal K_2CO_3 (12,34 g, 38,0 mmol) a α,α,α -trifluormethyl fenol (3,65 g, 22,5 mmol). Roztok se míchal při devadesáti stupních Celsia po 28 hodin. Roztok se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla vodou, nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$, zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu, což dalo žádaný aryether jako olej (7,54 g, kvantitativní výtěžek).

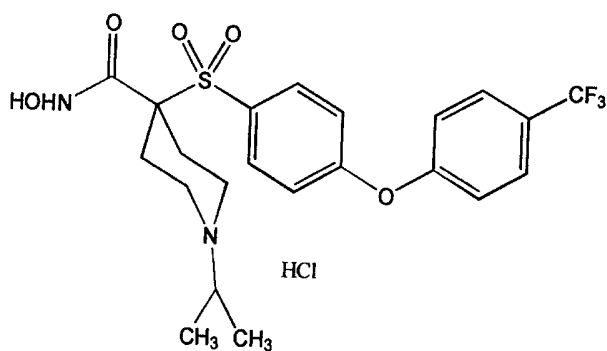
Část B: K roztoku aryetheru z části A (7,54 g, 15,0 mmol) v ethanolu (40 ml) a tetrahydrofuranu (40 ml) se přidal roztok NaOH (6,06 g, 151,0 mmol) ve vodě (20 ml) a roztok se zahříval při šedesáti stupních Celsia 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a vodný zbytek se okyselil na pH=2,0. Výsledná sraženina se zfiltrovala, což dalo žádanou sůl chlorovodíku jako bílou pevnou látku (7,98 g, kvantitativní výtěžek). MS MH^+ vypočteno pro $C_{22}H_{22}NSO_5F_3$: 470, nalezeno 470.

Část C: K roztoku hydrochloridu z části B (7,60 g, 15,0 mmol) v DMF (100 ml) se přidaly 1-hydroxybenzotriazol (2,44 g, 18,0 mmol), N-methyl morfolin (3,4 ml, 30,9 mmol) a O-tetrahydropyranyl hydroxylamin hydrochlorid (2,63 g, 22,5 mmol) a potom 1-3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (4,02 g, 21,0 mmol). Roztok se míchal při teplotě okolí po 96 hodin. Roztok se zředil s H₂O (400 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO₄, zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Chromatografie na sílice s elucí 30% ethylacetát/hexanem dala žádaný tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (5,93g, 69%).

Část D: K roztoku tetrahydropyranyl-chráněného hydroxamátu z části C (3,8 g, 6,7 mmol) v dioxanu (100 ml) se přidal 4 HCl/dioxan (30 ml). Reakce se míchala při teplotě okolí 2 hodiny, potom se roztok koncentroval ve vakuu. Tření s diethyletherem dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (3,33 g, 96%). MS MH⁺ vypočteno pro C₂₂H₂₃N₂SO₅F₃: 485, nalezeno 485.

Příklad 428

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-1-(1-methylethyl)-4-[[4-(4-trifluormethyl)-fenoxy-fenyl]sulfonyl]-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 9, část D (30,0 g, 80,8 mmol) v dichlormethanu (100 ml) se přidala kyselina trifluorooctová (30 ml) v dichlormethanu (40 ml). Roztok se míchal při teplotě okolí 2 hodiny. Roztok se koncentroval ve vakuu. Ke zbytku rozpuštěnému v dichlormethanu (150 ml) při 0 stupních Celsia se přidaly triethylamin (28,0 ml, 277 mmol), aceton (24,0 ml, 413 mmol), kyanoborohydrid sodný (68 g, 323,1 mmol) a octová kyselina (18,5 ml, 308 mmol). Reakční směs se míchala při teplotě okolí 18 hodin. Roztok se zředil s 1M

NaOH a extrahoval se ethyletherem. Organická vrstva se promyla s 1M NaOH, vodou, nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO_4 , zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu, což dalo žádaný isopropylamin (21,03 g, 72%).

Část B: K roztoku isopropylaminu z části A (4,04 g, 11,0 mmol) v DMF (50 ml) se přidal CsCO_3 (10,75g, 33,3 mmol) a α,α,α -trifluor-p-kresol (2,67g, 16,5 mmol). Roztok se míchal při devadesáti stupních Celsia 40 hodin. Roztok se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla vodou, nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO_4 , zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Chromatografie na silikagelu s elucí s 30% ethylacetát/hexanem dala žádaný diarylether jako olej (5,35 g, 97%). HRMS MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NSO}_5\text{F}_3$: 500,1640, Nalezeno: 500,1678.

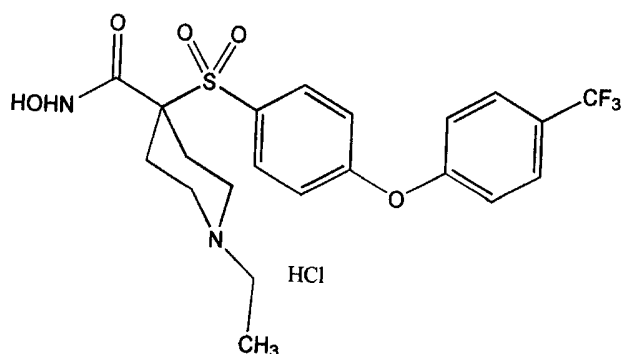
Část C: K roztoku diaryl etheru z části B (5,3 g, 10,6 mmol) v ethanolu (50 ml) a tetrahydrofuranu (50 ml) se přidal roztok NaOH (4,2 g, 106,0 mmol) ve vodě (25 ml) a roztok se zahříval při šedesáti stupních Celsia 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a vodný zbytek se okyselil na $\text{pH}=3,0$. Výsledná sraženina se zfiltrovala, což dalo žádanou sůl chlorovodíku jako bílou pevnou látku (5,38 g, kvantitativní výtěžek). MS MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NSO}_5\text{F}_3$: 472,1406, nalezeno 471,472,1407.

Část D: K roztoku hydrochloridu z části C (5,4 g, 10,6 mmol) v DMF (90 ml) se přidaly 1-hydroxybenzotriazol (1,72 g, 12,3 mmol), N-methyl morfolin (3,5 ml, 32,0 mmol) a *O*-tetrahydropyranyl hydroxyl amin hydrochlorid (1,87 g, 15,9 mmol), následované 1-3-*-(dimethylamino)propyl*-3-ethylkarbodiimid hydrochloridem (2,8 g, 15,0 mmol). Roztok se míchal při teplotě okolí 144 hodin. Roztok se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO_4 , zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Chromatografie na silikagelu s elucí s 2% methanol/ethylacetátem dala žádaný tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (2,74 g, 45%). HRMS MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{SO}_5\text{F}_3$: 571,2090, nalezeno 571,2103

Část E: K roztoku tetrahydropyranyl-chráněného hydroxamátu z části D (2,7 g, 4,7 mmol) v dioxanu (50 ml) se přidal 4 HCl/dioxan (20 ml). Reakce se míchala při teplotě okolí 2 hodiny. Filtrace dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (2,08 g, 84%). MS MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{SO}_5\text{F}_3$: 487, nalezeno 487.

Příklad 429

Příprava monohydrochloridu 1-ethyl-N-hydroxy-4-[[4-[4-(trifluormethyl)fenoxy]fenyl]-sulfonyl]-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 9, část D (48 g, 115,0 mmol) v ethylacetátu (750 ml) ochlazenému na nula stupňů Celsia se přibublával plyný HCl po 45 minut a míchal se při této teplotě 7 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu, což dalo zbytek, který se třel s diethyletherem, což dalo žádanou sůl chlorovodíku jako bílou pevnou látku (32,76 g, 81%).

Část B: K roztoku hydrochloridu z části A (15,8 g, 45,0 mmol) v DMF (75 ml) se přidal K_2CO_3 (12,4 g, 90,0 mmol) a bromethan (3,4 ml, 45,0 mmol). Roztok se míchal při teplotě okolí 18 hodin. Roztok se zředil s H_2O (200 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla vodou, nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$, zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu, což dalo žádaný ethyl amin jako olej (15,4 g, kvantitativní výtěžek).

Část C: K roztoku ethyl aminu z části B (5,2 g, 15,0 mmol) v DMF (50 ml) se přidal $CsCO_3$ (12,21 g, 37,5 mmol) a α,α,α -trifluor-p-kresol (3,65 g, 23,0 mmol). Roztok se míchal při devadesáti stupních Celsia po 25 hodin. Roztok se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla vodou, nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$, zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Chromatografie na silikagelu s elucí 20% ethylacetát/hexanem dala žádaný diaryl ether jako olej (7,3 g, kvantitativní výtěžek).

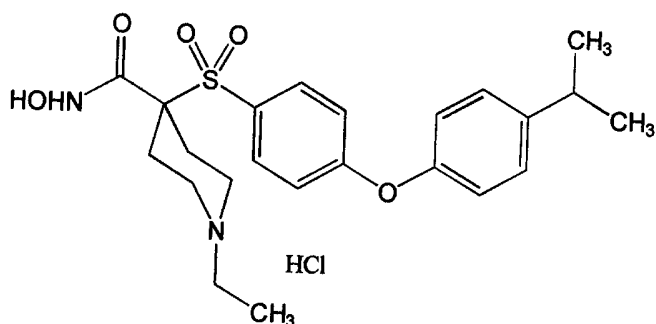
Část D: K roztoku diaryl etheru z části C (7,3 g, 15,0 mmol) v ethanolu (40 ml) a tetrahydrofuranu (40 ml) se přidal roztok NaOH (6,0 g, 150 mmol) ve vodě (30 ml) a roztok se zahříval při šedesáti stupních Celsia 16 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a vodný zbytek se okyselil na pH=4,0. Výsledná sraženina se zfiltrovala, což dalo žádanou sůl chlorovodíku jako bílou pevnou látku (5,96 g, 80%). HRMS MH^+ vypočteno pro $C_{21}H_{22}NSO_5F_3$: 458,1249, nalezeno 458,1260

Část E: K roztoku soli chlorovodíku z části D (5,96 g, 12,0 mmol) v DMF (80 ml) se přidaly 1-hydroxybenzotriazol (1,96 g, 14,0 mmol), N-methyl morfolin (3,9 ml, 36,0 mmol) a O-tetrahydropyranyl hydroxyl amin hydrochlorid (2,11 g, 18,0 mmol) a potom 1-3- α -(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (3,24 g, 17,0 mmol). Roztok se míchal při teplotě okolí 168 hodin. Nerozpustný materiál se odstranil filtrací a filtrát se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$, zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Chromatografie na silikagelu s elucí s 70% ethylacetát/hexanem dala žádaný tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (2,80 g, 41%).

Část F: K roztoku tetrahydropyranyl-chráněného hydroxamátu z části E (2,8 g, 5,0 mmol) v dioxanu (80 ml) se přidal 4 HCl/dioxan (20 ml). Reakce se míchala při teplotě okolí 5 hodin a roztok se koncentroval ve vakuu. Tření s diethyletherem dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (2,08 g, 84%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{21}H_{23}N_2SO_5F_3$: 473, nalezeno 473.

Příklad 430

Příprava monohydrochloridu 1-ethyl-N-hydroxy-4-[[4-[4-(1-methylethyl)fenoxy]fenyl]-sulfonyl]-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 9, část D (48 g, 115,0 mmol) v ethylacetátu (750 ml) ochlazenému na nula stupňů Celsia se přibublával plynný HCl po 45 minut. Reakce se míchala při této teplotě 7 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu, což dalo zbytek, který se třel s diethyletherem, což dalo žádanou sůl chlorovodíku jako bílou pevnou látku (32,8 g, 81%).

Část B: K roztoku hydrochloridu z části A (15,8 g, 45,0 mmol) v DMF (75 ml) se přidal K_2CO_3 (12,4 g, 90,0 mmol) a bromethan (3,4 ml, 45,0 mmol). Roztok se míchal při teplotě okolí 18 hodin. Roztok se zředil s H_2O (200 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se

promyla vodou, nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO_4 , zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu, což dalo žádaný ethyl amin jako olej (15,4 g, kvantitativní výtěžek).

Část C: K roztoku ethyl aminu z části B (5,2 g, 15,0 mmol) v DMF (50 ml) se přidal CsCO_3 (12,2 g, 37,5 mmol) a □□isopropylfenol (3,15 g, 23,0 mmol). Roztok se míchal při devadesáti stupních Celsia po 5 hodin. Roztok se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla vodou, nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO_4 , zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Chromatografie na silikagelu s elucí s 20% ethylacetát/hexanem dala žádaný diaryl ether jako olej (6,2 g, 95%). HRMS MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{SO}_5$: 460,2158, Nalezeno: 460,2160.

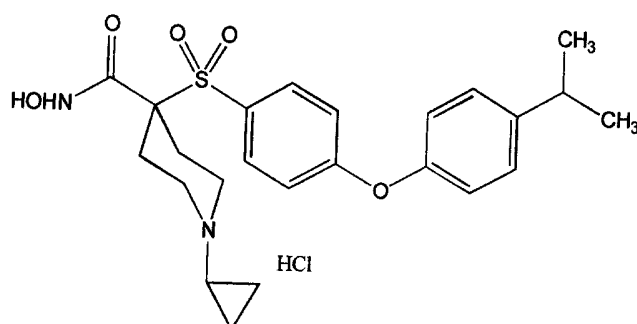
Část D: K roztoku diaryl etheru z části C (6,2 g, 13,0 mmol) v ethanolu (40 ml) a tetrahydrofuranu (40 ml) se přidal roztok NaOH (5,2 g, 130 mmol) ve vodě (30 ml) roztok se zahříval při šedesáti stupních Celsia po 16 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu a vodný zbytek se okyselil na $\text{pH} = 4,0$. Výsledná sraženina se zfiltrovala a promyla se s H_2O a diethyletherem, což dalo žádanou sůl chlorovodíku (6,0 g, kvantitativní výtěžek). HRMS MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NSO}_5$: 432,1845, nalezeno 432,1859.

Část E: K roztoku soli chlorovodíku z části D (6,08 g, 13,0 mmol) v DMF (80 ml) se přidaly 1-hydroxybenzotriazol (2,11 g, 15,6 mmol), N-methyl morfolin (4,3 ml, 39,0 mmol) a O-tetrahydropyranyl hydroxyl amin hydrochlorid (2,28 g, 19,5 mmol) potom 1-3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochloridem (3,49 g, 18,2 mmol). Roztok se míchal při teplotě okolí 168 hodin. Nerozpustný materiál se odstranil filtrací a filtrát se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO_4 , zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Chromatografie na silikagelu s elucí s 50% ethylacetát/hexanem dala žádaný tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (1,7 g, 25%). HRMS MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{SO}_6$: 531,2529, nalezeno 531,2537.

Část F: K roztoku tetrahydropyranyl-chráněného hydroxamátu z části E (1,7 g, 3,0 mmol) v dioxanu (60 ml) se přidal 4 HCl/dioxan (10 ml). Reakce se míchala při teplotě okolí 4 hodiny a roztok se koncentroval ve vakuu. Chromatografie na koloně C18 s reversní fází s elucí acetonitril/(HCl)voda dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (860 mg, 59%). HRMS MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{SO}_5$: 447,1954, nalezeno 447,1972

Příklad 431

Příprava monohydrochloridu 1-cyklopropyl-N-hydroxy-4-[[4-[4-(1-methylethyl)fenoxy]fenyl]-sulfonyl]-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 398, část A (4,0 g, 10,2 mmol) v DMF (40 ml) se přidal K_2CO_3 (12,46 g, 38,0 mmol) a 4-isopropylfenol (4,99 g, 15,3 mmol). Roztok se míchal při devadesáti stupních Celsia po 24 hodin. Roztok se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla vodou, nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$, zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Chromatografie na sílce s elucí s 30% ethylacetát/hexanem dala žádaný diaryl ether jako bílou pevnou látku (3,89 g, 76%). HRMS MH^+ vypočteno pro $C_{26}H_{33}NSO_5$: 472,2158, Nalezeno: 472,2171.

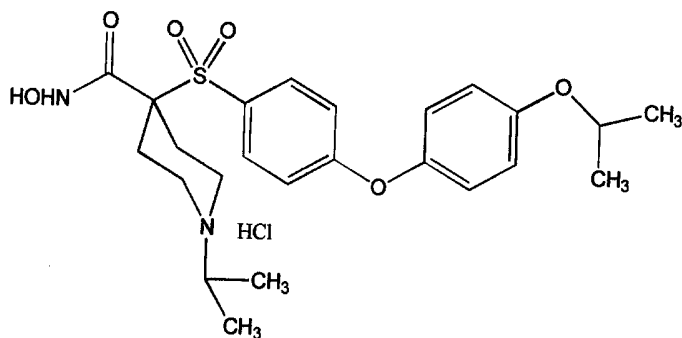
Část B: K roztoku diaryletheru z části A (3,89 g, 8,20 mmol) v ethanolu (40 ml) a tetrahydrofuranu (40 ml) se přidal roztok NaOH (3,30 g, 82,5 mmol) ve vodě (25 ml) a roztok se zahříval při šedesáti stupních Celsia 18 hodin. Roztok se koncentroval ve vakuu, aby se odstranila většina organických rozpouštědel a vodný zbytek se okyselil na pH=3,0. Výsledná sraženina se zfiltrovala a promyla se s H_2O a ethyletherem, což dalo žádanou sůl chlorovodíku (7,98 g, kvantitativní výtěžek) jako bílou pevnou látku. MS MH^+ vypočteno pro $C_{24}H_{29}NSO_5$: 444, Nalezeno: 444.

Část C: K roztoku soli chlorovodíku z části B (3,6 g, 7,0 mmol) v DMF (70 ml) se přidaly 1-hydroxybenzotriazol (1,22 g, 9,0 mmol), N-methyl morfolin (2,3 ml, 21,0 mmol) a O-tetrahydropyranyl hydroxylaminhydrochlorid (1,23 g, 10,5 mmol) potom 1-3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochloridem (2,01 g, 10,4 mmol). Roztok se míchal při teplotě okolí 15 dnů. Roztok se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad $MgSO_4$, zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Chromatografie na silikagelu s elucí s 15% ethylacetát/hexanem dala žádaný tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (3,51 g, 92%). HRMS MH^+ vypočteno pro $C_{29}H_{38}N_2SO_6$: 543,2529, nalezeno 543,2539.

Část D: K roztoku tetrahydropyranyl-chráněného hydroxamátu z části C (3,51 g, 6,0 mmol) v methanolu (10 ml) a dioxanu (200 ml) se přidal 4 HCl/dioxan (30 ml). Po míchání při teplotě okolí po 2,5 hodiny se roztok koncentroval ve vakuu. Tření s diethyletherem dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (2,56 g, 86%). MS MH^+ vypočteno pro $C_{24}H_{30}N_2SO_5$: 459,1875, nalezeno 459,1978.

Příklad 432

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-4-[[4-[4-(1-methylethoxy)fenoxy]fenyl]sulfonyl]-1-(1-methylethyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku ethyl-(4-[(4-fluorofenylsulfonyl)]-1-(1-methylethyl)-4-piperidinkarboxylátu) (2,0 g, 5,4 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se přidal 4-isopropoxyfenol, který se může připravit podle postupu J. Indian Chem. Soc., **73**, 1996, 507-511, (1,63 g, 10,7 mmol) a uhličitán cesný (7 g, 21,5 mmol) a vzniklá suspenze se zahřívala při 60 stupních Celsia po 16 hodin. Reakční směs se pak koncentrovala ve vakuu. Zbytek se rozpustil v ethylacetátu a promyl se 1M hydroxidem sodným, vodou a solankou a sušila se nad síranem hořečnatým. Koncentrace organická fáze dala zbytek, který se čistil chromatografií na silikagelu s elucí ethylacetát/hexanem, což dalo žádaný aryl ether (1,06 g, 39%).

Část B: K roztoku aryetheru (1,06 g, 2,1 mmol) v ethanolu (20 ml) a vodě (20 ml) se přidal hydroxid sodný (0,84 g, 21 mmol) a směs se zahřívala při 65 stupních Celsia po 16 hodin. Rozpouštědla se pak odstranila ve vakuu. Voda (50 ml) se přidala a směs se opět koncentrovala ve vakuu a vzniklá směs se okyselila s 2 HCl na pH= 4 až 5. Pevná sraženina se sebrala filtrací a propláchla se diethyletherem, což dalo žádanou karboxylovou kyselinu (3,13 g, 100%).

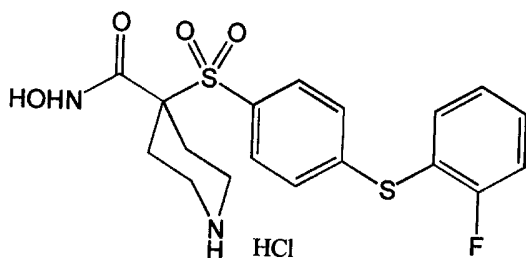
Část C: Roztok karboxylové kyseliny z části B (1,0 g, 2,0 mmol) v thionyl chloridu (5 ml) se refluxoval po 2 hodiny. Rozpouštědlo se odstranilo ve vakuu. K vzniklému zbytku v

DMF (10 ml) se přidal N-methyl morfolin (0,66 ml, 6,0 mmol)) a O-tetrahydropyranyl hydroxyl amin hydrochlorid (351 mg, 3,0 mmol). Roztok se míchal při teplotě okolí po 18 hodin. Suspenze se zfiltrovala a filtrát se zředil s H_2O (400 ml) a extrahoval se ethylacetátem. Organická vrstva se promyla nasyceným NaCl a sušila se nad MgSO_4 , zfiltrovala se a koncentrovala se ve vakuu. Chromatografie na silikagelu s elucí s 90% ethylacetát/hexanem dala žádaný tetrahydropyran-chráněný hydroxamát jako bílou pevnou látku (280 mg, 23%). HRMS MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{SO}_7$: 561,2634, nalezeno 561,2653.

Část D: K roztoku tetrahydropyranyl-chráněného hydroxamátu z části C (275 mg, 0,48 mmol) v dioxanu (15 ml) se přidal 4 HCl/dioxan (5 ml). Po míchání při teplotě okolí po 2 hodiny se roztok koncentroval ve vakuu. Tření s diethyletherem a filtrace vzniklé pevné látky dala titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (193 mg, 76%). MS MH^+ vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{SO}_6$: 477, nalezeno 477.

Příklad 433

Příprava monohydrochloridu 4-[[4-[(2-fluorfenyl)-thio]fenyl]sulfonyl]-N-hydroxy-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 9, část D (6,0 g, 14,4 mmol) v N,N-dimethylformamidu (30 ml) se přidaly 2-fluorthiofenol (2,22 g, 17,3 mmol) a uhlíčitán draselný (2,40 g, 17,3 mmol) a vzniklá suspenze se míchala při teplotě okolí po 48 hodin. Reakční směs se pak zředila ethylacetátem (200 ml) a promyla se 1M hydroxidem sodným (200 ml) a solankou (3X). Koncentrace organické fáze dala zbytek, který se čistil chromatografií na silikagelu s elucí ethylacetát/hexanem (1:4), což dalo žádaný aryl sulfid (8,0 g, 100%) jako bílou pevnou látku.

Část B: K roztoku ethylesteru z části A (8,0 g, 15 mmol) v ethanolu (90 ml) a vodě (20 ml) se přidal hydroxid sodný (6,1 g, 152 mmol) a směs se zahřívala při 65 stupních Celsia po 16 hodin. Těkavé organické látky se odstranily ve vakuu a vzniklá vodná směs se okyselila s 2 HCl na pH=3-4. Pevný chlorid sodný se přidal a směs se extrahovala ethylacetátem. Spojené

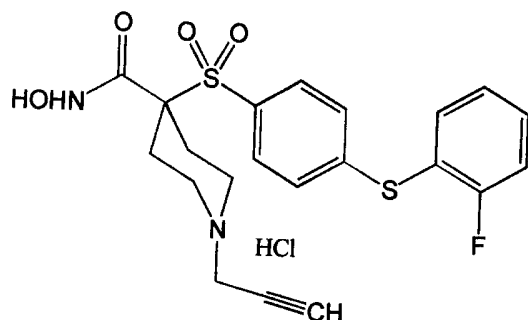
organické extrakty se promyly solankou a sušily se síranem hořečnatým. Odstranění rozpouštědla dalo žádanou karboxylovou kyselinu (4,92 g, 68%).

Část C: K roztoku karboxylové kyseliny z části B (4,92 g, 9,93 mmol) v N,N-dimethylformamidu (100 ml) se přidaly 4-methylmorfolin (1,52 g, 15,0 mmol), N-hydroxybenzotriazol (1,62 g, 12,0 mmol) a 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (2,70 g, 14,1 mmol) a potom O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin (2,24 g, 15,0 mmol). Po míchání po 16 hodin při teplotě okolí se reakční směs koncentrovala na zbytek, který se rozpustil v ethylacetátu (200 ml) a promyl se vodou a solankou. Koncentrace a čištění chromatografií na silikagelu dala derivát chráněného hydroxamátu (4,9 mg, 83%).

Část D: Plynný chlorovodík se přibublával 10 minut do ledovou lázní ochlazenému roztoku chráněný hydroxamát z části C (4,9 g, 8,24 mmol) v ethylacetátu (30 ml). Směs se pak nechala stát při teplotě okolí po 2 hodiny, po které době se rozpouštědlo odstranilo ve vakuu. Čerstvý ethylacetát (30 ml) se přidal a pak se odstranily ve vakuu a tato procedura se opakovala. Ethylacetát (50 ml) se pak přidal a pevné látky se sebrala filtrací, což dalo pevnou látku, která se čistil chromatografií v reverzní fázi s elucí acetonitril/voda (gradient 20/80 až na 100% acetonitril), což dalo titulní sloučeninu (1,9 g, 43%). Analytická kalkulace pro $C_{18}H_{19}FN_2O_4S_2 \cdot HCl$: C, 48,37; H, 4,51; N, 6,27; Cl, 7,93. Nalezeno: C, 48,14; H, 4,33; N, 6,21; Cl, 8,64. HRMS (ESI) MH^+ vypočteno pro $C_{18}H_{19}FN_2O_4S_2$: 411,0849, nalezeno 411,0844.

Příklad 434

Příprava monohydrochloridu 4-[[4-[(2-fluorfenyl)-thio]fenyl]sulfonyl]-N-hydroxy-1-(2-propynyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 9, část F (4,46 g, 12,6 mmol) v N,N-dimethylformamidu (30 ml) se přidaly 2-fluorthiofenol (1,94 g, 15,1 mmol) a uhličitán draselný (2,09 g, 15,1 mmol) a vzniklá suspenze se míchala při teplotě okolí po 48 hodin. Reakční směs

se pak zředila ethylacetátem (200 ml) a promyla se 1M hydroxidem sodným (200 ml) a solankou (3X). Koncentrace organická fáze dala žádaný aryl sulfid (5,2 g, 90%).

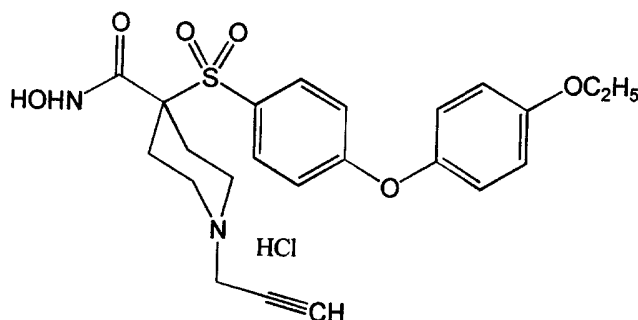
Část B: K roztoku ethylesteru z části A (5,1 g, 11,4 mmol) v ethanolu (90 ml) a vodě (30 ml) se přidal hydroxid sodný (5,0 g, 125 mmol) a směs se zahřívala při 65 stupních Celsia po 16 hodin. Organické látky se odstranily ve vakuu a vzniklá vodná směs se okyselila s 2 HCl na pH=3-4. Pevný chlorid sodný se přidal a směs se extrahovala ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyly solankou a sušily se síranem hořečnatým. Odstranění rozpouštědla dala žádanou karboxylovou kyselinu (4,5 g, 94%).

Část C: K roztoku karboxylové kyseliny z části B (4,5 g, 11,0 mmol) v N,N-dimethylformamidu (50 ml) se přidaly 4-methylmorfolin (1,62 g, 16,0 mmol), N-hydroxybenzotriazol (1,73 g, 12,8 mmol) a 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (2,87 g, 14,9 mmol) potom O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin (2,39 g, 16,0 mmol). Po míchání po 16 hodin při teplotě okolí se reakční směs koncentrovala na zbytek, který se rozpustil v ethylacetátu (200 ml) a promyl se vodou a solankou. Koncentrace a čištění chromatografií na silikagelu daly derivát chráněného hydroxamátu, který se použil přímo v dalším kroku.

Část D: Plynný chlorovodík se přibublával po 10 minut do ledovou lázní ochlazenému roztoku chráněného hydroxamátu z části C v ethylacetátu (30 ml). Směs se pak nechala stát při teplotě okolí po 2 hodiny. Po této době se rozpouštědlo odstranilo ve vakuu. Čerstvý ethylacetát (30 ml) se přidal a pak se odstranil ve vakuu a tato procedura se opakovala. Ethylacetát (50 ml) se pak přidal a pevné látky se sebraly filtrací, což dalo pevnou látku, která se čistila chromatografií v reverzní fázi s elucí acetonitril/voda (gradient 20/80 až na 100% acetonitril), což dalo titulní sloučeninu (1,85 g, 35% pro části C a D). HRMS (ESI) MH^+ vypočteno pro $C_{21}H_{21}FN_2O_4S_2$: 449,1005, nalezeno 449,1023.

Příklad 435

Příprava monohydrochloridu 4-[[4-(4-ethoxyfenoxy)-fenyl]sulfonyl]-N-hydroxy-1-(2-propynyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 9, část F (8,00 g, 22,6 mmol) v *N,N*-dimethylformamidu (50 ml) se přidaly 4-ethoxyfenol (9,38 g, 70 mmol) a uhličitánem cesným (22,8 g, 70 mmol) a vzniklá suspenze se zahřívala při 75 stupních Celsia po 20 hodin. Reakční směs se pak zředila ethylacetátem (1000 ml) a promyla se 1M hydroxidem sodným, vodou a solankou. Koncentrace organická fáze dala zbytek, který se čistil chromatografií na silikagelu s elucí ethylacetát/hexanem (1:2), což dalo žádaný diaryl ether (10,5 g, 99%).

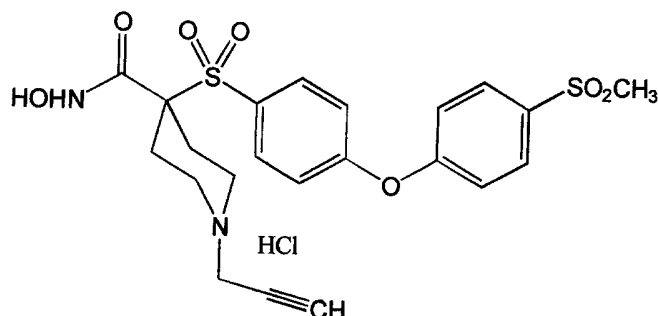
Část B: K roztoku ethyl esteru z části A (10,5 g, 22,3 mmol) v ethanolu (70 ml) a vodě (60 ml) se přidal hydroxid sodný (8,9 g, 222 mmol) a směs se zahřívala při 65 stupních Celsia po 16 hodin. Těkavé organické látky se odstranily ve vakuu a vzniklá vodná směs se okyselila s 2 HCl na pH=3-4. Pevný chlorid sodný se přidal a směs se extrahovala ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyly solankou a sušily se síranem hořečnatým. Odstranění rozpouštědel dalo žádanou karboxylovou kyselinu (10 g, 100%).

