

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22. 08. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.08.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/024766**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11. 08. 99**
(Věstník č. 8/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/14557**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/08850**

(21) Číslo dokumentu:

637-99

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 495/10
C 07 D 491/10
C 07 D 491/20
C 07 D 471/10
C 07 D 209/96
A 61 K 31/40
A 61 K 31/435

// (C 07 D 495/10,
C 07 D 339:00, C 07 D 209:00),
(C 07 D 491/10, C 07 D 317:00,
C 07 D 209:00, C 07 D 319:00)

(71) Přihlašovatel:

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY,
Cincinnati, OH, US;

(72) Původce:

Wang Zhe, Wilmington, DE, US;
Almstead Neil Gregory, Loveland, OH, US;
Bradley Rimma Sandler, Fairfield, OH, US;
Natchus Michael George, Glendale, OH, US;
De Biswanath, Cincinnati, OH, US;
Pikul Stanislaw, Mason, OH, US;
Taiwo Yetunde Olabisi, West Chester, OH,
US;

(74) Zástupce:

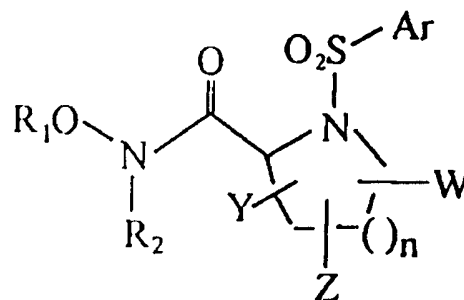
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1,
Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Spirocyclické metalloproteázové inhibito-
ry**

(57) Anotace:

Vynález poskytuje sloučeniny vzorce /I/ tak, jak jsou popsány v nárocích nebo jejich optický isomer, diastereoisomer nebo enantiomer nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl nebo biologicky hydrolyzovatelný amid, ester či imid, jsou užitečné jako inhibitory metalloproteáz. Také jsou obsaženy farmaceutické směsi a metody léčení onemocnění poruch a stavů vyznačujících se metalloproteázovou aktivitou, užívající těchto sloučenin nebo farmaceutických směsí je obsahující.



(I)

CZ 637-99 A3

Spirocyclické metalloproteázové inhibitory

10.05.99

OBLAST TECHNIKY

Tento vynález se týká sloučenin, které jsou využitelné při léčbě nemocí, chyb a podmínek souvisejících s nežádoucí aktivitou metalloproteáz.

DOSAVADNÍ STAV TECHNIKY

Mnoho strukturně příbuzných metalloproteáz [MPs] ovlivňuje rozklad strukturálních proteinů. Tyto metalloproteázy často působí na intercelulární matrix, a tudíž se zúčastňují rozkladů a přeměn tkání. Takové proteiny jsou uváděny jako metalloproteázy nebo MPs. Podle sekvenční homologie existuje několik odlišných rodin MPs. Několik rodin známých MPs i jejich příklady jsou popsány v technice.

Tyto MPs zahrnují matrix-metalloproteázy [MMPs], zinkové metalloproteázy, mnoho membránově vázaných metalloproteáz, TNF přeměňující enzymy, angiotensin-přeměňující enzymy (ACEs), rozkladací enzymy, a také ADAMs (viz Wolfsberg a kol., 131 J. Cell Bio. 275-78 October, 1995) a enkefalinázy. Příklady MPs zahrnují lidskou kožní fibroblastovou kolagenázu, lidskou kožní fibroblastovou gelatinázu, lidskou hlenovou kolagenázu, agrekanázu a želatinázu a lidský stromelysin. Kolagenáza, stromelysin, agrekanáza a příbuzné enzymy jsou důležité k určení příznaků mnoha nemocí.

Potenciální terapeutické indikace MP inhibitorů byly diskutovány v literatuře, např. v U.S. Patent 5 506 242 (Ciba Geigy Corp.); U.S. Patent 5 403 952 (Merck and Co.); PCT publikoval aplikaci WO 96/06074 (British Bio Tech Ltd); PCT Publication WO 96/00214 (Ciba Geigy); WO 95/35275 (British Bio Tech Ltd); WO 95/35276 (British Bio Tech Ltd); WO 95/33731 (Hoffman-LaRoche); WO 95/33709 (Hoffman-LaRoche); WO 95/32944 (British Bio Tech Ltd); WO 95/26989 (Merck); WO 9529892 (DuPont Merck); WO 95/24921 (Inst. Ophthalmology); WO 95/23790 (SmithKline Beecham); WO 95/22966 (Sanofi Winthrop); WO 95/19965 (Glycomed); WO 95/19956 (British Bio Tech Ltd); WO 95/19957 (British Bio Tech Ltd); WO 95/19961 (British Bio Tech Ltd); WO 95/13289 (Chiroscience Ltd.); WO 95/12603 (Syntex); WO 95/09633 (Florida State Univ.); WO 95/09620 (Florida State Univ.); WO 95/04033 (Celltech); WO 94/25434 (Celltech); WO 94/25435 (Celltech); WO 93/14112 (Merck); WO 94/0019 (Glaxo); WO 93/21942 (British Bio Tech Ltd); WO 92/22523 (Res. Corp. Tech. Inc.); WO 94/10990 (British Bio Tech Ltd); WO 93/09090 (Yamanouchi); and British patents GB 2282598 (Merck) and GB 2268934 (British Bio Tech Ltd); Published European Patent Applications EP 95/684240 (Hoffman LaRoche); EP 574758

(Hoffman LaRoche); EP 575844 (Hoffman LaRoche); Published Japanese Applications; JP 08053403 (Fujusowa Pharm. Co. Ltd.); JP 7304770 (Kanebo Ltd.); a Bird a kol. J. Med. Chem. 37, 158 až 69 (1994). Příklady potenciálního terapeutického využití MP inhibitorů zahrnují revmatickou artritidu (Mullins, D.E., et al., Biochim. Biophys. Acta 695, 117 až 214 (1983)), zánět kostních kloubů (Henderson B., et al., Drugs of the Future 15, 495-508 (1990); metastázy nádorových buněk (ibid, Broadhurst M. J. et al., European Patent Application 276, 436 (1987), Reich, R. a kol., 48 Cancer Res., 3307 až 3312 (1988); a různé vředy a vředovité stavy tkání. Například, vředovité stavy tkání mohou vzniknout v rohovce následkem poleptání zásadou nebo infekcí způsobenou *Pseudomonas aeruginosa*, *Acanthamoeba*, prostým oparem a virovými kravskými neštovicemi.

Jiné příklady stavů charakterizovaných nežádoucí metalloproteázovou aktivitou jsou onemocnění ozubice, zpuchýřování kůže, horečka, zápal a skléra (Cf. DeCicco et al, WO 95 29892 9. 11. 1995).

Se zřetelem na to, že takovéto metalloproteázy hrají roli v řadě onemocnění, byly prováděny pokusy příprav inhibitorů těchto enzymů. Řada takových inhibitorů je popsána v literatuře. Příklady zahrnují U. S. Patent č. 5 183 900 vydaný 2. 2. 1993 Galardy; U. S. Patent č. 4 996 358, vydaný 26.2. 1991 Handa et al.; U. S. Patent č. 4 771 038 vydaný 13. 9. 1988 Wolanin, et al.; U. S. Patent č. 4 743 587 vydaný 10. 5. 1988 Dickens et al.; European Patent Publication č. 575 844 publikovaný 29. 12. 1993 Broadhurst et al.; International Patent Publication č. WO 93/09090 publikovaný 13.5. 1993 Isomura et al.; World Patent Publication 92/17460 publikovaný 15.10. 1992 Markwell et al.; a European Patent Publication č. 498 665 vydaný 12. 8. 1992 Beckett et al.

Metalloproteázové inhibitory jsou vhodné k léčení nemocí způsobených alespoň z části poškozením strukturních proteinů. Ačkoli byly připraveny různé inhibitory, přetrvává stále potřeba silných inhibitorů matrixových metalloproteáz využitelných k léčbě takových nemocí. Aplikátoři překvapivě zjistili, že spirocyklické sloučeniny popisované v tomto vynálezu jsou silnými inhibitory metalloproteáz.

Objektem tohoto vynálezu je poskytnutí sloučenin vhodných k léčbě stavů a nemocí, které jsou charakterizovány nežádoucí MP aktivitou.

Předmětem vynálezu je také poskytnout silné inhibitory metalloproteáz.

Dalším předmětem tohoto vynálezu je poskytnout farmaceutické směsi obsahující takovéto inhibitory.

Předmětem vynálezu je také poskytnutí způsobů léčby nemocí, které jsou zapříčiněny metalloproteázami.

[illegible]

n je 1-3.

Tento strukturní vzorec představuje též optický izomer, diastereomer nebo enantiomer nebo jejich farmaceuticky-přijatelné soli, biohydrolyzovatelný amid, ester nebo imid.

Tyto sloučeniny jsou schopny inhibovat nejméně jednu lidskou metalloproteázu.

Vzhledem k dalším aspektům je vynález zaměřen na farmaceutické směsi obsahující sloučeniny znázorněné vzorcem (I) a na metody léčení nemocí, které jsou způsobené nežádoucí metalloproteázovou aktivitou, přičemž jsou používány tyto látky nebo farmaceutické směsi je obsahující.

Metalloproteázy, které jsou aktivní v zvláště nežádoucích místech (t.j. v orgánech nebo určitých typech buněk), mohou být rozpoznány sloučeninami, které jsou podstatou tohoto vynálezu, a které jsou chemicky navázány na cílové ligandy specifické pro marker, jakým je protilátka nebo její fragment nebo receptorový ligand. Konjugační metody jsou popsány v technice.

Tento vynález se také týká různých jiných procesů, které využívají specifických vlastností těchto sloučenin. Z jiného pohledu je vynález zaměřen na sloučeniny charakterizované vzorcem (I), které jsou vázány na pevný nosič. Tyto konjugáty mohou být využity jako afinitní činidla pro čištění požadovaných metalloproteáz.

V jiné oblasti se vynález týká sloučenin vzorce (I), které jsou značené. Protože sloučeniny tohoto vynálezu mohou být vázané k nejméně jedné metalloproteáze, může být značka použita k detekci přítomnosti relativně vysokých koncentrací metalloproteáz, s výhodou matrixových metalloproteáz in vivo a in vitro buněčných kultur.

Sloučeniny charakterizované vzorcem (I) mohou být dále navázány na nosiče, které umožňují využití těchto sloučenin v imunizačních protokolech k přípravě protilátek specificky imunoreaktivních se sloučeninami tohoto vynálezu. Typické navazovací metody jsou v technice popsány. Tyto protilátky jsou dále použitelné při terapii a monitorování dávek inhibitorů.

PODSTATA VYNÁLEZU

Sloučeniny, které jsou podstatou tohoto vynálezu, jsou inhibitory savčích metalloproteáz, zejména matrixových metalloproteáz. Zejména jsou to sloučeniny vzorce (I) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, biohydrolyzované amidy, estery nebo imidy.

Co se týče níže uvedeného, publikace a patenty jsou vztaheny k tomu, aby plně popsaly stav techniky. Všechny citované odkazy zde uvedené jsou včleněny do dalších referencí.

Definice a použití jednotlivých termínů:

„Acyl“ nebo „karbonyl“ jsou popsány jako radikály, které mohou vzniknout odstraněním hydroxylové skupiny z karboxylové kyseliny (např. $R-C(=O)-$). Acylové skupiny jsou zejména acetyl, formyl a propionyl.

„Acyloxy“ je jakýkoli radikál mající acylový substituent (tj. $-O-acyl$); např. $-O-C(=O)-alkyl$.

„Alkoxyacyl“ je acylový radikál ($-C(=O)-$) obsahující alkoxy substituent (tj. $-O-R$) například $-C(=O)-O-alkyl$. Tento radikál může být uváděn jako ester.

„Acylamino“ je amino radikál obsahující acyl substituent (tj. $-N-acyl$), např. $-NH-C(=O)-alkyl$.

„Alkenyl“ je nesubstituovaný nebo substituovaný uhlovodíkový řetězec obsahující 2 až 15 uhlíkových atomů; lépe 2 až 10 uhlíkových atomů; nejlépe pak 2 až 8; vyjma případů, kdy je uvedeno jinak. Alkenylové substituenty mají nejméně jednu olefinovou dvojnou vazbu (např. vinyl, allyl a butenyl).

„Alkynyl“ je nesubstituovaný nebo substituovaný uhlovodíkový radikálový řetězec mající 2 až 15 uhlíkových atomů, lépe 2 až 10 uhlíkových atomů, nejlépe pak 2 až 8, vyjma případů, kdy je uvedeno jinak. Řetězec má nejméně jednu trojnou vazbu mezi sousedními uhlíky.

„Alkoxy“ je kyslíkový radikál obsahující uhlovodíkový substituent, kdy uhlovodíkový řetězec je alkyl nebo alkenyl (tj. $-O-alkyl$ nebo $-O-alkenyl$). Preferované alkoxy skupiny jsou např. methoxy, ethoxy, propoxy a alyloxy.

„Alkoxyalkyl“ je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylová skupina substituovaná alkoxy skupinou (tj. $-alkyl-O-alkyl$). Je výhodnější když alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, více jsou nejvýhodnější jsou pak 1 až 3 uhlíkové atomy. Alkoxy zbytek s výhodou obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, nejlépe pak 1 až 3 uhlíkové atomy.

„Alkyl“ je nesubstituovaný nebo substituovaný nasycený uhlovodíkový radikál obsahující 1 až 15 uhlíkových atomů, lépe 1 až 10 uhlíkových atomů, nejlépe pak 1 až 4, vyjma případů, kdy je uvedeno jinak. Alkylovou skupinou je např. substituovaný a nesubstituovaný methyl, ethyl, propyl, isopropyl a butyl.

„Spirocykl“ nebo „spirocyklický“ jsou označují cyklické skupiny, jejichž uhlík je součástí jiného kruhu. Tyto cyklické zbytky se přirozeně mohou mít karbocykou nebo heterocyklou povahu. Heteroatomy obsažené v páteři heterocyklických spirocyklů jsou atomy kyslíku, dusíku a síry. Spirocykly mohou být substituované a nesubstituované. Substituenty jsou oxo, hydroxy, alkyl, cykloalkyl, arylalkyl, alkoxy, amino, heteroalkyl, aryloxy, spojené kruhy (např. benzothiol, cykloalkyl, heterocykloalkyl, benzimidazoly, pyridylthiol, aj., které mohou být také substituované) a podobně. Dále mohou být heteroatomy heterocyklů

substituované, jestliže je toto umožněno jejich valencí. Spirocyklické kruhy jsou nejčastěji tří- až sedmi- členné.

Jako „alkylen“ je označen alkyl, alkenyl nebo alkynyl, které existují častěji ve formě diradikálů než radikálů.

„Heteroalkylen“ je podobně definován jako (diradikálový) alkylen obsahující heteroatom ve svém řetězci.

„Alkylamino“ je aminoradikál mající jeden (sekundární amin) nebo dva (terciální amin) alkylové substituenty (tj. -N-alkyl). Například methylamino (-NHCH₃) dimethylamino (-NHCH₃)₂, methylethylamino (-N(CH₃)CH₂CH₃).

„Aminoacyl“ je acylový radikál obsahující amino substituent (tj. -C(=O)-N) např. -C(=O)-NH₂. Aminoskupina aminoacylového zbytku může být nesubstituovaná (tj. primární amin) nebo může být substituovaná jednou (sekundární amin) nebo dvěma (tj. terciální amin) alkylovými skupinami.

„Aryl“ je aromatický karbocyklický kruhový radikál. Arylové skupiny jsou zejména fenyl, tolyl, xylyl, kumenyl, naftyl, bifenyl a fluorenyl. Takovéto skupiny mohou být substituované a nesubstituované.

„Arylalkyl“ je alkylový radikál substituovaný arylovou skupinou. Arylalkylovými skupinami jsou zejména benzyl, fenylethyl a fenylpropyl. Takové skupiny mohou být substituované nebo nesubstituované. „Arylalkylamino“ je aminový radikál substituovaný arylalkylovou skupinou (např. -NH-benzyl). Tyto skupiny mohou být substituované a nesubstituované.

„Arylamino“ je aminový radikál substituovaný arylovou skupinou (tj. -NH-aryl). Takové skupiny mohou být substituované a nesubstituované.

„Aryloxy“ je kyslíkový radikál nesoucí arylový substituent (tj. -O-aryl). Takové skupiny mohou být substituované a nesubstituované.

„Karbocyklický kruh“ je nesubstituovaný nebo substituovaný, nasycený, nenasycený nebo aromatický uhlovodíkový kruhový radikál. Karbocyklické kruhy mohou být monocyklické, spojené, můstkové nebo spiropolycyklické kruhové systémy. Monocyklické karbocyklické kruhy obecně obsahují 4 až 9 atomů, lépe pak 4 až 7 atomů. Polycyklické karbocyklické kruhy obsahují 7 až 17 atomů, lépe pak 7 až 12 atomů. Preferované polycyklické systémy jsou tvořeny 4-, 5-, 6- nebo 7-člennými kruhy, které jsou spojeny do 5-, 6- nebo 7- členných kruhů.

„Karbocyklický alkyl“ je nesubstituovaný nebo substituovaný alkylový radikál substituovaný karbocyklickým kruhem. Jestliže není specifikováno jinak, je karbocyklickým kruhem

především aryl nebo cykloalkyl, nejlépe pak aryl. Karbocyklické alkylové skupiny jsou zejména benzyl, fenylethyl a fenylpropyl.

„Karbocyklický heteroalkyl“ je nesubstituovaný nebo substituovaný heteroalkylový radikál substituovaný karbocyklickým kruhem. Jestliže není specifikováno jinak, je karbocyklický kruh především aryl nebo cykloalkyl, lépe však aryl. Heteroalkyl je především 2-oxopropyl, 2-oxoethyl, 2-thiopropyl nebo 2-thioethyl.

„Karloxyalkyl“ je nesubstituovaný nebo substituovaný alkylový radikál substituovaný karboxylovým ($-C(=O)OH$) zbytkem. Např. $-CH_2-C(=O)OH$.

„Cykloalkyl“ je nasycený karbocyklický kruhový radikál. Cykloalkylovými skupinami jsou zejména cyklopropyl, cyklobutyl a cyklohexyl.

„Cykloheteroalkyl“ je nasycený heterocyklický kruh. Cykloheteroalkylované skupiny zahrnují zejména (např.) morfolinyl, piperadinyl, piperazinyl, tetrahydrofuryl a hydantoinyl.

„Spojené kruhy“ jsou kruhy vázané k sobě tak, že společně sdílejí dva z kruhů. Daný kruh může být vázán k více než jednomu kruhu. Spojené kruhy mohou být tvořeny heteroarylovými, arylovými nebo heterocyklickými radikály a podobně.

„Heterocyklický alkyl“ je alkylový radikál substituovaný heterocyklickým kruhem. Heterocyklický kruh je zejména heteroaryl nebo cykloheteroaryl, lépe však heteroaryl. Heterocyklické alkyly zahrnují zejména C_1 až C_4 alkyly mající na sobě s výhodou navázaný zejména heteroaryl. Více Vhodnější je např. pyridylalkyl a podobně.

„Heterocyklický heteroalkyl“ je nesubstituovaný nebo substituovaný heteroalkylový radikál substituovaný heterocyklickým kruhem. Heterocyklický kruh je zejména aryl nebo cykloheteroalkyl, lépe však aryl.

„Heteroatom“ je dusík, síra nebo kyslík. Skupiny obsahující jeden nebo více heteroatomů mohou obsahovat různé heteroatomy.

„Heteroalkenyl“ je nesubstituovaný nebo substituovaný nenasycený řetězcový radikál obsahující 3 až 8 členů, atomy uhlíku a jeden nebo dva heteroatomy. Řetězec obsahuje nejméně jednu dvojnou vazbu meziuhlíkovou vazbu.

„Heteroalkyl“ je nesubstituovaný nebo substituovaný nasycený řetězcový radikál obsahující 2 až 8 členů, zahrnující atomy uhlíku a jeden nebo dva heteroatomy.

„Heterocyklický kruh“ je nesubstituovaný nebo substituovaný, nenasycený nebo aromatický kruhový radikál tvořený uhlíkovými atomy a jedním nebo více heteroatomy v kruhu. Heterocyklické kruhy jsou monocyklické nebo spojené; můstkové nebo spiropolycyklické systémy. Monocyklické heterocyklické kruhy se skládají z 3 až 9 atomů, lépe pak ze 4 až 7 atomů. Polycyklické kruhy obsahují 7 až 17 atomů, lépe však 7 až 13 atomů.

„Heteroaryl“ je aromatický heterocyklický kruh a to monocyklický nebo bicyklický radikál. Heteroarylové skupiny jsou zejména thienyl, furyl, pyrrolyl, pyridinyl, pyrazinyl, thiazolyl, pyrimidinyl, quinolinyl a tetrazolyl, benzothiazolyl, benzofuryl, indolyl a podobně. Takové skupiny mohou být substituované nebo nesubstituované.

„Halo, halogen nebo halid“ jsou radikály chloru, bromu, fluoru nebo jodu. Vhodnými halidy jsou radikály bromu, chloru a fluoru.

Dále zde zmiňované nižší uhlovodíkové skupiny (tj. nižší alkyl) jsou uhlovodíkové řetězce s délkou od 1 do 6, lépe pak od 1 do 4 uhlíkových atomů.

Farmaceuticky přijatelné soli jsou kationické soli vzniklé z kyselé (tj. karboxylové) skupiny nebo anionické soli vytvořené z bazické (tj. amino) skupiny. Většina takových solí je známá v technice, jak je popsáno v World Patent Publication 87/05297, Johnston et al., publikovaném 11.9. 1987 (zahrnuto v referencích). Vhodnými kationickými solemi jsou alkalické soli (např. sodné, draselné), soli kovů alkalických zemin (např. hořečnaté, vápenaté) a organické soli. „Halidy“ jsou Vhodnými anionickými solemi jsou halidy (jako např. chloridy).

„Biohydrolyzovatelné amidy“ jsou amidy sloučenin, které neinteragují s inhibiční aktivitou těchto sloučenin nebo jsou řízeně přeměněny *in vivo* savčím subjektem na aktivní inhibitor.

„Biohydrolyzovatelné hydroxyimidy“ jsou imidy sloučenin charakterizované vzorcem (I), které neinteragují metalloproteázovou inhibiční aktivitu těchto sloučenin nebo jsou řízeně přeměněny *in vivo* savčími subjekty na aktivní sloučeninu vzorce (I). Takovými hydroxyimidy jsou ty, které neinterferují s biologickou aktivitou sloučenin vzorce (I).

„Biohydrolyzovatelný ester“ odpovídá esteru sloučeniny charakterizované vzorcem (I), která neinteraguje s metalloproteázovou inhibiční aktivitou těchto sloučenin nebo jsou řízeně přeměněny v těle zvířete na aktivní sloučeninu vzorce (I).

„Solvát“ je komplex vytvořený kombinací rozpustěné látky (tj. metalloproteázového inhibitoru) a rozpouštědla (tj. vody). Viz J. Honig et al., The Van Nostrand Chemist's Dictionary, p.650 (1953). Farmaceuticky přijatelná rozpouštědla použitá ve smyslu tohoto vynálezu zahrnují ty, které neinteragují s biologickou aktivitou metalloproteázového inhibitoru (tj. voda, ethanol, kyselina octová, N,N-dimethylformamid nebo jiná známá rozpouštědla přímo určená odborníkem).

Výrazy „Optický izomer“, „stereoizomer“, „diastereomer“ zde uvedené mají standardní technicky uznaný význam (Cf., Hawley's Condensed chemical Dictionary, 11th Ed.).

Představy o specificky chráněných formách a jiných derivátech sloučenin vzorce (I) nejsou v zásadě omezeny. Aplikace jiných využitelných ochranných skupin, solí, aj. jsou úkolem odborníka v technice.

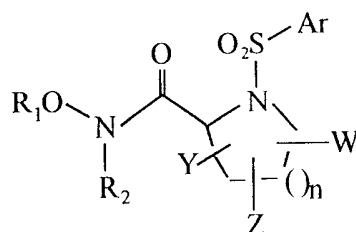
Jak již bylo dříve uvedeno a jak je použito na tomto místě, substituční skupiny mohou být samy o sobě substituované jedním nebo více substituenty. Tyto substituenty zahrnují i ty, které jsou popsány v C. Hansch a A. Leo, *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology* (1979), zahrnuté zde v referencích. Substituenty jsou hlavně (např.) alkyl, alkenyl, alkoxy, hydroxy, oxo, nitro, amino, aminoalkyl (tj. aminomethyl, atd.) kyano, halo, karboxy, alkoxyacetyl (tj. karboethoxy, atd.), thiol, aryl, cykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl (tj. piperidiny, morfoliny, pyrrolidiny, atd.), imino, thioxy, hydroxyalkyl, aryloxy, arylalkyl a jejich kombinace.

Zde uvedené „Savčí metalloproteázy“ jsou jakékoli kov obsahující enzymy získané ze zvířecích zdrojů, které jsou schopny za vhodných podmínek katalyzovat rozklad kolagenu, želatiny nebo proteoglykanu.

Vhodné podmínky mohou být nalezeny např. v U. S. Pat. č. 4 743 587, který zmiňuje proceduru Cawston et. al., *Anal. Biochem.* (1979) 99: 340 až 345, využití syntetického substrátu je popsáno Weingartenem H. et. al. v *Biochem Biophys. Res. Comm.* (1984) 139:1184 až 1187. Mohou být samozřejmě použity jakékoli standardní metody pro analýzu rozkladu strukturních proteinů. Zde popsané metalloproteázové enzymy jsou všechny proteázy obsahující zinek, které jsou strukturně podobné např. lidskému lysinu nebo fibroblastové kolagenáze. Schopnost uvažovaných sloučenin inhibovat metalloproteázovou aktivitu může být samozřejmě testována zkouškami popsanými výše. Izolované metalloproteázové enzymy mohou být použity k potvrzení vykazované inhibiční aktivity látek popsaných v tomto vynálezu nebo mohou být k tomuto účelu použity též surové extrakty, které obsahují spektrum enzymů schopných tkáňových rozkladů.

Sloučeniny- Sloučeniny tohoto vynálezu jsou uvedeny v souhrnu. Vhodnými sloučeninami jsou ty, ve kterých je Z heterospiroalkylen, mající s výhodou heteroatom přiléhající k kmenovému kruhu struktury, vhodnějšími jsou pak obsahující 4 až 5 člené spiroheteroalkyleny. Vhodné heteroatomy jsou dvojmocné.

Tento vynález popisuje sloučeniny, které jsou vhodné jako inhibitory metalloproteáz, zejména matrixových metalloproteáz a které jsou efektivní v léčení stavů charakterizovaných přebytečnou aktivitou těchto enzymů. Prezentovaný vynález je zvláště zaměřen na sloučeniny mající strukturu charakterizovanou vzorcem (I)



(I)

kde

Ar je alkyl, heteroalkyl, aryl nebo heteroaryl, substituovaný nebo nesubstituovaný;

R₁ je H;

R₂ je vodík, alkyl nebo acyl;

W není obsažen nebo představuje jednu nebo více nižších alkylových skupin nebo alkylenový, arylenový nebo heteroarylenový můstek mezi dvěma sousedními nebo nesousedními uhlíky (tedy tvořící spojený kruh);

Y je nezávisle jeden nebo více vodíků, hydroxy, SR₃, SOR₄, SO₂R₅, alkoxy, amino skupin, kde amino skupina má vzorec NR₆R₇, kde R₆ a R₇ jsou nezávisle vybrány z vodíku, alkylu, heteroalkylu, heteroarylu, arylu, OR₃, SO₂R₈, COR₉, CSR₁₀, PO(R₁₁)₂; a

R₃ je vodík, alkyl, aryl nebo heteroarylskupina;

R₄ je alkyl, aryl nebo heteroarylskupina;

R₈ je alkyl, aryl, heteroaryl, heteroalkyl, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, a alkylarylaminoskupina;

R₉ je hydrogen, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, alkyl, aryl, heteroaryl, heteroalkyl, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino a alkylarylaminoskupina;

R₁₀ je alkyl, aryl, heteroaryl, heteroalkyl, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino a alkylarylaminoskupina;

R₁₁ je alkyl, aryl, heteroaryl nebo heteroalkylskupina;

Z je spiro skupina;

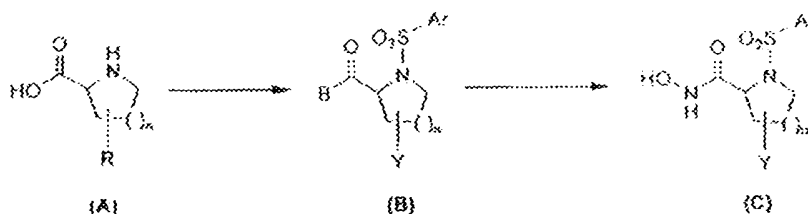
n je 1-3.

Tato struktura zahrnuje též optické izomery, diastereomery nebo enantiomery nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo biohydrolyzovatelné amidy, estery nebo imidy.

Příprava sloučenin- Hydroxamové sloučeniny vzorce (I) mohou být připravovány různými procedurami. Obecná schémata zahrnují následující.