Část C: K roztoku karboxylové kyseliny z části B (10 g, 22,5 mmol) v *N,N*-dimethylformamidu (50 ml) se přidaly 4-methylmorfolin (3,42 g, 33,8 mmol), *N*-hydroxybenzotriazol (3,66 g, 27,1 mmol) a 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (6,05 g, 31,6 mmol), potom *O*-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin (5,05 g, 33,8 mmol). Po míchání po 16 hodin při teplotě okolí se reakční směs se koncentrovala na zbytek, který se rozpustil v ethylacetátu (200 ml) a promyl se vodou a solankou. Koncentrace a čištění chromatografií na silikagelu s elucí ethylacetát/hexanem (1:1) daly derivát chráněného hydroxamátu (6,5 g, 53%), který se použil přímo v příštím kroku.

Část D: K roztoku chráněného hydroxamátu z části C v methanol/1,4-dioxanu (1:3, 70 ml) se přidal 4 HCl/1,4-dioxan (30 ml) a roztok se míchal při teplotě okolí po 4 hodiny. Rozpouštědla se pak odstranila ve vakuu. Methanol (40 ml) se přidal a pak se odstranil ve vakuu. Diethylether (100 ml) se přidal a vzniklé pevné látky se sebraly filtrací, což dalo titulní sloučeninu (4,3 g, 72%). Analytická kalkulace pro $C_{23}H_{26}N_2O_6S \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 53,85; H, 5,70; N, 5,46; Cl, 6,91; S, 6,25. Nalezeno: C, 53,65; H, 5,62; N, 5,41; Cl, 6,86; S, 6,48. MS (ESI) MH^+ vypočteno pro $C_{23}H_{26}N_2O_6S$: 459, nalezeno 459.

Příklad 436

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-4-[[4-[4-(methylsulfonyl)fenoxy]fenyl]-sulfonyl]-1-(2-propynyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 9, část F (2,5 g, 6,4 mmol) v N,N-dimethylformamidu (15 ml) se přidaly 4-methylsulfonylphenol (3,5 g, 20,3 mmol) a uhličitany cesný (8,7 g, 27 mmol) a vzniklá suspenze se zahřívala při 90 stupních Celsia po 16 hodin. Reakční směs se pak koncentrovala ve vakuu. Zbytek se rozpustil v ethylacetátu (500 ml) a promyl se 1M hydroxidem sodným, vodou a solankou. Koncentrace organické fáze dala zbytek, který se čistil chromatografií na silikagelu s elucí ethylacetát/hexanem (1:1), což dalo žádaný aryl ether (2,5 g, 77%).

Část B: K roztoku ethylesteru z části A (2,5 g, 4,9 mmol) v ethanolu (50 ml) a vodě (30 ml) se přidal hydroxid sodný (2,0 g, 49 mmol) a směs se zahřívala při 65 stupních Celsia po 8 hodin. Rozpouštědla se odstranila ve vakuu. Voda (50 ml) se přidala a směs se opět koncentrovala ve vakuu a vzniklá směs se okyselila s 2 HCl na pH=4-5. Pevná sraženina se sebrala filtrací, což dalo žádanou karboxylovou kyselinu (1,57 g, 67%).

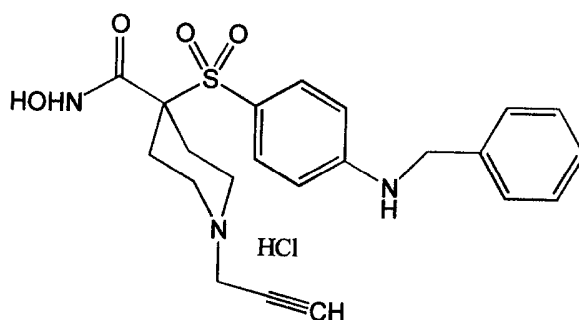
Část C: K roztoku karboxylové kyseliny z části B (1,57 g, 3,3 mmol) v N,N-dimethylformamidu (15 ml) se přidaly 4-methylmorfolin (0,5 g, 4,9 mmol), N-hydroxybenzotriazol (0,53 g, 3,9 mmol) a 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (0,88 g, 4,6 mmol), potom O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin (0,74, 4,9 mmol). Po míchání po 16 hodin při teplotě okolí se reakční směs koncentrovala na zbytek, který se rozpustil v ethylacetátu (200 ml) a promyl se vodou a solankou. Koncentrace a čištění chromatografií na silikagelu s elucí ethylacetát/hexanem daly derivát chráněného hydroxamátu (1,5 g, 79%), který se použil přímo v příštím kroku.

Část D: K roztoku chráněného hydroxamátu z části C (1,5 g, 2,60 mmol) v methanol/1,4-dioxanu (1:3, 40 ml) se přidal 4M HCl/1,4-dioxan (10 ml) a roztok se míchal při teplotě okolí po 3 hodiny. Rozpouštědla se pak odstranila ve vakuu. Methanol (30 ml) se přidal a pak se

odstranil ve vakuu. Diethylether (100 ml) se přidal a vzniklá pevná látka se sebrala filtrací, což dalo titulní sloučeninu (1,35 g, 98%). Analýza vypočteno pro $C_{22}H_{24}N_2O_7S_2 \cdot HCl$: C, 49,95; H, 4,76; N, 5,30; Cl, 6,70; S, 12,12. Nalezeno: C, 49,78; H, 4,56; N, 5,25; Cl, 6,98; S, 11,98. HRMS (ESI) MH^+ vypočteno pro $C_{22}H_{24}N_2O_7S_2$: 493,1103, nalezeno 493,1116.

Příklad 437

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-4-[[4-((fenylmethyl)amino)fenyl]sulfonyl]-1-(2-propynyl-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 9, část F (2,5 g, 6,4 mmol) v N,N-dimethylformamidu (30 ml) se přidaly benzylamin (3,44 g, 32,1 mmol) a uhličitán cesný (10,5 g, 32,3 mmol) a vzniklá suspenze se zahřívala při 100 stupních Celsia po 16 hodin. Reakční směs se pak koncentrovala ve vakuu. Zbytek se rozpustil v ethylacetátu (500 ml) a promyl se vodou a solankou a sušil se nad síranem hořečnatým. Koncentrace organické fáze dala zbytek, který se čistil chromatografií na silikagelu s elucí ethylacetát/hexanem (1:1), což dalo žádaný benzyl anilinový derivát (2,5 g, 88%).

Část B: K roztoku ethyl esteru z části A (2,5 g, 5,67 mmol) v ethanolu (50 ml) a vodě (30 ml) se přidal hydroxid sodný (2,27 g, 56,7 mmol) a směs se zahřívala při 65 stupních Celsia po 8 hodin. Rozpouštědla se odstranila ve vakuu. Voda (50 ml) se přidala a směs se opět koncentrovala ve vakuu a vzniklá směs se okyselila s 2M HCl na pH = 4-5. Pevná sraženina se sebrala filtrací a propláchla se diethyletherem, což dalo žádanou karboxylovou kyselinu (2,3 g, 98%).

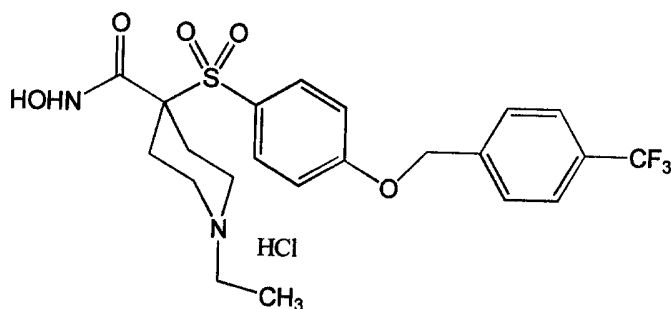
Část C: K roztoku karboxylové kyseliny z části B (2,3 g, 5,57 mmol) v N,N-dimethylformamidu (15 ml) se přidaly 4-methylmorfolin (0,85 g, 8,36 mmol), N-hydroxybenzotriazol (0,9 g, 6,69 mmol) a 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (1,5 g, 7,8 mmol), potom O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin (1,25, 8,36 mmol). Po míchání po 16 hodin při teplotě okolí se reakční směs koncentrovala na zbytek, který se rozpustil v ethylacetátu a promyl se vodou a solankou. Koncentrace a čištění

chromatografií na silikagelu s elucí ethylacetát/hexanem daly derivát chráněného hydroxamátu, který se použil přímo v příštím kroku.

Část D: Plyný chlorovodík se přibublával po 10 minut do ledovou lázní ochlazenému roztoku chráněného hydroxamátu z části C v ethylacetátu (50 ml). Rozpouštědlo se pak odstranilo ve vakuu. Ethylacetát (100 ml) se přidal a pak se odstranil ve vakuu. Ethylacetát (100 ml) se pak přidal a vzniklé pevné látky se sebraly filtrací, což dalo titulní sloučeninu (1,6 g, 62% po krocích C a D). HRMS (ESI) MH^+ vypočteno pro $C_{22}H_{25}N_3O_4S$: 428,1644, nalezeno 428,1652.

Příklad 438

Příprava monohydrochloridu 1-ethyl-N-hydroxy-4-[[4-[[4-(trifluormethyl)fenyl]methoxy]-fenyl]sulfonyl]-4-piperidin-karboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 429, část B (1,0 g, 2,9 mmol) v *N,N*-dimethylacetamidu (30 ml) se přidaly 4-(trifluormethyl)benzyl alkohol (1,53 g, 8,74 mmol) a uhličitan cesný (2,85 g, 8,74 mmol) a vzniklá suspenze se zahřívala při 95 až 100 stupních Celsia po 8 hodin. Reakční směs se pak koncentrovala ve vakuu. Zbytek se rozpustil v ethylacetátu a promyl se 1M hydroxidem sodným, vodou a solankou. Koncentrace organická fáze dala zbytek, který se čistil chromatografií na silikagelu s elucí ethylacetát/hexanem, což dalo žádaný aryl ether (0,8 g, 54%).

Část B: K roztoku ethyl esteru z části A (0,8 g, 1,5 mmol) v ethanolu (50 ml) a vodě (50 ml) se přidal hydroxid sodný (1,0 g, 25 mmol) a směs se zahřívala při 60 stupních Celsia po 16 hodin. Rozpouštědla se odstranila ve vakuu. Voda (50 ml) se přidala a směs se okyselila s 2 HCl na pH=4. Pevná sraženina se sebrala filtrací, což dalo žádanou karboxylovou kyselinu (0,75 g, 99%).

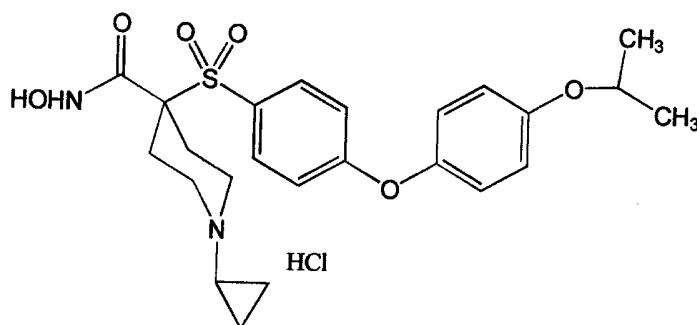
Část C: K roztoku karboxylové kyseliny z části B (0,75 g, 1,54 mmol) v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) se přidaly 4-methylmorfolin (0,47 g, 4,6 mmol), *N*-hydroxybenzotriazol (0,25 g, 1,85 mmol) a 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid

hydrochlorid (0,41 g, 2,16 mmol) potom O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin (0,35, 2,3 mmol). Po míchání po 16 hodin při teplotě okolí se reakční směs koncentrovala na zbytek, který se rozpustil v ethylacetátu (200 ml) a promyl se vodou a solankou. Koncentrace a čištění chromatografií na silikagelu s elucí ethylacetát/hexanem daly derivát chráněného hydroxamátu (250 mg, 57%).

Část D: K roztoku chráněného hydroxamátu z části C (250 mg, 0,43 mmol) v methanol/1,4-dioxanu (1:3, 20 ml) se přidal 4M HCl/1,4-dioxan (5 ml) a roztok se míchal při teplotě okolí po 3 hodiny. Rozpouštědla se pak odstranila ve vakuu. Další dávka ethylacetátu se přidala a pak se odstranila ve vakuu. Diethylether (100 ml) se přidal a vzniklé pevné látky se sebraly filtrací, což dalo titulní sloučeninu (190 mg, 82%). MS (CI) MH^+ vypočteno pro $C_{22}H_{25}F_3N_2O_5S$: 487, nalezeno 487.

Příklad 439

Příprava monohydrochloridu 1-cyklopropyl-N-hydroxy-4-[[4-[4-(1-methylethoxy)fenoxy]-fenyl]-sulfonyl]-4- piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 398, část A (2,49 g, 7,0 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (30 ml) se přidaly 4-isopropoxyfenol, který se může připravit podle postupu J. Indian Chem. Soc. 73, 1996, 507-511, (1,28 g, 8,4 mmol) a uhličitán cesný (5,48 g, 16,8 mmol) a vzniklá suspenze se zahřívala při 60 stupních Celsia po 16 hodin. Reakční směs se pak koncentrovala ve vakuu. Zbytek se rozpustil v ethylacetátu a promyl se 1M hydroxidem sodným, vodou a solankou. Koncentrace organické fáze dala zbytek, který se čistil chromatografií na silikagelu s elucí ethylacetát/hexanem, což dalo žádaný aryl ether (2,8 g, 82%).

Část B: K roztoku ethylesteru z části A (2,8 g, 5,7 mmol) v ethanolu (50 ml) a vodě (50 ml) se přidal hydroxid sodný (2,3 g, 57 mmol) a směs se zahřívala při 60 stupních Celsia po 16 hodin. Rozpouštědla se odstranila ve vakuu. Voda (50 ml) se přidala a směs se okyselila s 2

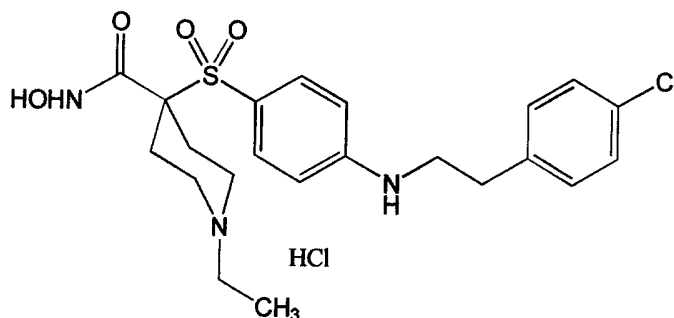
HCl na pH = 4. Pevná sraženina se sebrala filtrací, což dalo žádanou karboxylovou kyselinu (1,4 g, 53%).

Část C: K roztoku karboxylové kyseliny z části B (1,4 g, 3,1 mmol) v N,N-dimethylformamidu (15 ml) se přidaly 4-methylmorfolin (0,92 g, 9,1 mmol), N-hydroxybenzotriazol (0,49 g, 3,66 mmol) a 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (0,82 g, 4,26 mmol), potom O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin (0,68 g, 4,5 mmol). Po míchání po 16 hodin při teplotě okolí se reakční směs koncentrovala na zbytek, který se rozpustil v ethylacetátu a promyl se vodou a solankou. Koncentrace a čištění chromatografií na silikagelu s elucí ethylacetát/hexanem daly derivát chráněného hydroxamátu, který se použil přímo v příštím kroku.

Část D: K roztoku chráněného hydroxamátu z části C v methanol/1,4-dioxanu (1:3, 20 ml) se přidal 4 HCl/1,4-dioxan (10 ml) a roztok se míchal při teplotě okolí po 3 hodiny. Rozpouštědla se pak odstranila ve vakuu. Další dávka ethylacetátu se přidala a pak se odstranila ve vakuu. Diethylether se přidal a vzniklé pevné látky se sebraly filtrací, což dalo titulní sloučeninu (0,3 g, 19% pro části C a D dohromady). Analytická kalkulace pro $C_{24}H_{30}N_2O_6S \cdot HCl$: C, 56,41; H, 6,11; N, 5,48. Nalezeno: C, 56,04; H, 5,82; N, 5,44. MS (CI) MH^+ vypočteno pro $C_{24}H_{30}N_2O_6S$: 475, nalezeno 475.

Příklad 440

Příprava monohydrochloridu 4-[[4-[[2-(4-chlorfenyl)-ethyl]amino]fenyl]-sulfonyl]-1-ethyl-N-hydroxy-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku produktu z příkladu 429, část B (1,0 g, 2,91 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (20 ml) se přidaly 4-chlorfenetylamin (0,91 g, 5,8 mmol) a uhlíčitan cesný (3,80 g, 11,6 mmol) a vzniklá suspenze se zahřívala při 90 stupních Celsia po 24 hodin. Reakční směs se pak koncentrovala ve vakuu. Zbytek se rozpustil v ethylacetátu a promyl se 1M hydroxidem sodným, vodou a solankou. Koncentrace organické fáze dala zbytek, který se čistil

chromatografií na silikagelu s elucí ethylacetát/hexanem, což dalo žádaný aryl ether (0,8 g, 58%).

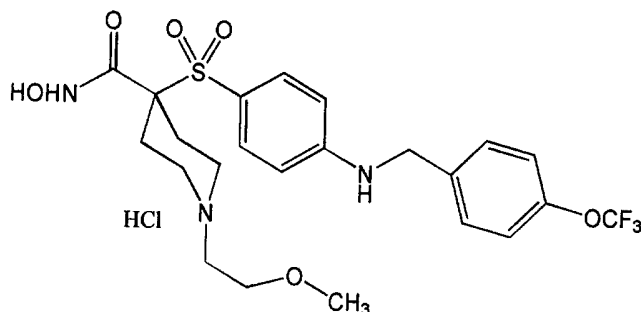
Část B: K roztoku ethyl esteru z části A (0,8 g, 1,7 mmol) v ethanolu (50 ml) a vodě (50 ml) se přidal hydroxid sodný (1,0 g, 25 mmol) a směs se zahřívala při 60 stupních Celsia po 16 hodin. Rozpouštědla se odstranila ve vakuu. Voda (50 ml) se přidala a směs se okyselila s 2 HCl na pH=4. Pevná sraženina se sebrala filtrací, což dalo žádanou karboxylovou kyselinu (0,75 g, 92%).

Část C: K roztoku karboxylové kyseliny z části B (0,75 g, 1,7 mmol) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidaly 4-methylmorfolin (0,51 g, 5,1 mmol), N-hydroxybenzotriazol (0,27 g, 2,0 mmol) a 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (0,45 g, 2,3 mmol) potom O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin (0,37 g, 2,5 mmol). Po míchání po 16 hodin při teplotě okolí se reakční směs koncentrovala na zbytek, který se rozpustil v ethylacetátu a promyl se vodou a solankou. Koncentrace a čištění chromatografií na silikagelu s elucí ethylacetát/hexanem daly derivát chráněného hydroxamátu, který se použil přímo v příštím kroku.

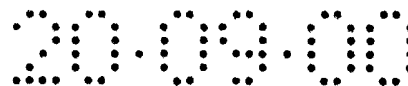
Část D: K roztoku chráněného hydroxamátu z části C v methanol/1,4-dioxanu se přidal 4 HCl/1,4-dioxan (10 ml) a roztok se míchal při teplotě okolí po 3 hodiny. Rozpouštědla se pak odstranila ve vakuu. Další dávka ethylacetátu se přidala a pak se odstranila ve vakuu. Diethylether se přidal a vzniklé pevné látky se sebraly filtrací, což dalo titulní sloučeninu (30 mg, 4% pro části C a D dohromady).

Příklad 441

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-1-(2-methoxyethyl)-4-[[4-[[[4-(trifluoromethoxy)fenyl]methyl]amino]fenyl]sulfonyl]-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku ethyl-(4-[(4-fluorfenylsulfonyl)]-1-(2-methoxyethyl)-4-piperidinkarboxylátu) (1,38g, 3,7 mmol) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidaly 4-(trifluor-methoxy)benzylamin (1,0 g, 5,2 mmol) a uhličitan cesný (1,7 g, 5,2 mmol) a vzniklá



suspenze se zahřívala při 90 stupních Celsia po 24 hodin. Reakční směs se pak koncentrovala ve vakuu. Zbytek se rozpustil v ethylacetátu a promyl se 1M hydroxidem sodným, vodou a solankou. Koncentrace organická fáze dala zbytek, který se čistil chromatografií na silikagelu s elucí ethylacetát/hexanem, což dalo žádanou trifluormethoxy sloučeninu (0,6 g, 30%).

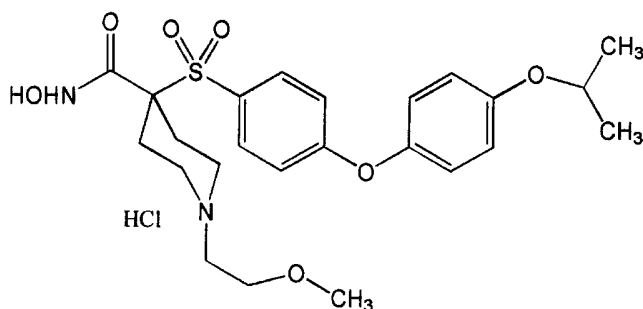
Část B: K roztoku ethyl esteru z části A (0,6 g, 1,1 mmol) v ethanolu (30 ml), vodě (30 ml) a tetrahydrofuranu (15 ml) se přidal hydroxid sodný (0,44 g, 11 mmol) a směs se zahřívala při 60 stupních Celsia po 16 hodin. Rozpouštědla se odstranila ve vakuu. Voda (50 ml) se přidala a směs se okyselila s 2 HCl na pH=4. Pevná sraženina se sebrala filtrací, což dalo žádanou karboxylovou kyselinu (0,5 g, 88%).

Část C: K roztoku karboxylové kyseliny z části B (0,50 g, 0,98 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se přidaly 4-methylmorfolin (0,15 g, 1,5 mmol), N-hydroxybenzotriazol (0,16 g, 1,2 mmol) a 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (0,27 g, 1,4 mmol), potom O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin (0,22 g, 1,5 mmol). Po míchání po 16 hodin při teplotě okolí se reakční směs koncentrovala na zbytek, který se rozpustil v ethylacetátu a promyl se vodou a solankou. Koncentrace a čištění chromatografií na silikagelu s elucí ethylacetát/hexanem daly derivát chráněného hydroxamátu (110 mg, 18%).

Část D: K roztoku chráněného hydroxamátu z části C (110 mg, 0,18 mmol) v methanol/1,4-dioxanu (1:4, 20 ml) se přidal 4 HCl/1,4-dioxan (7 ml) a roztok se míchal při teplotě okolí po 3 hodiny. Rozpouštědla se pak odstranila ve vakuu. Další dávka methanolu (20 ml) se přidala a pak se odstranila ve vakuu. Diethylether se přidal a vzniklé pevné látky se sebraly filtrací, což dalo titulní sloučeninu (30 mg, 31%). MS (ESI) MH^+ vypočteno pro $C_{23}H_{28}F_3N_3O_6S$: 532, nalezeno 532.

Příklad 442

Příprava monohydrochloridu N-hydroxy-4-[[4-[4-(1-methylethoxy)fenoxy]fenyl]sulfonyl]-1-(2-methoxyethyl)-4-piperidinkarboxamidu



Část A: K roztoku ethyl-4-[(4-fluorfenyl-sulfonyl)]-1-(2-methoxyethyl)-4-piperidinkarboxylátu 2,0 g, 5,4 mmol) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidaly 4-isopropoxyfenol, který se může připravit podle postupu J. Indian Chem. Soc. 73, 1996, 507-511, (1,63 g, 10,7 mmol) a uhličitan cesný (7 g, 21,5 mmol) a vzniklá suspenze se zahřívala při 60 stupních Celsia po 16 hodin. Reakční směs se pak koncentrovala ve vakuu. Zbytek se rozpustil v ethylacetátu a promyl se 1M hydroxidem sodným, vodou a solankou a sušil se nad síranem hořečnatým. Koncentrace organické fáze dala zbytek, který se čistil chromatografií na silikagelu s elucí ethylacetát/hexanem, což dalo žádaný aryl ether (1,37 g, 50%).

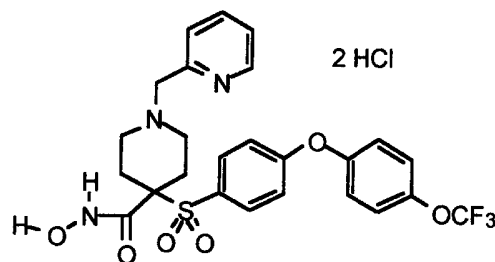
Část B: K roztoku ethylesteru z části A (1,37 g, 2,7 mmol) v ethanolu (30 ml) a vodě (30 ml) se přidal hydroxid sodný (1,08 g, 27 mmol) a směs se zahřívala při 65 stupních Celsia po 16 hodin. Rozpouštědla se pak odstranila ve vakuu. Voda (50 ml) se přidala a směs se opět koncentrovala ve vakuu a vzniklá směs se okyselila s 2M HCl na pH = 4 až 5. Pevná sraženina se sebrala filtrací a propláchla se diethyletherem, což dalo žádanou karboxylovou kyselinu (1,25 g, 100%).

Část C: K suspenzi karboxylové kyseliny z části B (1,25 g, 2,7 mmol) v N,N-dimethylformamidu (15 ml) se přidaly 4-methylmorfolin (0,82 g, 8,1 mmol), O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin (0,61, 4,1 mmol) potom brom-tris-pyrrolidin-fosfonium hexafluorofosfát (PyBroP, 1,51 g, 3,3 mmol). Po míchání po 16 hodin při teplotě okolí se reakční směs koncentrovala na zbytek, který se rozpustil v ethylacetátu a promyl se vodou a solankou. Koncentrace a čištění chromatografií na silikagelu s elucí ethylacetát/hexanem daly derivát chráněného hydroxamátu (1,0 g, 63%).

Část D: Plynný chlorovodík se přibublával po 5 minut do ledovou lázní ochlazeného roztoku chráněného hydroxamátu z části C (1,0 g, 1,7 mmol) v ethylacetátu (20 ml). Po míchání při teplotě okolí po 5 hodin se rozpouštědlo odstranilo ve vakuu. Ethylacetát (30 ml) se přidal a pak se odstranil ve vakuu. Ethylacetát (30 ml) se opět přidal a vzniklé pevné látky se sebraly filtrací, což dalo titulní sloučeninu (0,5 g, 56%). Analytická kalkulace pro $C_{24}H_{32}N_2O_7 \cdot HCl \cdot 1,5H_2O$: C, 51,84; H, 6,53; N, 5,04; Cl, 6,38; S, 5,77. Nalezeno: C, 51,87; H, 6,12; N, 4,92; Cl, 6,38; S, 5,84. MS MH^+ vypočteno pro $C_{24}H_{32}N_2O_7S$: 493, nalezeno 493.

Příklad 443

Příprava dihydrochloridu N-Hydroxy-1-(2-pyridinylmethyl)-4-[4-(4-trifluormethoxyfenoxy)-fenyl]sulfonyl-4-piperidinkarboxamidu



Část A: Aryl fluorid z příkladu 9, část D (6,22 g, 15 mmol) se spojil s práškovým uhličitanem draselným (3,04 g, 22 mmol), 4-(trifluormethoxy)fenolem (3,92 g, 322 mmol) a N,N-dimethylformamidem (7 ml) a směs se míchala při devadesáti stupních Celsia šestnáct hodin. Další 4-(trifluormethoxy)-fenol (1 g) a uhličitan draselný (800 mg) se přidaly a reakce pokračovala při 115 stupních Celsia po dvacet další hodin. Směs se zředila vodou (100 ml) a extrahovala se ethylacetátem (100 ml, potom 2 X 25 ml). Spojené organické vrstvy se sušily s použitím síranu hořečnatého, koncentrovaly se a chromatografovaly se, což dalo žádaný aryl ether jako olej (9,6 g, asi kvantitativní výtěžek).

Část B: Aryl ether z části A (9,6 g asi 15 mmol) se rozpustil v ethylacetátu (45 ml). Roztok HCl v dioxanu (4M, 12 ml) se přidal a směs se míchala při teplotě okolí po tři hodiny. Tenkovrstvá chromatografie ukázala neúplné zbavení ochrany. Koncentrovaná vodná HCl (4 ml) se přidala a reakce se zahřívala teplometem na reflux několikrát. Roztok se koncentroval a pak se azeotropoval s acetonitrilem, což dalo žádanou piperidinovou sůl chlorovodíku jako pěnu (9,6 g). Nukleární magnetická resonanční spektroskopie ukázala nějakou kontaminaci 4-(trifluormethoxy)fenolem, který se musel přenést z části A.

Piperidinová sůl chlorovodíku (6,0 g) se rozpustila v ethylacetátu (125 ml) a promyla se vodným hydroxidem sodným (2 g NaOH v 50 ml vody). Organická vrstva se sušila síranem hořečnatým a zfiltrovala se vrstvou silikagelu. Fenolický kontaminant se eluoval. Žádaný piperidin se pak uvolnil z filtračního koláče elucí methanolem obsahujícím 1% vodný hydroxid amonný (asi 100 ml). Filtrát se koncentroval a azeotropoval se s acetonitrilem na výtěžek 3,3 g (7,3 mmol).

Část C: Piperidin z části B (1,24 g, 2,7 mmol) se spojil s práškovým uhličitanem draselným (828 mg, 6,0 mmol), 2-picolyl hydrochloridem (492 mg, 3,0 mmol) a N,N-dimethylformamidem (3 ml) a směs se míchala při teplotě okolí po 2 hodiny, potom se zahřívala při 50 stupních Celsia po další 2 hodiny. Směs se zředila vodou (40 ml) a extrahovala se ethylacetátem (150 ml, potom 50 ml). Spojené organické vrstvy se sušily s použitím síranu hořečnatého, koncentrovaly se a chromatografovaly se, což dalo žádaný ester jako olej (1,13 g, 74%).

Část D: Ester z části C (1,1 g, 2,0 mmol) se spojil s ethanolem (6 ml), vodou (2 ml) a hydroxidem draselným (0,90 g, 16 mmol). Směs se přivedla na reflux a zahřívala se 4,5 hodiny. Roztok se pak ochladil na nula stupňů Celsia a okyselil se s použitím koncentrovaného vodného chlorovodíku. Rozpouštědla se odstranila a vzniklé pevné látky se sušily azeotropně s acetonitrilem. Vakuum se aplikovalo dokud se nedosáhla stálá hmotnost.

Surový hydrochlorid kyseliny se smíchal s N-methylmorpholinem (asi 0,5 ml), 1-hydroxybenzotriazolem (0,405 g, 3 mmol), O-tetrahydropyranyl hydroxylaminem (0,35 g, 3,0 mmol) a N,N-dimethylformamidem (9 ml). Po 10 minutách se přidal 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (0,57 g, 3,0 mmol) a směs se míchala přes noc. Reakce se pak zředila se s z poloviny nasyceným vodným hydrogenuhlíčanem sodným (50 ml) a extrahovala se ethylacetátem (100 ml, potom 25 ml). Spojené organické vrstvy se sušily nad síranem hořečnatým, koncentrovaly se a chromatografovaly se (9:1 ethylacetát: methanol), což dalo žádaný tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát jako žlutý olej (1,20 g, 95%).

Část E: Tetrahydropyranyl-chráněný hydroxamát (1,20 g, 1,90 mmol) se zředil methanolem (9 ml). Acetyl chlorid (0,78 ml, 11 mmol) se přidal během 2 minut. Reakce se míchala 2 hodiny při teplotě okolí, potom se koncentrovala, což dalo žádanou disulf chlorovodíku (1,20 g, kvantitativní výtěžek) jako bílou krystalickou pevnou látku. Analytická kalkulace pro $C_{25}H_{24}F_3N_3O_6S \cdot 2HCl \cdot 1/3 H_2O$: C, 47,58; H, 4,07; N, 6,66. Nalezeno: C, 47,31; H, 4,14; N, 6,80.