Příprava Y zbytku-Při přípravě zbytku Y může být odborníkem vybrán způsob, zda bude tento zbytek připraven před, po nebo současně se spiroskupinou Z. Pro větší přehlednost

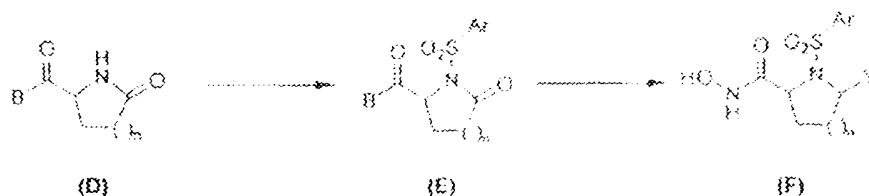
nejsou W a Z skupiny níže znázorněny. Ve sloučeninách vzorce (I) může být přítomna více než jedna Y a Z skupina. Pro sloučeniny, kde Y skupina není vázána ke kruhovému dusíku je vhodnou metodou přípravy sloučenin schéma I.



SCHEMA I

R je derivatizovatelná skupina, která může být dále přeměněna nebo substituována; tyto sloučeniny jsou známy nebo připraveny pomocí známých metod. Např., když R je OH a n je 1, je komerčně dostupný hydroxyprolin (A) přeměněn na analogický sultamester a hydroxyl je dále přeměněn na (B) během tohoto nebo v dalším kroku. Y a Z skupina může být přidána nebo změněna následující reakcí s hydroxylaminem v bazickém prostředí na C.

Kde je Y přilehlá ke kruhovému dusíku, je vhodnou metodou přípravy sloučenin o vzorci I následující: Pro větší přehlednost zde nejsou skupiny W a Z zakresleny.



SCHEMA II

Tento postup přípravy je vhodný pro přípravu sloučenin se Z skupinou jako heteroalkylenem přilehlou ke kruhovému dusíku. Transformace vedoucí k tvorbě spiroskupiny, Z, jsou v technice známy. Pro toto a jiná schémata platí, že pořadí jednotlivých kroků může být změněno.

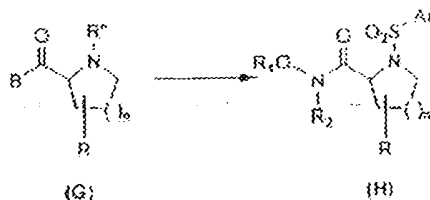
Kde amid D je známá nebo komerčně dostupná sloučenina nebo je vyráběná známými metodami ze známého materiálu a přeměněna na příslušný sultamester E, za použití známých technik, např. takových, které jsou popsány ve výše uvedeném schematu I; spolu s příslušným způsobem přípravy Y, je připravena R1d, sloučenina vzorce (I), zde znázorněná jako F.

Kroky vedoucí ke získání přijatelného výtěžku požadovaného produktu mohou být obměňovány a přeuspořádány.

Příprava skupiny Z

Samozřejmě, že odborný technik rozpozná, že je schéma použitelné pro přípravu Y a může být použito i pro přípravu Z, jak již bylo uvedeno dříve. Pro čtenáře jsou poskytnuty i jiné navržené metody.

Jestliže je nebo, Sloučeniny tohoto vynálezu obsahující thioketal nebo Z, kde Z je ketal, mohou být připraveny následující metodou. W a Y opět nejsou pro přehlednost ukázány:

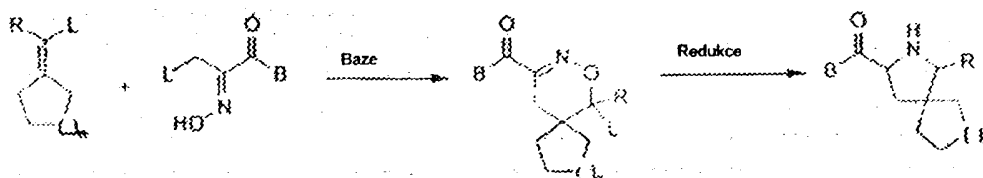


Schema III

R je hydroxy-, amino-, imino-, alkoxy- nebo jiná skupina, která může být přeměněna na karbonylovou sloučeninu a R^{II} je vodík nebo nějaká jiná skupina, která může být přeměněna při tvorbě sultamesteru. Pořadí zpracování ketalu, R₁ nebo sultamesteru může být měnit.

Navržená metoda pro získání sloučenin tohoto vynálezu se Z jako karbocyklem nebo heterocyklem, který není připraven při tvorbě ketalu, je znázorněna níže. Spiro část Z, ukázaná níže, je zobrazena jako karbocyklus, ale heteroatomy se mohou vyskytovat roztroušeny kdekoli v spirocyklu. V níže uvedeném schématu je Z zobrazeno jako karbocyklický spirocyklus, ale jeden nebo více heteroatomů mohou být roztroušeny v páteři spirocyklického kruhu. Vynechání heteroatomů může být pomůckou pro čtenáře. Toto však není míněno jako omezení nároků. W a Y opět nejsou pro přehlednost ukázány:

R je jakákoliv skupina, která může zvýšit W nebo Y. B je skupina, která může být přeměněna na R₁ (nebo v případě alkoxy je R₁). Samozřejmě zpracování R₁, sultamesteru a dalších skupin probíhá tak, jak bylo dříve naznačeno.



V jakýchkoliv z těchto metod se W může nacházet ve výchozím materiálu nebo známý výchozí materiál může obsahovat jednu nebo více W částí přidaných užitím známých metodik.

Ukázalo se, že je výhodnější použít chránící skupiny pro některé reaktivní funkční skupiny jako jsou karboxyl, hydroxyl apod., během tvorby sulfamesteru. Toto je standardní postup, používaný v běžné praxi odbornými technikami.

Navržená metoda pro získání spiro sloučenin v tomto vynálezu vede přes karbonylovou sloučeninu s použitím technologie „chránící skupiny“ známých v technice, jako jsou thioketol nebo ketal apod. Ketaly, acetaly apod. jsou připravovány z karbonylových sloučenin metodami známými v technice. Takové karbonylové sloučeniny mohou být vyrobeny z cyklických hydroxyalkylenaminů, oxidací ketonů, nebo z laktamů, které poskytují 2-amino spiro funkční skupinu.

Různé sloučeniny mohou být získány podobným způsobem, podle výše uvedeného schématu. Ve výše uvedeném schématu, kde R^1 je alkoxy- nebo alkylthio- skupina, pocházejí odpovídající hydroxy- nebo thio- sloučeniny z konečných sloučenin s použitím standardního dealkylačního postupu (Bhatt et al., „Cleavage of Ethers“, Synthesis, 1983, pp. 249 až 281). Tyto kroky se mohou lišit tak, aby se zvýšil výtěžek požadovaných produktů. Odborní technici také zvolí vhodný výběr reaktantů, rozpouštědel a teploty, což je důležitý krok pro úspěšnou syntézu. Zatímco určení optimálních podmínek, apod., je pravidelným postupem, bude pochopitelné, že různé získání sloučenin vyrobených podobným způsobem podle výše uvedeného schématu.

Výchozí materiály používané pro přípravu sloučenin tohoto vynálezu jsou známy, jsou vyrobeny známými metodami nebo jsou komerčně dostupné.

Odborník v organické chemii může snadno provádět standardní zpracování organických sloučenin bez dalších pokynů, což je vhodné pro rozhled a pro praxi odborného pracovníka při provádění těchto zpracování. Jsou zahrnuty, ale nejsou omezeny, redukce karbonylových sloučenin na odpovídající alkoholy, oxidace hydroxylů apod., acylace, nukleofilní i elektrofilní aromatické substituce, etherifikace, esterifikace a zmýdelňování apod. Příklady těchto zpracování jsou diskutovány v odborných textech jako jsou March, „Advanced Organic Chemistry“ (Wiley), Carey a Sundberg, „Advanced Organic Chemistry“ (Vol. 2) a Keeting „Heterocyclic Chemistry“ (all 17 volumes).

Odborný technik bez váhání ocení, že určité reakce je lépe provádět, pokud jsou jiné funkční skupiny v molekule maskovány nebo chráněny v molekule tak, aby se zabránilo jakýmkoliv vedlejším nežádoucím reakcím a/nebo aby se zvýšil výtěžek reakce. Často odborný technik

využívá chránících skupin, aby dosáhl vyššího výtěžků nebo aby zabránil nežádoucím reakcím. Tyto reakce byly nalezeny v literatuře a jsou také dobře známy mezi odbornými pracovníky. Příklady mnoha zpracování mohou být nalezeny například v T. Green, „Protecting Groups in Organic Synthesis“. Samozřejmě, také u aminokyselin s reaktivním postranním řetězcem, používaných jako výchozí materiál, je výhodnější zablokovat tyto reaktivní skupiny, aby se zabránilo nežádoucím reakcím.

Sloučeniny tohoto vynálezu mohou obsahovat jedno nebo více chirálních center. Následkem toho může být selektivně připraven optický izomer, zahrnující diastereomer a enantiomer, a další, například v chirálních výchozích materiálech, katalyzátorech nebo rozpouštědlech, nebo mohou být připraveny oba stereoizomery nebo oba optické izomery obsahující diastereomery a enantiomery současně (racemická směs). Dokud sloučeniny tohoto vynálezu mohou existovat jako racemické směsi, směsi optických izomerů, zahrnujících diastereomery a enantiomery, nebo stereoizomery, které mohou být odděleny pomocí známých metod jako jsou chirální soli, chirální chromatografie apod.

Navíc je známo, že jeden optický izomer zahrnuje diastereomer a enantiomer nebo stereoizomer může mít výhodnější vlastnosti než ostatní. Proto při uveřejnění a nárokování vynálezu, když je jedna racemická směs objevena, je zřetelně prokazatelné, že oba optické izomery obsahující diastereomery a enantiomery nebo stereoizomery, podstatně zbavené dalších, byly objeveny také.

Metody použití

Metalloproteasy (MPs) nacházející se v těle způsobují částečně rozklad extracelulární matrix, která obsahuje extracelulární proteiny a glykoproteiny. Tyto proteiny a glykoproteiny hrají důležitou roli při zachování velikosti, tvaru, struktury a stability tkání v těle. Inhibitory metalloproteáz se používají při léčbě nemoci způsobených alespoň částečně rozkladem těchto proteinů. Je známo, že MPs se skrytě účastní přestavby tkání. Bylo uvedeno, že následkem této aktivity, že se MPs aktivně podílí na vzniku mnoha poruch zahrnujících například:

- rozklad tkáně; zahrnující degenerativní nemoci jako jsou zánět kloubů, roztroušená skleróza apod.; metastáza nebo pohyblivost tkání v těle
- přestavba tkání zahrnující fibrotické nemoci, zjizvení, nezhoubné zbytnění apod.

Sloučeniny v tomto vynálezu léčí poruchy, nemoci a/nebo nežádoucí podmínky, které se vyznačují nežádoucí nebo zvýšenou aktivitou této třídy proteáz. Pro inhibici proteáz mohou být použity například sloučeniny, které:

- ničí strukturální proteiny (tj. proteiny, které udržují tkáňovou stabilitu a strukturu);

- zasahují do inter/intracelulární signalizace, zahrnující zásahy do regulace cytokinů a/nebo jejich procesů a/nebo záněty, degradace tkáně a jiné choroby (Mohler KM, et al., Nature 370 (1994) 218 až 220, Gearing AJH, et al., Nature 370 (1994) 555 až 557, McGeehan GM, et al., Nature 370 (1994) 558 až 561).

- usnadňují procesy, které jsou nežádoucí při léčbě objektu, například proces dozrávání spermií, oplodnění vajíčka apod.

„MP způsobující poruchu“ nebo „MP způsobující onemocnění“ je taková, která způsobuje nežádoucí nebo zvýšenou MP aktivitu při biologických projevech nemoci nebo poruchy; v biologické kaskádě vedoucí k poruše; nebo je příznakem této poruchy. Toto postižení MP zahrnuje:

- Nežádoucí nebo zvýšená aktivita je „příčinou“ poruch nebo biologických projevů; kdy je aktivita zvýšena geneticky, způsobené infekcí, autoimunitou, úrazem, životním stylem (např. obezitou), může mít biomechanickou příčinu a nebo nějaký jiný důvod;
- MP je součástí projevu nemoci nebo poruchy. To znamená, že nemoc nebo porucha je zaznamenána v průběhu zvýšené aktivity MP nebo z klinického hlediska, nežádoucí nebo zvýšené hodnoty ukazují na nemoc. Mps však nemusí být „příznakem“ nemoci nebo poruchy.
- Nežádoucí nebo zvýšená aktivita je součástí biochemické nebo buněčné kaskády, což vede k poruše či nemoci. S ohledem na tuto skutečnost dojde inhibicí MP aktivity k přerušení kaskády a tak i ke kontrole nemoci.

Výhodou je, že MPs nejsou rozprostřeny rovnoměrně po celém těle. Proto je často rozšíření MPs v různých tkáních specifické pro tyto tkáně. Například rozptřeni MP, které hrají roli při rozkladu tkání v kloubech, je odlišné od distribuce MP nacházejících se v jiných tkáních. Proto, ne z důvodů aktivity nebo účinnosti, jsou některé poruchy přednostně léčeny pomocí sloučenin, které působí na specifické MPs nacházejících se v postižených tkáních nebo oblastech těla. Například sloučenina, která se projevuje vyšším stupněm afinity a inhibice pro MP nalezenou v kloubech (t.j. chondrocyt = zralá buňka chrupavky), bývá preferována při léčbě nemocí nacházejících se zde před jinými sloučeninami, které jsou méně specifické.

Kromě toho, určité inhibitory jsou více biologicky vhodné pro jisté tkáně než jiné inhibitory a správný výběr těchto inhibitorů , spolu s popsanou výše selektivitou umožňuje specifickou léčbu poruch, nemocí a nežádoucích podmínek. Například sloučeniny, které jsou podstatou tohoto vynálezu, se liší ve své schopnosti proniknout do centrálního nervového systému. Proto jsou selektovány tak, aby vyvolávaly účinky zprostředkované metalloproteázami nalezenými mimo centrální nervový systém.

Určení specifity inhibitoru určité metalloproteázy je v mezích dovednosti techniků pohybujících se v tomto oboru. Vhodné podmínky pro různé zkoušky jsou uvedeny v literatuře. Specifické zkoušky jsou známy pro stromelysin a kolagenasu. Například, U.S. Patent. č. 4 743 587 odkaz na postup práce Cawston et al., Anal. Biochem. (1979) 99: 340 až 345. Použití syntetických substrátů při zkouškách je popsáno Weingarten H., et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. (1984) 139:1184 až 1187. Mohou být samozřejmě použity i jakékoli standardní metody pro analýzu rozkladu strukturních proteinů pomocí MPs. Schopnost sloučenin, které jsou podstatou tohoto vynálezu inhibovat metalloproteázovou aktivitu může být také testována pomocí zkoušek popsaných v literatuře nebo jejich obměn. Izolované metalloproteázové enzymy mohou být použity k potvrzení inhibiční aktivity sloučenin tohoto vynálezu nebo mohou být použity surové extrakty, které obsahují řadu enzymů schopných rozkladu tkáně.