Příklad 444

Inhibice metaloproteázy in vitro

Sloučeniny připravené způsobem popsaným v příkladech shora se testovaly na aktivitu pokusem in vitro. Podle postupu Knight et al., *Febs. Lett.* 296 (3): 263 (1992). V krátkosti, MMP aktivované 4-aminofenylacetát rtuťnatým (APMA) nebo trypsinem se inkubovaly s různými koncentracemi inhibitoru 5 minut při pokojové teplotě a čistil se nejprve přes kolonu heparinové

agarózy a pak přes kolonu chelátujícího chloridu zinečnatého. Proenzym se aktivoval pro použití v testu pomocí APMA. MMP-1 vyjádřený v transfektovaných buňkách HT-1080 opatřil dr. Howard Welgus z Washington University, St. Louis, MO. Enzym se také aktivoval s použitím APMA a pak se čistil přes kolonu kyseliny hydroxamové. Dr. Welgus také zajistil transfektované HT-1080 buňky, která expresovaly MMP-9. Transfektované buňky, které exprimovaly MMP-2, zajistil Dr. Gregory Goldberg také z Washington University. Studie, které se prováděly s použitím MMP-2 v přítomnosti 0,02% 2-merkaptioethanolu jsou ukázány v tabulce pod hvězdičkou. Další specifikace pro preparace a použití těchto enzymů se mohou nalézt v vědecké literatuře popisující enzymy. Viz například Enzyme Nomenclature, Academic Press, San Diego, Ca (1992) a citace tam a Frije aj., J. Biol. Chem., 26(24): 16766-16773 (1994). Substrátem enzymu je methoxykumarin obsahující polypeptid s následujícím řetězcem:

MCA-ProLeuGlyLeuDpaAlaArgNH₂, kde MCA je methoxykumarin a Dpa je 3-(2,4-dinitrofenyl)-L-2,3-diaminopropionyl alanin. Tento substrát je komerčně dostupný od Baychem jako produkt M-1895.

Ústoj použitý v testech obsahoval 100 mmol Tris-HCl, 10 mmol NaCl, 10 mmol CaCl₂ a 0,05 % polyethylenglykol (23) lauryletheru při pH hodnotě 7,5. Testy se prováděly při pokojové teplotě a pro rozpuštění inhibiční sloučeniny se použil dimethylsulfoxid (DMSO) při konečné koncentraci 1 procento.

Testovaná inhibiční sloučenina v roztoku DMSO/ústoj se porovnávala se stejným objemem DMSO/ústoj bez inhibitoru jako kontrolou s použitím Microfluor(TM) bílých desek (Dynatech). Roztok inhibitoru nebo kontroly se udržoval na desce 10 minut a pak se přidal substrát na konečnou koncentraci 4 μM.

Při nepřítomnosti inhibiční aktivity se fluorogenní peptid štěpil na Gly-Leu peptidové vazbě a odděloval vysoce fluorogenní peptid od 2,4-dinitrofenylového zřetězení, což vede ke zvýšení intenzity fluorescence (excitace při 328 nm/emise při 415 nm). Inhibice se měřila snížením intenzity fluorescence jako funkce koncentrace inhibitoru s použitím odečítače desek Perkin Elmer L550. Hodnoty IC₅₀ se z těchto hodnot vypočítaly. Výsledky jsou uvedeny v inhibiční tabulkách A a B níže ukazující hodnoty IC₅₀ na tři platná místa, kde je to vhodné

Inhibiční tabulka A (nmol)

Příklad Číslo	MMP-13 IC ₅₀ (nM)	MMP-2 IC ₅₀ (nM)	MMP-1 IC ₅₀ (nM)	MMP-9 IC ₅₀ (nM)
1	5,1	2,6	6600	31,6
2	0,25	0,1	220	1,4
3	0,3	0,2	1140	
4	0,35	0,23	1090	5
5	4800	1800	>10000	
6	0,25	0,15	327	
7	37,2	1,8	>10000	235
8	24,1	4	>10000	290
9	0,5	0,2	9000	1,5
10	0,4	0,2	1600	0,3
11	6	4,4	>10000	
12	<0,1	<0,1	464	
13	0,6	0,4	>10000	8
14	0,1	<0,1	464	
15	0,4	0,2	3600	0,2
16	2,4	100	>10000	2500
17	0,3	0,2	400	0,3
18	0,5	0,3	800	
19	9	13,9	>10000	
20	1,7	23,5	10000	
21	0,6	1,3	>10000	
22	1,2	0,9	>10000	
23	0,2	<0,1	2275	
24	0,4	1	>10000	3,7
25	3	2,6	>10000	
26	0,5	0,2	7700	7
27	0,45	0,4	>10000	4
28	<0,1	<0,1	770	
29	0,3	0,15	>10,000	

Inhibiční tabulka B (nmol)

Příklad Číslo	MMP-1 IC ₅₀ (nM)	MMP-2 IC ₅₀ (nM)	MMP-9 IC ₅₀ (nM)	MMP-13 IC ₅₀ (nM)
30	350	0,1	0,3	0,1
31	370	<0,1		0,2
32	>10000	0,1	2,5	0,2
33	>10000	0,5	9,4	0,8
34	>10000	1,1		1,2
35	>10000	0,3	3	0,5
36	7300	0,4	8	0,6
37	1000	0,2		0,3
38	>10000	20	135	22
39	>10000	230		24,5
40	4400	0,4	2,4	1,9
41	1200	0,15		0,2

20.09.00

42	2200	0,2	1,3	0,4
43	7000	0,4		0,8
44a	>10000	<0,1		0,2
44b	>10000	8000		>10000
45	8800	2,5		1,7
46	710000			710000
47a	>10000	7	—	14,6
47b	>10000	3000		3100
48	210	0,2		0,25
49	>10000	76,9		90,0
51	5500	0,7		1,3
52	>10000	2,7		5,9
53	>10000	0,3	92	1,5
54	>10000	60		120
55	1200	0,1		0,3
56	1500	<0,1		0,15
57	1200	<0,1		0,2
58	>10000	83		30
59	>10000	130		180
60	>10000	64		147
61	>10000	1500		2000
62	>10000	>10000		>10000
63	>10000	18,1	530	1,5
64	1470	<0,1		0,15
65	8000	0,6	4,4	0,7
66	>10000	4590		36000
67	1600	239		268
68	>10000	5,3	130	6
69	1140	<0,1	0,2	<0,1
70	1500	0,2	7,3	0,8
71	3600	0,35	5	0,8
72	2100	<0,1		0,3
73	1140	<0,1	0,2	<0,1
74	>10000	130		480
75	>10000	60		900
78	>10000	6	50	10
79	>10000	1		1,7
80	3000	0,1	1,8	0,2
81	3300	0,1		0,3
82	4000	0,1		0,3
83	8000	1,2	5	1,5
84	8000	1,8		2,5
85	500	<0,1	0,4	<0,1
86	>10000	2,5		3,5
87	7200	0,8	13,9	0,35
88	1100	0,2	0,5	0,2
89	1200	0,15	0,4	0,25
90	1200	0,1		0,1
91	1800	1,5	40	2,1
92	>10000	1800		2430
93	8000	0,4	3,5	0,7

20.09.00

94	268	<0,1	0,4	<0,1
95	>10000	1	3,6	0,5
96	5000	0,2	1,3	0,3
97	4000	8,2		16,7
98	>10000	37		23,4
99	>10000	0,4		1
100	435	<0,1	0,3	0,15
101	1800	0,3	2,9	0,45
102	2000	<0,1		0,2
103	>10000	0,8	10	0,7
104	>10000	1,5	42,8	0,65
105	>10000	3500	114	0,85
106	>10000	27,1		12,1
107	>10000	12,1		6
108	2000	0,4		0,4
109	500	0,1	0,7	0,3
110	2700	0,4	10	0,5
111	3700	0,5		1,3
112	1000	7		3,2
113	>10000	0,9		4
114	3000	0,65	31,6	0,4
115	4500	0,3	31,6	0,6
116	2350	2	15,3	5,5
117	3700	0,6	45,4	4,8
118	2850	0,3	50	0,8
119	>10000	1,5	30	1,7
120	4000	0,4		0,4
121	1200	<0,1		0,2
122	600	0,1		0,15
123	3600	1,8	27,8	1,8
124	1000	0,5		1,1
125	>10000	0,4	7	0,5
126	8000	11,3		10
127	>10000	37		40
128	>10000	23,8		20
129	>10000	>100		1000
130	>10000	57,7		45,9
131	>10000	650		10
132	>10000	420		
133	>10000	90		27
134	9000	29		4
135	>10000	500		65
136	>10000	445		40
137	>10000	300		34,7
138	>10000	>100		>100
139	>10000	1000		25,4
140	>10000	1000		60
141	>10000	>100		>100
142	>10000	600		70
143	>10000	900		23,9
144	>10000	800		30,7

20.09.00

145	>10000	>100	>100
146	>10000	650	32,6
147	>10000	2700	31
148	>10000	2400	31
149	>10000	1600	15,5
150	>10000	1300	14,5
151	>10000	1500	35
152	>10000	2400	16,5
153	>10000	2700	13,5
154	>10000	1600	27
155	>10000	>1000	>100
156	>10000	3300	27,8
157	>10000	6000	90
158	>10000	5000	80
159	>10000	2500	15,6
160	>10000	4700	33,7
161	>10000	>1000	>100
162	>10000	>1000	>100
163	>10000	4000	77,4
164	>10000	1750	20
165	>10000	330	13,6
166	>10000	>1000	>100
167	>10000	>1000	>100
168	>10000	>1000	>100
169	10000	>1000	>100
170	10000	>1000	>100
171	>10000	>1000	>100
172	>10000	>1000	>100
173	>10000	>1000	>100
174	8000	900	>100
175	10000	>1000	>100
176	>10000	400	25
177	>10000	400	21
178	>10000	540	>100
179	>10000	440	100
180	5000	128	4
181	10000	121	6,1
182	>10000	240	4
183	>10000	288	40
184	>10000	94	7
185	>10000	210	17,5
186	>10000	120	10
187	>10000	290	12,1
188	>10000	350	9,4
189	3700	94	8
190	>10000	220	10,6
191	>10000	350	4
192	>10000	330	10
193	>10000	390	6
194	10000	165	8
195	10000	100	14,5

20.09.00

196	>10000	240	25
197	7000	145	8
198	>10000	270	14,5
199	>10000	155	1,4
200	>10000	24	17,5
201	>10000	22,4	13,6
202	>10000	54	9,15
203	8500	31	30
204	>10000	25	27,1
205	7300	12,7	2
206	>10000	>10,0	20
207	>10000	30,6	28
208	>10000	27	27
209	>10000	19	20
210	>10000	27	20
211	>10000	33	24
212	>10000	33	20
213	310	<1,0	<1,0
214	1100	<1,0	<1,0
215	250	<1,0	<1,0
216	1000	<1	<1,0
217	600	<1,0	<1,0
218	>10000	<1,0	<1,0
219	>10000	<1,0	<1,0
220	145	<1,0	<1,0
221	1600	<1,0	<1,0
222	100	<1,0	<1,0
223	1100	<1,0	<1,0
224	>10000	18,1	16,7
225	>10000	54	70
226	>10000	18,6	6
227	>10000	<1	<1
228	600	<1,0	<1,0
229	>10000	<1	<1
230	>10000	>100	>100
231	650	<1,0	<1,0
232	<100	<1,0	<1,0

Test angiogenesis in vivo

V tomto testu se připravily stejnoměrně velké pelety Hydrion™ obsahující bFGF a sukralfát a chirurgicky se implantovaly do stromy myši kornei sousedící s temporal limbus. Pelety se vytvořily přípravou suspenze 20 μ l sterilní solanky obsahující 10 μ g rekombinantní bFGF a 10 mg sukralfátu a 10 μ l 12% Hydrion™ v ethanolu. Suspenze se pak uložila na 10 x 10 mm kousek sterilní nylonové tkaniny. Po vyschnutí se nylonová vlákna z tkaniny oddělila, aby se uvolnily pelety.

Myši se denně dávkovaly během trvání testu. Dávkování zvířat bylo založeno na biodostupnosti a celkové potenci sloučeniny. Příkladná dávka byla 10 nebo 50 mg/kg bid, po.. Neovaskularizace korneální stromy začíná asi třetí den a nechala se postupovat pod vlivem testované sloučeniny do pátého dne. Pátý den se stupeň angiogenní inhibice ocenil prohlédnutím neovaskulárního postupu mikroskopem s šterbinovou lampou.

Myši se podrobily anestezii a studované oko se opět vytáhlo. Změřila se maximální délka cévy neovaskularizace, protahující se od limbárního vaskulárního plexu k peletě. Mimoto se změřila spojitá obvodní zóna neovaskularizace jako hodiny, kde 30 stupňů obvodu se rovná jedné hodině. Plocha angiogeneze se vypočítala následovně:

Plocha = $(0,4 \times \text{hodiny} \times 3,14 \times \text{délka cévy (v mm)})$

Pět až šest myší se použilo pro každou sloučeninu v každé studii. Studované myši se pak srovnaly s kontrolními myšmi a rozdíl plochy neovaskularizace se zaznamenal jako zprůměrněná hodnota. Každá skupina myší takto studovaných tvoří "n" hodnotu jedna, takže "n" hodnoty větší než jedna představují řadu studií, jejichž průměrný výsledek je dán v tabulce. Sloučenina podle vynálezu typicky vykazuje asi 25 do asi 75 procent inhibice, zatímco kontrola vehiklem vykazuje nulové procento inhibice.

Data pro čtyři sloučeniny příkladů jsou dány při dávkách 10 a 50 mpk.

Inhibice angiogenese

<u>Příklad</u>	<u>Dávka</u>	
	<u>10 mpk</u>	<u>50 mpk</u>
Marimastat	--	48 (n=6)
4	18 (n=3)	41 (n=6)
9	50 (n=2)	46 (n=3)
10	47 (n=1)	54 (n=2)
24	53 (n=1)	78 (n=1)

Příklad 446

In vivo redukce tumoru PC-3

PC-3 lidské buňky rakoviny pankreatu (ATCC CRL 1435) se pěstovaly na 90% konfluenci v F12/MEM (Gibco) obsahujícímu 7% FBS (Gibco). Buňky se mechanicky sklídily s použitím pryžové stěrky a pak se promyly dvakrát chladným médiem. Výsledné buňky se resuspendovaly v chladném médiu s 30% matrigelem (Collaborative Research) a buňky-obsahující médium se udržovalo na ledu do použití.

Balb/c nu/nu myši 7-9 týdnů staré se anestetikovaly s avertin [2,2,2-tribromethanol/t-amyl alkoholem (1 g/1 ml) zředěným 1:60 do fosfátem-pufrovaného slizu] a $3-5 \times 10^6$ buněk shora v 0,2 ml médiu se injikovalo do levého boku každé myši. Buňky se injikovaly ráno, zatímco dávkování inhibitoru začalo při 18 hodině. Zvířata se chovala BID ode dne nula (den injekce buněk) do dne 25-30, kdy se zvířata euthanizovala a tumory se zvážily.

Sloučeniny se dávaly při 10 mg/ml v 0,5% methylcelulóza/0,1% polysorbát 80, což dalo 50 mg/kg (mpk) dávku dvakrát každý den nebo se zředila, což dalo 10 mg/kg (mpk)

dávku dvakrát každý den. Měření tumorů začalo v den 7 a pokračovalo každý třetí nebo čtvrtý den do skončení studie. Skupiny deseti myši se použily v každé studii a devět až deset přežilo. Každá skupina myši takto tvoří "n" hodnotu jedna, takže "n" hodnoty větší než jedna představují řadu studií, jejichž průměrný výsledek je dán v tabulce. Výsledky této studie pro řadu dříve diskutovaných sloučenin jsou ukázány jako průměrná redukce hmotnosti tumoru.

Průměrné procento redukce hmotnosti tumoru

Příklad	Dávka	
	10 mpk	50 mpk
Marimastat	<5	39 (n=2)
4	33 (n=2)	43 (n=2)
9	40 (n=1)	60 (n=1)
10	nt	59 (n=1)

Příklad 447

Testy faktoru nekrózy tumoru

Buněčná kultura.

Buňky použité v testu jsou lidské monocytické linie U-937 (ATCC CRL-1593). Buňky se pěstují v RPMI h/10% FCS a PSG dodatku (R-10) a není jim dovoleno, aby přerostly. Testy se prováděly následovně:

1. Spočítat, potom sklídit buňky centrifugací. Resuspendovat pelety v R-10 dodatku na koncentraci $1,540 \times 10^6$ buněk/ml.
2. Přidej testovanou sloučeninu v 65 ul R-10 do příslušných jamek tkáňové kultivační desky s 96-jamkami s plochým dnem. Počáteční zředění z DMSO zásobního roztoku (100 mmol sloučeniny) dává 400 umol roztok, z kterého se provede pět dalších trojnásobných sériových zředění. Každé zředění 65 ul (ve třech provedeních) dává konečné koncentrace sloučeniny v testu 100 μ M, 33,3 μ M, 11,1 μ M, 3,7 μ M, 1,2 μ M a 0,4 μ M.
3. Spočítané promyté a resuspendované buňky (200,000 buněk/jamku) v 130 μ L se přidaly do jamek.
4. Inkubuje se po 45 minut až jednu hodinu při 37 °C v nádobě ve vodě nasycené 5% CO₂.
5. R-10 (65 ul) obsahující 160 ng/ml PMA (Sigma) se přidal na každé jamky.

6. Testovací systém se inkuboval při 37 °C v 5% CO₂ přes noc (18-20 hodin) ve 100% vlhkosti.

7. Supernatant, 150 µl, se pečlivě odstranil z každé jamky pro použití v ELISA testu.

8. Pro toxicitu 50 µl alikvot pracovního roztoku obsahujícího 5 ml R-10, 5 ml MTS roztoku [CellTiter 96 AQueous One roztok testu proliferace buněk kat.čG358/0,1 (Promega Biotech)] a 250 µl PMS roztoku se přidaly do každé jamky obsahující zbylý supernatant a buňky a buňky se inkubovaly při 37 °C v 5% CO₂ dokud se nevyvinula barva. Systém se excituje při 570 nm a čte se při 630 nm.

Test TNF receptoru II ELISA

1. Deska 100 µL/jamku 2 µg/ml myších anti-lidských TNFrII antičástic (R&D Systems č.MAB226) v 1 x PBS (pH 7,1, Gibco) na NUNC-Immuno Maxisorb desce. Inkubovat desku při 4 °C přes noc (asi 18-20 hodin).

2. Promýt desku s PBS-Tween (1 x PBS h/ 0,05% Tween).

3. Přidat 200 µL 5% BSA v PBS a blokovat při 37 °C ve vodou nasycené atmosféře po 2 hodiny.

4. Promýt desku s PBS-Tween.

5. Přidat vzorek a kontroly (100 µl každé) do každé jamky. Standardy jsou 0, 50, 100, 200, 300 a 500 pg rekombinantní lidské TNFrII (R&D Systems č.226-B2) v 100 µL 0,5% BSA v PBS. Test je lineární s mezi 400-500 pg standardu.

6. Inkubovat při 37 °C v nasycené atmosféře po 1,5 hodiny.

7. Promýt desku s PBS-Tween.

8. Přidat 100 µL kozí anti-lidské TNFrII polyklonální (1,5 µg/ml R&D Systems #AB226-PB v 0,5% BSA v PBS).

9. Inkubovat při 37 °C v nasycené atmosféře po 1 hodinu.

10. Promýt desku s PBS-Tween.

11. Přidat 100 µL anti-kozí IgG-peroxidázu (1:50,000 v 0,5% BSA v PBS, Sigma č.A5420).

11. Inkubovat při 37 °C v nasycené atmosféře po 1 hodinu.

12. Promýt desku s PBS-Tween.

13. Přidat 10 µL KPL TMB vývojku, vyvíjet při pokojové teplotě (obvykle asi 10 minut), potom ukončit s fosforečnou kyselinou a excitovat při 450 nm a číst při 570 nm.

Test TNF α ELISA

Pokrýt Immulon® 2 desky s 0,1 ml/jamku 1 μ g/ml Genzyme mAb v 0,1 M NaHCO₃ pH 8,0 ústoji přes noc (asi 18-20 hodin) při 4 °C, zabaleno těsně v Saran® obalu.

Vyhodit pokrývací roztok a blokovat desku s 0,3 ml/jamku blokovacího ústoje přes noc při 4 °C, zabaleno v Saran® obalu.

Promýt jamky pečlivě 4X s promývacím ústojem a úplně odstranit všechny promývací ústoj. Přidat 0,1 ml/jamku buď vzorky, nebo rhTNF α standardy. Zředit vzorek, pokud je to potřeba, ve vhodném ředidle (například tkáňovém kultivačním médiu). Zředit standard ve stejném ředidle. Standardy a vzorky by měly být třikrát.

Inkubovat při 37 °C po 1 hodině ve zvlhčené nádobě.

Promýt desky jako shora. Přidat 0,1 ml/jamku 1:200 zředění Genzyme králičí anti-hTNF α .

Opakovat inkubaci.

Opakovat promytí. Přidat 0,1 ml/jamku 1 μ g/ml Jackson kozí anti-králičí IgG (H+L)-peroxidázu.

Inkubovat při 37 °C po 30 minut.

Opakovat promytí. Přidat 0,1 ml/jamku peroxid-ABTS roztok.

Inkubovat při pokojové teplotě 5 až 20 minut.

Číst OD při 405 nm.

12 Reagenty jsou:

Genzyme myší anti-lidské TNF α monoklonální (Kat.č. 80-3399-01)

Genzyme králičí anti-lidské TNF α polyklonální (Kat.č. IP-300)

Genzyme rekombinantní lidské TNF α (Kat.č. TNF-H).

Jackson Immunoresearch peroxid-konjugované kozí anti-králičí IgG (H+L) (Kat.č. 111-035-144).

Kirkegaard/Perry peroxid ABTS roztok (Kat č.50-66-01).

Immulon 2 96-jamky mikrotitrační desky.

Blokující roztok je 1 mg/ml želatina v PBS s 1X thimerasolem.

Promývací ústoj je 0,5 ml Tween® 20 v 1 litru PBS.

Výsledky:

Příklad číslo	MTS Toxicita TD ₅₀ v mikro-molech	TNFRII Uvolnění IC ₅₀ v mikro-molech	TNFα Uvolnění IC ₅₀ v mikro-molech
DMSO	>100	>100	>100
4	>100	>100	>50
6	>100	>100	>50
9	>100	>100	>50
10	>100	>100	>50
13	>100	>100	>50
27	100	>100	>80
35	>100	>100	>80
69	100	>100	>80
95	>100	>100	>50
379	80	>100	80

Příklad 448

Farmakokinetické (PK)-hodnocení MMP inhibitorů u krys

Pod anestesií metofanem se femorální artérie (všech 8 krys) a femorální žíla (jen 4 z 8 krys) se isolovaly a kanulovaly se s PE50 trubičkami a zajistily se s 3,0 hedvábnou nití. Následující stanovení vyžadují dva katetry s žilnou linií použitou pro infuzi sloučeniny (ve skupině krys, která dostává sloučeninu intravenosní (IV) cestou) a arteriální linií použitou pro odebrání vzorků krve. Krysy se pak umístí v omezujících klecích, které dovolují minimální pohyb a nechaly se zotavit z anestezie po asi 30 minut. V době 0 (před dávkováním), vzorky krve (400 µL) jsou odebrané z arteriální kanuly.

Jedna skupina krys (4 krysy na skupinu) dostane sloučeninu via orální cestou při dávkovacím objemu 2 ml/kg (10mg/ml, rozpuštěné v 0,5% methylcelulózy, 0,1% Tween® 20), zatímco jiná skupina krys dostává sloučeninu via intravenosní kanylou při dávkovacím objemu 2 ml/kg (10 mg/ml, rozpuštěné v 10% EtOH, 50% PEG 400, 40% solanka). Vzorky krve se odeberou z arteriální kanuly při 15, 30, 60, 120, 240 a 360 minutách u orální skupiny s dalším 3 minutovým vzorkem odebraným u IV skupiny. Po každém vzorku se kanuly propláchnou s PBS obsahujícím 10 jednotek/ml heparinu. Zvířata se podrobila euthanasii

přebytkem anestetika nebo udušení oxidem uhelnatým, když se studie ukončila při 6. hodině. Vzorek krve z každé doby se testovaly na MMP-13 enzymovou inhibiční aktivitu a cirkulační koncentrace sloučeniny plus aktivní metabolity se odhadnou podle standardní křivky. Farmakokinetické (PK) parametry se vypočtou pomocí VAX počítačového programu CSTRIP. Parametry jsou definovány v učebnicích jako jsou Goodman a Gilman's The Pharmacological Basis Therapeutics, osmé vydání, McGraw-Hill, Inc., New York (1993) a odkazů tam uvedených.

Příklad číslo	Krysa intravenosně			Krysa orálně			
	20 mpk			20 mpk			
	$t_{1/2}$	AUC (0-∞)	Hladina v krvi @ 3 min	Cmax	AUC (0-6 hod)	BA	Hladina v krvi @ 6 hod
	hod.	hod* μ g /ml	μ g/ml	μ g/ml	hod* μ g/ ml	%	μ g/ml
4	1,77	24,80	37,60	1,84	4,14	16,7	0,254
6	1,19	46,39	84,72	22,88	16,45	35,5	0,345
9	1,10	33,67	42,17	13,63	9,43	28,0	0,281
10	0,84	43,01	73,00	18,47	12,93	30,1	0,134
12	0,86	22,11	73,54	1,00	2,45	11,1	0,121
13	1,03	43,08	91,07	21,98	18,08	42,0	0,228
14	1,25	12,92	12,10	4,13	7,66	59,3	0,102
15	1,01	49,29	120,83	27,16	18,19	36,9	0,192
17	0,74	37,10	63,44	15,72	13,32	35,9	0,135
22	1,47	14,05	18,06	0,82	1,82	13,0	0,174
23	0,85	25,01	59,92	7,31	5,93	23,7	0,087
24	2,49	37,35	62,52	9,79	15,88	42,5	0,545
25	-	-	-	1,48			0,173
26	0,58	17,51	64,01	0,29	0,83	4,7	0,051
27	1,10	43,32	43,69	10,87	21,24	49,0	0,427
28	-	-	-	10,02	24,28		0,537
32	1,03	38,94	51,48	7,65	13,48	34,6	0,529
33	1,91	29,96	24,13	3,33	8,25	27,5	0,543
34	-	-	-	2,13			0,495
35	-	-	-	12,59	26,97		1,237
36	0,65	5,74	19,66	0,16	0,73	12,7	0,072
40	-	-	-	1,55			0,128
42	-	-	-	0,71			0,036
43	0,82	18,79	61,76	4,17	3,24	17,2	0,040
53	0,97	10,78	31,68	0,37	0,48	4,4	BLD
65	-	-	-	0,99			0,080
68	-	-	-	3,41			0,038
69	1,87	63,78	44,00	8,58	22,89	35,9	1,172
70	-	-	-	3,08			0,131
71	-	-	-	4,00			0,452
72	-	-	-	1,42	2,03		0,062
73	-	-	-	1,89	6,87		0,372
79	1,82	6,11	13,99	0,02	0,07	1,1	0,010
80	-	-	40,83	0,03			0,003
81	0,76	38,21	89,01	5,06	6,40	16,7	0,074
89	-	-	-	1,68			0,196
90	-	-	-	0,08			0,041
91	-	-	-	0,17			0,138
93	1,81	13,48	20,88	0,35	1,55	11,5	0,126
94	1,71	25,13	43,37	0,87	1,34	5,3	0,050
95	1,06	19,74	34,71	1,74	4,86	24,6	0,148
96				0,43			0,076

99	0,68	35,68	99,49	14,25	8,05	22,6	0,071
100	1,50	24,60	26,06	3,12	11,30	45,9	0,506
103	1,10	19,66	31,11	2,55	0,09	19,9	0,092
104	0,66	9,86	29,82	9,89	4,88	49,4	0,008
108	-	-	-	2,96			0,108
109	1,12	7,13	13,91	0,93	0,85	11,9	0,027
110			2,67	0,02			0,015
111	0,65	8,49	33,56	0,45	1,11	13,1	0,054
115	1,36	7,81	12,95	1,17	2,00	25,6	0,058
117	0,78	8,69	40,50	0,18	0,28	3,3	0,016
118	1,85	10,97	17,18	0,75	3,32	30,3	0,268
121	-	-	-	0,31			0,055
123	-	-	-	1,43			0,017
125	0,73	15,73	25,36	1,11	2,50	15,9	0,119
233	0,85	23,12	31,90	3,33	6,22	26,9	0,584
379	1,74	51,41	37,54	4,30	16,80	32,7	1,154
382	1,71	73,68	48,81	7,27	36,12	49,0	3,113
387	-	-	-	0,65			0,558
388	0,94	26,10	34,62	0,15	0,68	2,6	0,073
390	1,50	127,63	120,60	23,21	44,20	34,6	1,780
391	1,45	120,92	82,87	24,02	73,24	60,6	2,680
400			104,34	8,55			0,160
408	3,30	25,18	57,40	9,46	4,17	16,6	0,015
410	1,78	29,83	40,08	0,63	2,08	6,7	0,223
414	0,73	26,15	61,89	5,31	6,22	23,8	0,021
416	2,94	230,70	111,17	29,63	156,71	67,9	20,52
418	2,42	209,92	78,55	20,65	77,52	36,9	7,347
421	-	-	-	13,08	19,21		0,206
427	2,85	36,72	50,74	4,16	8,44	23,0	0,440
437	-	-	-	4,21	4,43		0,128
438	2,14	9,05	7,46	0,39	1,86	20,6	0,316

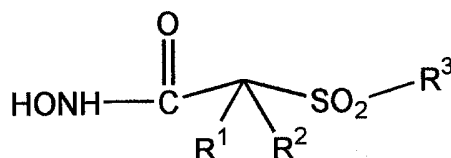
Příklad číslo	Krysa intravenosně			Krysa orálně			
	20 mpk			20 mpk			
	t1/2	AUC (0-∞)	Hladina v krvi @ 3 min	Cmax	AUC (0-6hod)	BA	Hladina v krvi @ 6 hod
	hodi n	hod*μg /ml	μg/ml	μg/ml	hod*μg/ml	%	μg/ml
4	1,77	24,80	37,60	1,84	4,14	16,7	0,254
6	1,19	46,39	84,72	22,88	16,45	35,5	0,345
9	1,10	33,67	42,17	13,63	9,43	28,0	0,281
10	0,84	43,01	73,00	18,47	12,93	30,1	0,134
12	0,86	22,11	73,54	1,00	2,45	11,1	0,121
13	1,03	43,08	91,07	21,98	18,08	42,0	0,228
14	1,25	12,92	12,10	4,13	7,66	59,3	0,102
15	1,01	49,29	120,83	27,16	18,19	36,9	0,192
17	0,74	37,10	63,44	15,72	13,32	35,9	0,135
22	1,47	14,05	18,06	0,82	1,82	13,0	0,174
23	0,85	25,01	59,92	7,31	5,93	23,7	0,087
24	2,49	37,35	62,52	9,79	15,88	42,5	0,545
25	-	-	-	1,48			0,173
26	0,58	17,51	64,01	0,29	0,83	4,7	0,051
27	1,10	43,32	43,69	10,87	21,24	49,0	0,427
28	-	-	-	10,02	24,28		0,537
32	1,03	38,94	51,48	7,65	13,48	34,6	0,529
33	1,91	29,96	24,13	3,33	8,25	27,5	0,543
34	-	-	-	2,13			0,495
35	-	-	-	12,59	26,97		1,237
36	0,65	5,74	19,66	0,16	0,73	12,7	0,072
40	-	-	-	1,55			0,128
42	-	-	-	0,71			0,036
43	0,82	18,79	61,76	4,17	3,24	17,2	0,040
53	0,97	10,78	31,68	0,37	0,48	4,4	BLD
65	-	-	-	0,99			0,080
68	-	-	-	3,41			0,038
69	1,87	63,78	44,00	8,58	22,89	35,9	1,172
70	-	-	-	3,08			0,131
71	-	-	-	4,00			0,452
72	-	-	-	1,42	2,03		0,062
73	-	-	-	1,89	6,87		0,372
79	1,82	6,11	13,99	0,02	0,07	1,1	0,010
80	-	-	40,83	0,03			0,003
81	0,76	38,21	89,01	5,06	6,40	16,7	0,074
89	-	-	-	1,68			0,196
90	-	-	-	0,08			0,041
91	-	-	-	0,17			0,138
93	1,81	13,48	20,88	0,35	1,55	11,5	0,126
94	1,71	25,13	43,37	0,87	1,34	5,3	0,050
95	1,06	19,74	34,71	1,74	4,86	24,6	0,148
96				0,43			0,076

99	0,68	35,68	99,49	14,25	8,05	22,6	0,071
100	1,50	24,60	26,06	3,12	11,30	45,9	0,506
103	1,10	19,66	31,11	2,55	0,09	19,9	0,092
104	0,66	9,86	29,82	9,89	4,88	49,4	0,008
108	-	-	-	2,96			0,108
109	1,12	7,13	13,91	0,93	0,85	11,9	0,027
110			2,67	0,02			0,015
111	0,65	8,49	33,56	0,45	1,11	13,1	0,054
115	1,36	7,81	12,95	1,17	2,00	25,6	0,058
117	0,78	8,69	40,50	0,18	0,28	3,3	0,016
118	1,85	10,97	17,18	0,75	3,32	30,3	0,268
121	-	-	-	0,31			0,055
123	-	-	-	1,43			0,017
125	0,73	15,73	25,36	1,11	2,50	15,9	0,119
233	0,85	23,12	31,90	3,33	6,22	26,9	0,584
379	1,74	51,41	37,54	4,30	16,80	32,7	1,154
382	1,71	73,68	48,81	7,27	36,12	49,0	3,113
387	-	-	-	0,65			0,558
388	0,94	26,10	34,62	0,15	0,68	2,6	0,073
390	1,50	127,63	120,60	23,21	44,20	34,6	1,780
391	1,45	120,92	82,87	24,02	73,24	60,6	2,680
400			104,34	8,55			0,160
408	3,30	25,18	57,40	9,46	4,17	16,6	0,015
410	1,78	29,83	40,08	0,63	2,08	6,7	0,223
414	0,73	26,15	61,89	5,31	6,22	23,8	0,021
416	2,94	230,70	111,17	29,63	156,71	67,9	20,52
418	2,42	209,92	78,55	20,65	77,52	36,9	7,347
421	-	-	-	13,08	19,21		0,206
427	2,85	36,72	50,74	4,16	8,44	23,0	0,440
437	-	-	-	4,21	4,43		0,128
438	2,14	9,05	7,46	0,39	1,86	20,6	0,316

Z předešlého je zřejmé, že lze uskutečnit četné modifikace a variace, aniž by to vedlo nad rámec a rozsah vynálezu. Rozumí se, že vynález není omezen na specifické, ukázané příklady. Popis je koncipován tak, aby kryl v připojených nárocích všechny podobné modifikace.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití sloučeniny obecného vzorce I



(I)

kde

R^1 a R^2 jsou oba hydrido, nebo R^1 a R^2 spolu s atomy, ke kterým jsou připojené tvoří 5- až 8-členný kruh obsahující jeden, dva nebo tři heteroatomy v kruhu, kterými jsou kyslík, síra nebo dusík,

R^3 je případně substituovaný arylový nebo případně substituovaný heteroarylový radikál a když arylový nebo heteroarylový radikál je substituovaný, substituent je (a) vybrán ze skupiny tvořené případně substituovaným cykloalkylem, heterocyklo-alkylem, arylem, heteroarylem, aralkylem, heteroaralkylem, aralkoxy, heteroaralkoxy, aralkoxyalkylem, aryloxyalkylem, aralkanoylalkylem, araloxoalkylem, aryl-karbonylalkylem, aralkylarylem, aryloxyalkylarylem, aralkoxyarylem, arylazoarylem, arylhydrazinoarylem, alkylthioarylem, arylthioalkylem, alkylthioaralkylem, aralkylthioarylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z thio substituentů a spojenou strukturou obsahující dva nebo více 5- nebo 6-členných kruhů vybraných ze skupiny tvořené arylem, heteroarylem, cykloalkylem a heterocykloalkylem, a (b) je sám případně substituovaný jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené kyano, perfluoralkylem, trifluormethoxy, trifluormethylthio, haloalkylem, trifluormethylalkylem, aralkoxykarbonylem, arylkoxykarbonylem, hydroxy, halo, alkylem, alkoxyem, nitro, thiolem, hydroxykarbonylem, aryloxy, arylthio, aralkylem, arylem, arylkarbonylamino, heteroaryloxy, heteroarylthio, heteroaralkylem, cykloalkylem, heterocyklooxy, heterocyklothio, heterocykloamino, heterocyklo, heteroarylem, arylazo, hydrokarbonylalkoxy, alkoxykarbonyl-alkoxy, alkonoylem, arylkarbonylem, aralkonoylem, alkanoyloxy, aralkonoyloxy, hydroxyalkylem, alkylthio, alkoxyalkylthio, alkoxykarbonylem, aryloxyalkoxyarylem, arylthioalkyl-

thioarylem, aryloxyalkylthioarylem, arylthioalkoxyarylem, hydroxykarbonylalkoxy, hydroxykarbonylalkylthio, alkoxykarbonylalkylem, alkoxy-karbonylalkylthio, amino,

kde aminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené alkylem, arylem, heteroarylem, aralkylem, cykloalkylem, aralkoxykarbonylem, alkoxykarbonylem, arylkarbonylem, aralkonoylem, heteroarylkarbonylem, heteroaralkonoylem a alkonoylovou skupinou, nebo (iii) kde aminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh obsahující žádný až dva další heteroatomy, kterými jsou dusík, kyslík nebo síra a kde samotný kruh je (a) nesubstituovaný nebo (b) substituovaný jednou nebo dvěma skupinami nezávisle vybranými ze skupiny tvořené arylem, alkylem, heteroarylem, aralkylem, heteroaralkylem, hydroxy, alkoxy, alkonoylem, cykloalkylem, heterocyklo-alkylem, alkoxykarbonylem, hydroxyalkylem, trifluormethylem, benzo spojeným heterocykloalkylem, hydroxyalkoxyalkylem, aralkoxykarbonylem, hydroxy-karbonylem, aryloxykarbonylem, benzo spojeným heterocykloalkoxy, benzo spojeným cykloalkylkarbonylem, heterocykloalkylkarbonylem, a cykloalkylkarbonylem, karbonylamino,

kde karbonylaminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) je zreagovaný amin aminokyseliny nebo (iii) je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny tvořené alkylem, hydroxyalkylem, hydroxyheteroaralkylem, cykloalkylem, aralkylem, trifluormethylalkylem, heterocykloalkylem, benzo spojeným heterocykloalkylem, benzo spojeným cykloalkylem a N,N-disubstituovanou aminoalkylovou skupinou, nebo (iv) karboxaminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický, heteroarylový nebo benzo spojený heterocykloalkylový kruh, který je samotný nesubstituovaný nebo substituovaný jednou nebo dvěma skupinami nezávisle vybranými ze skupiny tvořené alkylem, alkoxykarbonylem, nitro, heterocykloalkylem, hydroxy, hydroxykarbonylem, arylem, aralkylem, heteroaralkylem, a aminovou skupinou,

kde aminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené alkylem, arylem a heteroarylem nebo (iii) kde aminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh, a

aminoalkylová skupina, kde aminoalkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené alkylem, arylem, aralkylem, cykloalkylem, aralkoxykarbonylem, alkoxykarbonylem, a

alkonoylovou skupinou, nebo (iii) kde aminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh;

pro výrobu léku pro léčení hostitelského savce majícího stav spojený s patologickou aktivitou metaloproteázy matrixu, které zahrnuje podávání sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, v účinném množství hostitelskému savci majícímu takový stav, přičemž tento inhibitor metaloproteázy matrixu inhibuje aktivitu jednoho nebo více z MMP-2, MMP-9 a MMP-13, zatímco vykazuje podstatně menší inhibiční aktivitu proti MMP-1.

2. Použití podle nároku 1, kde R^1 a R^2 spolu s atomy, ke kterým jsou připojené tvoří 5- až 8-členný kruh obsahující jeden, dva nebo tři heteroatomy v kruhu, kterými jsou kyslík, síra nebo dusík.

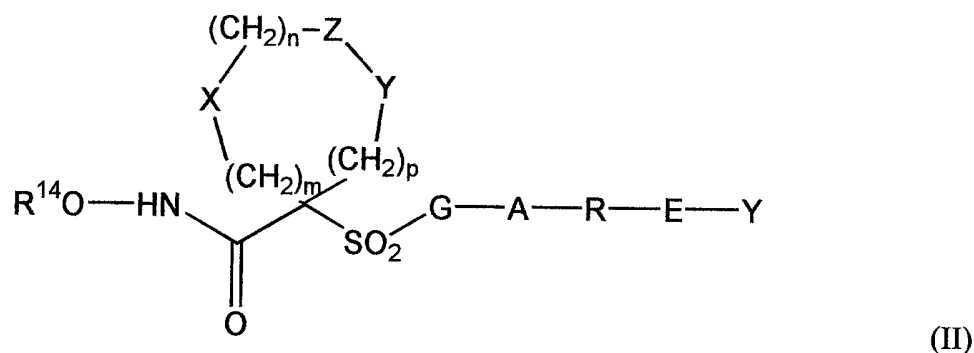
3. Použití podle nároku 2, kde R^3 je arylová nebo heteroarylová skupina s jediným kruhem, která je sama substituovaná v 4-poloze, když je to 6-členný kruh, a v 3- nebo 4-poloze, když je to 5-členný kruh, substituentem vybraným ze skupiny tvořené jednou jinou arylovou nebo heteroarylovou skupinou s jediným kruhem, C_3 - C_{14} alkylovou skupinou, N-piperidylovou skupinou, N-piperazinylovou skupinou, fenoxý skupinou, thiofenoxý skupinou, 4-thiopyridilovou skupinou, fenylazo skupinou a benzamino skupinou.

4. Použití podle nároku 3, kde R^3 obsahuje dva nebo více 5- nebo 6-členných kruhů.

5. Použití podle nároku 3, kde skupina R^3 , když se otáčí okolo osy nakreslené polohou 1 spojenou s SO_2 a polohou 4 6-členného kruhu nebo polohou 1 spojenou s SO_2 a 3,4 vazbou 5-členného kruhu, definuje tři-rozměrný objem, jehož nejširší rozměr má šířku v příčném směru k ose rotace asi jednoho furanylového kruhu až asi šířku dvou fenylových kruhů.

6. Použití podle nároku 3, kde R^3 má délku větší než pentylová skupina a délku menší než ikosylová skupina.

7. Použití sloučeniny obecného vzorce II



kde

R^{14} je hydrido, farmaceuticky přijatelný kation nebo $C(W)R^{15}$, kde W je O nebo S a R^{15} je vybrán ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, arylem, C_1 - C_6 -alkoxy, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxy, ar- C_1 - C_6 -alkoxy, ar- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylem a amino C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde aminoalkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, arylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkoxykarbo-nylem, C_1 - C_6 -alkoxy-karbonylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou, nebo (iii) kde aminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh,

m je nula, 1 nebo 2,

n je nula, 1 nebo 2,

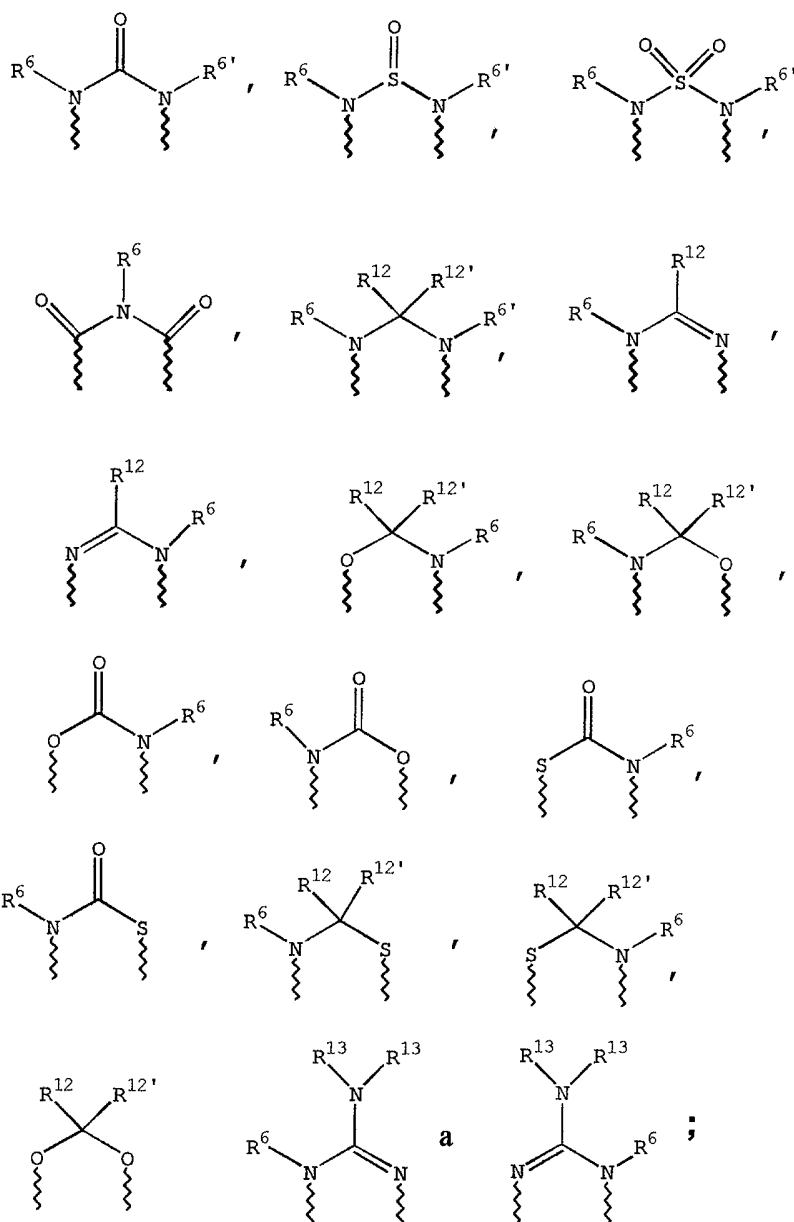
p je nula, 1 nebo 2,

součet $m + n + p = 1, 2, 3$ nebo 4,

(a) jedno z X, Y a Z je vybrané ze skupiny tvořené $C(O)$, NR^6 , O, S, $S(O)$, $S(O)_2$ a $NS(O)_2R^7$ a zbývající dvě X, Y a Z jsou CR^8R^9 a $CR^{10}R^{11}$ nebo

(b) X, Y a Z spolu tvoří skupinu, která je vybraná ze skupiny tvořené $NR^6C(O)$, $NR^6S(O)$, $NR^6S(O)_2$, NR^6S , NR^6O , $NRS^6(O)$, SS , NR^6NR^6 a $OC(O)$, jednu zbývající X, Y a Z tvoří CR^8R^9 , nebo

(c) n je nula a X, Y a Z spolu tvoří skupinu, která je vybraná ze skupiny tvořené



kde vlnovky jsou vazby k atomům naznačeného kruhu,

R^6 a $R^{6'}$ jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_6 -alkonylem, C_6 -aryl- C_1 - C_6 -alkylem, aroylem, bis(C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl)- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -haloalkylem, C_1 - C_6 -perfluoralkylem, C_1 - C_6 -trifluormethyl-alkylem, C_1 - C_6 -perfluoralkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem, C_3 - C_8 -heterocyklo-alkylem, C_3 - C_8 -heterocykloalkylkarbonylem, C_6 -arylem, C_5 - C_8 -heterocyklo, C_5 - C_8 -heteroarylem, C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -arylsulfonylem, C_1 - C_6 -alkylsulfonylem, C_5 - C_6 -heteroarylsulfonylem,

karboxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_4 -alkoxykarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonylem, C_1 - C_6 -alkyliminokarbonylem, C_6 -aryliminokarbonylem, C_5 - C_6 -heterocykloiminokarbonylem, C_6 -arylthio- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylthio- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -arylthio- C_3 - C_6 -alkenylem, C_1 - C_4 -alkylthio- C_3 - C_6 -alkenylem, C_5 - C_6 -heteroaryl- C_1 - C_6 -alkylem, halo- C_1 - C_6 -alkonoylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkonoylem, thiol- C_1 - C_6 -alkonoylem, C_3 - C_6 -alkenylem, C_3 - C_6 -alkinylem, C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkylem, C_1 - C_5 -alkoxykarbonylem, aryloxykarbonylem, NR^8R^9 - C_1 - C_5 -alkylkarbonylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonylem, kde aminokarbonylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou, hydroxyaminokarbonylem, aminosulfonovou skupinou, kde aminosulfonový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou, amino- C_1 - C_6 -alkylsulfonovou skupinou, kde amino- C_1 - C_6 -alkylsulfonový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou, a amino- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde amino- C_1 - C_6 -alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_8 -cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou,

R^7 je vybraný ze skupiny tvořené arylalkylem, arylem, heteroarylem, heterocyklo, C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -alkenylem, C_3 - C_6 -alkinylem, C_1 - C_6 -karboxyalkylem a C_1 - C_6 -hydroxyalkylovou skupinou,

R^8 a R^9 a R^{10} a R^{11} jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, hydroxy, C_1 - C_6 -alkylem, arylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylem, heteroar- C_1 - C_6 -alkylem, C_2 - C_6 -alkinylem, C_2 - C_6 -alkenylem, thiol- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylthio- C_1 - C_6 -alkyl cykloalkylem, cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, heterocykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, aralkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxykylkarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxykarbonylar- C_1 - C_6 -

-alkylem, aminokarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, arylthio- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z thio substituentů, perfluor- C_1 - C_6 -alkylem, trifluormethyl- C_1 - C_6 -alkylem, halo- C_1 - C_6 -alkylem, alkoxykarbonylamino- C_1 - C_6 -alkylem, a amino- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde amino alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonoylem, nebo kde R^8 a R^9 nebo R^{10} a R^{11} a uhlík, ke kterému jsou připojené tvoří karbonylovou skupinu, nebo kde R^8 a R^9 nebo R^{10} a R^{11} , nebo R^8 a R^{10} spolu s atomy, ke kterým jsou připojené tvoří 5- až 8-členný karbocyklický kruh nebo 5- až 8-členný heterocyklický kruh obsahující jeden nebo dva heteroatomy, kterými jsou dusík, kyslík nebo síra, s výhradou, že pouze jeden z R^8 a R^9 nebo R^{10} a R^{11} je hydroxy,

R^{12} a $R^{12'}$ jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_6 -alkylem, arylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylem, heteroaralkylem, C_2 - C_6 -alkinylem, C_2 - C_6 -alkenylem, thiol- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem, cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, heterocykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, aralkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, amino- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxyalkylkarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxykarbonylar- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryl-oxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylthio- C_1 - C_6 -alkylem, arylthio- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z těchto thio substituentů, perfluor- C_1 - C_6 -alkylem, trifluormethyl- C_1 - C_6 -alkylem, halo- C_1 - C_6 -alkylem, alkoxykarbonylamino- C_1 - C_6 -alkylem, a amino- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde amino- C_1 - C_6 -alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonoylem,

R^{13} je vybraný ze skupiny tvořené hydrido, benzylem, fenylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_2 - C_6 -alkinylem, C_2 - C_6 -alkenylem a C_1 - C_6 -hydroxyalkylovou skupinou, a

G-A-R-E-Y je substituent, který má výhodně délku větší než pentylová skupina a délku menší než ikosylová skupina, kde

G je arylová nebo heteroarylová skupina,

A je vybrané ze skupiny tvořené

- (1) -O-,
- (2) -S-,
- (3) -NR¹⁷-,
- (4) -CO-N(R¹⁷) nebo -N(R¹⁷)-CO-, kde R¹⁷ je vodík, C₁-C₆-alkyl nebo fenyl,
- (5) -CO-O- nebo -O-CO-,
- (6) -O-CO-O-,
- (7) -HN=NH-,
- (8) -NH-CO-NH-,
- (9) -C≡C-,
- (10) -NH-CO-O- nebo O-CO-NH-,
- (11) -N=N-,
- (12) -NH-CO-NH- a
- (13) -CS-N(R¹⁸)- nebo -N(R¹⁸)-CO-, kde R¹⁸ je vodík, C₁-C₆-alkyl nebo fenyl, nebo
- (14) A chybí a G je vázán přímo na R,

R je skupina vybraná ze skupiny tvořené alkylem, alkoxyalkylem, arylem, heteroarylem, cykloalkylem, heterocykloalkylem, aralkylem, heteroaralkylem, heterocykloalkylalkylem, cykloalkylalkylem, cykloalkoxyalkylem, heterocykloalkoxyalkylem, aryloxyalkylem, hetero-aryloxyalkylem, arylthioalkylem, heteroarylthioalkylem, cykloalkylthioalkylem a heterocykloalkylthioalkylovou skupinou, kde arylový, heteroarylový, cykloalkylový nebo heterocykloalkylový substituent je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou vybrané ze skupiny tvořené halo, alkylem, perfluoralkylem, perfluoralkoxy, perfluoralkylthio, trifluormethylalkylem, amino, alkoxykarbonylalkylem, alkoxy, C₁-C₂-alkylen-dioxy, hydroxykarbonylalkylem, hydroxykarbonylalkylamino, nitro, hydroxy, hydroxyalkylem, alkanoylamino a alkoxykarbonylovou skupinou a R je jiný než alkyl nebo alkoxyalkyl, když A je -O- nebo -S-,

E je vybrané ze skupiny tvořené

(1) $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{19})$ nebo $-\text{N}(\text{R}^{19})-\text{CO}-$, kde R^{19} je heterocykloalkylová nebo cykloalkylová skupina,

(2) $-\text{CONH}-$ nebo $-\text{NHCO}-$, a

(3) $-\text{CO}-$,

(4) $-\text{SO}_2-\text{NR}^{19}$ nebo $-\text{R}^{19}-\text{SO}_2-$,

(5) $-\text{SO}_2-$,

(6) $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ nebo $-\text{SO}_2-\text{NH}-$, nebo

(7) E chybí a R je vázán přímo na Y, a

Y chybí nebo je vybrané ze skupiny tvořené hydrido, alkylem, alkoxy, haloalkylem, arylem, aralkylem, cykloalkylem, heteroarylem, hydroxy, arylkoxy, aralkoxy, heteroarylkoxy, heteroaralkylem, perfluoralkoxy, perfluoralkylthio, trifluormethyl-alkylem, alkenylem, heterocykloalkylem, cykloalkylem, trifluormethylem, alkoxykarbonylem a aminoalkylovou skupinou, kde arylový, heteroarylový, nebo heterocykloalkylový substituent je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou vybrané ze skupiny tvořené alkanoylem, halo, nitro, aralkylem, arylem, alkoxy a aminovou skupinou, kde aminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané z hydrido, alkylové a aralkylové skupiny;

pro výrobu léku pro léčení hostitelského savce majícího stav spojený s patologickou aktivitou metaloproteázy matrixu, které zahrnuje podávání sloučeniny obecného vzorce II nebo její farmaceuticky přijatelné soli, v účinném množství hostitelskému savci majícímu takový stav, přičemž tento inhibitor metaloproteázy matrixu inhibuje aktivitu jednoho nebo více z MMP-2, MMP-9 a MMP-13, zatímco vykazuje podstatně menší inhibiční aktivitu proti MMP-1.

8. Použití podle nároku 7, kde tento substituent G-A-R-E-Y obsahuje dva až čtyři karbocyklické nebo heterocyklické kruhy.

9. Použití podle nároku 8, kde každý z těchto dvou až čtyř kruhů je 6-členný.

10. Použití podle nároku 7, kde tento substituent G-A-R-E-Y má délku větší než hexylová skupina a délku menší než stearová skupina.

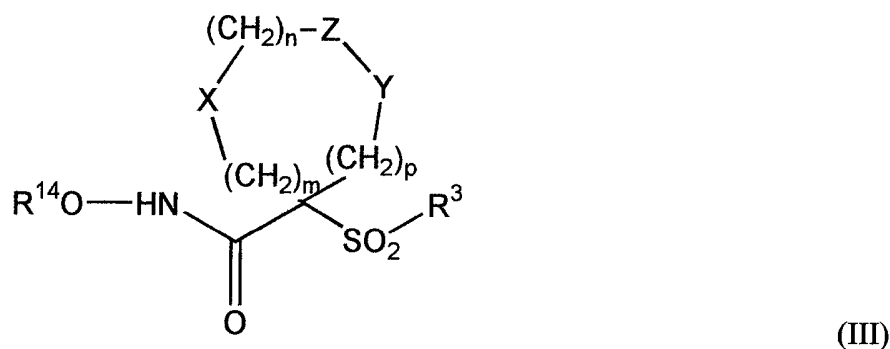
11. Použití podle nároku 7, kde A je -O- nebo -S-.

12. Použití podle nároku 7, kde R je arylová, heteroarylová, cykloalkylová nebo heterocykloalkylová skupina.

13. Použití podle nároku 7, kde E chybí.

14. Použití podle nároku 7, kde Y je vybrané ze skupiny tvořené hydrido, alkylem, alkoxy, perfluoralkoxy a perfluoralkylthio skupinou.

15. Použití sloučeniny obecného vzorce III



kde

kde R^3 je arylová nebo heteroarylová skupina s jediným kruhem, který je 5- nebo 6-členný, a je sám substituovaný ve své vlastní 4-poloze, když je to 6-členný kruh, a ve své 3- nebo 4- poloze, když je to 5-členný kruh, substituentem vybraným ze skupiny tvořené thiofenoxi, 4-chlorfenoxi, 3-chlorfenoxi, 4-methoxyfenoxi, 3-benzodioxol-5-yloxy, 3,4-dimethylfenoxi, 4-fluorfenoxi, 4-fluorthiofenoxi, fenoxi, 4-trifluormethoxyfenoxi, 4-trifluormethylfenoxi, 4-(trifluormethylthio)-fenoxi, 4-(trifluormethylthio)-thiofenoxi, 4-chlor-3-fluorfenoxi, 4-isopropoxyfenoxi, 4-isopropylfenoxi, (2-methyl-1,3-benzothiazol-5-

-yl)oxy, 4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy, 4-chlor-3-methylfenoxy, 3-methylfenoxy, 4-ethoxyfenoxy, 3,4-difluorfenoxy, 4-chlor-3-methylfenoxy, 4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)fenoxy, 3,5-difluorfenoxy, 3,4-dichlorfenoxy, 4-cyklopentylfenoxy, 4-brom-3-methylfenoxy, 4-bromfenoxy, 4-methylthiofenoxy, 4-fenylfenoxy, 4-benzylfenoxy, 6-chinolinylxyloxy, 4-amino-3-methylfenoxy, 3-methoxyfenoxy, 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenylxyloxy, 3-hydroxymethylfenoxy, a 4-benzylxyloxyfenoxy skupina,

R^{14} je hydrido, farmaceuticky přijatelný kation nebo $C(W)R^{15}$, kde W je O nebo S a R^{15} je vybrán ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, arylem, C_1 - C_6 -alkoxy, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_8 -alkyl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxy, ar- C_1 - C_6 -alkoxy, ar- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylem a amino- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde aminoalkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, arylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkoxykarbo-nylem, C_1 - C_6 -alkoxy-karbonylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou, nebo (iii) kde aminový C_1 - C_6 -alkylový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh,

m je nula, 1 nebo 2,

n je nula, 1 nebo 2,

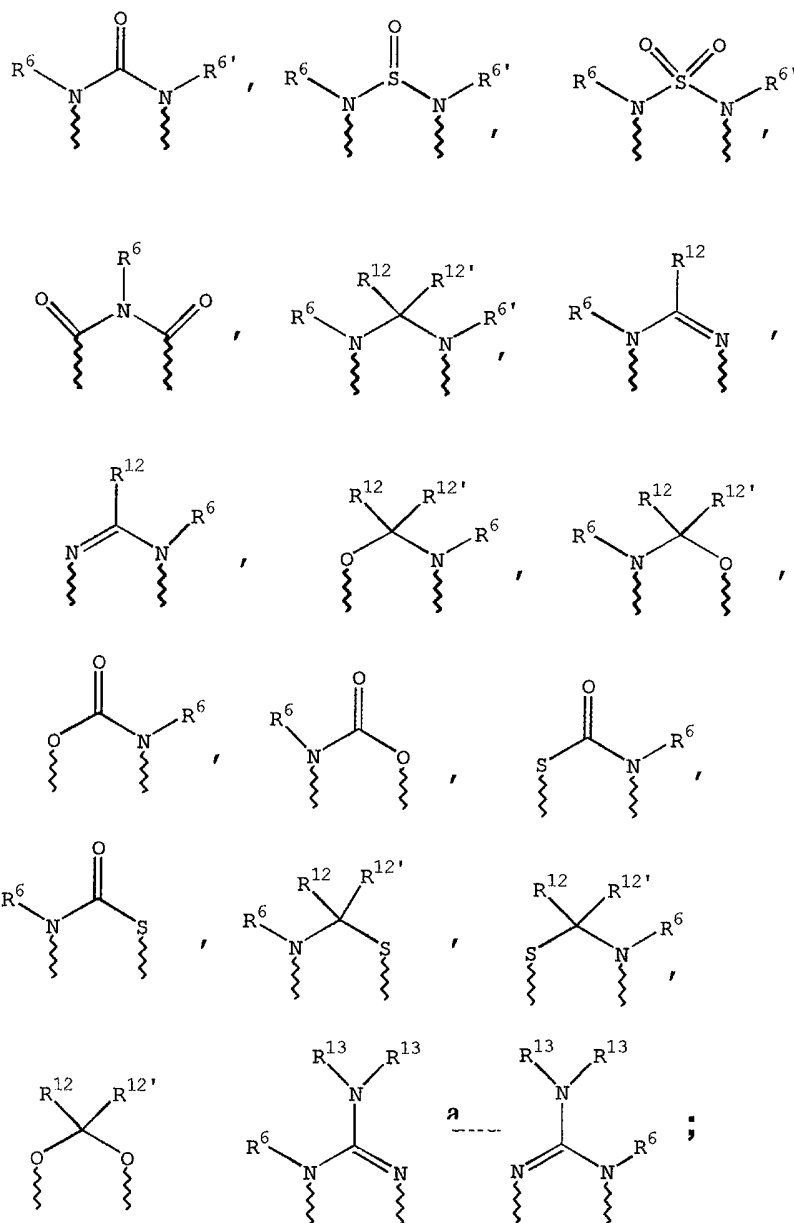
p je nula, 1 nebo 2,

součet $m + n + p = 1, 2, 3$ nebo 4,

(a) jedno z X, Y a Z je vybrané ze skupiny tvořené $C(O)$, NR^6 , O, S, $S(O)$, $S(O)_2$ a $NS(O)_2R^7$ a zbývající dvě X, Y a Z jsou CR^8R^9 a $CR^{10}R^{11}$, nebo

(b) X a Z, Y a Z spolu tvoří skupinu, která je vybraná ze skupiny tvořené $NR^6C(O)$, $NR^6S(O)$, $NR^6S(O)_2$, NR^6S , NR^6O , $NRS^6(O)$, SS, NR^6NR^6 a $OC(O)$, jednu zbývající X, Y a Z tvoří CR^8R^9 , nebo

(c) n je nula a X, Y a Z spolu tvoří skupinu, která je vybraná ze skupiny tvořené



kde vlnovky jsou vazby k atomům naznačeného kruhu,

R^6 a $R^{6'}$ jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_6 -alkonoylem, C_6 -aryl- C_1 - C_6 -alkylem, aroylem, bis(C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl)- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -haloalkylem, C_1 - C_6 -perfluoralkylem, C_1 - C_6 -trifluormethyl-alkylem, C_1 - C_6 -perfluoralkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem, C_3 - C_8 -heterocyklo-alkylem, C_3 - C_8 -heterocykloalkylkarbonylem, C_6 -arylem, C_5 - C_8 -heterocyklo, C_5 - C_6 -heteroarylem, C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryl-oxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -arylsulfonylem, C_1 - C_6 -alkylsulfonylem, C_1 - C_6 -