Důsledkem schopnosti sloučenin tohoto vynálezu působit jako inhibitory metalloproteáz, jsou sloučeniny vynálezu také užitečné při léčbě následujících nemocí na základě jejich metalloproteasové aktivity.

Sloučeniny tohoto vynálezu jsou také užitečné při preventivní nebo akutní léčbě. Jsou řízeny jakýmkoli způsobem odborníky pracujícími v této oblasti medicíny nebo farmakologie. Odborným pracovníkům je ihned zřejmé, že vhodný způsob podávání léku závisí na stavu léčené nemoci a vybrané formě dávkování. Upřednostňované způsoby systémového podávání léků zahrnují perorálně nebo parenterálně.

Nicméně, odborníci bez váhání oceňují výhodu podání inhibitoru MP u řady poruch přímo do postižené oblasti. Například, výhodné může být podání inhibitorů MP přímo do postižené oblasti při nemoci nebo situaci, když je oblast postižena chirurgickým zákrokem (např. angioplasty), zjizvením nebo popálením (např. místní poškození kůže).

Protože i přestavba kostí využívá metalloproteázy, sloučeniny vynálezu se také užívají při prevenci uvolňování protéz. V technice je známo, že během určité doby se protézy uvolňují, začínají bolet a výsledkem může být další poranění kostí, tudíž je nutná jejich náhrada. Potřeba náhrad takovýchto protéz bývá při náhradách kloubů (například kyčelní, kolenní a ramenní náhrady), zubních protéz, můstků a protéz horní a/nebo dolní čelisti.

Metalloproteázy jsou také aktivní při přestavbě kardiiovaskulárního systému (např. při městnání krve). Předpokládá se, že jedním z důvodů toho, že angioplasty mají vyšší, než po dlouhou dobu předpokládaný zanedbatelný, podíl (po celý čas) je, že aktivita metalloproteáz není žádoucí nebo je zvýšená při reakci na to, co může být rozpoznáno tělem jako „zranění“ základní membrány cév. Proto regulace aktivity metalloproteáz při takových indikacích jako

jsou rozšířena kardiomyopatie, městnání krve, ateroskleróza, praskání povrchu zubů, porucha zásobování orgánů tekutinou, ischemie, chronické onemocnění ucpávání plic, angioplastná restenóza a rozšíření aorty může zvýšit úspěšnost některých dalších typů léčby nebo může být samo léčbou.

V případě péče o kůži jsou metalloproteázy používány při přestavbě nebo přeměně kůže. Následkem toho regulace metalloproteáz zlepšuje léčbu stavu kůže, které zahrnují, avšak nemusí, odstranění vrásek, regulaci a prevenci a opravu postižení způsobených ultrafialovým zářením. Takováto léčba zahrnuje preventivní ošetření nebo ošetření, které zabrání fyziologickému projevu. Například, metalloproteázy mohou být použity jako preventivní léčba poruch způsobených ultrafialovým zářením a/nebo během nebo po působení ultrafialového záření k zabránění nebo co možná největšímu omezení těchto poruch. Kromě toho jsou metalloproteázy používány při poruchách a nemocech kůže týkající se abnormálních tkání, jenž jsou výsledkem abnormálních přeměn, zahrnujících metalloproteázovou aktivitu, jako jsou zpuchýřnatění kůže, lupenka, sklerodermie a atopická zánět kůže. Sloučeniny tohoto vynálezu se také využívají při léčbě důsledků „normálních“ poranění kůže zahrnujících zjizvení nebo stažení tkáně jako např. následek popálení. Inhibice metalloproteáz se používá i při chirurgických procedurách týkajících se kůže pro prevenci zjizvení a podporující normální růst tkáně zahrnující takové aplikace jako znovupřipojení protézy a lámací chirurgie (prováděnou laserem nebo chirurgicky-řezem). Kromě toho se metalloproteázy vztahují k poruchám zahrnujících normální přeměnu jiných tkání jako jsou kosti, např. při otoskleróze a/nebo řidnutí kostí nebo přeměnu specifických orgánů jako je cirhóza jater a fibróza plic. Podobně při onemocněních jako je roztroušená skleróza, se mohou metalloproteázy účastnit nenormálních přeměn hematoencefalické bariéry a/nebo myelinové pochvy nervové tkáně. Proto může být regulace metalloproteázové aktivity využita jako strategie při léčbě, prevenci a kontrole takovýchto onemocnění.

Předpokládá se také, že se metalloproteázy účastní řady infekcí včetně infekce způsobené cytomegalovirem (CMV); zánět sítnice, HIV a z něho vyplývající syndrom AIDS.

Metalloproteázy se také účastní extra-vaskularizace, kde musí být okolní tkáň rozložena, aby byly vytvořeny nové krevní cévy jako např. při nezhoubném fibrotickém nádoru cév a krevním nádoru.

Jakmile je extracelulární matrix rozbita, očekává se, že inhibitory těchto enzymů mohou být použity jako antikoncepční látky, například při prevenci ovulace, při prevenci ochrany proniknutí spermií do a skrz extracelulární prostředí vajíčka, uchycení oplodněného vajíčka a při prevenci dozrávání spermií.

Dále se očekává, že mohou být také použity k tomu, aby se zabránilo předčasným porodním stahům a porodu.

Protože jsou metalloproteázy zahrnuty také do zánětlivých reakcí a v procesu cytokinů, jsou sloučeniny vhodné také jako protizánětlivé látky a užívají se při nemocech, kde je rozšířen zánět, při zánětlivých střevních nemocech, Crohnově nemoci, vředovitém zánětu tlustého střeva, zánětu slinivky břišní, zánět slepého střeva, astmatu nebo podoných plicních onemocněních, revmatické artritidě, dně a Reiterově syndromu.

Když je příčinou nemoci autoimunita, imunitní odpovědi je často spuštění metalloproteázové a cytokinové aktivity. Regulace metalloproteas při léčbě takovýchto autoimunitních onemocnění je užitečnou léčebnou strategií. Proto mohou být inhibitory metalloproteáz použity při léčbě poruch jako zarudlého vředu, zánět obratlů a autoimunitní zánět rohovky. Někdy vedou vedlejší účinky autoimunitní terapie k opětovnému vzplanutí choroby zprostředkované metalloproteasami, zde se pak uplatňuje terapie inhibitorů metalloproteas stejně dobře jako například při fibroze indukované autoimunitní terapií.

Dále se některé další nemoci hodí sami osobě pro tento druh terapie, jako např. plicní onemocnění, bronchitida, rozedma plic, cystická fibróza, syndrom akutních dýchacích potíží (zvláště akutní fáze odpovědi).

V případě poruch, kdy se metalloproteázy účastní nežádoucích rozkladů tkání exogenními činidly, mohou být při léčbě použity inhibitory metalloproteáz. Jsou například účinné jako chřestýši protijed, anti-vessicant, při léčbě alergických zánětů, septikémie a šoku. Dále se využívají jako antiparazitika (např. při malárii) a antiinfekční látky. Mohou se například používat při léčbě nebo prevenci virových infekcí včetně infekce, jejímž výsledkem je opar. nachlazení (např. rhinovirální infekce), zánět mozku a jater, infekce virem HIV a AIDS.

Dále mohou být inhibitory metalloproteáz použity při léčbě Alzheimerovy nemoci, amyotrophické laterální sclerosy (ALS), svalové dystrofie, komplikací vyplývajících a nebo pocházejících z cukrovky, kam patří ztráta životaschopnosti tkání, koagulace, Graft a Host onemocnění, leukémie, kachexie, anorexie, vylučování bílkovin močí a zřejmě i regulace růstu vlasů.

U některých nemocí, stavů a poruch se předpokládá, že bude upřednostňována metoda léčby pomocí inhibice metalloproteáz. Takovými to nemocemi, stavy a poruchami jsou zánět kloubů (zahrnující zánět kostí a revmatický zánět kloubů), rakovina (speciálně prevence a zastavení růstu nádorů a metastáz), oční choroby (speciálně vředovitost rohovky, nedostatečná korneální hojivost, svalová degenerace a pterygium) a onemocnění dásní (speciálně periodontální nemoci a záněty dásní).

Sloučeniny vhodné, ale ne nezbytné pro léčbu artritidy (včetně osteoartritidy a revmatické artritidy) jsou takové, které jsou selektivní pro metalloproteázy a rozkladné metalloproteázy.

Sloučeniny vhodné, ale ne nezbytné pro léčbu rakoviny (speciálně prevenci nebo zastavení růstu tumorů a metastáz) jsou takové, které přednostně inhibují gelatinázu nebo kolagenázu typu IV.

Sloučeniny vhodné, ale ne nezbytné pro léčbu očních onemocnění (speciálně vředovitost rohovky, nedostatečná korneální hojivost, svalová degenerace a pterygium) jsou takové, které úplně inhibují metalloproteázy. Tyto sloučeniny jsou s výhodou podávány lokálně, lépe pak jako kapky nebo gel.

Sloučeniny vhodné, ale ne nezbytné pro léčbu onemocnění dásní (speciálně periodontální nemoci a zánět dásní) jsou takové, které přednostně inhibují kolagenázu.

Složení:

Vynález obsahuje:

(a) bezpečné a účinné množství látky (I)

(b) farmaceuticky přijatelný nosič

Jak už bylo dříve rozebráno, je množství nemocí vyvoláno přílišnou nebo nežádoucí metalloproteázovou aktivitou, například nádorové metastázy, záněty kostí, revmatická artritida, záněty kůže, vředovitost rohovky, reakce na infekce, periodontitida a pod. Proto se sloučeniny vynálezu používají při terapiích s ohledem na stavy vyvolané touto nežádoucí aktivitou.

Sloučeniny vynálezu jsou proto formulovány do farmaceutických směsí používaných při léčbě nebo prevenci těchto stavů. Používají se standardní farmaceutické techniky, uveřejněné v Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Easton, Pa., poslední vydání.

„Bezpečné a účinné množství“ sloučeniny označené (I) je množství, které je schopno inhibovat metalloproteázovou aktivitu v místě jejího působení u savců bez nepatřičných nepříznivých vedlejších účinků (jako jsou toxicita, podráždění nebo alergická reakce), úměrně s přiměřenou mírou rizika při použití odpovídající tomuto vynálezu. Specifické „bezpečné a účinné množství“ bude samozřejmě různé v závislosti na takových faktorech jako jsou podmínky léčby, fyzický stav pacienta, doba léčby, povaha souběžné terapie (jestliže nějaká je), použitá specifická forma dávkování, použitý nosič, rozpustnost sloučeniny (I) a dávkové rozmezí typické pro danou směs.

Kromě příslušných sloučenin obsahuje vynález také farmaceuticky přijatelný nosič. Použitý termín farmaceuticky přijatelný nosič znamená jednu nebo více kompatibilních pevných nebo

kapalných výplní nebo opouzdřovací látky, které jsou vhodné pro podání savcům. Termín „kompatibilní“ znamená, že složky směsi mohou být smíchány se příslušnými sloučeninami a s některými dalšími takovým způsobem, při kterém nedochází k reakcím, které by podstatně snížily farmaceutický účinek směsi za běžných podmínek použití. Farmaceuticky přijatelný nosič musí být samozřejmě dostatečně čistý a musí mít dostatečně nízkou toxicitu, aby mohl být podáván živočichům a s výhodou pak savcům.

Příklady látek, které mohou sloužit jako farmaceuticky přijatelné nosiče nebo jejich složky jsou cukry jako laktóza, glukóza a sacharóza; škroby jako kukuřičný škrob a bramborový škrob; celulóza a její deriváty jako sodná sůl karboxymethylcelulózy, ethylcelulóza a methylcelulóza, práškový tragant; slad; želatina; mastek; tuhá maziva jako stearová kyselina a stearát hořečnatý; síran vápenatý; rostlinné oleje jako arašídový olej, bavlníkový olej, sezamový olej, olivový olej, kukuřičný olej a kakaovníkový olej; polyoly jako propylen glykol, glycerin, sorbit, mannitol a polyethylenglykol; alginová kyselina; emulgátory jako TWEENS; smáčedla jako laurylsulfát sodný; barviva; aromatizační prostředky; tabletovací činidla; stabilizátory; antioxidanty; konzervační prostředky; demineralizovaná voda; isotonický roztok a roztok fosfátového pufru.

Výběr farmaceuticky přijatelného nosiče, který se používá společně se sloučeninami vynálezu, je především určen způsobem, jakým jsou sloučeniny do těla podávány.

Jestliže jsou sloučeniny do těla podávány pomocí injekcí, je vhodným farmaceuticky přijatelným nosičem sterilní fyziologický roztok se suspendující, s krví kompatibilní látkou, jehož pH bývá upraveno na hodnotu okolo 7,4.

Vhodnými farmaceuticky přijatelnými nosiči pro systémové podávání jsou cukry, škroby, celulóza a jejich deriváty, slad, želatina, talek, síran vápenatý, rostlinné oleje, syntetické oleje, polyoly, alginová kyselina, roztoky fosfátového pufru, emulgátory, isotonické soli a demineralizovaná voda. Vhodnými nosiči pro parenterální způsoby podávání jsou propylenglykol, ethyloleát, pyrrolidon, ethanol a sezamový olej. Výhodné je, když farmaceuticky přijatelný nosič pro parenterální podávání, představuje alespoň 90 % celkové hmotnosti směsi.

Směsi popsané v tomto vynálezu jsou připravovány zejména v jednotkových dávkovacích formách. Použitý výraz „jednotková dávkovací forma“ představuje jednoduchou dávku směsi tohoto vynálezu obsahující určité množství látky o vzorci (I), která je vhodná pro podávání zvířecímu, pokud možno savčímu objektu tak, jak to vyžaduje vhodný lékařský postup. Tyto směsi zpravidla obsahují od asi 5mg (miligramů) do 1000mg, lépe však od asi 10mg do 500mg a nejlépe pak od asi 10mg do 300mg látky o vzorci (I).