-heteroarylsulfonylem, karboxy-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₄-alkoxykarbonyl-C₁-C₆-alkylem, aminokarbonylem, C₁-C₆-alkyliminokarbonylem, C₆-aryliminokarbonylem, C₅-C₆-heterocykloiminokarbonylem, C₆-arylthio-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkylthio-C₁-C₆-alkylem, C₆-arylthio-C₃-C₆-alkenylem, C₁-C₄-alkylthio-C₃-C₆-alkinylem, C₅-C₆-heteroaryl-C₁-C₆-alkylem, halo-C₁-C₆-alkonoylem, hydroxy-C₁-C₆-alkonoylem, thiol-C₁-C₆-alkonoylem, C₃-C₆-alkenylem, C₃-C₆-alkinylem, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkylem, C₁-C₅-alkoxy-karbonylem, aryloxykarbonylem, CR⁸R⁹-C₁-C₅-alkylkarbonylem, hydroxy-C₁-C₆-alkylem, aminokarbonylem, kde aminokarbonylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₆-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou, hydroxyaminokarbonylem, aminosulfonovou skupinou, kde aminosulfonový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₈-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou, amino-C₁-C₆-alkylsulfonovou skupinou, kde amino-C₁-C₆-alkylsulfonový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₈-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou, a amino-C₁-C₆-alkylovou skupinou, kde amino-C₁-C₆-alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₈-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou,

R⁷ je vybraný ze skupiny tvořené arylalkylem, arylem, heteroarylem, heterocyklo, C₁-C₆-alkylem, C₃-C₆-alkinylem, C₃-C₆-alkenylem, C₁-C₆-karboxyalkylem a hydroxy-C₁-C₆-alkylovou skupinou,

R⁸ a R⁹ a R¹⁰ a R¹¹ jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, hydroxy, C₁-C₆-alkylem, arylem, ar-C₁-C₆-alkylem, heteroarylem, hetero-C₁-C₆-alkylem, C₂-C₆-alkinylem, C₂-C₆-alkenylem, thiol-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkylthio-C₁-C₆-alkylcykloalkylem, cykloalkyl-C₁-C₆-alkylem, heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkylem, aralkoxy-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkylem, hydroxy-C₁-C₆-alkylem, hydroxy-alkylkarbonyl-C₁-C₆-alkylem, hydroxykarbonyl-

ar-C₁-C₆-alkylem, aminokarbonyl-C₁-C₆-alkylem, aryloxy-C₁-C₆-alkylem, heteroaryloxy-C₁-C₆-alkylem, arylthio-C₁-C₆-alkylem, heteroarylthio-C₁-C₆-alkylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z těchto thio substituentů, perfluor-C₁-C₆-alkylem, trifluormethyl-C₁-C₆-alkylem, halo-C₁-C₆-alkylem, alkoxykarbonylamino-C₁-C₆-alkylem a amino-C₁-C₆-alkylovou skupinou, kde amino-C₁-C₆-alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, cykloalkylem a C₁-C₆-alkonylem, nebo kde R⁸ a R⁹ nebo R¹⁰ a R¹¹ a uhlík, ke kterému jsou připojené, tvoří karbonylovou skupinu, nebo kde R⁸ a R⁹ nebo R¹⁰ a R¹¹, nebo R⁸ a R¹⁰ spolu s atomy, ke kterým jsou připojené, tvoří 5- až 8-členný karbocyklický kruh nebo 5- až 8-členný heterocyklický kruh obsahující jeden nebo dva heteroatomy, kterými jsou dusík, kyslík nebo síra, s výhradou, že pouze jeden z R⁸ a R⁹ nebo R¹⁰ a R¹¹ je hydroxy,

R¹² a R^{12'} jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, C₁-C₆-alkylem, arylem, ar-C₁-C₆-alkylem, heteroarylem, heteroaralkylem, C₂-C₆-alkinylem, C₂-C₆-alkenylem, thiol-C₁-C₆-alkylem, cykloalkylem, cykloalkyl-C₁-C₆-alkylem, heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkylem, aralkoxy-C₁-C₆-alkylem, amino-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkylem, hydroxy-C₁-C₆-alkylem, hydroxykylkarbonyl-C₁-C₆-alkylem, hydroxykarbonylar-C₁-C₆-alkylem, aminokarbonyl-C₁-C₆-alkylem, aryloxy-C₁-C₆-alkylem, heteroaryl-oxy-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkylthio-C₁-C₆-alkylem, arylthio-C₁-C₆-alkylem, heteroarylthio-C₁-C₆-alkylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z těchto thio substituentů, perfluor-C₁-C₆-alkylem, trifluormethyl-C₁-C₆-alkylem, halo-C₁-C₆-alkylem, alkoxykarbonylamino-C₁-C₆-alkylem a amino-C₁-C₆-alkylovou skupinou, kde amino-C₁-C₆-alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, cykloalkylem a C₁-C₆-alkonylem,

R¹³ je vybraný ze skupiny tvořené hydrido, benzylem, fenylem, C₁-C₆-alkylem, C₂-C₆-alkinylem, C₂-C₆-alkenylem a C₁-C₆-hydroxyalkylovou skupinou;

pro výrobu léku pro léčení hostitelského savce majícího stav spojený s patologickou aktivitou metaloproteázy matrixu, které zahrnuje podávání sloučeniny obecného vzorce III

nebo její farmaceuticky přijatelné soli, v účinném množství hostitelskému savci majícímu takový stav, přičemž tento inhibitor metaloproteázy matrixu inhibuje aktivitu jednoho nebo více z MMP-2, MMP-9 a MMP-13, zatímco vykazuje podstatně menší inhibiční aktivitu proti MMP-1.

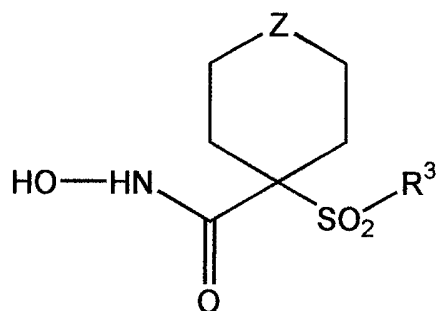
16. Použití podle nároku 15, kde součet $m + n + p = 1$ nebo 2.

17. Použití podle nároku 15, kde Z je O, S nebo NR^6 .

18. Použití podle nároku 15, kde R^6 je vybrané ze skupiny tvořené C_3 - C_6 -cykloalkylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -alkenylem, C_3 - C_6 -alkinylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, amino- C_1 - C_6 -alkylem, aminosulfonylem, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxykarbonylem a C_1 - C_6 -alkoxykarbonylem.

19. Použití podle nároku 15, kde $m = n = \text{nula}$, $p = 1$ a Y je NR^6 .

20. Použití sloučeniny obecného vzorce IV



(IV)

kde

R^3 je případně substituovaný aryl nebo případně substituovaná heteroarylová skupina a když aryl nebo heteroarylová skupina je substituovaná, zamyšlený substituent je (a) vybrán ze skupiny tvořené případně substituovaným cykloalkylem, heterocykloalkylem, arylem,

heteroarylem, aralkylem, heteroaralkylem, aryloxy, aralkoxy, heteroaralkoxy, aralkoxyalkylem, aryloxyalkylem, aralkanoylalkylem, arylkarbonylalkylem, aralkylarylem, aryloxyalkylarylem, aralkoxyarylem, arylazoarylem, arylhydrazinoarylem, alkylthioarylem, arylthioalkylem, arylthio-aralkylem, aralkylthioalkylem, aralkylthioarylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z thio substituentů a strukturou spojených kruhů obsahující dva nebo více 5- nebo 6-členných kruhů vybraných ze skupiny tvořené arylem, heteroarylem, cykloalkylem a heterocykloalkylem, a (b) je sám případně substituovaný jedním nebo více substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené kyano, perfluoralkylem, trifluormethoxy, trifluormethylthio, haloalkylem, trifluormethyl-alkylem, aralkoxykarbonylem, arylkoxykarbonylem, hydroxy, halo, alkylem, alkoxyem, nitro, thiolem, hydroxykarbonylem, aryloxy, arylthio, aralkylem, arylem, arylkarbonylamino, heteroaryloxy, heteroarylthio, heteroaralkylem, cykloalkylem, heterocyklooxy, heterocyklothio, heteroarylamino, cykloalkyloxy, cykloalkylthio, hetero-aralkoxy, heteroaralkylthio, aralkoxy, aralkylthio, aralkylamino, heterocyklo, heteroaryl, arylazo, hydrokarbonylalkoxy, alkoxykarbonylalkoxy, alkonoyem, arylkarbonylem, aralkonoyem, alkanoyloxy, aralkonoyloxy, hydroxyalkylem, hydroxyalkoxy, alkylthio, alkoxyalkylthio, alkoxykarbonylem, aryloxyalkoxyarylem, arylthioalkylthioarylem, aryloxyalkylthioarylem, arylthioalkoxyarylem, hydroxy-karbonylalkoxy, hydroxykarbonylalkylthio, alkoxykarbonyl-alkylem, alkoxykarbonyl-alkylthio, amino,

kde aminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty k němu připojenými, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené alkylem, arylem, heteroarylem, aralkylem, cykloalkylem, aralkoxy-karbonylem, alkoxykarbonylem, arylkarbonylem, aralkonoyem, heteroaryl-karbonylem, heteroaralkonoyem a alkonoylovou skupinou, nebo (iii) kde aminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh obsahující žádný až dva heteroatomy, kterými jsou dusík, kyslík nebo síra a kde samotný kruh je (a) nesubstituovaný nebo (b) substituovaný jednou nebo dvěma skupinami nezávisle vybranými ze skupiny tvořené arylem, alkylem, heteroarylem, aralkylem, heteroaralkylem, hydroxy, alkoxyem, alkonoyem, cykloalkylem, heterocyklo-alkylem, alkoxykarbonylem, hydroxyalkylem, trifluormethylem, benzo spojeným heterocyklo-alkylem, hydroxyalkoxyalkylem, aralkoxykarbonylem, hydroxykarbonylem, aryloxykarbonylem, benzo spojeným heterocykloalkoxy, benzo spojeným cykloalkylkarbonylem, heterocyklo-alkylkarbonylem, a cykloalkylkarbonylem, karbonylamino,

kde karbonylaminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) je reagovaný amin amino kyseliny nebo (iii) je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené alkylem, hydroxyalkylem, hydroxyheteroaralkylem, cykloalkylem, aralkylem, trifluormethylalkylem, heterocykloalkylem, benzo spojeným heterocykloalkylem, benzo spojeným cykloalkylem a N,N-disubstituovanou aminoalkylovou skupinou, nebo (iv) karboxaminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický, heteroarylový nebo benzo spojený heterocykloalkylový kruh, který je samotný nesubstituovaný nebo substituovaný jednou nebo dvěma skupinami nezávisle vybranými ze skupiny tvořené alkylem, alkoxykarbonylem, nitro, heterocykloalkylem, hydroxy, hydroxykarbonylem, arylem, aralkylem, heteroaralkylem, a aminovou skupinou,

kde aminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené alkylem, arylem a heteroarylem nebo (iii) kde aminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh, a

aminoalkylová skupina

kde aminoalkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené alkylem, arylem, aralkylem, cykloalkylem, aralkoxykarbonylem, alkoxykarbonylem, a alkonoylovou skupinou, nebo (iii) kde aminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh a

Z je vybrané ze skupiny tvořené O, S, NR⁶, SO, SO₂ a NSO₂R⁷,

kde R⁶ je vybrané ze skupiny tvořené hydrido, C₁-C₅-alkylem, C₁-C₅-alkonoylem, benzylem, benzoylem, C₃-C₅-alkinylem, C₃-C₅-alkenylem, C₁-C₃-alkoxy-C₁-C₄-alkylem, C₃-C₆-cykloalkylem, heteroaryl-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₅-hydroxyalkylem, C₁-C₅-karboxyalkylem, C₁-C₅-alkoxy C₁-C₅-alkylkarbonylem, CR⁸R⁹-C₁-C₅-alkylkarbonylem nebo CR⁸R⁹-C₁-C₅-alkylem, kde R⁸ a R⁹ jsou nezávisle hydrido, C₁-C₅-alkyl, C₁-C₅-alkoxykarbonyl nebo aryl-C₁-C₅-alkoxykarbonyl, nebo CR⁸R⁹ spolu tvoří heterocyklický kruh obsahující 5- až 8- atomů v kruhu a

R^7 je vybráný ze skupiny tvořené arylalkylem, arylem, heteroarylem, heterocyklo, C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -alkinylem, C_3 - C_6 -alkenylem, C_1 - C_6 -karboxyalkylem a C_1 - C_6 -hydroxyalkylovou skupinou;

pro výrobu léku pro léčení hostitelského savce majícího stav spojený s patologickou aktivitou metaloproteázy matrixu, které zahrnuje podávání sloučeniny obecného vzorce IV nebo její farmaceuticky přijatelné soli, v účinném množství hostitelskému savci majícímu takový stav, přičemž tento inhibitor metaloproteázy matrixu inhibuje aktivitu jednoho nebo více z MMP-2, MMP-9 a MMP-13, zatímco vykazuje podstatně menší inhibiční aktivitu proti MMP-1.

21. Použití podle nároku 20, kde R^3 je arylová nebo heteroarylová skupina s jediným kruhem, která je 5- nebo 6-členná a která je sama substituovaná ve své vlastní 4-poloze, když je to 6-členný kruh, a ve své 3- nebo 4- poloze, když je to 5-členný kruh, substituentem vybraným ze skupiny tvořené jednou jinou arylovou nebo heteroarylovou skupinou s jediným kruhem, C_3 - C_{14} alkylovou skupinou, N-piperidylovou skupinou, N-piperazinovou skupinou, fenoxi skupinou, thiofenoxi skupinou, 4-thiopyridilovou skupinou, fenylazo skupinou a benzamino skupinou.

22. Použití podle nároku 20, kde R^3 má délku větší než pentylová skupina a délku menší než ikosylová skupina.

23. Použití podle nároku 20, kde Z je O, S nebo NR^6 .

24. Použití podle nároku 23, kde R^6 je vybráné ze skupiny tvořené C_3 - C_6 -cykloalkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -alkenylem, C_3 - C_6 -alkinylem, amino- C_1 - C_6 -alkylem, aminosulfonylem, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxykarbonylem a C_1 - C_6 -alkoxykarbonylem.

25. Použití podle nároku 20, kde skupina R^3 je substituent G-A-R-E-Y, kde

G je arylová nebo heteroarylová skupina,

A je vybráné ze skupiny tvořené

(1) -O-,

(2) -S-,

- (3) -NR^{17} -,
- (4) $\text{-CO-N(R}^{17})$ nebo $\text{-N(R}^{17})\text{-CO-}$, kde R^{17} je vodík, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ nebo fenyl,
- (5) -CO-O- nebo -O-CO- ,
- (6) -O-CO-O- ,
- (7) -HN=NH- ,
- (8) -NH-CO-NH- ,
- (9) $\text{-C}\equiv\text{C-}$,
- (10) -NH-CO-O- nebo O-CO-NH- ,
- (11) -N=N- ,
- (12) -NH-CO-NH- a
- (13) $\text{-CS-N(R}^{18})\text{-}$ nebo $\text{-N(R}^{18})\text{-CO-}$, kde R^{18} je vodík, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$ nebo fenyl, nebo
- (14) A chybí a G je vázán přímo na R,

R je skupina vybraná ze skupiny tvořené alkylem, alkoxyalkylem, arylem, heteroarylem, cykloalkylem, heterocykloalkylem, aralkylem, heteroaralkylem, heterocykloalkylalkylem, cykloalkylalkylem, cykloalkoxyalkylem, heterocykloalkoxyalkylem, aryloxyalkylem, heteroaryl-oxyalkylem, arylthioalkylem, heteroarylthioalkylem, cykloalkylthioalkylem, a heterocyklo-alkylthioalkylovou skupinou, kde arylový, heteroarylový, cykloalkylový nebo hetero-cykloalkylový substituent je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou vybrané ze skupiny tvořené halo, alkylem, perfluoralkylem, perfluoralkoxy, perfluoralkylthio, trifluormethylalkylem, amino, alkoxykarbonylalkylem, alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-alkylendioxy}$, hydroxykarbonylalkylem, hydroxykarbonylalkylamino, nitro, hydroxy, hydroxyalkylem, alkanoylamino a alkoxykarbonylovou skupinou a R je jiný než alkyl nebo alkoxyalkyl, když A je -O- nebo -S- ,

E je vybrané ze skupiny tvořené (1) $\text{-CO-N(R}^{19})$ nebo $\text{-N(R}^{19})\text{-CO-}$, kde R^{19} je heterocykloalkylová nebo cykloalkylová skupina,

- (2) -CONH- nebo -NHCO- , a
- (3) -CO- ,

(4) $-\text{SO}_2-\text{NR}^{19}$ nebo $-\text{R}^{19}-\text{SO}_2-$,

(5) $-\text{SO}_2-$,

(6) $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ nebo $-\text{SO}_2-\text{NH}-$, nebo

(7) E chybí a R je vázán přímo na Y, a

Y chybí nebo je vybrané ze skupiny tvořené hydrido, alkylem, alkoxy, haloalkylem, arylem, aralkylem, cykloalkylem, heteroarylem, hydroxy, arylkoxy, aralkoxy, heteroarylkoxy, heteroaralkylem, perfluoralkoxy, perfluoralkylthio, trifluormethylalkylem, alkenylem, heterocykloalkylem, cykloalkylem, trifluormethylem, alkoxykarbonylem a aminoalkylovou skupinou, kde arylový, heteroarylový nebo heterocykloalkylový substituent je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou vybrané ze skupiny tvořené alkanylem, halo, nitro, aralkylem, arylem, alkoxy a aminovou skupinou, kde aminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané z hydrido, alkylové a aralkylové skupiny.

26. Použití podle nároku 25, kde substituent G-A-R-E-Y obsahuje dva až čtyři karbocyklické nebo heterocyklické kruhy.

27. Použití podle nároku 26, kde každý ze dvou až čtyř kruhů je 6-členný.

28. Použití podle nároku 25, kde substituent G-A-R-E-Y má délku větší než hexylová skupina a délku menší než stearyllová skupina.

29. Použití podle nároku 25, kde A je $-\text{O}-$ nebo $-\text{S}-$.

30. Použití podle nároku 25, kde R je aryl, heteroaryl, cykloalkyl nebo heterocykloalkyl.

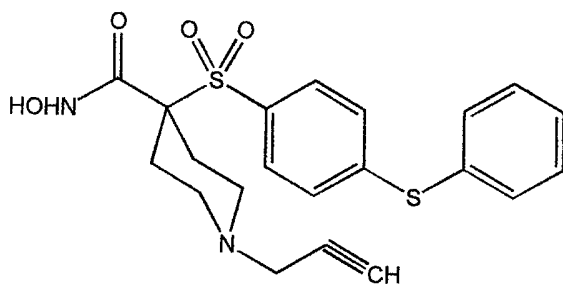
31. Použití podle nároku 25, kde E chybí.

32. Použití podle nároku 25, kde Y je vybrané ze skupiny tvořené hydrido, alkylem, alkoxy, perfluoralkoxy a perfluoralkylthio skupinou.

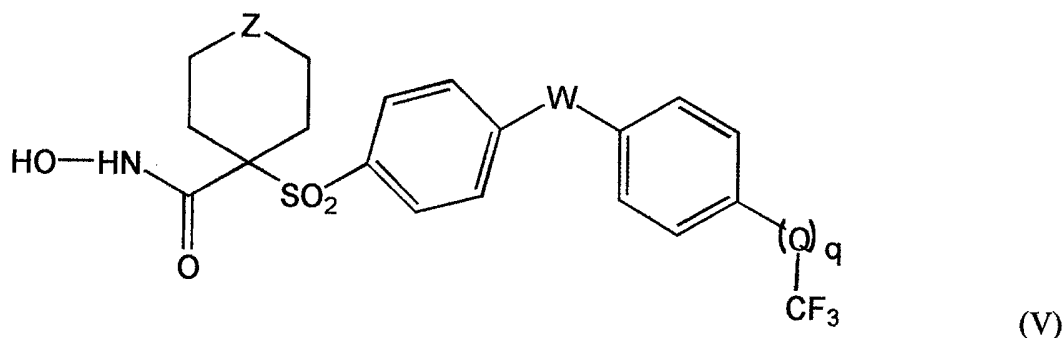
33. Použití podle nároku 20, kde R^3 je skupina, která se sestává z arylové nebo heteroarylové skupiny s jediným kruhem, který je 5- nebo 6-členný, a je sám substituovaný ve své vlastní 4-poloze, když je to 6-členný kruh, a ve své 3- nebo 4- poloze, když je to 5-členný kruh, substituentem vybraným ze skupiny tvořené thiofenoxi, 4-chlorfenoxi, 3-chlorfenoxi, 4-methoxyfenoxi, 3-benzodioxol-5-yloxy, 3,4-dimethylfenoxi, 4-fluorfenoxi, 4-

fluorthiofenoxý, fenoxý, 4-trifluormethoxyfenoxý, 4-trifluormethylfenoxý, 4-(trifluormethylthio)-fenoxý, 4-(trifluormethylthio)-thiofenoxý, 4-chlor-3-fluorfenoxý, 4-isopropoxyfenoxý, 4-isopropylfenoxý, (2-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)oxy, 4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxý, 4-chlor-3-methylfenoxý, 3-methylfenoxý, 4-ethoxyfenoxý, 3,4-difluorfenoxý, 4-fluor-3-chlorfenoxý, 4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)fenoxý, 3,5-difluorfenoxý, 3,4-dichlorfenoxý, 4-cyklopentylfenoxý, 4-brom-3-methylfenoxý, 4-bromfenoxý, 4-methylthiofenoxý, 4-fenylfenoxý, 4-benzylfenoxý, 6-chinolinylxy, 4-amino-3-methylfenoxý, 3-methoxyfenoxý, 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenylxy, 3-hydroxymethylfenoxý, N-piperidyl, N-piperazinyl a 4-benzyloxyfenoxý skupina.

34. Použití podle nároku 20, kde inhibitor odpovídá struktuře vzorce



35. Použití sloučeniny obecného vzorce V



kde

Z je O, S nebo NR^6 ,

W a Q jsou nezávisle kyslík (O), NR^6 nebo síra (S),

R^6 je vybrané ze skupiny tvořené C_3 - C_6 -cykloalkylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -alkenylem, C_3 - C_6 -alkinylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, amino- C_1 - C_6 -alkylem, amino-sulfonylem, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxykarbonylem a C_1 - C_6 -alkoxykarbonylem a

q je nula nebo jedna, takže když q je nula, Q chybí a trifluoralkylová skupina je vázaná přímo na zobrazený fenylový kruh;

pro výrobu léku pro léčení hostitelského savce majícího stav spojený s patologickou aktivitou metaloproteázy matrixu, které zahrnuje podávání sloučeniny obecného vzorce V nebo její farmaceuticky přijatelné soli, v účinném množství hostitelskému savci majícímu takový stav, přičemž tento inhibitor metaloproteázy matrixu inhibuje aktivitu jednoho nebo více z MMP-2, MMP-9 a MMP-13, zatímco vykazuje podstatně menší inhibiční aktivitu proti MMP-1.

36. Použití podle nároku 35, kde q je nula.

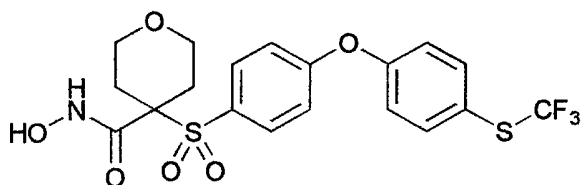
37. Použití podle nároku 35, kde W je O.

38. Použití podle nároku 37, kde q je nula.

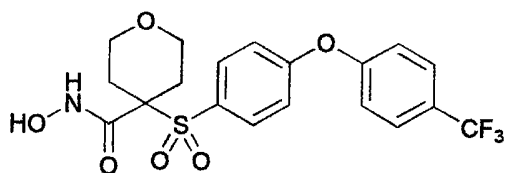
39. Použití podle nároku 37, kde q je jedna a Q je O.

40. Použití podle nároku 37, kde q je jedna a Q je S.

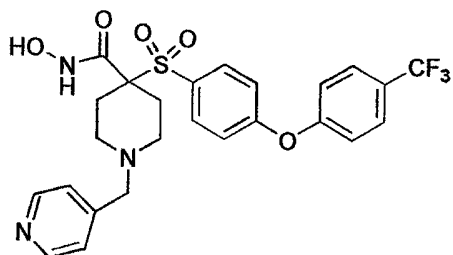
41. Použití podle nároku 35, kde inhibitor odpovídá struktuře vzorce



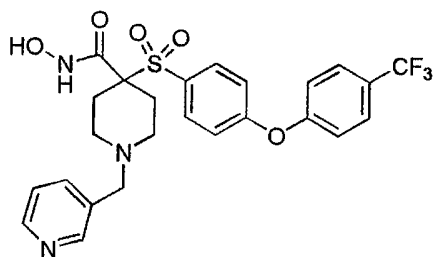
42. Použití podle nároku 35, kde inhibitor odpovídá struktuře vzorce



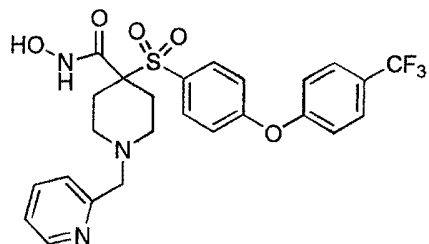
43. Použití podle nároku 35, kde inhibitor odpovídá struktuře vzorce



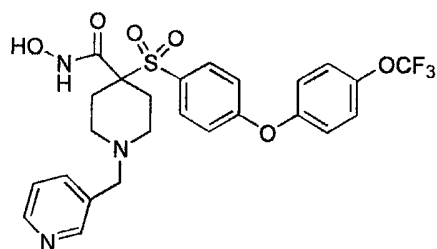
44. Použití podle nároku 35, kde inhibitor odpovídá struktuře vzorce



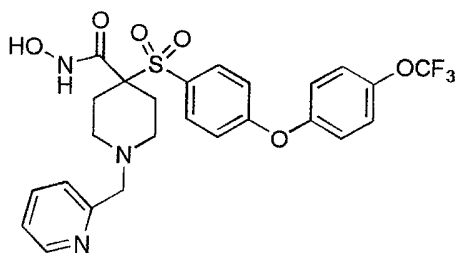
45. Použití podle nároku 35, kde inhibitor odpovídá struktuře vzorce



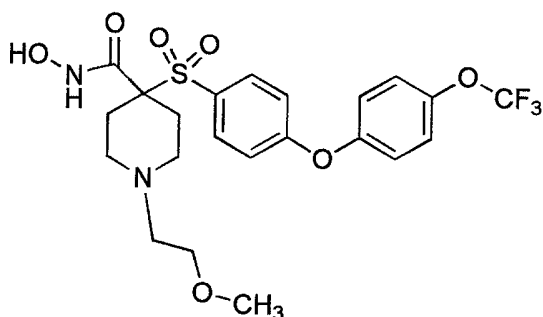
46. Použití podle nároku 35, kde inhibitor odpovídá struktuře vzorce



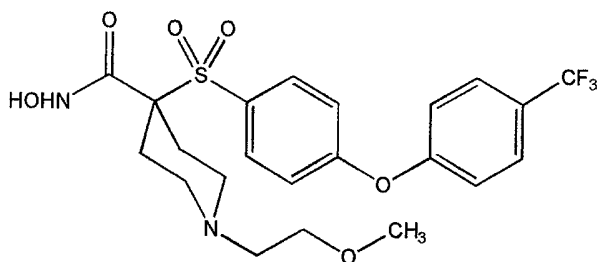
47. Použití podle nároku 35, kde inhibitor odpovídá struktuře vzorce



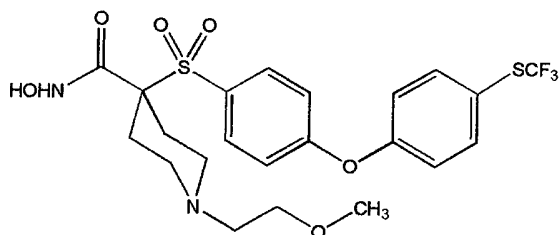
48. Použití podle nároku 35, kde inhibitor odpovídá struktuře vzorce



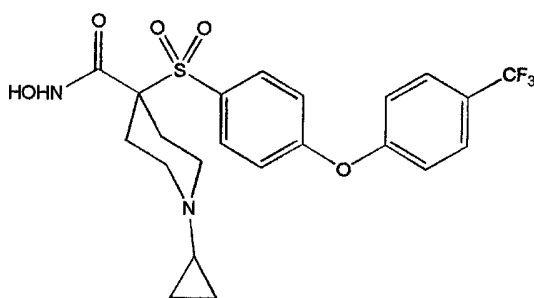
49. Použití podle nároku 35, kde inhibitor odpovídá struktuře vzorce



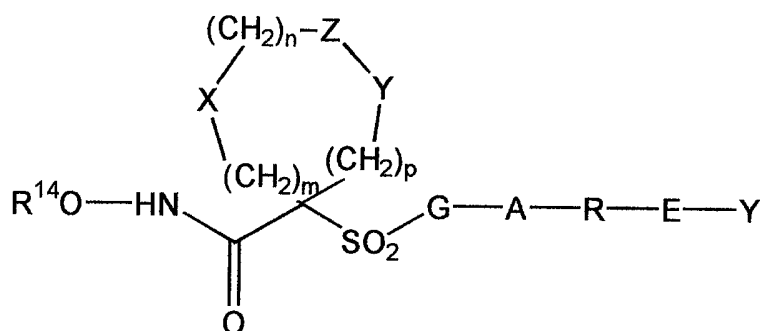
50. Použití podle nároku 35, kde inhibitor odpovídá struktuře vzorce



51. Použití podle nároku 35, kde inhibitor odpovídá struktuře vzorce



52. Sloučenina odpovídající struktuře obecného vzorce II níže



(II)

kde

R^{14} je hydrido, farmaceuticky přijatelný kation nebo $C(W)R^{15}$, kde W je O nebo S a R^{15} je vybrán ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, arylem, C_1 - C_6 -alkoxy, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxy, ar- C_1 - C_6 -alkoxy, heteroarylem a amino C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde aminoalkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, arylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkoxykarbonylem, C_1 - C_6 -alkoxykarbonylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou, nebo (iii) kde aminový C_1 - C_6 -alkylový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh,

m je nula, 1 nebo 2,

n je nula, 1 nebo 2,

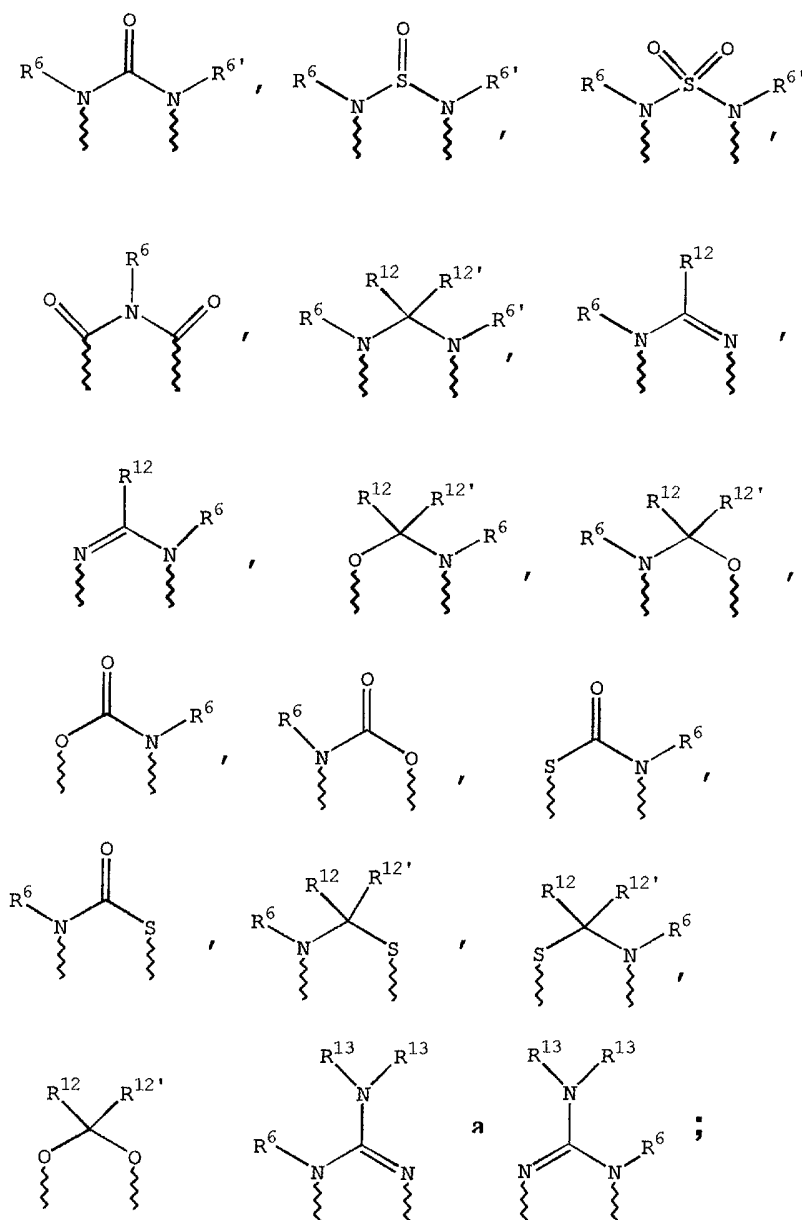
p je nula, 1 nebo 2,

součet $m + n + p = 1, 2, 3$ nebo 4,

(a) jedno z X, Y a Z je vybrané ze skupiny tvořené C(O), NR⁶, O, S, S(O), S(O)₂ a NS(O)₂R⁷ a zbývající dvě X, Y a Z jsou CR⁸R⁹ a CR¹⁰R¹¹, nebo

(b) X, Y a Z spolu tvoří skupinu, která je vybraná ze skupiny tvořené NR⁶C(O), NR⁶S(O), NR⁶S(O)₂, NR⁶S, NR⁶O, NRS⁶(O), SS, NR⁶NR⁶ a OC(O), jednu zbývající X, Y a Z tvoří CR⁸R⁹, nebo

(c) n je nula a X, Y a Z spolu tvoří skupinu, která je vybraná ze skupiny tvořené



kde vlnovky jsou vazby k atomům naznačeného kruhu,

R^6 a $R^{6'}$ jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_6 -alkonoylem, C_6 -aryl- C_1 - C_6 -alkylem, aroylem, bis(C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl)- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -haloalkylem, C_1 - C_6 -perfluoralkylem, C_1 - C_6 -trifluormethylalkylem, C_1 - C_6 -perfluoralkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem, C_3 - C_8 -heterocyklo-alkylem, C_3 - C_8 -heterocykloalkylkarbonylem, C_6 -arylem, C_5 - C_6 -heterocyklo, C_5 - C_6 -heteroarylem, C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -arylsulfonylem, C_1 - C_6 -alkylsulfonylem, C_1 - C_6 -heteroarylsulfonylem, karboxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_4 -alkoxykarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonylem, C_1 - C_6 -alkyliminokarbonylem, C_6 -aryliminokarbonylem, C_3 - C_6 -heterocykloiminokarbonylem, C_6 -arylthio- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylthio- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -arylthio- C_3 - C_6 -alkenylem, C_1 - C_4 -alkylthio- C_3 - C_6 -alkinylem, C_5 - C_6 -heteroaryl- C_1 - C_6 -alkylem, halo- C_1 - C_6 -alkonoylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkonoylem, thiol- C_1 - C_6 -alkonoylem, C_3 - C_6 -alkenylem, C_3 - C_6 -alkinylem, C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkylem, C_1 - C_5 -alkoxykarbonylem, aryloxykarbonylem, CR^8R^9 - C_1 - C_5 -alkylkarbonylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonylem, kde aminokarbonylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_8 -cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou, hydroxy-aminokarbonylem, aminosulfonovou skupinou, kde aminosulfonový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_8 -cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou, amino- C_1 - C_6 -alkylsulfonovou skupinou, kde amino- C_1 - C_6 -alkylsulfonový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_8 -cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou, a amino- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde amino- C_1 - C_6 -alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_8 -cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou,

R^7 je vybraný ze skupiny tvořené arylalkylem, arylem, heteroarylem, heterocyklo, C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -alkynylem, C_3 - C_6 -alkenylem, C_1 - C_6 -karboxyalkylem a C_1 - C_6 -hydroxyalkylovou skupinou,

R^8 a R^9 a R^{10} a R^{11} jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, hydroxy, C_1 - C_6 -alkylem, arylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylem, hetero- C_1 - C_6 -alkylem, C_2 - C_6 -alkynylem, C_2 - C_6 -alkenylem, thiol- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylthio- C_1 - C_6 -alkylcykloalkylem, cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, heterocykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, aralkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxykylkarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxykarbonylar- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, arylthio- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z těchto thio substituentů, perfluor- C_1 - C_6 -alkylem, trifluormethyl- C_1 - C_6 -alkylem, halo- C_1 - C_6 -alkylem, alkoxykarbonylamino- C_1 - C_6 -alkylem a amino- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde amino- C_1 - C_6 -alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonoylem, nebo kde R^8 a R^9 nebo R^{10} a R^{11} a uhlík, ke kterému jsou připojené tvoří karbonylovou skupinu, nebo kde R^8 a R^9 nebo R^{10} a R^{11} , nebo R^8 a R^{10} spolu s atomy, ke kterým jsou připojené tvoří 5- až 8-členný karbocyklický kruh nebo 5- až 8-členný heterocyklický kruh obsahující jeden nebo dva heteroatomy, kterými jsou dusík, kyslík nebo síra, s výhradou, že pouze jeden z R^8 a R^9 nebo R^{10} a R^{11} je hydroxy,

R^{12} a $R^{12'}$ jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_6 -alkylem, arylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylem, heteroaralkylem, C_2 - C_6 -alkynylem, C_2 - C_6 -alkenylem, thiol- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem, cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, heterocykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, aralkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, amino- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxykylkarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxykarbonylar- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylthio- C_1 - C_6 -alkylem, arylthio- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, sulfoxidem nebo sulfonem

kteréhokoliv z těchto thio substituentů, perfluor- C_1 - C_6 -alkylem, trifluormethyl- C_1 - C_6 -alkylem, halo- C_1 - C_6 -alkylem, alkoxykarbonylamino- C_1 - C_6 -alkylem a amino- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde amino- C_1 - C_6 -alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonoylem,

R^{13} je vybraný ze skupiny tvořené hydrido, benzylem, fenylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_2 - C_6 -alkinylem, C_2 - C_6 -alkenylem a C_1 - C_6 -hydroxyalkylovou skupinou, a

G-A-R-E-Y je substituent, který má délku větší než pentylová skupina a délku menší než ikosylová skupina a kde

G je arylová nebo heteroarylová skupina,

A je vybrané ze skupiny tvořené

(1) -O-,

(2) -S-,

(3) -NR¹⁷-,

(4) -CO-N(R¹⁷) nebo -N(R¹⁷)-CO-, kde R¹⁷ je vodík, C_1 - C_6 -alkyl nebo fenyl,

(5) -CO-O- nebo -O-CO-,

(6) -O-CO-O-,

(7) -HN=NH-,

(8) -NH-CO-NH-,

(9) -C≡C-,

(10) -NH-CO-O- nebo O-CO-NH-,

(11) -N=N-,

(12) -NH-CO-NH- a

(13) -CS-N(R¹⁸)- nebo -N(R¹⁸)-CS-, kde R¹⁸ je vodík, C_1 - C_6 -alkyl nebo fenyl, nebo

(14) A chybí a G je vázán přímo na R,

R je skupina vybraná ze skupiny tvořené alkylem, alkoxyalkylem, arylem, heteroarylem, cykloalkylem, heterocykloalkylem, aralkylem, heteroaralkylem, heterocykloalkylalkylem, cykloalkylalkylem, cykloalkoxyalkylem, heterocykloalkoxyalkylem, aryloxyalkylem, heteroaryl-oxyalkylem, arylthioalkylem, heteroarylthioalkylem, cykloalkylthioalkylem a heterocyklo-alkylthioalkylovou skupinou, kde arylový, heteroarylový nebo cykloalkylový nebo heterocykloalkylový substituent je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou vybrané ze skupiny tvořené halo, alkylem, perfluoralkylem, perfluoralkoxy, perfluoralkylthio, trifluormethylalkylem, amino, alkoxykarbonylalkylem, alkoxy, C₁-C₂-alkylen-dioxy, hydroxykarbonylalkylem, hydroxykarbonylalkylamino, nitro, hydroxy, hydroxyalkylem, alkanoylamino a alkoxykarbonylovou skupinou a R je jiný než alkyl nebo alkoxyalkyl, když A je -O- nebo -S-,

E je vybrané ze skupiny tvořené (1) -CO-N(R¹⁹) nebo -N(R¹⁹)-CO-, kde R¹⁹ je heterocykloalkylová nebo cykloalkylová skupina,

(2) -CONH- nebo -NHCO-, a

(3) -CO-,

(4) -SO₂-NR¹⁹ nebo -R¹⁹-SO₂-,

(5) -SO₂-,

(6) -NH-SO₂- nebo -SO₂-NH- nebo

(7) E chybí a R je vázán přímo na Y a

Y chybí nebo vybrané ze skupiny tvořené hydrido, alkylem, alkoxy, haloalkylem, arylem, aralkylem, cykloalkylem, heteroarylem, hydroxy, arylkoxy, aralkoxy, heteroarylkoxy, heteroaralkylem, perfluoralkoxy, perfluoralkylthio, trifluormethylalkylem, alkenylem, heterocykloalkylem, cykloalkylem, trifluormethylem, alkoxykarbonylem a aminoalkylovou skupinou, kde arylový nebo heteroarylový nebo cykloalkylový nebo heterocykloalkylový substituent je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené alkanoylem, halo, nitro, aralkylem, arylem, alkoxy a aminovou skupinou, kde aminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané z hydrido, alkylové a aralkylové skupiny.

53. Sloučenina podle nároku 52, kde substituent G-A-R-E-Y obsahuje dva až čtyři karbocyklické nebo heterocyklické kruhy.

54. Sloučenina podle nároku 52, kde každý ze dvou až čtyř kruhů je 6-členný.

55. Sloučenina podle nároku 52, kde substituent G-A-R-E-Y má délku větší než hexylová skupina a délku menší než stearyllová skupina.

56. Sloučenina podle nároku 52, kde A je -O- nebo -S-.

57. Sloučenina podle nároku 52, kde R je aryl, heteroaryl, cykloalkyl nebo heterocykloalkyl.

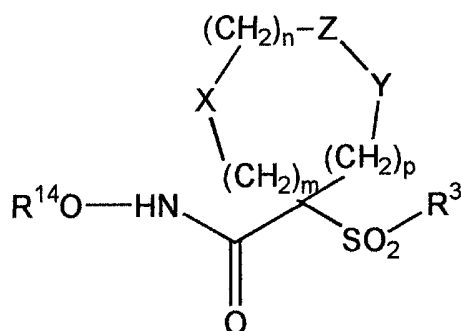
58. Sloučenina podle nároku 52, kde E chybí.

59. Sloučenina podle nároku 52, kde Y je vybrané ze skupiny tvořené hydrido, alkylem, alkoxy, perfluoralkoxy a perfluoralkylthio skupinou.

60. Sloučenina podle nároku 52, kde R^{14} je hydrido.

61. Sloučenina podle nároku 52, kde W z $C(W)R^{15}$ je O a R^{15} je alkyl, aryl, C_1 - C_6 -alkoxy, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkyl nebo aryloxy.

62. Sloučenina odpovídající struktuře obecného vzorce III ~~níže~~ nebo její farmaceuticky přijatelné soli



(III)

kde

kde R^3 je arylová nebo heteroarylová skupina s jediným kruhem, který je 5- nebo 6-členný, a je sám substituovaný ve své vlastní 4-poloze, když je to 6-členný kruh, a ve své 3- nebo 4- poloze, když je to 5-členný kruh, substituentem vybraným ze skupiny tvořené thiofenoxi, 4-chlorfenoxi, 3-chlorfenoxi, 4-methoxyfenoxi, 3-benzodioxol-5-yloxi, 3,4-dimethylfenoxi, 4-fluorfenoxi, 4-fluorthiofenoxi, fenoxi, 4-trifluormethoxyfenoxi, 4-trifluormethylfenoxi, 4-(trifluormethylthio)-fenoxi, 4-(trifluormethylthio)-thiofenoxi, 4-chlor-3-fluorfenoxi, 4-isopropoxyfenoxi, 4-isopropylfenoxi, (2-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)oxy, 4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxi, 4-chlor-3-methylfenoxi, 3-methylfenoxi, 4-ethoxyfenoxi, 3,4-difluorfenoxi, 4-chlor-3-methylfenoxi, 4-fluor-3-chlorfenoxi, 4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)fenoxi, 3,5-difluorfenoxi, 3,4-dichlorfenoxi, 4-cyklopentylfenoxi, 4-brom-3-methylfenoxi, 4-bromfenoxi, 4-methylthiofenoxi, 4-fenylfenoxi, 4-benzylfenoxi, 6-chinolinylxy, 4-amino-3-methylfenoxi, 3-methoxyfenoxi, 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenylxy, 3-hydroxymethylfenoxi, a 4-benzyloxyfenoxi skupinou,

R^{14} je hydrido, farmaceuticky přijatelný kation nebo $C(W)R^{15}$, kde W je O nebo S a R^{15} je vybrán ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, arylem, C_1 - C_6 -alkoxy, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_8 -alkyl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxy, ar- C_1 - C_6 -alkoxy, ar- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylem a amino- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde aminoalkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, arylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkoxykarbo-nylem, C_1 - C_6 -alkoxykarbonylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou, nebo (iii) kde aminový C_1 - C_6 -alkylový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh,

m je nula, 1 nebo 2,

n je nula, 1 nebo 2,

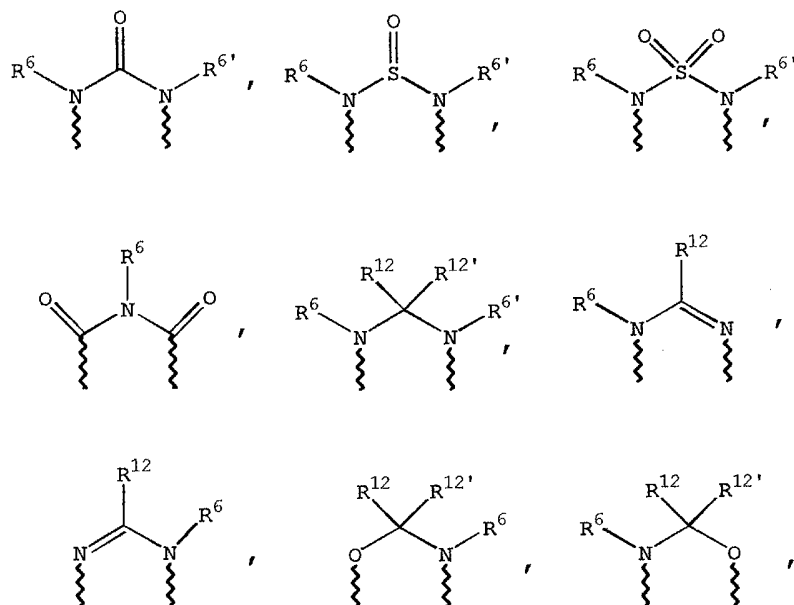
p je nula, 1 nebo 2,

součet $m + n + p = 1, 2, 3$ nebo 4,

(a) jedno z X, Y a Z je vybrané ze skupiny tvořené $C(O), NR^6, O, S, S(O), S(O)_2$ a $NS(O)_2R^7$ a zbývající dvě X, Y a Z jsou CR^8R^9 a $CR^{10}R^{11}$, nebo

(b) X, Y a Z spolu tvoří skupinu, která je vybraná ze skupiny tvořené $NR^6C(O), NR^6S(O), NR^6S(O)_2, NR^6S, NR^6O, NRS^6(O), SS, NR^6NR^6$ a $OC(O)$, jednu zbývající X, Y a Z tvoří CR^8R^9 , nebo

(c) n je nula a X, Y a Z spolu tvoří skupinu, která je vybraná ze skupiny tvořené





kde vlnovky jsou vazby k atomům naznačeného kruhu,

R⁶ a R^{6'} jsou nezávisle vybrány ze skupiny tvořené hydrido, C₁-C₆-alkonoylem, C₆-aryl-C₁-C₆-alkylem, aroylem, bis(C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl)-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-haloalkylem, C₁-C₆-perfluoralkylem, C₁-C₆-trifluormethylalkylem, C₁-C₆-perfluoralkoxy-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₆-cykloalkylem, C₃-C₈-heterocykloalkylem, C₃-C₈-heterocykloalkylkarbonylem, C₆-arylem, C₅-C₈-heterocyklo, C₅-C₆-heteroarylem, C₃-C₈-cykloalkyl-C₁-C₆-alkylem, C₆-aryloxy-C₁-C₆-alkylem, heteroaryloxy-C₁-C₆-alkylem, heteroaryl-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkylem, heteroarylthio-C₁-C₆-alkylem, C₆-arylsulfonylem, C₁-C₆-alkylsulfonylem, C₁-C₆-heteroarylsulfonylem, karboxy-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₄-alkoxykarbonyl-C₁-C₆-alkylem, aminokarbonylem, C₁-C₆-alkyliminokarbonylem, C₆-aryliminokarbonylem, C₅-C₆-heterocykloiminokarbonylem, C₆-arylthio-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkylthio-C₁-C₆-alkylem, C₆-arylthio-C₃-C₆-alkenylem, C₁-C₄-alkylthio-C₃-C₆-alkinylem, C₅-C₆-heteroaryl-C₁-C₆-alkylem, halo-C₁-C₆-alkonoylem, hydroxy-C₁-C₆-alkonoylem, thiol-C₁-C₆-alkonoylem, C₃-C₆-alkenylem, C₃-C₆-alkinylem, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkylem, C₁-C₅-alkoxykarbonylem, aryloxykarbonylem, CR⁸R⁹-C₁-C₅-alkylkarbonylem, hydroxy-C₁-C₅-alkylem, aminokarbonylem, kde aminokarbonylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₆-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou, hydroxyaminokarbonylem,

aminosulfonovou skupinou, kde aminosulfonový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₈-cykloalkylem a C₁--C₆-alkonoylovou skupinou, amino-C₁-C₆-alkylsulfonovou skupinou, kde amino-C₁-C₆-alkylsulfonový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆--alkylem, C₃-C₈-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou, a amino-C₁-C₆-alkylovou skupinou, kde amino-C₁-C₆-alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C₁-C₆--alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₈-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou,

R⁷ je vybraný ze skupiny tvořené arylalkylem, arylem, heteroarylem, heterocyklo, C₁-C₆-alkylem, C₃-C₆-alkinylem, C₃-C₆-alkenylem, C₁-C₆-karboxyalkylem a hydroxy-C₁-C₆-alkylovou skupinou,

R⁸ a R⁹ a R¹⁰ a R¹¹ jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, hydroxy, C₁-C₆-alkylem, arylem, ar-C₁-C₆-alkylem, heteroarylem, hetero-C₁-C₆-alkylem, C₂-C₆-alkinylem, C₂-C₆-alkenylem, thiol-C₁-C₆-alkylem C₁-C₆-alkylthio-C₁-C₆-alkyl cykloalkylem, cykloalkyl-C₁-C₆-alkylem, heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkylem, aralkoxy-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkylem, hydroxy-C₁-C₆-alkylem, hydroxy-alkylkarbonyl-C₁-C₆-alkylem, hydroxykarbonylar-C₁-C₆-alkylem, aminokarbonyl-C₁-C₆-alkylem, aryloxy-C₁-C₆-alkylem, heteroaryloxy-C₁-C₆-alkylem, arylthio-C₁-C₆-alkylem, heteroarylthio-C₁-C₆-alkylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z těchto thio substituentů, perfluor-C₁-C₆-alkylem, trifluormethyl-C₁-C₆-alkylem, halo-C₁-C₆-alkylem, alkoxykarbonylamino-C₁-C₆-alkylem a amino-C₁-C₆-alkylovou skupinou, kde amino-C₁-C₆-alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylem, nebo kde R⁸ a R⁹ nebo R¹⁰ a R¹¹ a uhlík, ke kterému jsou připojené, tvoří karbonylovou skupinu, nebo kde R⁸ a R⁹ nebo R¹⁰ a R¹¹, nebo R⁸ a R¹⁰ spolu s atomy, ke kterým jsou připojené, tvoří 5- až 8-členný karbocyklický kruh nebo 5- až 8-členný heterocyklický kruh obsahující jeden

nebo dva heteroatomy, kterými jsou dusík, kyslík nebo síra, s výhradou, že pouze jeden z R^8 a R^9 nebo R^{10} a R^{11} je hydroxy,

R^{12} a $R^{12'}$ jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_6 -alkylem, arylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylem, heteroaralkylem, C_2 - C_6 -alkinylem, C_2 - C_6 -alkenylem, thiol- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem, cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, heterocykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, aralkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, amino- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxykarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxykarbonylar- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylthio- C_1 - C_6 -alkylem, arylthio- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z těchto thio substituentů, perfluor- C_1 - C_6 -alkylem, trifluormethyl- C_1 - C_6 -alkylem, halo- C_1 - C_6 -alkylem, alkoxykarbonylamino- C_1 - C_6 -alkylem a amino- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde aminoalkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonylem,

R^{13} je vybraný ze skupiny tvořené hydrido, benzylem, fenylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_2 - C_6 -alkinylem, C_2 - C_6 -alkenylem a C_1 - C_6 -hydroxyalkylovou skupinou.

63. Sloučenina podle nároku 62, kde součet $m + n + p = 1$ nebo 2.

64. Sloučenina podle nároku 62, kde Z je O, S nebo NR^6 .

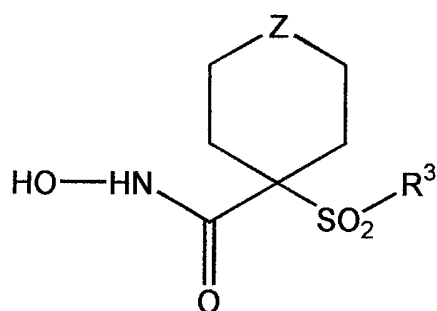
65. Sloučenina podle nároku 62, kde R^6 je vybrané ze skupiny tvořené C_3 - C_6 -cykloalkylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -alkenylem, C_3 - C_6 -alkinylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, amino- C_1 - C_6 -alkylem, aminosulfonylem, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxykarbonylem a C_1 - C_6 -alkoxykarbonylem.

66. Sloučenina podle nároku 62, kde $m = n = \text{nula}$, $p = 1$ a Y je NR^6 .

67. Sloučenina podle nároku 62, kde R^{14} je hydrido.

68. Sloučenina podle nároku 62, kde W z C(W)R^{15} je O a R^{15} je alkyl, aryl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoxy, heteroaryl- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cykloalkyl- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl nebo aryloxy.

69. Sloučenina odpovídající struktuře obecného vzorce IV ~~níže~~ nebo její farmaceuticky přijatelné soli



(IV)

kde

kde R^3 je arylová nebo heteroarylová skupina s jediným kruhem, který je 5- nebo 6-členný, a je sám substituovaný ve své vlastní 4-poloze, když je to 6-členný kruh, a ve své 3- nebo 4- poloze, když je to 5-členný kruh, substituentem vybraným ze skupiny tvořené jinou arylovou nebo heteroarylovou skupinou s jediným kruhem, $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ alkylovou skupinou, N-piperidylovou skupinou, N-piperazinylovou skupinou, fenoxý skupinou, thiofenoxý skupinou, 4-thiopyridilovou skupinou, fenylazo skupinou a benzamino skupinou,

Z je vybrané ze skupiny tvořené O, S, NR^6 , SO, SO₂ a NSO₂R⁷,

kde R^6 je vybrané ze skupiny tvořené hydrido, $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkylem, $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkonoylem, benzylem, benzoylem, $\text{C}_3\text{-C}_5$ -alkinylem, $\text{C}_3\text{-C}_5$ -alkenylem, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkoxy- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkylem, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -cykloalkylem, heteroaryl- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkylem, $\text{C}_1\text{-C}_5$ -hydroxyalkylem, $\text{C}_1\text{-C}_5$ -karboxyalkylem, $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkoxy $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkylkarbonylem, $\text{CR}^8\text{R}^9\text{-C}_1\text{-C}_5$ -alkylkarbonylem

nebo $\text{CR}^8\text{R}^9\text{-C}_1\text{-C}_5\text{-alkylem}$, kde R^8 a R^9 jsou nezávisle hydrido, $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-alkoxykarbonyl}$ nebo $\text{aryl-C}_1\text{-C}_5\text{-alkoxykarbonyl}$, nebo CR^8R^9 spolu tvoří heterocyklický kruh obsahující 5- až 8- atomů v kruhu a

R^7 je vybrán ze skupiny tvořené arylalkylem, arylem, heteroarylem, heterocyklo, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkylem}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-alkinylem}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-alkenylem}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-karboxyalkylem}$ a $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-hydroxyalkylovou skupinou}$.

70. Sloučenina podle nároku 69, kde R^3 má délku větší než pentylová skupina a délku menší než ikosylová skupina.

71. Sloučenina podle nároku 69, kde Z je O, S nebo NR^6 .

72. Sloučenina podle nároku 69, kde R^6 je vybrán ze skupiny tvořené $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-cykloalkylem}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy-C}_1\text{-C}_6\text{-alkylem}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkylem}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-alkenylem}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-alkinylem}$, $\text{amino-C}_1\text{-C}_6\text{-alkylem}$, aminosulfonylem , $\text{heteroaryl-C}_1\text{-C}_6\text{-alkylem}$, $\text{aryloxy-karbonylem}$ a $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxykarbonylem}$.

73. Sloučenina podle nároku 69, kde skupina R^3 je substituent G-A-R-E-Y, kde

G je arylová nebo heteroarylová skupina,

A je vybrán ze skupiny tvořené

(1) -O-,

(2) -S-,

(3) - NR^{17} -,

(4) - $\text{CO-N(R}^{17})$ nebo - $\text{N(R}^{17})\text{-CO-}$, kde R^{17} je vodík, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$ nebo fenyl,

(5) - CO-O- nebo - O-CO- ,

(6) - O-CO-O- ,

- (7) -HN=NH- ,
- (8) -NH-CO-NH- ,
- (9) $\text{-C}\equiv\text{C-}$,
- (10) -NH-CO-O- nebo O-CO-NH- ,
- (11) -N=N- ,
- (12) -NH-CO-NH- a
- (13) $\text{-CS-N(R}^{18}\text{)-}$ nebo $\text{-N(R}^{18}\text{)-CO-}$, kde R^{18} je vodík, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$ nebo fenyl, nebo
- (14) A chybí a G je vázán přímo na R,

R je skupina vybraná ze skupiny tvořené alkylem, alkoxyalkylem, arylem, heteroarylem, cykloalkylem, heterocykloalkylem, aralkylem, heteroaralkylem, heterocykloalkylalkylem, cykloalkylalkylem, cykloalkoxyalkylem, heterocykloalkoxyalkylem, aryloxyalkylem, heteroaryl-oxyalkylem, arylthioalkylem, heteroarylthioalkylem, cykloalkylthioalkylem, a heterocyklo-alkylthioalkylovou skupinou, kde arylový, heteroarylový, cykloalkylový nebo heterocykloalkylový substituent je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou vybrané ze skupiny tvořené halo, alkylem, perfluoralkylem, perfluoralkoxy, perfluoralkylthio, trifluormethylalkylem, amino, alkoxykarbonylalkylem, alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-alkylen-dioxy}$, hydroxykarbonylalkylem, hydroxykarbonylalkylamino, nitro, hydroxy, hydroxyalkylem, alkanoylamino a alkoxykarbonylovou skupinou a R je jiný než alkyl nebo alkoxyalkyl, když A je -O- nebo -S- ,

E je vybrané ze skupiny tvořené (1) $\text{-CO-N(R}^{19}\text{)-}$ nebo $\text{-N(R}^{19}\text{)-CO-}$, kde R^{19} je heterocykloalkylová nebo cykloalkylová skupina,

- (2) -CONH- nebo -NHCO- , a
- (3) -CO- ,
- (4) $\text{-SO}_2\text{-NR}^{19}$ nebo $\text{-R}^{19}\text{-SO}_2\text{-}$,
- (5) $\text{-SO}_2\text{-}$,
- (6) $\text{-NH-SO}_2\text{-}$ nebo $\text{-SO}_2\text{-NH-}$, nebo
- (7) E chybí a R je vázán přímo na Y, a

Y chybí nebo je vybrané ze skupiny tvořené hydrido, alkylem, alkoxy, haloalkylem, arylem, aralkylem, cykloalkylem, heteroarylem, hydroxy, arylkoxy, aralkoxy, heteroarylkoxy, heteroaralkylem, perfluoralkoxy, perfluoralkylthio, trifluormethylalkylem, alkenylem, heterocykloalkylem, cykloalkylem, trifluormethylem, alkoxykarbonylem a aminoalkylovou skupinou, kde arylový, heteroarylový nebo heterocykloalkylový substituent je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou vybrané ze skupiny tvořené alkanoylem, halo, nitro, aralkylem, arylem, alkoxy a aminovou skupinou, kde aminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané z hydrido, alkylové a aralkylové skupiny.

74. Sloučenina podle nároku 69, kde substituent G-A-R-E-Y obsahuje dva až čtyři karbocyklické nebo heterocyklické kruhy.

75. Sloučenina podle nároku 69, kde každý ze dvou až čtyř kruhů je 6-členný.

76. Sloučenina podle nároku 69, kde substituent G-A-R-E-Y má délku větší než hexylová skupina a délku menší než stearylová skupina.

77. Sloučenina podle nároku 69, kde A je -O- nebo -S-.

78. Sloučenina podle nároku 69, kde R je aryl, heteroaryl, cykloalkyl nebo heterocykloalkyl.

79. Sloučenina podle nároku 69, kde E chybí.

80. Sloučenina podle nároku 69, kde Y je vybrané ze skupiny tvořené hydrido, alkylem, alkoxy, perfluoralkoxy a perfluoralkylthio skupinou.

81. Sloučenina podle nároku 69, kde R^3 je skupina, která se skládá z arylové nebo heteroarylové skupiny s jediným kruhem, který je 5- nebo 6-členný, a je sám substituovaný ve

své vlastní 4-poloze, když je to 6-členný kruh, a ve své 3- nebo 4- poloze, když je to 5-členný kruh, substituentem vybraným ze skupiny tvořené thiofenoxi, 4-chlorfenoxi, 3-chlorfenoxi, 4-methoxyfenoxi, 3-benzodioxol-5-yloxy, 3,4-dimethylfenoxi, 4-fluorfenoxi, 4-fluorthiofenoxi, fenoxi, 4-trifluormethoxyfenoxi, 4-trifluormethylfenoxi, 4-(trifluormethylthio)-fenoxi, 4-(trifluormethylthio)-thiofenoxi, 4-chlor-3-fluorfenoxi, 4-isopropoxyfenoxi, 4-isopropylfenoxi, (2-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)oxy, 4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxi, 4-chlor-3-methylfenoxi, 3-methylfenoxi, 4-ethoxyfenoxi, 3,4-difluorfenoxi, 4-fluor-3-chlorfenoxi, 4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)fenoxi, 3,5-difluorfenoxi, 3,4-dichlorfenoxi, 4-cyklopentylfenoxi, 4-brom-3-methylfenoxi, 4-bromfenoxi, 4-methylthiofenoxi, 4-fenylfenoxi, 4-benzylfenoxi, 6-chinolinylxyloxy, 4-amino-3-methylfenoxi, 3-methoxyfenoxi, 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenylxyloxy, 3-hydroxymethylfenoxi, N-piperidyl, N-piperazinyl a 4-benzylxyfenoxi skupinou.