Směsi popisované v tomto vynálezu mohou být v jakékoli z možných forem vhodných např. pro orální, rektální, lokální, nosní, oční nebo parenterální podávání. V závislosti na jednotlivých způsobech podávání mohou být použity různé farmaceuticky přijatelné nosiče dobře známé v technice. To zahrnuje kapalná plniva, zřed'ovadla, hydrotropy, povrchově aktivní látky a opouzdřující látky. Mohou být obsaženy též přídavné farmaceuticky aktivní materiály, které zpravidla neinteragují s inhibiční aktivitou látky o vzorci (I). Množství nosiče použitého ve spojení s látkou o vzorci (I) představuje přiměřené množství nosného materiálu pro administraci jednotkové dávky látky o vzorci (I). Techniky pro vytváření a složení dávkových forem použitelných při metodách popsanych v tomto vynálezu jsou popsány v následujících odkazech: Modern Pharmaceutics, kapitola 9 a 10 (Banker & Rhodes, editors, 1979); Lieberman a kol., Pharmateutical Dosage Forms: Tablets (1981); a Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd edition (1976).

Kromě hlavní sloučeniny obsahují směsi také farmaceuticky přijatelné nosiče. Termín "farmaceuticky přijatelný nosič" použitý v tomto případě znamená jeden nebo více kompatibilních pevných nebo kapalných plniců, zřed'ovadel nebo nosných látek, které jsou vhodné pro podávání zvířatům, pokud možno savcům. Termín "kompatibilní", zde použitý znamená, že složky směsi jsou schopny mísit se spolu s klíčovou složkou a také spolu navzájem tak, že nenastane interakce, která by mohla významně snížit farmaceutickou účinnost směsi za běžných podmínek použití. Farmaceuticky přijatelný nosič musí samozřejmě vykazovat dostatečnou čistotu a dostatečně nízkou toxicitu a být tak vhodný k podávání zvířatům, s výhodou savcům.

Některé příklady látek, které mohou sloužit jako farmaceuticky přijatelné nosiče nebo podobné sloučeniny, jsou cukry, jako například laktóza, glukóza a sacharóza; škroby, jako např. kukuřičný a bramborový škrob; celulóza a její deriváty, jako např. sodná forma karboxymethylcelulózy, ethylcelulóza a methylcelulóza; práškový tragant; slad; želatina; mastek; pevná maziva, jako např. kyselina stearová a stearát hořečnatý; síran vápenatý; rostlinné oleje, jako např. arašídový olej, bavlněný olej, sezamový olej, olivový olej a kakaovníkový olej; polyoly jako např. propylenglykol, glycerin, sorbitol, glycerin, sorbitol, mannitol a polyethylenglykol; kyselina alginová; emulsifikátory, jako např. TWEENS; zvlhčovadla, jako např. laurylsulfát sodný; barviva; ochucovadla; tabletovadla, stabilizátory; antioxidanty; konzervační látky; bezpyrogenní voda; isotonický roztok a roztoky fosfátových pufrů.

Výběr farmaceuticky přijatelných nosičů, které mají být použity spolu s klíčovou složkou, je v zásadě podmíněn způsobem, jakým má být klíčová látka podávána.

Jestliže má být klíčová složka podávána ve formě injekce, měl by být vhodným farmaceuticky přijatelným nosičem sterilní fyziologický roztok s přidavkem suspendující látky, která je kompatibilní s krví a jehož pH je upraveno na asi 7,4.

Mohou být použity různé orální dávkové formy, které zahrnují takové formy jako tablety, kapsle, granule a prášky. Tyto orální formy se skládají z bezpečného a efektivního množství látky o vzorci (I), obvykle nejméně asi 5%, s výhodou od asi 25% do asi 50%. Tablety mohou být vytlačované, rozetřené na prášek, potahované pro střevní aplikaci, potahované cukrem, potahované filmem nebo vícenásobně stlačované, obsahují vhodná pojiva, zvlhčovačla, lubrikanty, zřed'ovačla, dezintegrační látky, barviva, ochucovačla, splývavé látky a tavné látky. Kapalně orální dávkové formy zahrnují vodné roztoky, emulze, suspenze, roztoky a/nebo suspenze vyrobené z nešumivých tablet a šumivé preparáty vyrobené z šumivých granulí, obsahující vhodná rozpouštědla, konzervační látky, emulzifikátory, suspendovačla, zřed'ovačla, sladidla, tavné látky, barviva a ochucovačla.

Farmaceuticky přijatelné nosiče vhodné pro perorální podávání jsou v technice dobře známy. Tablety zpravidla obsahují běžné farmaceuticky přijatelné pomocné látky jako inertní zřed'ovačla, např. uhličitan sodný, mannitol, laktózu a celulózu; pojiva jako např. škrob, želatinu a sacharózu; dezintegrační látky jako např. škrob, kyselinu alginovou a kroskaramelózu; maziva, jako např. kyselinu stearovou, stearat hořečnatý a mastek. K zlepšení průtočných vlastností práškových směsí mohou být použity kluzné látky, jako např. oxid křemičitý. Barviva, jako např. FD&C barviva, mohou být přidány tak, aby byly požadované formy dostatečně zbarveny. Vhodnými přídatnými látkami pro žvýkací tablety jsou sladidla a ochucovačla, jako např. aspartam, sacharin, mentol, pepermint a ovocné příchutě. Kapsle zpravidla obsahují jedno nebo více pevných ředidel, které jsou uvedeny výše. Výběr nosičové složky závisí na dalších aspektech, jako jsou chuť, cena a odolnost tablet proti otěru, které nejsou podstatné pro účely tohoto vynálezu a mohou být snadno posouzeny osobou zkušenou v tomto oboru.

Perorální směsi také zahrnují kapalně roztoky, emulze, suspenze a podobně. Farmaceuticky přijatelné nosiče vhodné pro přípravu takových směsí jsou v technice dobře známy. Typickými složkami nosičů pro sirupy, elixíry, emulze a suspenze jsou ethanol, glycerol, propylenglykol, polyethylenglykol, kapalná sacharóza, sorbitol a voda. Pro suspenzi jsou typickými suspendujícími činidly methylcelulóza a sodná forma karboxymethylcelulózy, AVICEL RC-591, tragant a alginát sodný; typickými zvlhčovačly jsou lecitin a polysorbát 80; typickými konzervačními látkami jsou methylparaben a benzoát sodný. Perorální kapalně

kompozice mohou také obsahovat jednu nebo více výše uvedených látek jako např. sladidla, ochucovadla a barviva.

Takovéto směsi mohou být také potahovány běžnými metodami, zpravidla potahovadly reagujícím na změnu pH nebo času, aby byla klíčová složka uvolňována do gastrointestinálního traktu ve smyslu požadovaného systémového způsobu podávání, nebo za proměnlivou dobu k prodloužení požadovaného účinku. Takovéto dávkové formy zpravidla obsahují, avšak nemusí, jeden nebo více acetátotftalátů celulózy, polyvinylacetátftalátů, ftalátů hydroxypropylmethylcelulózy, ethylcelulózu, Eudragitová potahovadla, vosky a šelak. Směsi popsané v tomto vynálezu mohou obsahovat také další přídavné účinné látky.

Jiné směsi vhodné pro dosažení systémové distribuce klíčové složky zahrnují podjazykové, lícní a nosní dávkové formy. Takovéto směsi zpravidla obsahují jednu nebo více rozpustných plnicích látek jako např. sacharózu, sorbitol a mannitol; pojiva jako např. klovatinu, mikrokrystalickou celulózu, karboxymethylcelulózu a hydroxypropylmethylcelulózu. Mohou být použity také výše uvedené kluzné látky, maziva, sladidla, barviva, antioxidanty a ochucovadla.

Směsi popsané v tomto vynálezu mohou být objektu podávány také lokálně, např. přímým kontaktem nebo rozprostřením směsi na epidermální nebo výstelkovou tkáň nebo transdermálně prostřednictvím náplasti. Takovéto směsi zahrnují například masti, krémy, roztoky, gely a pevné látky. Tyto místní směsi by měly obsahovat bezpečné a efektivní množství látky o vzorci (I), obvykle nejméně asi 0,1% a s výhodou od 1% do asi 5%. Vhodné nosiče pro místní podávání by měly zůstat na místě na pokožce ve formě souvislé vrstvy a měly by odolávat odstranění perspirací nebo imerzi ve vodě. Obecně, nosič má organickou podstatu a je schopen v sobě dispergovat nebo rozpouštět látku o vzorci (I). Nosiče mohou zahrnovat farmaceuticky přijatelná změkčovadla, emulzifikátory, ztužovadla, rozpouštědla a podobně.

Způsoby podávání

Tento vynález též popisuje metody léčení nebo prevence poruch spojených s přebytkem nebo s nežádoucí metalloproteázovou aktivitou v zvířecím, pokud možno savčím objektu, když je tomuto objektu podáno bezpečné a efektivní množství látky o vzorci (I). Zde použitý výraz „porucha“ spojená s přebytkem nebo nežádoucí metalloproteázovou aktivitou je jakákoliv porucha charakterizovaná degradací proteinů. Metody tohoto vynálezu jsou využitelné v léčení poruch jako (např.) řídnutí kostí, zánět ozubice, vředovitost rohovky, nádor invaze a revmatická zánět kloubů.

Sloučeniny o vzorci (I), které jsou podstatou tohoto vynálezu, mohou být podávány místně nebo systémově. Systémové aplikace zahrnují jakékoli metody podávání látky o vzorci (I) do tělesných tkání, jako např. nitročlankové (zvláště při léčbě revmatického zánětů kloubů), intratekální, epidurální, nitrosvalové, transdermální, nitrožilní, intraperitoneální, podkožní, podjazykové, rektální a orální distribuce. Látky o vzorci (I) tohoto vynálezu je výhodné podávat orálně.

Specifická dávka inhibitoru, který má být podáván, stejně jako průběh léčby a také to, zda léčba má být místní nebo systémová, jsou nezávislé. Dávkování a léčebný režim budou záviset na takových faktorech, jako je specifická povaha látky o vzorci (I), která je použita, indikace léčby, schopnost látky o vzorci (I) dosáhnout minimální koncentrace inhibitoru na místě metalloproteázy, která má být inhibována, specifických vlastnostech daného objektu (jako např. hmotnost), kompilance s léčebným režimem a přítomnosti či různorodosti jakýchkoli vedlejších efektů léčby.

Zpravidla, pro dospělého člověka (vážícího asi 70 kg), je pro systémovou distribuci podáváno denně od asi 5 mg do asi 3000 mg, lépe však od asi 5 mg do 1000 mg, nejlépe pak od asi 10 mg do asi 100 mg látky o vzorci (I). Je jasné, že tyto dávkovací rozsahy slouží pouze jako příklad a že denní dávky mohou být přizpůsobeny v závislosti na výše uvedených faktorech.

Výhodnou metodou podávání při léčbě revmatické artritidy je podávání perorální nebo parenterální intraartikulární injekcí. Jak je známo a využíváno v této technice, všechny formulace pro parenterální dávkování musí být sterilní. Pro savce, zvláště pak člověka (při předpokladu průměrné hmotnosti 70 kg) jsou vhodné individuální dávky od asi 10 mg do asi 1000 mg.

Preferovanou metodou systémového podávání je orální. Individuální dávky jsou vhodné od asi 10 mg do asi 1000 mg, vhodnější pak od asi 10 mg do 300 mg.

Místní podávání může být využito k doručení látky o vzorci (I) systémově, nebo k lokálnímu léčení subjektu. Množství látky o vzorci (I), která má být lokálně podávána závisí na faktorech jako citlivost kůže, typ a poloha tkáně, která má být léčena, směsi a nosiči (je-li použit), který je podáván, přesné povaze látky o vzorci (I), která je podávána, stejně jako přesné povaze poruchy, která má být léčena a rozsahu, v jakém jsou předpokládány systémové efekty (odlišené od lokálních).

Inhibitory, které jsou postatou tohoto vynálezu, mohou být pomocí speciálních cílených ligandů navázány na specifická místa, kde je akumulována metalloproteáza. Například, k zacílení inhibitoru na metalloproteázu obsaženou v nádoru je inhibitor navázán k protilátce

nebo jejímu fragmentu, který je imunoreaktivní se značkou nádoru, jak je všeobecně předpokládáno při obecné přípravě imunotoxinů. Cíleným ligandem může být také ligand vhodný pro receptor, který je přítomen v nádoru. Může být použit jakýkoli cílový ligand, který specificky reaguje se značkou pro danou cílovou tkáň. Způsoby vázání objevené látky k cílovému ligandu jsou dobře známé a jsou podobné těm, které jsou popsány níže v případě navazování k nosiči. Konjugáty jsou formulovány a podávány tak, jak je popsáno výše.

Pro lokální podmínky je vhodnější použít lokální podávání. Například, při léčení vředovité rohovky, může přímá aplikace na zasažené oko vyžadovat aplikaci očních kapek nebo aerosolu. Při korneální léčbě mohou být látky, které jsou podstatou tohoto vynálezu, podávány ve formě gelu, kapek nebo mastí, nebo mohou být zabudovány do kolagenu nebo hydrofilní polymerní ochranné vrstvy. Materiál může být také podáván jako kontaktní čočka nebo zásobník nebo jako podspojivková forma. Pro léčbu kožních zánětů bývá látka aplikována lokálně a místně v gelu, pastě, pomádě nebo masti. Způsob léčby tedy odráží podstatu podmínek a vhodnou formu pro vybraný způsob podávání, jak je to známo v technice.

Ve všech výše uvedených případech může být samozřejmě daná látka podávána buď samotná, nebo jako směs a tyto směsi mohou obsahovat také přídavné látky nebo excipienty, jsou-li vhodné pro danou indikaci.

Některé z látek, které jsou podstatou tohoto vynálezu, též inhibují bakteriální metalloproteázy, avšak v mnohem menší míře, než jakou vykazují vzhledem k savcím metalloproteázám. Některé bakteriální metalloproteázy se zdají být méně závislými na stereochemii inhibitoru, přičemž byly pozorovány podstatné rozdíly mezi jednotlivými diastereomery z hlediska jejich schopnosti inaktivace savčích proteáz. Rozdíl v aktivitě může tedy sloužit k rozlišení mezi savčími a bakteriálními enzymy.

Příprava a použití protilátek

Sloučeniny, které tvoří podstatu tohoto vynálezu, mohou být také použity při imunizačním protokolu k získání antisér imunospécifických ke klíčovým látkám. Protože jsou tyto sloučeniny relativně malé, vážou se s výhodou k antigenním neutrálním nosičům jako např. k běžně používaným "keyhole limpet (přílepným, klíšťovým) hemocyanin (KLH)" nebo k nosičům sérového albuminu. Pro tyto látky, které tvoří podstatu tohoto vynálezu a mají karboxylovou funkční skupinu, může být navázání na nosič provedeno pomocí běžných metod, v technice všeobecně známých. Například, karboxylový zbytek může být redukován na aldehyd a navázán na nosič reakcí s aminoskupinou na postranním řetězci v nosičích

odvozených od proteinů, případně může následovat redukce vytvořeného iminoseskupení. Karboxylový zbytek může též reagovat s aminoskupinou v postranním řetězci za použití kondenzačních činidel jako dicyklohexylkarboxydiimid nebo jiných karboxydiimidových dehydratačních činidel. Vazebné sloučeniny mohou být také použity k ovlivnění procesu navazování. Homobifunkční i heterobifunkční vazebné sloučeniny jsou k dispozici od Pierce Chemical Company, Rockford, Ill. Takto vzniklý imunogenní komplex může být poté injektován vhodnému savčímu objektu jako např. myšim, králíkům a podobně. Některé protokoly vyžadují opakované injekce imunogenu v přítomnosti přídavných látek podle schématu zahrnujícího zvýšení produkce protilátek v séru. Titr imunoserá je možno měřit za použití procesu imunologického testu, který se v současné době stává v technice standardem, přičemž sloučeniny, které tvoří podstatu tohoto vynálezu, jsou používány jako antigeny.