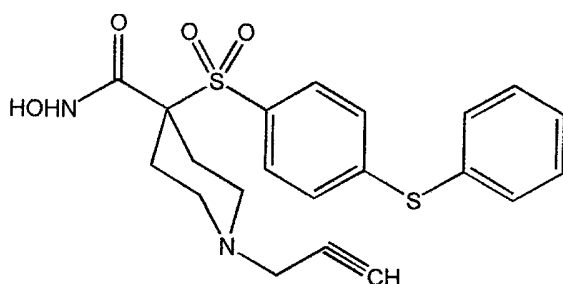
82. Sloučenina podle nároku 69, kde R^3 je skupina PhR^{23} , kde Ph je fenylový kruh, který je substituovaný ve své 4-poloze skupinou R^{23} , kterou je substituent vybraný ze skupiny tvořené jinou arylovou nebo heteroarylovou skupinou s jediným kruhem, piperidyllovou skupinou, piperazinyllovou skupinou, thiofenoxi skupinou, fenylazo skupinou a benzamido skupinou.

83. Sloučenina podle nároku 82, kde skupina R^{23} je sama substituovaná substituentem vybraným ze skupiny tvořené halogenem, C_1 - C_4 -alkoxy skupinou, C_1 - C_4 -alkyllovou skupinou, dimethylamino skupinou, karboxyl C_1 - C_3 -alkylenovou skupinou, C_1 - C_4 -alkoxy karbonyl C_1 - C_3 -alkylenovou skupinou, trifluormethyllovou skupinou a karboxamido C_1 - C_3 -alkylenovou skupinou, nebo je substituovaná v meta a para polohách methylenedioxy skupinou.

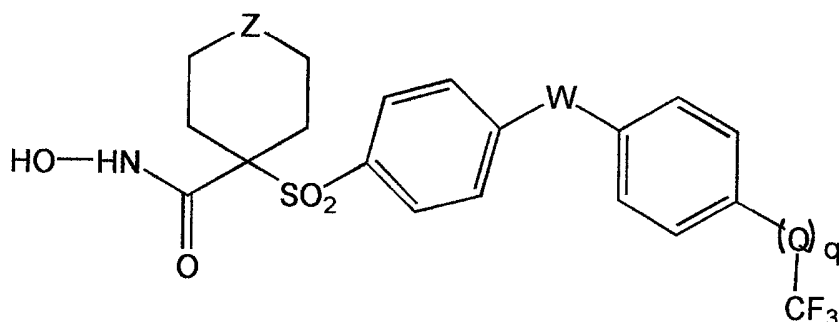
84. Sloučenina podle nároku 83, kde skupina R^{23} je substituovaná v para poloze.

85. Sloučenina podle nároku 84, kde skupina R^{23} je fenoxi.

86. Sloučenina podle nároku 69, kde inhibitor odpovídá struktuře vzorce



87. Sloučenina odpovídající struktuře obecného vzorce V níže nebo její farmaceuticky přijatelné soli



(V)

kde

Z je O, S nebo NR^6 ,

W a Q jsou nezávisle kyslík (O), NR^6 nebo síra (S), R^6 je vybrané ze skupiny tvořené C_3 - C_6 -cykloalkylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -alkenylem, C_3 - C_6 -alkinylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, amino- C_1 - C_6 -alkylem, aminosulfonylem, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxy-karbonylem a C_1 - C_6 -alkoxykarbonylem a

q je nula nebo jedna, takže když q je nula, trifluoralkylová skupina je vázaná přímo na zobrazený fenylový kruh.

88. Sloučenina podle nároku 87, kde q je nula.

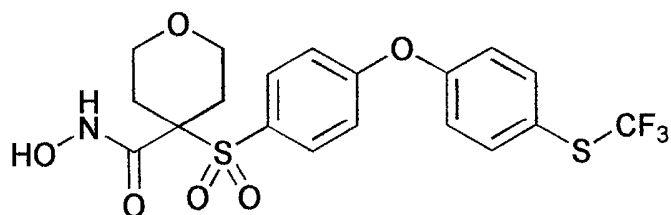
89. Sloučenina podle nároku 87, kde W je O.

90. Sloučenina podle nároku 89, kde q je nula.

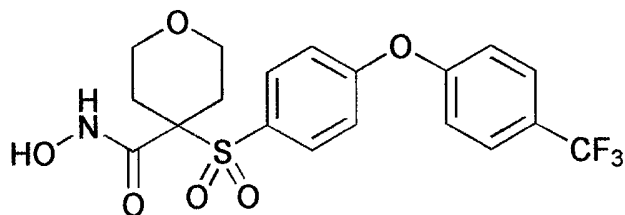
91. Sloučenina podle nároku 89, kde q je jedna a Q je O.

92. Sloučenina podle nároku 89, kde q je jedna a Q je S.

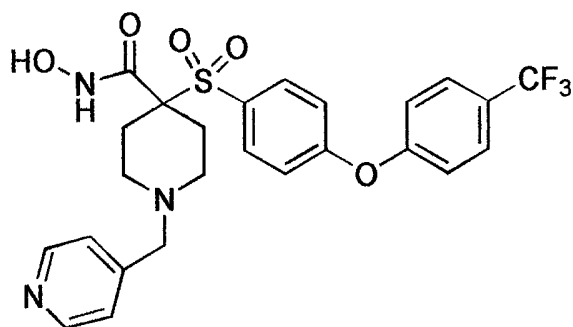
93. Sloučenina podle nároku 87, kde inhibitor odpovídá struktuře vzorce



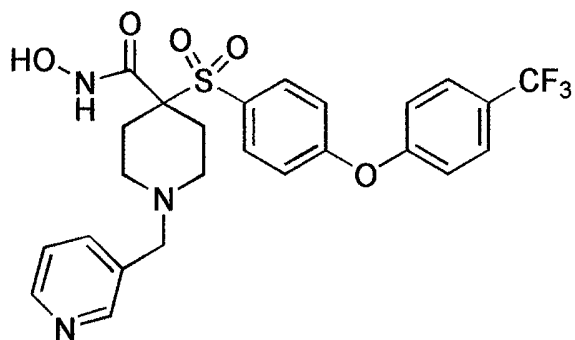
94. Sloučenina podle nároku 87, kde inhibitor odpovídá struktuře vzorce



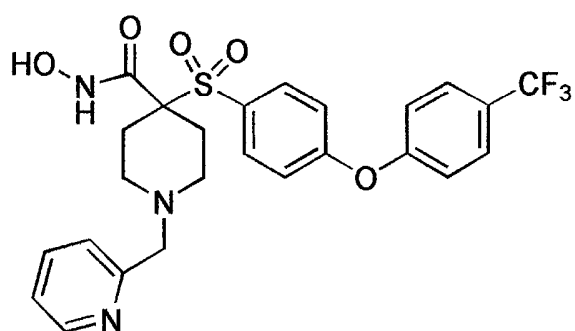
95. Sloučenina podle nároku 87, kde inhibitor odpovídá struktuře vzorce



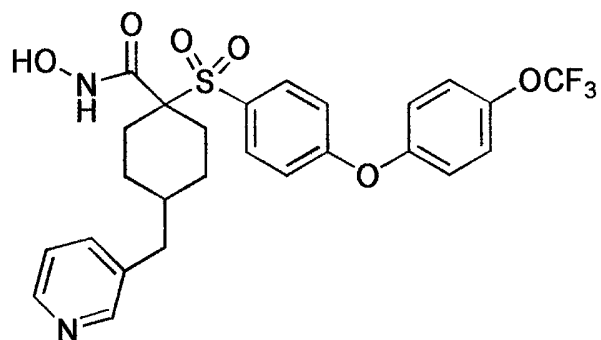
96. Sloučenina podle nároku 87, kde inhibitor odpovídá struktuře vzorce



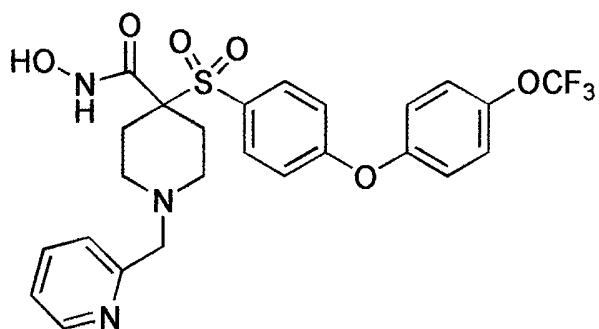
97. Sloučenina podle nároku 87, kde inhibitor odpovídá struktuře vzorce



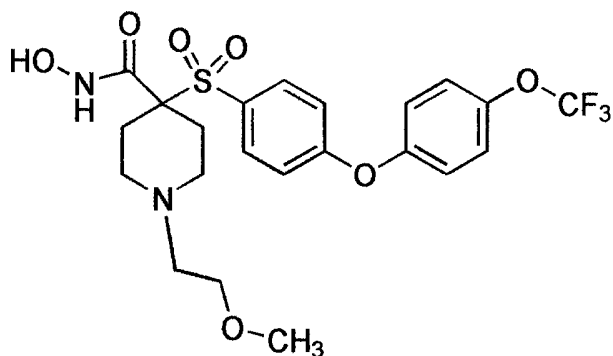
98. Sloučenina podle nároku 87, kde inhibitor odpovídá struktuře vzorce



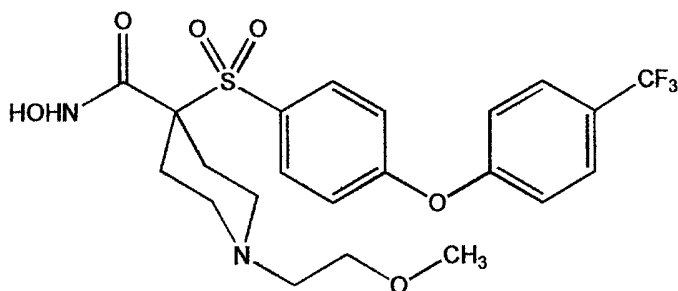
99. Sloučenina podle nároku 87, kde inhibitor odpovídá struktuře vzorce



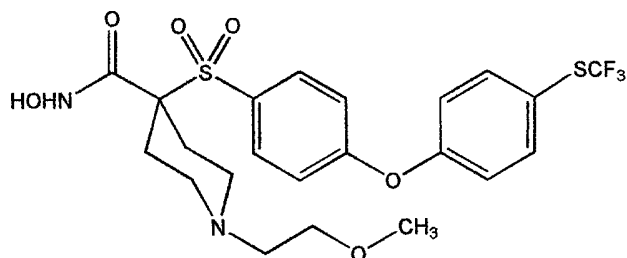
100. Sloučenina podle nároku 87, kde inhibitor odpovídá struktuře vzorce



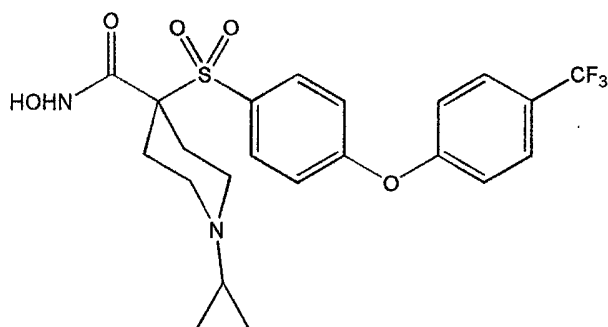
101. Sloučenina podle nároku 87, kde inhibitor odpovídá struktuře vzorce



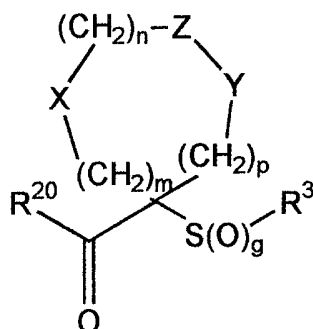
102. Sloučenina podle nároku 87, kde inhibitor odpovídá struktuře vzorce



103. Sloučenina podle nároku 87, kde inhibitor odpovídá struktuře vzorce



104. Meziprodukt odpovídající struktuře obecného vzorce VI ~~je~~



(VI)

kde

g je nula, 1 nebo 2,

R^3 je případně substituovaný arylový nebo případně substituovaný heteroarylový radikál a když arylový nebo heteroarylový radikál je substituovaný, substituent je (a) vybrán ze skupiny tvořené případně substituovaným cykloalkylem, heterocykloalkylem, arylem, heteroarylem, aralkylem, heteroaralkylem, aralkoxy, heteroaralkoxy, aralkoxyalkylem, aryloxyalkylem, aralkanoylalkylem, aralkoxyalkylem, arylkarbonylalkylem, aralkylarylem, aryloxyalkylarylem, aralkoxyarylem, arylazoarylem, arylhydrazinoarylem, alkylthioarylem, arylthioalkylem, alkylthioaralkylem, aralkylthioarylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z thio substituentů a spojenou strukturou obsahující dva nebo více 5- nebo 6-členných kruhů vybraných ze skupiny tvořené arylem, heteroarylem, cykloalkylem a heterocykloalkylem, a (b) je sám případně substituovaný jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené kyano, perfluoralkylem, trifluormethoxy, trifluormethylthio, haloalkylem, trifluormethylalkylem, aralkoxykarbonylem, arylkoxykarbonylem, hydroxy, halo, alkylem, alkoxyem, nitro, thiolem, hydroxykarbonylem, aryloxy, arylthio, aralkylem, arylem, arylkarbonylamino, heteroaryloxy, heteroarylthio,

heteroaralkylem, cykloalkylem, heterocyklooxy, heterocyklothio, heterocykloamino, heterocyklo, heteroarylem, arylazo, hydrokarbonylalkoxy, alkoxy-karbonylalkoxy, alkonoylem, arylkarbonylem, aralkonoylem, alkanoyloxy, aralkonoyloxy, hydroxyalkylem, alkylthio, alkoxyalkylthio, alkoxykarbonylem, aryloxyalkoxyarylem, arylthioalkylthioarylem, aryloxyalkylthioarylem, arylthioalkoxyarylem, hydroxykarbonylalkoxy, hydroxykarbonylalkylthio, alkoxykarbonylalkylem, alkoxykarbonyl-alkylthio, amino,

kde aminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené alkylem, arylem, heteroarylem, aralkylem, cykloalkylem, aralkoxykarbonylem, alkoxykarbonylem, arylkarbonylem, aralkonoylem, heteroarylkarbonylem, heteroaralkonoylem a alkonoylovou skupinou, nebo (iii) kde aminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh obsahující žádný až dva další heteroatomy, kterými jsou dusík, kyslík nebo síra a kde samotný kruh je (a) nesubstituovaný nebo (b) substituovaný jednou nebo dvěma skupinami nezávisle vybranými ze skupiny tvořené arylem, alkylem, heteroarylem, aralkylem, heteroaralkylem, hydroxy, alkoxyem, alkonoylem, cykloalkylem, heterocykloalkylem, alkoxykarbonylem, hydroxyalkylem, trifluormethylem, benzo spojeným heterocykloalkylem, hydroxyalkoxyalkylem, aralkoxykarbonylem, hydroxykarbonylem, aryloxykarbonylem, benzo spojeným heterocykloalkoxy, benzo spojeným cykloalkylkarbonylem, heterocyklo-alkylkarbonylem, a cykloalkylkarbonylem,

karbonylamino, kde karbonylaminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) je zreagovaný amin amino kyseliny nebo (iii) je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny tvořené alkylem, hydroxyalkylem, hydroxyheteroaralkylem, cykloalkylem, aralkylem, trifluormethylalkylem, heterocykloalkylem, benzo spojeným heterocykloalkylem, benzo spojeným cykloalkylem a N,N-disubstituovanou aminoalkylovou skupinou, nebo (iv) karboxaminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický, heteroarylový nebo benzo spojený heterocykloalkylový kruh, který je samotný nesubstituovaný nebo substituovaný jednou nebo dvěma skupinami nezávisle vybranými ze skupiny tvořené alkylem, alkoxykarbonylem, nitro, heterocykloalkylem, hydroxy, hydroxykarbonylem, arylem, aralkylem, heteroaralkylem, a aminovou skupinou,

kde aminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené alkylem, arylem a heteroarylem nebo (iii) kde aminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh, a

aminoalkylovou skupinou

kde aminoalkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené alkylem, arylem, aralkylem, cykloalkylem, aralkoxykarbonylem, alkoxykarbonylem, a alkonoylovou skupinou, nebo (iii) kde aminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh, který je substituovaný nukleofilně vytěsnitelnou opouštějící skupinou,

m je nula, 1 nebo 2,

n je nula, 1 nebo 2,

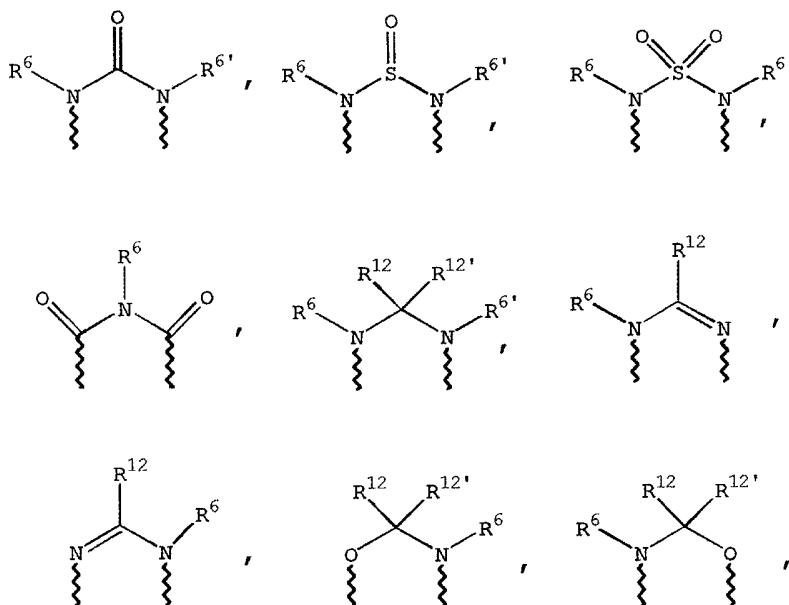
p je nula, 1 nebo 2,

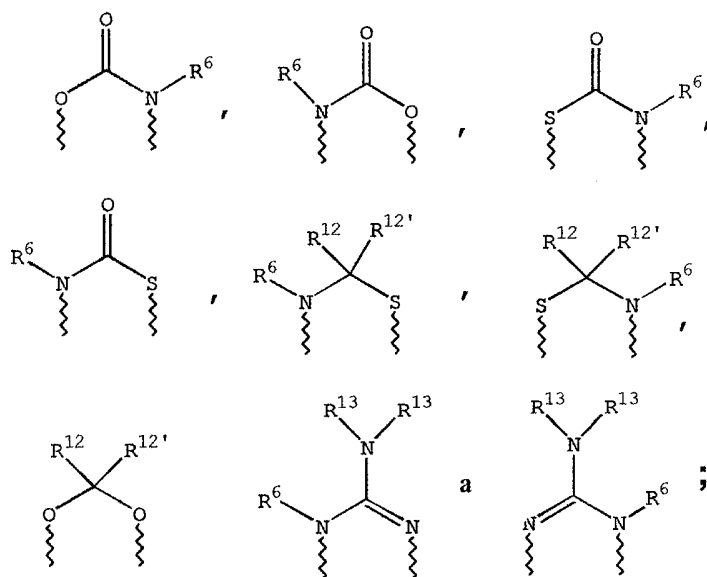
součet $m + n + p = 1, 2, 3$ nebo 4,

(a) jedno z X, Y a Z je vybrané ze skupiny tvořené C(O), NR^6 , O, S, S(O), S(O)_2 a $\text{NS(O)}_2\text{R}^7$ a zbývající dvě X, Y a Z jsou CR^8R^9 a $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$ nebo

(b) X a Z, Z a Y spolu tvoří skupinu, která je vybraná ze skupiny tvořené $\text{NR}^6\text{C(O)}$, $\text{NR}^6\text{S(O)}$, $\text{NR}^6\text{S(O)}_2$, NR^6S , NR^6O , $\text{NRS}^6\text{(O)}$, SS, NR^6NR^6 a OC(O) , jednu zbývající X, Y a Z tvoří CR^8R^9 , nebo

(c) n je nula a X, Y a Z spolu tvoří skupinu, která je vybraná ze skupiny tvořené





kde vlnovky jsou vazby k atomům naznačeného kruhu,

R^6 a $R^{6'}$ jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_6 -alkonylem, C_6 -aryl- C_1 - C_6 -alkylem, aroylem, bis(C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl)- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -haloalkylem, C_1 - C_6 -perfluoralkylem, C_1 - C_6 -trifluormethylalkylem, C_1 - C_6 -perfluoralkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem, C_3 - C_8 -heterocyklo-alkylem, C_3 - C_8 -heterocykloalkylkarbonylem, C_6 -arylem, C_5 - C_6 -heterocyklo, C_5 - C_6 -heteroarylem, C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -arylsulfonylem, C_1 - C_6 -alkylsulfonylem, C_1 - C_6 -heteroarylsulfonylem, karboxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_4 -alkoxykarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonylem, C_1 - C_6 -alkyliminokarbonylem, C_6 -aryliminokarbonylem, C_3 - C_6 -heterocykloiminokarbonylem, C_6 -arylthio- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylthio- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -arylthio- C_3 - C_6 -alkenylem, C_1 - C_4 -alkylthio- C_3 - C_6 -alkinylem, C_5 - C_6 -heteroaryl- C_1 - C_6 -alkylem, halo- C_1 - C_6 -alkonylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkonylem, thiol- C_1 - C_6 -alkonylem, C_3 - C_6 -alkenylem, C_3 - C_6 -alkinylem, C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkylem, C_1 - C_5 -alkoxykarbonylem, aryloxykarbonylem, CR^8R^9 - C_1 - C_5 -alkylkarbonylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonylem, kde aminokarbonylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou,

hydroxy-aminokarbonylem, aminosulfonovou skupinou, kde aminosulfonový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrány ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₈-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou, amino-C₁-C₆-alkylsulfonovou skupinou, kde amino-C₁-C₆-alkylsulfonový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrány ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₈-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou a amino-C₁-C₆-alkylovou skupinou, kde amino-C₁-C₆-alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrány ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₈-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou,

R⁷ je vybrán ze skupiny arylalkylem, arylem, heteroarylem, heterocyklo, C₁-C₆-alkylem, C₃-C₆-alkenylem, C₃-C₆-alkinylem, C₁-C₆-karboxyalkylem a C₁-C₆-hydroxyalkylovou skupinou,

R⁸ a R⁹ a R¹⁰ a R¹¹ jsou nezávisle vybrány ze skupiny tvořené hydrido, hydroxy, C₁-C₆-alkylem, arylem, ar-C₁-C₆-alkylem, heteroarylem, hetero-C₁-C₆-alkylem, C₂-C₆-alkinylem, C₂-C₆-alkenylem, thiol-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkylthio-C₁-C₆-alkylcykloalkylem, cykloalkyl-C₁-C₆-alkylem, heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkylem, aralkoxy-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkylem, hydroxy-C₁-C₆-alkylem, hydroxykylkarbonyl-C₁-C₆-alkylem, hydroxykarbonylar-C₁-C₆-alkylem, amino-karbonyl-C₁-C₆-alkylem, aryloxy-C₁-C₆-alkylem, heteroaryloxy-C₁-C₆-alkylem, arylthio-C₁-C₆-alkylem, heteroarylthio-C₁-C₆-alkylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z thio substituentů, perfluor-C₁-C₆-alkylem, trifluormethyl-C₁-C₆-alkylem, halo-C₁-C₆-alkylem, alkoxykarbonylamino-C₁-C₆-alkylem a amino-C₁-C₆-alkylovou skupinou, kde amino-C₁-C₆-alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrány ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylem, nebo kde R⁸ a R⁹ nebo R¹⁰ a R¹¹ a uhlík, ke kterému jsou připojené tvoří karbonylovou skupinu, nebo kde R⁸ a R⁹ nebo R¹⁰ a R¹¹, nebo R⁸ a R¹⁰ spolu s atomy, ke kterým jsou připojené tvoří 5- až 8-členný karbocyklický kruh nebo 5- až 8-členný heterocyklický kruh obsahující jeden nebo dva

heteroatomy, kterými jsou dusík, kyslík nebo síra, s výhradou, že pouze jeden z R^8 a R^9 nebo R^{10} a R^{11} je hydroxy,

R^{12} a $R^{12'}$ jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_6 -alkylem, arylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylem, heteroaralkylem, C_2 - C_6 -alkinylem, C_2 - C_6 -alkenylem, thiol- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem, cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, heterocykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, aralkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, amino- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxykylkarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxykarbonylar- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylthio- C_1 - C_6 -alkylem, arylthio- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z těchto thio substituentů, perfluor- C_1 - C_6 -alkylem, trifluormethyl- C_1 - C_6 -alkylem, halo- C_1 - C_6 -alkylem, alkoxykarbonylamino- C_1 - C_6 -alkylem a amino- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde amino- C_1 - C_6 -alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonylem,

R^{13} je vybraný ze skupiny tvořené hydrido, benzylem, fenylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_2 - C_6 -alkinylem, C_2 - C_6 -alkenylem a C_1 - C_6 -hydroxyalkylovou skupinou, a

R^{20} je -O- R^{21} , kde R^{21} je vybraný ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_6 -alkylem, arylem, ar- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, a farmaceuticky přijatelným kationem nebo (b) -NH-O- R^{22} , kde R^{22} je selektivně odstranitelná chránicí skupina.

105. Meziprodukt podle nároku 104, kde skupina R^3 je substituent G-A-R-E-Y, kde

G je arylová nebo heteroarylová skupina,

A je vybrané ze skupiny tvořené

(1) -O-,

(2) -S-,

(3) -NR¹⁷-,

- (4) $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{17})$ nebo $-\text{N}(\text{R}^{17})-\text{CO}-$, kde R^{17} je vodík, C_1 - C_6 -alkyl nebo fenyl,
- (5) $-\text{CO}-\text{O}-$ nebo $-\text{O}-\text{CO}-$,
- (6) $-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$,
- (7) $-\text{HN}=\text{NH}-$,
- (8) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$,
- (9) $-\text{C}\equiv\text{C}-$,
- (10) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$ nebo $\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$,
- (11) $-\text{N}=\text{N}-$,
- (12) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ a
- (13) $-\text{CS}-\text{N}(\text{R}^{18})-$ nebo $-\text{N}(\text{R}^{18})-\text{CO}-$, kde R^{18} je vodík, C_1 - C_4 -alkyl nebo fenyl, nebo
- (14) A chybí a G je vázán přímo na R,

R je skupina vybraná ze skupiny tvořené alkylem, alkoxyalkylem, arylem, heteroarylem, cykloalkylem, heterocykloalkylem, aralkylem, heteroaralkylem, heterocykloalkylalkylem, cykloalkylalkylem, cykloalkoxyalkylem, heterocykloalkoxyalkylem, aryloxyalkylem, hetero-aryloxyalkylem, arylthioalkylem, heteroarylthioalkylem, cykloalkylthioalkylem, a heterocykloalkylthioalkylovou skupinou, kde arylový, heteroarylový, cykloalkylový nebo heterocykloalkylový substituent je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou vybrané ze skupiny tvořené halo, alkylem, perfluoralkylem, perfluoralkoxy, perfluoralkylthio, trifluormethylalkylem, amino, alkoxykarbonylalkylem, alkoxy, C_1 - C_2 -alkylen-dioxy, hydroxykarbonylalkylem, hydroxykarbonylalkylamino, nitro, hydroxy, hydroxyalkylem, alkanoylamino a alkoxykarbonylovou skupinou a R je jiný než alkyl nebo alkoxyalkyl, když A je $-\text{O}-$ nebo $-\text{S}-$,

E je vybrané ze skupiny tvořené (1) $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{19})$ nebo $-\text{N}(\text{R}^{19})-\text{CO}-$, kde R^{19} je heterocykloalkylová nebo cykloalkylová skupina,

- (2) $-\text{CONH}-$ nebo $-\text{NHCO}-$, a
- (3) $-\text{CO}-$,
- (4) $-\text{SO}_2-\text{NR}^{19}$ nebo $-\text{R}^{19}-\text{SO}_2-$,

(5) $-\text{SO}_2-$,

(6) $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ nebo $-\text{SO}_2-\text{NH}-$, nebo

(7) E chybí a R je vázán přímo na Y, a

Y chybí nebo je vybrané ze skupiny tvořené hydrido, alkylem, alkoxy, haloalkylem, arylem, aralkylem, cykloalkylem, heteroarylem, hydroxy, arylkoxy, aralkoxy, heteroarylkoxy, heteroaralkylem, perfluoralkoxy, perfluoralkylthio, trifluormethylalkylem, alkenylem, heterocykloalkylem, cykloalkylem, trifluormethylem, alkoxykarbonylem a aminoalkylovou skupinou, kde arylový, heteroarylový nebo heterocykloalkylový substituent je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou vybrané ze skupiny tvořené alkanylem, halo, nitro, aralkylem, arylem, alkoxy a aminovou skupinou, kde aminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané z hydrido, alkylové a aralkylové skupiny.

106. Meziprodukt podle nároku 104, kde substituent G-A-R-E-Y obsahuje dva až čtyři karbocyklické nebo heterocyklické kruhy.

107. Meziprodukt podle nároku 104, kde každý ze dvou až čtyř kruhů je 6-členný.

108. Meziprodukt podle nároku 104, kde substituent G-A-R-E-Y má délku větší než hexylová skupina a délku menší než stearylová skupina.

109. Meziprodukt podle nároku 104, kde A je $-\text{O}-$ nebo $-\text{S}-$.

110. Meziprodukt podle nároku 104, kde R je aryl, heteroaryl, cykloalkyl nebo heterocykloalkyl.

111. Meziprodukt podle nároku 104, kde E chybí.

112. Meziprodukt podle nároku 104, kde Y je vybrané ze skupiny tvořené hydrido, alkylem, alkoxy, perfluoralkoxy a perfluoralkylthio skupinou.

113. Meziprodukt podle nároku 104, kde R^{14} je hydrido.

114. Meziprodukt podle nároku 104, kde W z $C(W)R^{15}$ je O a R^{15} je alkyl, aryl, C_1 - C_6 -alkoxy, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkyl nebo aryloxy.

115. Meziprodukt podle nároku 103, kde R^3 je arylová nebo heteroarylová skupina s jediným kruhem, který je 5- nebo 6-členný, a je sám substituovaný ve své vlastní 4-poloze, když je to 6-členný kruh, a ve své 3- nebo 4- poloze, když je to 5-členný kruh, substituentem vybraným ze skupiny tvořené thiofenoxi, 4-chlorfenoxi, 3-chlorfenoxi, 4-methoxyfenoxi, 3-benzodioxol-5-yloxy, 3,4-dimethylfenoxi, 4-fluorfenoxi, 4-fluorthiofenoxi, fenoxi, 4-trifluormethoxyfenoxi, 4-trifluormethylfenoxi, 4-(trifluormethylthio)-fenoxi, 4-(trifluormethylthio)-thiofenoxi, 4-chlor-3-fluorfenoxi, 4-isopropoxyfenoxi, 4-isopropylfenoxi, (2-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)oxy, 4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxi, 4-chlor-3-methylfenoxi, 3-methylfenoxi, 4-ethoxyfenoxi, 3,4-difluorfenoxi, 4-chlor-3-methylfenoxi, 4-fluor-3-chlorfenoxi, 4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)fenoxi, 3,5-difluorfenoxi, 3,4-dichlorfenoxi, 4-cyklopentylfenoxi, 4-brom-3-methylfenoxi, 4-bromfenoxi, 4-methylthiofenoxi, 4-fenylfenoxi, 4-benzylfenoxi, 6-chinolinylloxy, 4-amino-3-methylfenoxi, 3-methoxyfenoxi, 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenylloxy, 3-hydroxymethylfenoxi a 4-benzyloxyfenoxi skupinou

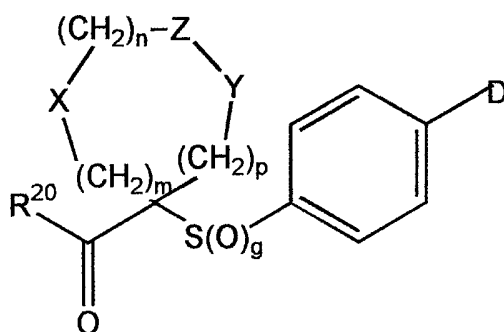
116. Meziprodukt podle nároku 103, kde selektivně vytěsnitelná chránicí skupina je vybraná ze skupiny, kterou tvoří 2-tetrahydropyranyl, C_1 - C_6 -acyl, aroyl, benzyl, p-methoxybenzyloxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, C_1 - C_6 -alkoxykarbonyl, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkoxy- CH_2 - a o-nitrofenylová skupina.