Takto získaná antiséra mohou být přímo použita nebo mohou být monoklonální protilátky získány z periferních krevních lymfocytů nebo sleziny imunizovaného zvířete tak, že jsou nejdříve immortalizovány buňky produkující protilátky a poté následuje identifikace vhodných buněk produkujících protilátky za použití standardních imunozkouškových technik. Polyklonální nebo monoklonální preparáty jsou užitečné při monitorování terapií nebo preventivních režimů, přičemž jsou využívány látky popsané v tomto vynálezu. Vhodné vzorky např. krve, séra, moči nebo slin, mohou být testovány na přítomnost podaného inhibitoru po různých dobách v průběhu léčby za použití standardních imunologických technik, které využívají preparáty obsahující protilátky, které jsou podstatou tohoto vynálezu. Látky, které jsou podstatou tohoto vynálezu, mohou být také vyrobeny za použití značkových látek, jako např. technecium 99 nebo I-131, přičemž jsou použity standardní metody přípravy. Značkové sloučeniny jsou podávány subjektům, aby bylo určeno místo, kde se in vivo nacházejí přebytky jedné nebo více metalloproteáz. Schopnost inhibitoru selektivně vázat metalloproteázu je proto použita ke zmapování přítomnosti enzymu in situ. Tyto techniky mohou být použity v histologických procedurách a značkové látky, které jsou podstatou tohoto vynálezu, mohou být použity při kompetitivních imunologických testech. Následující příklady ilustrují sloučeniny, směsi a použití látek, které jsou podstatou tohoto vynálezu.

PŘÍKLADY PROVEDENÍ VYNÁLEZU

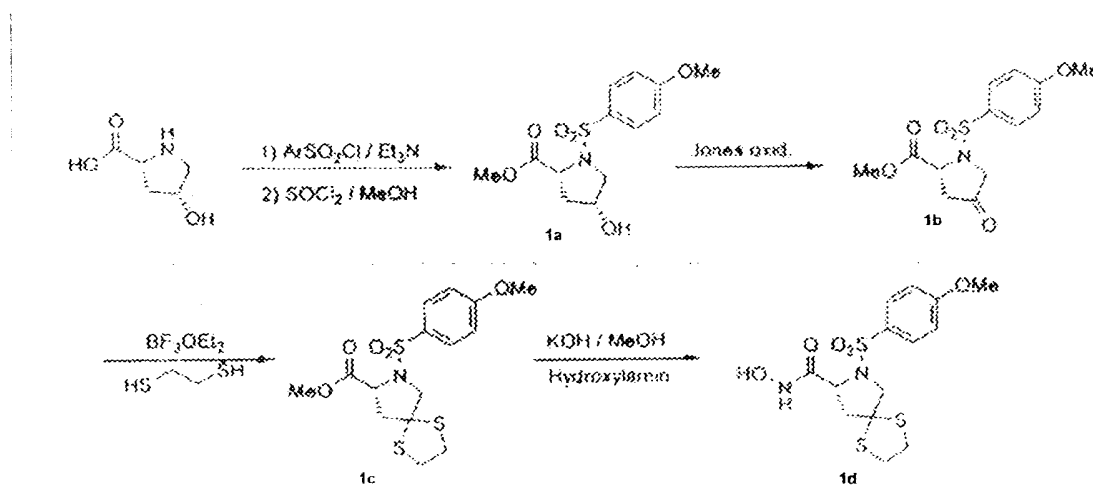
Příklady:

Sloučeniny jsou analyzovány pomocí ^1H a ^{13}C NMR, elementární analýzy, hmotnostní spektrometrie a/nebo IČ spektroskopie.

Zpravidla jsou používány inertní rozpouštědla, pokud možno vysušená. Např. tetrahydrofuran (THF) je destilován se sodíkem a benzofenonem, diisopropylamin je destilován s hydridem vápenatým a všechna další rozpouštědla jsou zakoupena v příslušné čistotě.

Chromatografie je prováděna na silikagelu (70 až 230 mesh, Aldrich) nebo (230 až 400 mesh, Merck). Tenkovrstvá chromatografie (TLC) je prováděna na skleněných destičkách pokrytých vrstvou silikagelu (200 až 300 mesh, Baker) a zviditelněna UV zářením nebo 5% polyfosfomolybdenovou kyselinou v ethanolu.

Příklad 1



1a. Methyl 1N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-4(R)-hydroxy-pyrrolidin-2(R)-karboxylát: cis-hydroxy-D-prolin (50g; 0,38 mol) je rozpuštěn ve směsi voda: dioxan (1:1, 300 ml) a poté je tato směs smíchána s triethylaminem (135ml, 0,96 mol). Dále je přidán 4-methoxyfenylsulfonyl chlorid (87 g; 0,42 mol) spolu s 2,6-dimethylaminopyridinem (4,6 g; 0,038 mol) a vzniklá směs je míchána 14 hodin za pokojové teploty. Směs je poté zkoncentrována a zředěna EtOAc. Vzniklé vrstvy jsou odděleny a organická vrstva je promyta dvakrát 1N HCl, jednou solným roztokem, poté vysušena MgSO_4 , odfiltrována a odpařena, přičemž obdržíme 83 g pevné látky, která je následně rozpuštěna v 500 ml MeOH. Do této směsi je vkapán thionylchlorid (50 ml) a takto vzniklá směs je míchána 14 hodin. Směs je poté odpařena do sucha a přelita CHCl_3 , přičemž obdržíme bílou látku, která je dostatečně čistá, aby mohla být dále použita bez dalšího čištění.

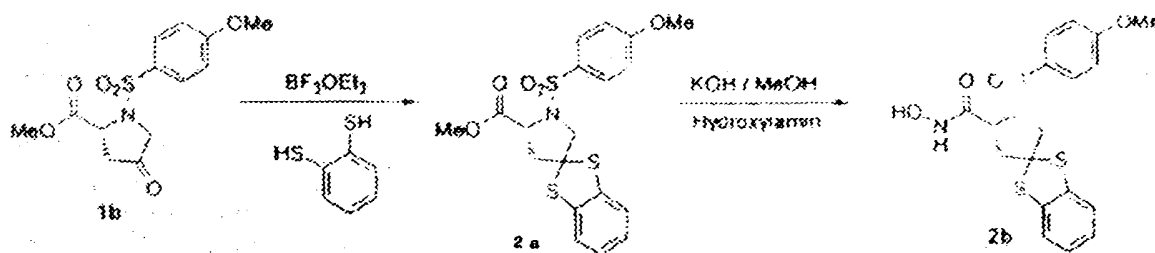
1b. Intermediát A Methyl 1N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-4-oxo-pyrrolidin-2(R)-karboxylát: Je připraven 8M roztok Jonesova reagentu. Alkohol **1a** (10 g; 31,7 mmol) je rozpuštěn v 175 ml acetonu a roztok je ochlazen na 0 °C. Jonesův reagent je přidáván tak dlouho, dokud má

roztok oranžovou barvu a směs je míchána za pokojové teploty 14 hodin. Dále je přidán isopropanol, aby byl odstraněn přebytek chromového reagentu a vyloučená pevná látka je odfiltrována přes fritu. Filtrát je zkoncentrován oddestilováním za sníženého tlaku a zbytek je rozpuštěn v methylenchloridu a poté promyt vodou. Vzniklý roztok je vysušen síranem hořečnatým a zkoncentrován za sníženého tlaku. Vyčištění produktu chromatografií na silikagelu za použití směsi EtOAc: hexan (1:1) poskytne požadovaný keton. MS (ESI): 374 ($M^+ + H$).

1c. Methyl 7N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(R)-karboxylát: Keton **1b** (1,3g; 4,15 mmol) je rozpuštěn v 30 ml bezvodého dichlormethanu a poté je přidán 1,2-ethandithiol (0,8 ml; 8,3 mmol) a etherát trifluoridboranu (0,2ml; 1,66 mmol). Směs je míchána za pokojové teploty přes noc. Dále je přidán 1N roztok hydroxid sodný tak, až je roztok zásaditý a směs je extrahována třikrát EtOAc. Organické vrstvy jsou promyty vodou a chloridem amonným, vysušeny síranem hořečnatým, odfiltrovány a odpařeny, přičemž dostaneme zmiňovanou sloučeninu. MS (ESI): 390 ($M^+ + H$), 407 ($M^+ + NH_4$).

1d. N-hydroxy-7N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(R)-karboxamid: Je připraven 1,76M roztok hydroxylaminu draselného v methanolu. Tento 1,76M roztok (1,46 ml; 2,57 mmol) je přidán přímo k methylesteru **1c** (0,1 g; 0,257 mmol) a reakční směs je míchána přes noc. Roztok je okyselen 1N HCl a poté je reakční směs extrahována třikrát ethylacetátem, vysušena síranem hořečnatým, odfiltrována a odpařena. Produkt je přečištěn chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát:hexan:kyselina mravenčí (1:1:0,1) a tímto je obdržena požadovaná sloučenina. MS (ESI): 391 ($M^+ + H$), 408 ($M^+ + NH_4$).

Příklad 2



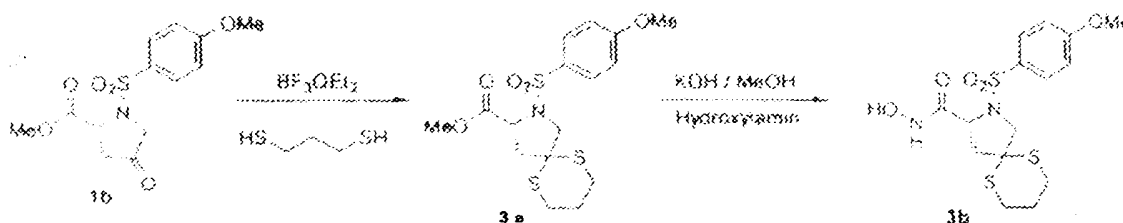
2a. Methyl 1'N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-spiro[1,3-benzothioli-2,4'-pyrrolidin]-2'(R)-

karboxylát: Keton **1b** (0,5 g; 1,59 mmol) je rozpuštěn v 10 ml bezvodého dichloromethanu a je přidán 1,2-dithiolbenzen (0,45g; 3,19mmol) a boran trifluorid etherát (0,07 ml; 0,63 mmol). Směs je míchána za pokojové teploty přes noc. Dále je přidán 1N roztok NaOH tak, až je roztok zásaditý a směs je extrahována třikrát EtOAc. Organické vrstvy jsou promyty vodou a chloridem amonným, vysušeny síranem hořečnatým a odpařeny za sníženého tlaku, přičemž dostaneme požadovanou sloučeninu. MS (ESI) : 438 ($M^+ + H$).

2b. N-hydroxy-1'-N-(4- methoxyfenylsulfonyl)-spiro[1,3- benzothiol-2,4'-pyrrolidin]-

2'(R)-karboxamid: Je připraven 1,76M roztok hydroxylaminu draselného v methanolu. Tento 1,76 M roztok (7,3 ml; 13 mmol) je přidán přímo k methylesteru **2a** (0,59g; 1,3 mmol) a reakční směs je míchána přes noc. Roztok je okyselen 1N HCl a poté je reakční směs extrahována třikrát ethylacetátem, vysušena síranem hořečnatým, odfiltrována a odpařena za sníženého tlaku. Produkt je přečištěn chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát:hexan: kyselina mravenčí (1:1:0,1) a tímto je obdržena požadovaná sloučenina. MS (ESI): 439 ($M^+ + H$).

Příklad 3



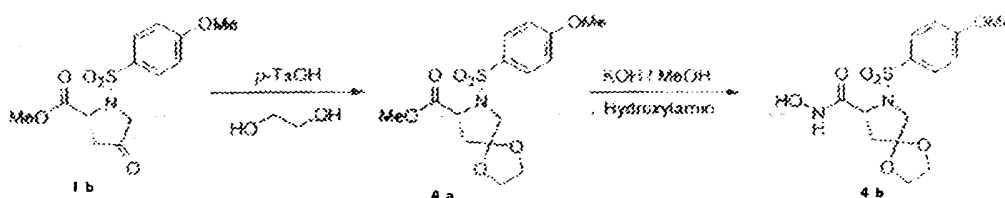
3a. Methyl 8N-(4- methoxyfenylsulfonyl)-1,5-dithia-8-azaspiro[4,5]nonan-9-(R)-

karboxylát: Keton **1b** (1,5 g; 4,79 mmol) je rozpuštěn v 30 ml bezvodého dichloromethanu a je přidán 1,3-propandithiol (1,2 ml; 11,9 mmol) a boran trifluorid etherát (0,24 ml; 1,91 mmol). Směs je míchána za pokojové teploty přes noc. Dále je přidán 1N roztok NaOH tak, až je směs zásaditá a dále je extrahována třikrát EtOAc. Organické vrstvy jsou promyty vodou a chloridem amonným, vysušeny síranem hořečnatým a odpařeny za sníženého tlaku, přičemž dostaneme požadovanou sloučeninu. MS (ESI) : 403 ($M^+ + H$), 420 ($M^+ + NH_4$).

3b. N-hydroxy-8N-(4- methoxyfenylsulfonyl)-1,5-dithia-8-azaspiro[4,5]nonan-9-(R)-

karboxamid: Je připraven 1,76M roztok hydroxylaminu draselného v methanolu. Tento 1,76M roztok (1,4 ml; 2,48 mmol) je přidán přímo k methylesteru **3a** (0,1g; 0,248 mmol) a reakční směs je míchána přes noc. Roztok je okyselen 1N HCl a poté je reakční směs extrahována třikrát ethylacetátem, vysušena síranem hořečnatým, odfiltrována a odpařena za sníženého tlaku. Produkt je vyčištěn chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát:hexan: kyselina mravenčí (1:1: 0,1) a tímto je obdržena požadovaná sloučenina. MS (ESI): 404 (M^+ + H), 421 (M^+ + NH_4).