117. Meziprodukt podle nároku 103, kde nukleofilně vytěsnitelná opouštějící skupina je vybraná ze skupiny, kterou tvoří halo, nitro, azido, fenylsulfoxido, aryloxy, C_1 - C_6 -alkoxy,

C₁-C₆-alkylsulfonát nebo arylsulfonát a trisubstituovaná amoniová skupina, ve které tři substituenty jsou nezávisle aryl, ar-C₁-C₆-alkyl nebo C₁-C₆-alkyl.

118. Meziprodukt podle nároku 103, kde g je nula.

119. Meziprodukt podle nároku 103, odpovídající struktuře obecné vzorce VII ~~příže~~



(VII)

kde

g je nula, 1 nebo 2,

D je nukleofilně vytěsnitelná opouštějící skupina,

m je nula, 1 nebo 2,

n je nula, 1 nebo 2,

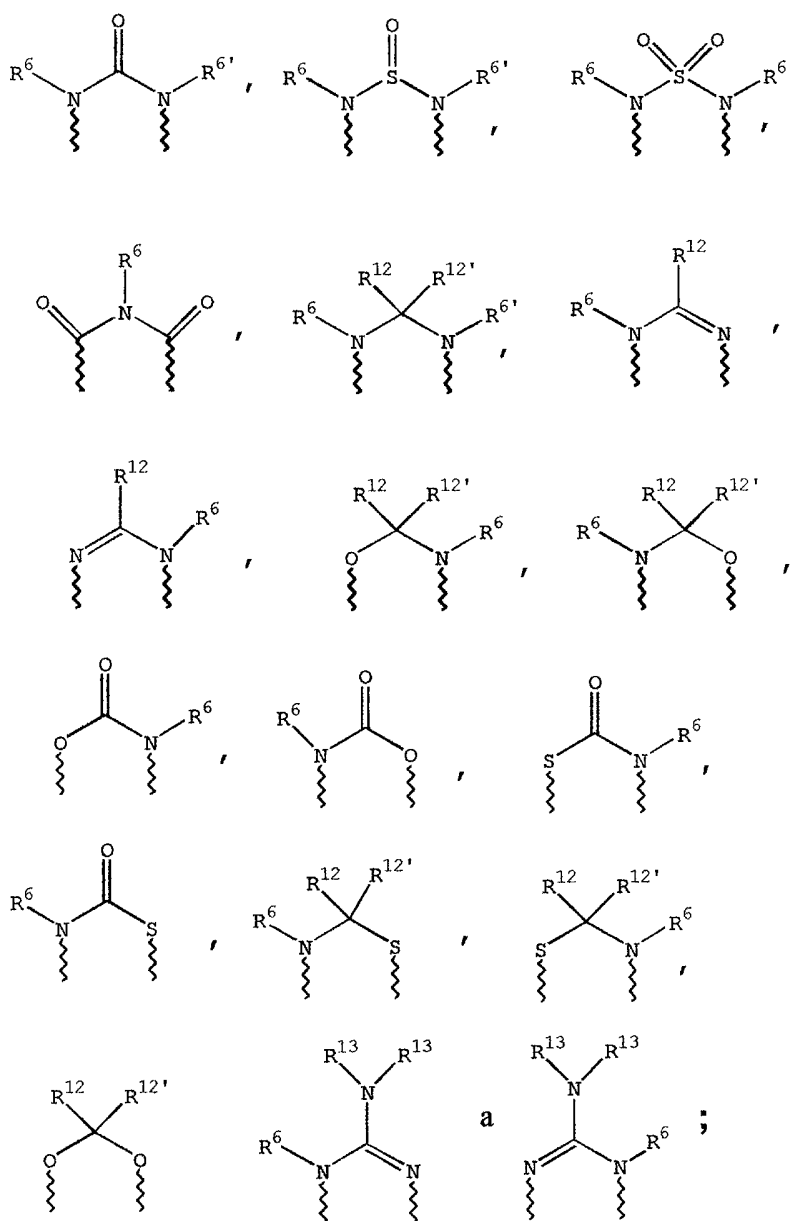
p je nula, 1 nebo 2,

součet $m + n + p = 1, 2, 3$ nebo 4,

(a) jedno z X, Y a Z je vybrané ze skupiny tvořené C(O), NR⁶, O, S, S(O), S(O)₂ a NS(O)₂R⁷ a zbývající dvě X, Y a Z jsou CR⁸R⁹ a CR¹⁰R¹¹ nebo

(b) X a Z nebo Z a Y spolu tvoří skupinu, která je vybraná ze skupiny tvořené NR⁶C(O), NR⁶S(O), NR⁶S(O)₂, NR⁶S, NR⁶O, NRS⁶(O), SS, NR⁶NR⁶ a OC(O), jednu zbývající X, Y a Z tvoří CR⁸R⁹, nebo

(c) n je nula a X, Y a Z spolu tvoří skupinu, která je vybraná ze skupiny tvořené



kde vlnovky jsou vazby k atomům naznačeného kruhu,

R^6 a $R^{6'}$ jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_6 -alkonylem, C_6 -aryl- C_1 - C_6 -alkylem, aroylem, bis(C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl)- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -haloalkylem, C_1 - C_6 -perfluoralkylem, C_1 - C_6 -trifluormethylalkylem, C_1 - C_6 -perfluoralkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem, C_3 - C_8 -heterocyklo-alkylem, C_3 - C_8 -heterocykloalkylkarbonylem, C_6 -arylem, C_5 - C_6 -heterocyklo, C_5 - C_6 -heteroarylem, C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -arylsulfonylem, C_1 - C_6 -alkylsulfonylem, C_1 - C_6 -heteroarylsulfonylem,

karboxy-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₄-alkoxykarbonyl-C₁-C₆-alkylem, aminokarbonylem, C₁-C₆-alkyliminokarbonylem, C₆-aryliminokarbonylem, C₃-C₆-heterocykloiminokarbonylem, C₆-arylthio-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkylthio-C₁-C₆-alkylem, C₆-arylthio-C₃-C₆-alkenylem, C₁-C₄-alkylthio-C₃-C₆-alkinylem, C₅-C₆-heteroaryl-C₁-C₆-alkylem, halo-C₁-C₆-alkonoylem, hydroxy-C₁-C₆-alkonoylem, thiol-C₁-C₆-alkonoylem, C₃-C₆-alkenylem, C₃-C₆-alkinylem, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkylem, C₁-C₅-alkoxykarbonylem, aryloxykarbonylem, CR⁸R⁹-C₁-C₅-alkylkarbonylem, hydroxy-C₁-C₆-alkylem, aminokarbonylem, kde aminokarbonylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₆-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou, hydroxyaminokarbonylem, aminosulfonovou skupinou, kde aminosulfonový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₈-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou, amino-C₁-C₆-alkylsulfonovou skupinou, kde amino-C₁-C₆-alkylsulfonový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₈-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou a amino-C₁-C₆-alkylovou skupinou, kde amino-C₁-C₆-alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₈-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou,

R⁷ je vybraný ze skupiny arylalkylem, arylem, heteroarylem, heterocyklo, C₁-C₆-alkylem, C₃-C₆-alkenylem, C₃-C₆-alkinylem, C₁-C₆-karboxyalkylem a C₁-C₆-hydroxyalkylovou skupinou,

R⁸ a R⁹ a R¹⁰ a R¹¹ jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, hydroxy, C₁-C₆-alkylem, arylem, ar-C₁-C₆-alkylem, heteroarylem, hetero-C₁-C₆-alkylem, C₂-C₆-alkinylem, C₂-C₆-alkenylem, thiol-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkylthio-C₁-C₆-alkylcykloalkylem, cykloalkyl-C₁-C₆-alkylem, heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkylem, aralkoxy-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkylem, hydroxy-C₁-C₆-alkylem, hydroxykylkarbonyl-C₁-C₆-alkylem, hydroxykarbonylar-C₁-C₆-

alkylem, amino-karbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, arylthio- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z thio substituentů, perfluor- C_1 - C_6 -alkylem, trifluormethyl- C_1 - C_6 -alkylem, halo- C_1 - C_6 -alkylem, alkoxykarbonylamino- C_1 - C_6 -alkylem a amino- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde amino- C_1 - C_6 -alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonylem, nebo kde R^8 a R^9 nebo R^{10} a R^{11} a uhlík, ke kterému jsou připojené tvoří karbonylovou skupinu, nebo kde R^8 a R^9 nebo R^{10} a R^{11} , nebo R^8 a R^{10} spolu s atomy, ke kterým jsou připojené tvoří 5- až 8-členný karbocyklický kruh nebo 5- až 8-členný heterocyklický kruh obsahující jeden nebo dva heteroatomy, kterými jsou dusík, kyslík nebo síra, s výhradou, že pouze jeden z R^8 a R^9 nebo R^{10} a R^{11} je hydroxy,

R^{12} a $R^{12'}$ jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_6 -alkylem, arylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylem, heteroaralkylem, C_2 - C_6 -alkinylem, C_2 - C_6 -alkenylem, thiol- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem, cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, heterocykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, aralkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, amino- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxykylkarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxykarbonylar- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylthio- C_1 - C_6 -alkylem, arylthio- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z těchto thio substituentů, perfluor- C_1 - C_6 -alkylem, trifluormethyl- C_1 - C_6 -alkylem, halo- C_1 - C_6 -alkylem, alkoxykarbonylamino- C_1 - C_6 -alkylem a amino- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde amino- C_1 - C_6 -alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonylem,

R^{13} je vybraný ze skupiny tvořené hydrido, benzylem, fenylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_2 - C_6 -alkinylem, C_2 - C_6 -alkenylem a C_1 - C_6 -hydroxyalkylovou skupinou, a

R^{20} je (a) $-O-R^{21}$, kde R^{21} je vybraný ze skupiny tvořené hydrido, C_1-C_6 -alkylem, arylem, $ar-C_1-C_6$ -alkylovou skupinou, a farmaceuticky přijatelným kationem nebo (b) $-NH-O-R^{22}$, kde R^{22} je selektivně odstranitelná chránicí skupina.

120. Meziprodukt podle nároku 119, kde selektivně vytěsnitelná chránicí skupina je vybraná ze skupiny, kterou tvoří 2-tetrahydropyranyl, C_1-C_6 -acyl, aroyl, benzyl, p-methoxybenzyloxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, C_1-C_6 -alkoxykarbonyl, C_1-C_6 -alkoxy- CH_2- , C_1-C_6 -alkoxy- CH_2- a o-nitrofenylová skupina.

121. Meziprodukt podle nároku 119, kde nukleofilně vytěsnitelná opouštějící skupina D je vybraná ze skupiny, kterou tvoří halo, nitro, azido, fenylsulfoxido, aryloxy, C_1-C_6 -alkoxy, C_1-C_6 -alkylsulfonát nebo arylsulfonát a trisubstituovaná amoniiová skupina, ve které tři substituenty jsou nezávisle aryl, $ar-C_1-C_6$ -alkyl nebo C_1-C_6 -alkyl.

122. Meziprodukt podle nároku 119, kde halo skupina je fluor.

123. Meziprodukt podle nároku 119, kde g je nula.

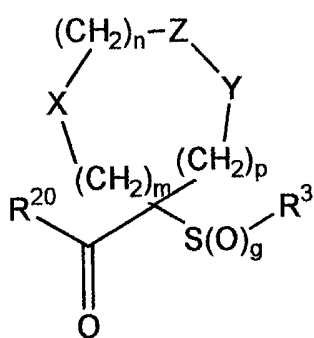
124. Farmaceutická kompozice obsahující sloučeninu podle nároku 52, rozpuštěnou nebo dispergovanou v farmaceuticky přijatelném nosiči.

125. Farmaceutická kompozice obsahující sloučeninu podle nároku 62, rozpuštěnou nebo dispergovanou v farmaceuticky přijatelném nosiči.

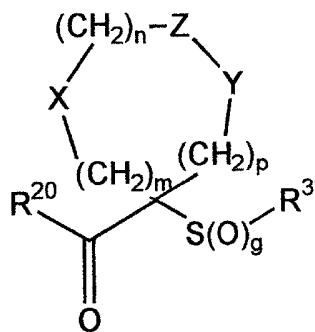
126. Farmaceutická kompozice obsahující sloučeninu podle nároku 69, rozpuštěnou nebo dispergovanou v farmaceuticky přijatelném nosiči.

127. Farmaceutická kompozice obsahující sloučeninu podle nároku 87, rozpuštěnou nebo dispergovanou v farmaceuticky přijatelném nosiči.

128. ^{způsob} Použití přípravu produktu, sloučeniny inhibující metaloproteázu, který zahrnuje krok spojení meziproductu s jinou skupinou, kde meziproduct odpovídá struktuře obecného vzorce VIB ^{příž} a produkt odpovídá struktuře obecného vzorce VIA ^{příž}.



VIA



VIB

kde

g je nula, 1 nebo 2,

$R^{3'}$ je arylová nebo heteroarylová skupina, která je substituovaná spojovacím substituentem reaktivním pro spojení s jinou skupinou,

R^3 je případně substituovaný arylový nebo případně substituovaný heteroarylový radikál a když arylový nebo heteroarylový radikál je substituovaný, substituent je (a) vybrán ze skupiny tvořené případně substituovaným cykloalkylem, heterocykloalkylem, arylem, heteroarylem, aralkylem, heteroaralkylem, aralkoxy, heteroaralkoxy, aralkoxyalkylem, aryloxyalkylem, aralkanoylalkylem, aralkoxyalkylem, arylkarbonylalkylem, aralkylarylem, aryloxyalkylarylem, aralkoxyarylem, arylazoarylem, arylhydrazinoarylem, alkylthioarylem, arylthioalkylem, alkylthioaralkylem, aralkylthioarylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoli z thio substituentů a spojenou strukturou obsahující dva nebo více 5- nebo 6-členných kruhů vybraných ze skupiny tvořené arylem, heteroarylem, cykloalkylem a heterocykloalkylem, a (b) je sám případně substituovaný jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené kyano, perfluoralkylem, trifluormethoxy, trifluormethylthio, haloalkylem, trifluormethylalkylem, aralkoxykarbonylem, arylkoxykarbonylem, hydroxy, halo, alkylem, alkoxyem, nitro, thiolem, hydroxykarbonylem, aryloxy, arylthio, aralkylem, arylem, arylkarbonylamino, heteroaryloxy, heteroarylthio, heteroaralkylem, cykloalkylem, heterocyklooxy, heterocyklothio, heterocykloamino, heterocyklo, heteroarylem, arylazo, hydrokarbonylalkoxy, alkoxykarbonylalkoxy,

alkonoylem, arylkarbonylem, aralkonoylem, alkanoyloxy, aralkonoyloxy, hydroxyalkylem, alkylthio, alkoxyalkylthio, alkoxykarbonylem, aryloxy-alkoxyarylem, arylthioalkylthioarylem, aryloxyalkylthioarylem, arylthioalkoxyarylem, hydroxykarbonylalkoxy, hydroxykarbonylalkylthio, alkoxykarbonylalkylem, alkoxykarbonylalkylthio, amino,

kde aminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené alkylem, arylem, heteroarylem, aralkylem, cykloalkylem, aralkoxykarbonylem, alkoxykarbonylem, arylkarbonylem, aralkonoylem, heteroarylkarbonylem, heteroaralkonoylem a alkonoylovou skupinou, nebo (iii) kde aminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh obsahující žádný až dva další heteroatomy, kterými jsou dusík, kyslík nebo síra a kde samotný kruh je (a) nesubstituovaný nebo (b) substituovaný jednou nebo dvěma skupinami nezávisle vybranými ze skupiny tvořené arylem, alkylem, heteroarylem, aralkylem, heteroaralkylem, hydroxy, alkoxy, alkonoylem, cykloalkylem, heterocykloalkylem, alkoxykarbonylem, hydroxyalkylem, trifluormethylem, benzo spojeným heterocykloalkylem, hydroxyalkoxyalkylem, aralkoxykarbonylem, hydroxykarbonylem, aryloxykarbonylem, benzo spojeným heterocykloalkoxy, benzo spojeným cykloalkylkarbonylem, heterocykloalkyl-karbonylem, a cykloalkylkarbonylem,

karbonylamino, kde karbonylaminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) je zreagovaný amin amino kyseliny nebo (iii) je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny tvořené alkylem, hydroxyalkylem, hydroxyheteroaralkylem, cykloalkylem, aralkylem, trifluormethylalkylem, heterocykloalkylem, benzo spojeným heterocykloalkylem, benzo spojeným cykloalkylem a N,N-disubstituovanou aminoalkylovou skupinou, nebo (iv) karboxaminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický, heteroarylový nebo benzo spojený heterocykloalkylový kruh, který je samotný nesubstituovaný nebo substituovaný jednou nebo dvěma skupinami nezávisle vybranými ze skupiny tvořené alkylem, alkoxykarbonylem, nitro, heterocykloalkylem, hydroxy, hydroxykarbonylem, arylem, aralkylem, heteroaralkylem, a aminovou skupinou,

kde aminový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené alkylem, arylem a heteroarylem nebo (iii) kde aminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh, a

aminoalkylovou skupinou

kde aminoalkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené alkylem, arylem, aralkylem, cykloalkylem, aralkoxykarbonylem, alkoxykarbonylem, a alkonoylovou skupinou, nebo (iii) kde aminový dusík a dva substituenty k němu připojené tvoří 5- až 8-členný heterocyklický nebo heteroarylový kruh, který je substituovaný nukleofilně vytěsnitelnou opouštějící skupinou,

m je nula, 1 nebo 2,

n je nula, 1 nebo 2,

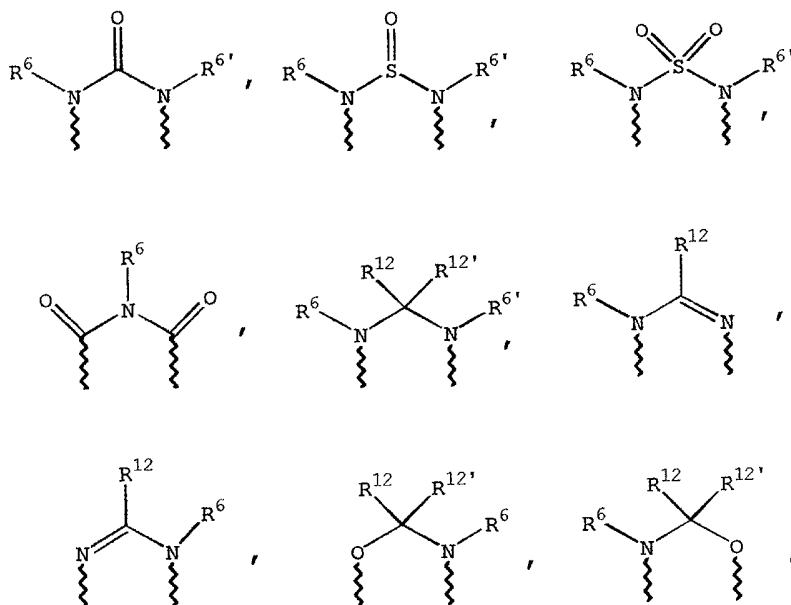
p je nula, 1 nebo 2,

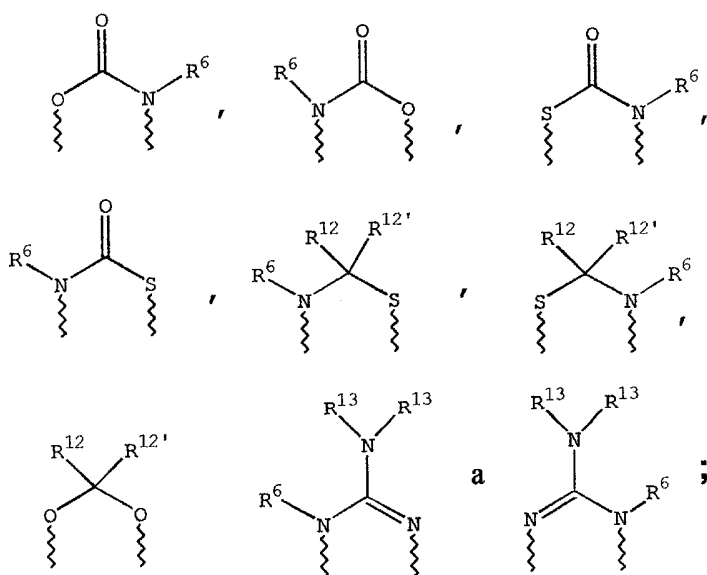
součet $m + n + p = 1, 2, 3$ nebo 4,

(a) jedno z X, Y a Z je vybrané ze skupiny tvořené C(O), NR^6 , O, S, S(O), S(O)_2 a $\text{NS(O)}_2\text{R}^7$ a zbývající dvě X, Y a Z jsou CR^8R^9 a $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$ nebo

(b) X a Z nebo Z a Y spolu tvoří skupinu, která je vybraná ze skupiny tvořené $\text{NR}^6\text{C(O)}$, $\text{NR}^6\text{S(O)}$, $\text{NR}^6\text{S(O)}_2$, NR^6S , NR^6O , $\text{NRS}^6\text{(O)}$, SS, NR^6NR^6 a OC(O) , jednu zbývající X, Y a Z tvoří CR^8R^9 , nebo

(c) n je nula a X, Y a Z spolu tvoří skupinu, která je vybraná ze skupiny tvořené





kde vlnovky jsou vazby k atomům naznačeného kruhu,

R^6 a $R^{6'}$ jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_6 -alkonylem, C_6 -aryl- C_1 - C_6 -alkylem, aroylem, bis(C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl)- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -haloalkylem, C_1 - C_6 -perfluoralkylem, C_1 - C_6 -trifluormethylalkylem, C_1 - C_6 -perfluoralkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem, C_3 - C_8 -heterocyklo-alkylem, C_3 - C_8 -heterocykloalkylkarbonylem, C_6 -arylem, C_5 - C_6 -heterocyklo, C_5 - C_6 -heteroarylem, C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryl- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -arylsulfonylem, C_1 - C_6 -alkylsulfonylem, C_1 - C_6 -heteroarylsulfonylem, karboxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_4 -alkoxykarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonylem, C_1 - C_6 -alkyliminokarbonylem, C_6 -aryliminokarbonylem, C_3 - C_6 -heterocykloiminokarbonylem, C_6 -arylthio- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylthio- C_1 - C_6 -alkylem, C_6 -arylthio- C_3 - C_6 -alkenylem, C_1 - C_4 -alkylthio- C_3 - C_6 -alkinylem, C_5 - C_6 -heteroaryl- C_1 - C_6 -alkylem, halo- C_1 - C_6 -alkonylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkonylem, thiol- C_1 - C_6 -alkonylem, C_3 - C_6 -alkenylem, C_3 - C_6 -alkinylem, C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkylem, C_1 - C_5 -alkoxykarbonylem, aryloxykarbonylem, CR^8R^9 - C_1 - C_5 -alkylkarbonylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonylem, kde aminokarbonový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, C_3 - C_6 -cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonoylovou skupinou,

hydroxyaminokarbonylem, aminosulfonovou skupinou, kde aminosulfonový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₈-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou, amino-C₁-C₆-alkylsulfonovou skupinou, kde amino-C₁-C₆-alkylsulfonový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₈-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou a amino-C₁-C₆-alkylovou skupinou, kde amino-C₁-C₆-alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, C₃-C₈-cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylovou skupinou,

R⁷ je vybraný ze skupiny arylalkylem, arylem, heteroarylem, heterocyklo, C₁-C₆-alkylem, C₃-C₆-alkenylem, C₃-C₆-alkynylem, C₁-C₆-karboxyalkylem a C₁-C₆-hydroxyalkylovou skupinou,

R⁸ a R⁹ a R¹⁰ a R¹¹ jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, hydroxy, C₁-C₆-alkylem, arylem, ar-C₁-C₆-alkylem, heteroarylem, hetero-C₁-C₆-alkylem,

C₂-C₆-alkynylem, C₂-C₆-alkenylem, thiol-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkylthio-C₁-C₆-alkyl cykloalkylem, cykloalkyl-C₁-C₆-alkylem, heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkylem, aralkoxy-C₁-C₆-alkylem, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkylem, hydroxy-C₁-C₆-alkylem, hydroxykylkarbonyl-C₁-C₆-alkylem, hydroxykarbonylar-C₁-C₆-alkylem, aminokarbonyl-C₁-C₆-alkylem, aryloxy-C₁-C₆-alkylem, heteroaryloxy-C₁-C₆-alkylem, arylthio-C₁-C₆-alkylem, heteroarylthio-C₁-C₆-alkylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z thio substituentů, perfluor-C₁-C₆-alkylem, trifluormethyl-C₁-C₆-alkylem, halo-C₁-C₆-alkylem, alkoxykarbonylamino-C₁-C₆-alkylem a amino-C₁-C₆-alkylovou skupinou, kde amino-C₁-C₆-alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C₁-C₆-alkylem, ar-C₁-C₆-alkylem, cykloalkylem a C₁-C₆-alkonoylem, nebo kde R⁸ a R⁹ nebo R¹⁰ a R¹¹ a uhlík, ke kterému jsou připojené tvoří karbonylovou skupinu, nebo kde R⁸ a R⁹ nebo R¹⁰ a R¹¹, nebo R⁸ a R¹⁰ spolu s atomy, ke kterým jsou připojené tvoří 5- až 8-členný karbocyklický kruh nebo 5- až 8-členný heterocyklický kruh obsahující jeden

nebo dva heteroatomy, kterými jsou dusík, kyslík nebo síra, s výhradou, že pouze jeden z R^8 a R^9 nebo R^{10} a R^{11} je hydroxy,

R^{12} a $R^{12'}$ jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_6 -alkylem, arylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylem, heteroaralkylem, C_2 - C_6 -alkynylem, C_2 - C_6 -alkenylem, thiol- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem, cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, heterocykloalkyl- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, aralkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, amino- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxy- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxykylkarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, hydroxykarbonylar- C_1 - C_6 -alkylem, aminokarbonyl- C_1 - C_6 -alkylem, aryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, heteroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylem, C_1 - C_6 -alkylthio- C_1 - C_6 -alkylem, arylthio- C_1 - C_6 -alkylem, heteroarylthio- C_1 - C_6 -alkylem, sulfoxidem nebo sulfonem kteréhokoliv z těchto thio substituentů, perfluor- C_1 - C_6 -alkylem, trifluormethyl- C_1 - C_6 -alkylem, halo- C_1 - C_6 -alkylem, alkoxykarbonylamino- C_1 - C_6 -alkylem a amino- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, kde amino- C_1 - C_6 -alkylový dusík je (i) nesubstituovaný nebo (ii) substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrané ze skupiny tvořené C_1 - C_6 -alkylem, ar- C_1 - C_6 -alkylem, cykloalkylem a C_1 - C_6 -alkonylem,

R^{13} je vybraný ze skupiny tvořené hydrido, benzylem, fenylem, C_1 - C_6 -alkylem, C_2 - C_6 -alkynylem, C_2 - C_6 -alkenylem a C_1 - C_6 -hydroxyalkylovou skupinou, a

R^{20} je $-O-R^{21}$, kde R^{21} je vybraný ze skupiny tvořené hydrido, C_1 - C_6 -alkylem, arylem, ar- C_1 - C_6 -alkylovou skupinou, a farmaceuticky přijatelným kationem nebo (b) $-NH-O-R^{22}$, kde R^{22} je selektivně odstranitelná chránicí skupina.

Způsob

129. ~~Použití~~ podle nároku 128, zahrnující další krok získání produktu.

Způsob

130. ~~Použití~~ podle nároku 128, kde R^{20} je $-NH-O-R^{22}$, kde R^{22} je selektivně odstranitelná chránicí skupina.

Způsob

131. ~~Použití~~ podle nároku 130, kde selektivně odstranitelná chránicí skupina je vybraná ze skupiny, kterou tvoří 2-tetrahydropyranyl, C_1 - C_6 -acyl, aroyl, benzyl, p-methoxybenzyl-

oxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, C₁-C₆-alkoxykarbonyl, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkoxy-CH₂-, o-nitrofenylová skupina a pryskyřice pro syntézu peptidů.

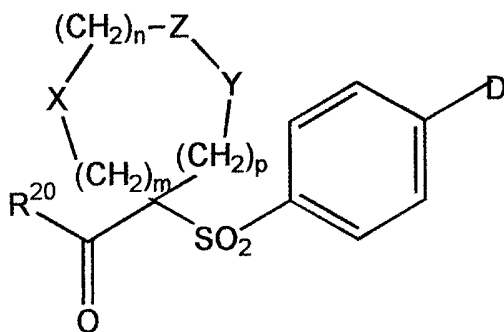
132. ^{Žpůsob}~~Použití~~ podle nároku 128, kde spojovací substituent je nukleofilně vytěsnitelná opouštějící skupina.

133. ^{Žpůsob}~~Použití~~ podle nároku 128, kde nukleofilně vytěsnitelná opouštějící skupina je vybraná ze skupiny, kterou tvoří halo, nitro, azido, fenylsulfoxido, aryloxy, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkylsulfonát nebo arylsulfonát a trisubstituovaná amoniiová skupina, ve které tři substituenty jsou nezávisle aryl, ar-C₁-C₆-alkyl nebo C₁-C₆-alkyl.

134. ^{Žpůsob}~~Použití~~ podle nároku 128, kde g je 2.

135. ^{Žpůsob}~~Použití~~ podle nároku 128, kde R³ arylová nebo heteroarylová skupina je arylová skupina.

136. ^{Žpůsob}~~Použití~~ podle nároku 128, kde meziprodukt, který odpovídá struktuře obecného vzorce VI, odpovídá struktuře obecného vzorce VIIA níže:



(VIIA)

kde D je nukleofilně vytěsnitelná opouštějící skupina a je vybraná ze skupiny, kterou tvoří halo, nitro, azido, fenylsulfoxido, aryloxy, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkylsulfonát nebo arylsulfonát a trisubstituovaná amoniiová skupina, ve které tři substituenty jsou nezávisle aryl, ar-C₁-C₆-alkyl nebo C₁-C₆-alkyl.

137. ^{Způsob}~~Použití~~ podle nároku 128 zahrnující další krok získání produktu.

138. ^{Způsob}~~Použití~~ podle nároku 128, včetně dalšího kroku selektivního odstranění chránící skupiny R²².

139. ^{Způsob}~~Použití~~ podle nároku 138, kde chránící skupina R²² se odstraňuje po provedení dalšího kroku získání produktu.

140. ^{Způsob}~~Použití~~ podle nároku 139, kde chránící skupina R²² je tetrahydropyranylová skupina.

141. ^{Způsob}~~Použití~~ podle nároku 129, kde R²¹ v produktu po jeho získání je hydrido a zahrnující další krok reakce produktu s hydroxylaminem nebo hydroxylaminem, jehož dusík reagoval s selektivně odstranitelnou chránící skupinou, která je vybraná ze skupiny, kterou tvoří 2-tetra-hydropyranyl, C₁-C₆-acyl, aroyl, benzyl, p-methoxybenzyloxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, C₁-C₆-alkoxykarbonyl, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkoxy-CH₂-, o-nitro-fenylová skupina a pryskyřice pro syntézu peptidů, aby se vytvořila hydroxamová kyselina nebo chráněný hydroxamátový produkt.

142. ^{Způsob}~~Použití~~ podle nároku 141 zahrnující další krok získání vytvořeného produktu.