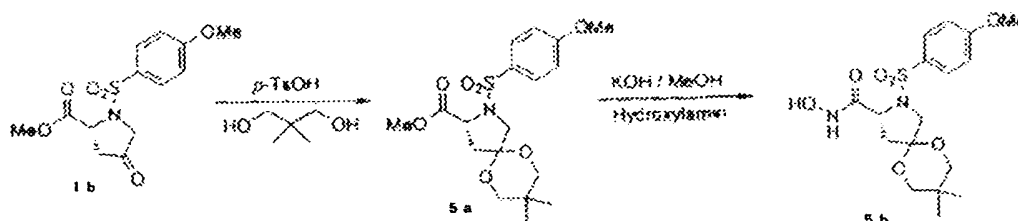
Příklad 4



4a. Methyl 7N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4,4]nonan-8-(R)-karboxylát: Keton **1b** (0,5 g; 1,59 mmol) je rozpuštěn v 50 ml benzenu a je přidán 1,2-ethandiol (0,108 g ml; 1,75 mmol) a *p*-toluensulfonová kyselina (0,006g; 0,016mmol). Směs je refluxována 18 hodin. Poté je směs zředěna etherem a neutralizována uhličitánem sodným (10ml), extrahována třikrát etherem a spojené etherové vrstvy jsou promyty chloridem amonným, vysušeny síranem hořečnatým a odpařeny. Čištění vzniklé olejovité látky je provedeno chromatografií na silikagelu směsí hexan:ethylacetát (1:1) přičemž dostaneme požadovanou sloučeninu. MS (ESI) : 437 (M^+ + H), 454 (M^+ + NH_4).

4b. N-hydroxy-7N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4,4]nonan-8-(R)-karboxylát: Je připraven 1,76 M roztok hydroxylaminu draselného v methanolu. Tento 1,76M roztok (2,0 ml; 3,52 mmol) je přidán přímo k methylesteru **4a** (0,146g; 0,408 mmol) a reakční směs je míchána přes noc. Roztok je okyselen 1N HCl a poté je reakční směs extrahována třikrát ethylacetátem, vysušena síranem hořečnatým, odfiltrována a odpařena za sníženého tlaku. Produkt je přečištěn chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát:hexan: kyselina mravenčí (2:1:0,1) a tímto je obdržena požadovaná sloučenina. MS (ESI): 438 (M^+ + H), 455 (M^+ + NH_4).

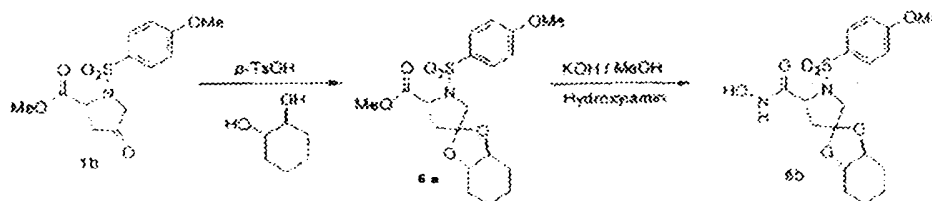
Příklad 5



5a. Methyl 8N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,5-dioxo-3,3-dimethyl-8-azaspiro[5,4]dekan-9-(R)-karboxylát: Keton **1b** (2 g; 3,19 mmol) je rozpuštěn v 50 ml benzenu a je přidán 2,2 – dimethyl-1,3-propandiol (0,4g; 3,83 mmol) a monohydrát *p*-toluensulfonové kyseliny (57mg; 0,3 mmol). Směs je refluxována přes noc za použití Dean-Stark přístroje. Poté přidán vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, až je směs alkalická a extrahována třikrát diethyletherem. Organické vrstvy jsou promyty chloridem amonným, vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Čištění produktu je provedeno chromatografií na silikagelu směsí hexan: ethylacetát (7:3) přičemž obdržíme požadovanou sloučeninu. Analýza pomocí MS využívající ionizace elektrostatickým polem: m/z : 417 ($M^+ + NH_4$), 440 ($M^+ + H$).

5b N-hydroxy-8N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,5-dioxo-3,3-dimethyl-8-azaspiro[5,4]dekan-9-(R)-karboxamid: Je připraven 1,5M roztok hydroxylaminu draselného v methanolu a to tak, jak je popsáno v Fieser and Fieser, Vol 1, p. 478. Tento 1,5M roztok (5,7 ml; 8 mmol) je přidán přímo k methylesteru **5a** (0,32g; 0,8mmol) a reakční směs je míchána přes noc. Roztok je okyselen 1N HCl, poté je reakční směs extrahována třikrát ethylacetátem, vysušena síranem hořečnatým, odfiltrována a odpařena. Produkt je přečištěn chromatografií na reverzní fázi HPLC (60A40B, A, 95% H_2O , 5% acetonitrilu, 0,1% kyseliny mravenčí; B, 80 % acetonitrilu, 20% H_2O ; 19x300 mm Waters SymmetryPrep C_{18} kolona) a tímto je obdržena požadovaná sloučenina jako bílá napěněná sloučenina. Analýza pomocí MS využívající ionizace elektrostatickým polem: m/z : 418 ($M^+ + NH_4$), 401 ($M^+ + H$).

Příklad 6



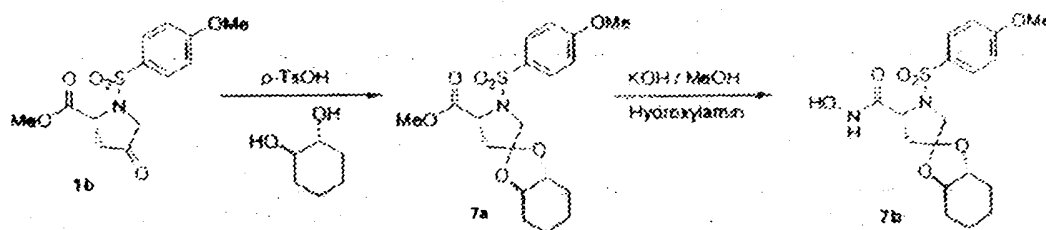
6a. Methyl-7N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,4-dioxo-(2S),(3S)-*trans*-cyklohexyl-7-

azaspiro[4,4]nonan-8-(R)-karboxylát: Keton **1b** (1 g; 3,19 mmol) je rozpuštěn v 50 ml benzenu a je přidán (1S, 2S)-*trans*-1,2-cyklohexandiol (0,45g ml; 3,82 mmol) a monohydrát *p*-toluensulfonové kyseliny (57mg; 0,3 mmol). Směs je refluxována přes noc za použití Dean-Stark přístroje. Poté je přidán vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, až je směs alkalická a extrahována třikrát diethyletherem. Organické vrstvy jsou promyty chloridem amonným, vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Čištění produktu je provedeno chromatografií na silikagelu směsí hexan: ethylacetát (1:3) přičemž obdržíme požadovanou sloučeninu. Analýza pomocí MS využívající ionizace elektrostatickým polem: m/z : 429 ($M^+ + NH_4$), 412 ($M^+ + H$).

6b. N-hydroxy 7N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,4-dioxo-(2S),(3S)-*trans*-cyklohexyl-7-

azaspiro[4,4]nonan-8-(R)-karboxamid: Je připraven 1,5M roztok hydroxylaminu draselného v methanolu a to tak, jak je popsáno v Fieser and Fieser, Vol 1, p. 478. Tento 1,5M roztok (5,7 ml; 8 mmol) je přidán přímo k methylesteru **6a** (0,33 g; 0,8 mmol) a reakční směs je míchána přes noc. Roztok je okyselen 1N HCl, poté je reakční směs extrahována třikrát ethylacetátem, vysušena síranem hořečnatým, odfiltrována a odpařena. Produkt je vyčištěn chromatografií na reverzní fázi HPLC (60A40B, A, 95% H_2O , 5% acetonitrilu, 0,1% kyseliny mravenčí; B, 80 % acetonitrilu, 20% H_2O ; 19 x 300 mm Waters SymmetryPrep C_{18} kolona) a tímto je obdržena požadovaná sloučenina jako bílá napěněná látka. Analýza pomocí MS využívající ionizace elektrostatickým polem: m/z : 430 ($M^+ + NH_4$), 413 ($M^+ + H$).

Příklad 7

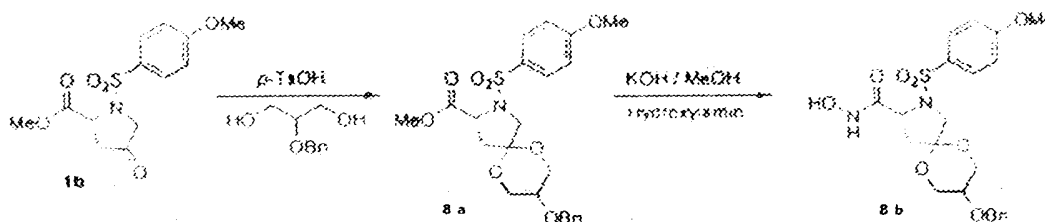


7a. Methyl 7N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,4-dioxo-(2R), (3R)-*trans*-cyklohexyl-7-

azaspiro[4,4]nonan-8-(R)-karboxylát: Keton **1b** (1 g; 3,19 mmol) je rozpuštěn v 35 ml benzenu a pak je přidán (1R, 2R)-*trans*-1,2-cyklohexandiol (0,45g ml; 3,82 mmol) a monohydrát *p*-toluensulfonové kyseliny (29 mg; 0,15 mmol). Směs je refluxována přes noc za použití Dean-Stark přístroje. Poté je přidán vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, až je směs alkalická a dále je směs extrahována třikrát diethyletherem. Organické vrstvy jsou promyty chloridem amonným, vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Čištění produktu je provedeno chromatografií na silikagelu směsí hexan: ethylacetát (1:3), přičemž obdržíme požadovanou sloučeninu. Analýza pomocí MS využívající ionizace elektrostatickým polem: m/z : 429 ($M^+ + NH_4$), 412 ($M^+ + H$).

7b. N-hydroxy-7N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,4-dioxo-(2R), (3R)-*trans*-cyklohexyl-7-azaspiro[4,4]nonan-8-(R)-karboxamid: Je připraven 1,5M roztok hydroxylaminu draselného v methanolu a to tak, jak je popsáno v Fieser and Fieser, Vol 1, p. 478. Tento 1,5 m roztok (12,8 ml; 19,2 mmol) je přidán přímo k methylesteru **7a** (0,8 g; 1,92 mmol) a reakční směs je míchána přes noc. Roztok je okyselen 1N HCl, poté je reakční směs extrahována třikrát ethylacetátem, vysušena síranem hořečnatým, odfiltrována a odpařena. Produkt je vyčištěn chromatografií na reverzní fázi HPLC (60A40B, A, 95% H_2O , 5% acetonitrilu, 0,1% kyseliny mravenčí; B, 80 % acetonitrilu, 20% H_2O ; 19x300 mm Waters SymmetryPrep C_{18} kolona) a tímto je obdržena požadovaná sloučenina jako bílá napěněná látka. Analýza pomocí MS využívající ionizace elektrostatickým polem: m/z : 430 ($M^+ + NH_4$), 413 ($M^+ + H$).

Příklad 8

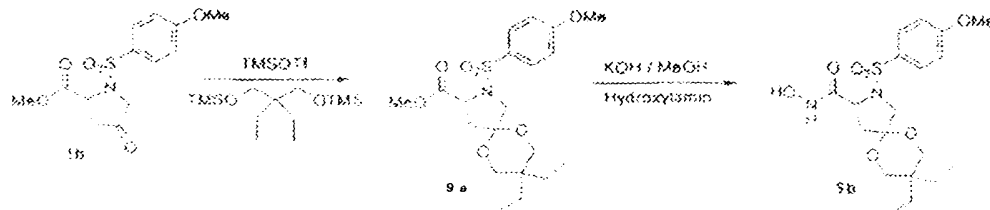


8a. Methyl 8N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,5-dioxo-3-benzyloxy-8-azaspiro[5,4]dekan-9-(R)-karboxylát: Keton **1b** (3,4 g; 10,98 mmol) je rozpuštěn v 65 ml benzenu a je přidán 2-benzyloxy-1,3-propandiol (2g; 10,98 mmol) a monohydrát *p*-toluensulfonové kyseliny (104 mg; 0,15 mmol). Směs je refluxována přes noc za použití Dean-Stark přístroje. Poté je přidán vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, až je směs alkalická a dále je směs extrahována třikrát diethyletherem. Organické vrstvy jsou promyty chloridem amonným, vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Čištění produktu je provedeno chromatografií na silikagelu

směsi hexan: ethylacetát (3:7), přičemž obdržíme požadovanou sloučeninu. Analýza pomocí MS využívající ionizace elektrostatickým polem: m/z : 495 ($M^+ + NH_4$), 478 ($M^+ + H$).

8b. N-hydroxy-8N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,5-dioxo-3-benzyloxy-8-azaspiro[5,4]dekan-9-(R)-karboxamid: Je připraven 1,5M roztok hydroxylaminu draselného v methanolu a to tak, jak je popsáno v Fieser and Fieser, Vol 1, p. 478. Tento 1,5M roztok (9,3 ml; 13 mmol) je přidán přímo k methylesteru **8a** (0,78g; 1,63 mmol) a reakční směs je míchána přes noc. Roztok je okyselen 1N HCl, poté je reakční směs extrahována třikrát ethylacetátem, vysušena síranem hořečnatým, odfiltrována a odpařena. Produkt je vyčištěn chromatografií na reverzní fázi HPLC (60A40B, A, 95% H₂O, 5% acetonitrilu, 0,1% kyseliny mravenčí; B, 80 % acetonitrilu, 20% H₂O; 19x300 mm Waters SymmetryPrep C₁₈ kolona) a tímto je obdržena hledaná sloučenina jako bílá napěněná látka. Analýza pomocí MS využívající ionizace elektrostatickým polem: m/z : 510 ($M^+ + Na$), 479 ($M^+ + H$).

Příklad 9

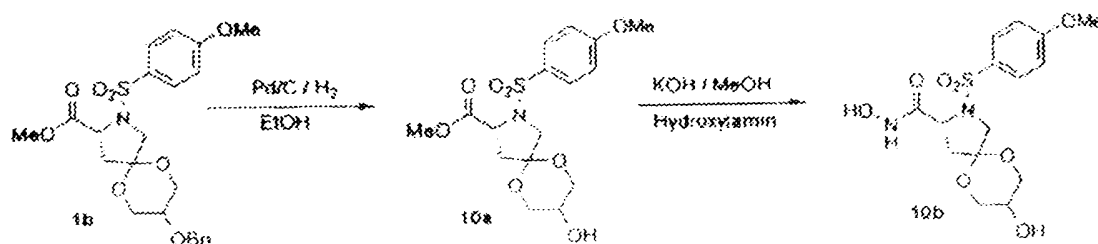


9a. Methyl 8N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,5-dioxo-3,3-diethyl-8-azaspiro[5,4]dekan-9-(R)-karboxylát. Keton **1b** (2,0 g; 6,39 mmol) je rozpuštěn v methylenchloridu (40 ml) a je přidán bis(trimethylsiloxy)-2,2-diethyl-1,3-propandiol (8,8 g; 31,9 mmol). Směs je ochlazená na -78 °C v lázni vytvořené ze směsi suchý led-aceton a poté je přidán trimethylsilyl trifluoromethansulfonát (0,075 g; 0,31 mmol; 0,048 ekvivalentu). Poté je směs zahřívána na pokojovou teplotu a míchána přes noc. Směs je neutralizována nasyceným roztokem uhličitanu sodného a dále extrahována vodou a methylenchloridem. Organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a odpařeny za sníženého tlaku. Čištění produktu je provedeno chromatografií na silikagelu eluční směsí hexan: ethylacetát (7:3), přičemž obdržíme požadovanou sloučeninu. MS (ESI): 428 ($M^+ + H$), 445 ($M^+ + NH_4$).

9b. N-hydroxy-8N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,5-dioxo-3,3-diethyl-8-azaspiro[5,4]dekan-9-(R)-karboxamid: Ketal **9a** (4,0 g; 9,68 mmol) je přidán do 1,5M roztoku hydroxylaminu draselného (77 ml; 14 ekvivalentu, připraveného tak, jak je popsáno v Fieser and Fieser, Vol

l, p. 478). Směs je upravena po 4 hodinách 1N HCl tak, aby pH bylo 4 až 5. Poté je směs zředěna vodou extrahována ethylacetátem. Organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a odpařeny za sníženého tlaku, přičemž dostaneme napěněnou pevnou látku. Čištění produktu je provedeno chromatografií na silikagelu eluční směsí methanol: chloroform (3% : 97%). MS (ESI): 429 ($M^+ + H$), 446 ($M^+ + NH_4$).

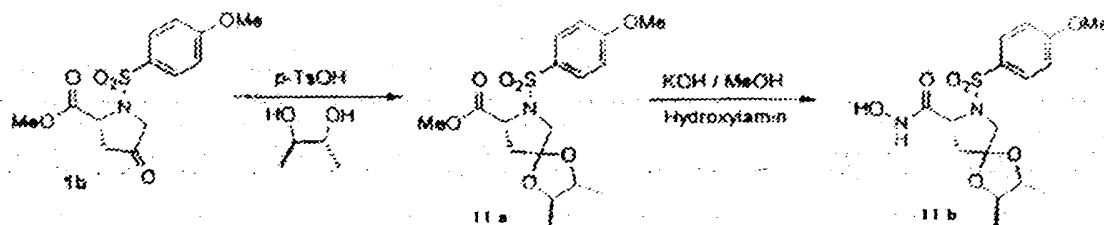
Příklad 10



10a. Methyl 8N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,5-dioxo-3-hydroxy-8-azaspiro[5,4]dekan-9-(R)-karboxylát: Acetal **9a** (1,2 g ; 2,51 mmol) je rozpuštěn v 20 ml EtOH a poté je přidáno 10% palladia na aktivním uhlí (120 mg). Vzniklá směs je míchána za tlaku 1 atmosféry vodíku po dobu 32 hodin. Ukončení reakce lze indikovat TLC (EtOAc/hexan 1:1). Směs je poté filtrována přes fritu a zakoncentrována, abychom dostali požadovaný produkt. Analýza pomocí MS využívající ionizace elektrostatickým polem: m/z : 405 ($M^+ + NH_4$), 388 ($M^+ + H$)

10b. N-hydroxy- 8N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,5-dioxo-3-hydroxy-8-azaspiro[5,4]dekan-9-(R)-karboxamid: Je připraven 1,5M roztok hydroxylaminu draselného v methanolu a to tak, jak je popsáno v Fieser and Fieser, Vol 1, p. 478. Tento 1,5M roztok (11 ml, 16,5 mmol) je přidán přímo k methylesteru **10a** (0,8 g; 2,06 mmol) a reakční směs je míchána přes noc. Roztok je okyselen 1N HCl, poté je reakční směs extrahována třikrát ethylacetátem, vysušena síranem hořečnatým, odfiltrována a odpařena. Produkt je vyčištěn chromatografií na reverzní fázi HPLC (80A20B, A, 95% H_2O , 5% acetonitrilu, 0,1% kyseliny mravenčí; B, 80% acetonitrilu, 20% H_2O ; 19x300 mm Waters SymmetryPrep C_{18} kolona) a tímto je obdržena hledaná sloučenina jako bílá napěněná látka. Analýza pomocí MS využívající ionizace elektrostatickým polem: m/z : 406 ($M^+ + NH_4$), 389 ($M^+ + H$).

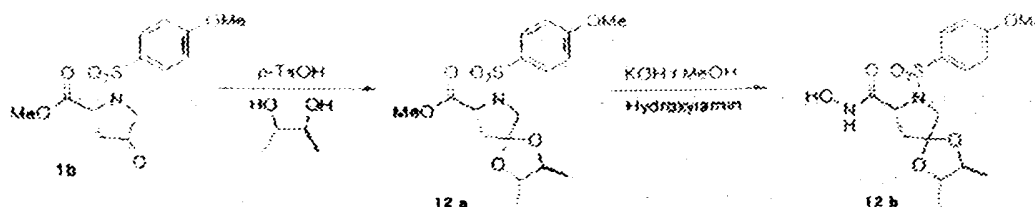
Příklad 11



11a. Methyl 7N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,4-dioxo-(2R)-methyl-(3R)-methyl-7-azaspiro[4,4]nonan-8-(R)-karboxylát: Keton **1b** (2 g; 6,38 mmol) je rozpuštěn v 40 ml benzenu a poté je přidán (2R, 3R)-(-)-2,3-butandiol (0,67 g; 7,66 mmol) a monohydrát *p*-toluensulfonové kyseliny (120 mg; 0,63 mmol). Směs je refluxována přes noc za použití Dean-Stark přístroje. Poté je přidán vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, až je směs alkalická a dále je směs extrahována třikrát diethyletherem. Organické vrstvy jsou promyty chloridem amonným, vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny, přičemž obdržíme požadovanou sloučeninu. Analýza pomocí MS využívající ionizace elektrostatickým polem: m/z : 404 ($M^+ + NH_4$), 386 ($M^+ + H$).

11b. N-hydroxy-7N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,4-dioxo-(2R)-methyl-(3R)-methyl-7-azaspiro[4,4]nonan-8-(R)-karboxamid: Je připraven 1,5M roztok hydroxylaminu draselného v methanolu a to tak, jak je popsáno v Fieser and Fieser, Vol 1, p. 478. Tento 1,5M roztok (32 ml; 48 mmol) je přidán přímo k methylesteru **11a** (2,5 g; 6,7 mmol) a reakční směs je míchána přes noc. Roztok je okyselen 1N HCl a poté je směs extrahována třikrát ethylacetátem, vysušena síranem hořečnatým, odfiltrována a odpařena. Produkt je vyčištěn bleskovou chromatografií (CH_2Cl_2 /EtOAc/hexan, 5:3:2 na 5:4:1) na silikagelu a tímto je obdržena požadovaná sloučenina jako bílá napěněná látka. Analýza pomocí MS využívající ionizace elektrostatickým polem: m/z : 404 ($M^+ + NH_4$), 387 ($M^+ + H$).

Příklad 12

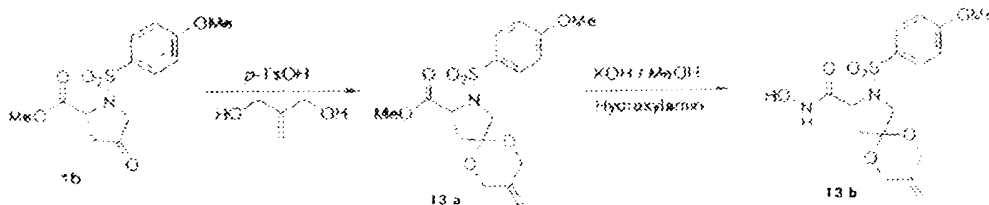


12a. Methyl 7N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,4-dioxo-(2S)-methyl-(3S)-methyl-7-azaspiro

[4,4]nonan-8-(R)-karboxylát: Keton **1b** (1,5 g; 4,78 mmol) je rozpuštěn v 45 ml benzenu a poté je přidán (2S, 3S)-(+)-2,3-butandiol (0,52 g; 5,74 mmol) a monohydrát *p*-toluensulfonové kyseliny (89 mg; 0,47 mmol). Směs je refluxována přes noc za použití Dean-Stark přístroje. Poté je přidán vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, až je směs alkalická a je dále extrahována třikrát diethyletherem. Organické vrstvy jsou promyty chloridem amonným, vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny, přičemž obdržíme požadovanou sloučeninu m/z : 403 ($M^+ + NH_4$), 386 ($M^+ + H$).

12b. N-hydroxy-7N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,4-dioxo-(2S)-methyl-(3S)-methyl-7-azaspiro [4,4]nonan-8-(R)-karboxamid: Je připraven 1,5M roztok hydroxylaminu draselného v methanolu a to tak, jak je popsáno v Fieser and Fieser, Vol 1, p. 478. Tento 1,5M roztok (10 ml; 19 mmol) je přidán přímo k methylesteru **12a** (0,92 g; 2,39 mmol) a reakční směs je míchána přes noc. Roztok je okyselen 1N HCl, poté je reakční směs extrahována třikrát ethylacetátem, vysušena síranem hořečnatým, odfiltrována a odpařena. Produkt je vyčištěn bleskovou chromatografií (CH_2Cl_2/CH_3OH , 95:5) na silikagelu a tímto je obdržena hledaná sloučenina jako bílá napěněná látka. Analýza pomocí MS využívající ionizace elektrostatickým polem: m/z : 409 ($M^+ + NH_4$), 387 ($M^+ + H$).

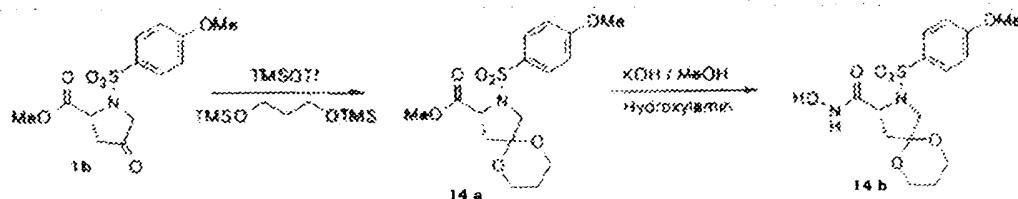
Příklad 13



13a. Methyl 8N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,5-dioxo-3-methylen-8-azaspiro [5.4]dekan-9-(R)-karboxylát: Keton **1b** (3 g; 9,58 mmol) je rozpuštěn v 45 ml benzenu a poté je přidán 2-methylen-1,3-propandiol (1,04 g; 11,8 mmol) a monohydrát *p*-toluensulfonové kyseliny (182 mg; 0,95 mmol). Směs je refluxována přes noc za použití Dean-Stark přístroje. Poté je přidán vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, až je směs alkalická a dále je směs extrahována třikrát diethyletherem. Organické vrstvy jsou promyty chloridem amonným, vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Čištění produktu je provedeno chromatografií na silikagelu směsí hexan: ethylacetát (od 3:7 na 4:6), přičemž obdržíme zmiňovanou sloučeninu. Analýza pomocí MS využívající ionizace elektrostatickým polem: m/z : 401 ($M^+ + NH_4$), 384 ($M^+ + H$).

13b. N-hydroxy-8N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,5-dioxo-3-methylen-8-azaspiro[5,4]dekan-9-(R)-karboxamid: Je připraven 1,5M roztok hydroxylaminu draselného v methanolu a to tak, jak je popsáno v Fieser and Fieser, Vol 1, p. 478. Tento 1,5M roztok (14 ml; 26 mmol) je přidán přímo k methylesteru **13a** (1,25 g; 3,26 mmol) a reakční směs je míchána přes noc. Roztok je okyselen 1N HCl, poté je reakční směs extrahována třikrát ethylacetátem, vysušena síranem hořečnatým, odfiltrována a odpařena. Produkt je vyčištěn bleskovou chromatografií ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 95:5) na silikagelu a tímto je obdržena hledaná sloučenina jako bílá napěněná látka. Analýza pomocí MS využívající ionizace elektrostatickým polem: m/z : 407 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$), 385 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Příklad 14

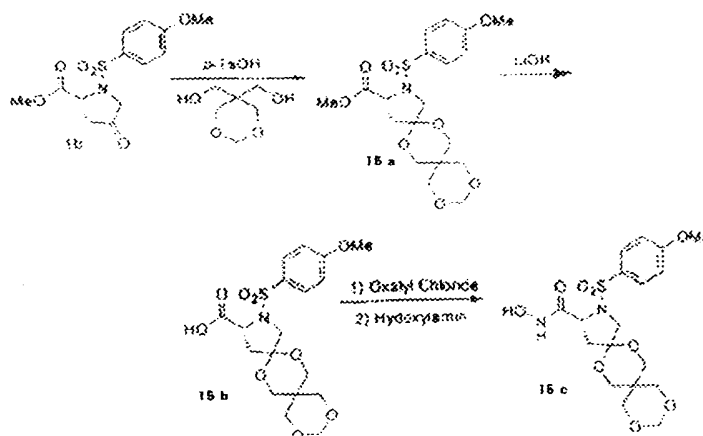


14a. Methyl-1N-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-1,4-dioxo-azaspiro[4,5]nonan-2-karboxylát: Keton **1b** (20 g; 63,9 mmol) je rozpuštěn v methylenchloridu (500 ml) a poté je přidán bis(trimethoxysiloxy)-1,3-propandiol (51,9 g; 221,9 mol; 3,5 ekvivalentu). Směs je ochlazena na $-78\text{ }^\circ\text{C}$ v lázni vytvořené ze směsi suchý led-aceton a poté je přidán trimethylsilyl trifluoromethansulfonát (3,6 g; 3,07mmol; 0,048 ekvivalentu). Poté je směs zahřáta na pokojovou teplotu a míchána přes noc. Směs je neutralizována nasyceným roztokem uhličitanu sodného a dále extrahována vodou a methylenchloridem (3x200 ml). Organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a odpařeny za sníženého tlaku. Čištění produktu je provedeno chromatografií na silikagelu eluční směsí hexan:ethylacetát (1:1), přičemž obdržíme požadovanou sloučeninu jako bezbarvou olejovitou látku. MS (ESI): 372 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 389 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$).

14b. N-hydroxy-1N-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-1,4-dioxo-azaspiro[4,5]nonan-2-karboxamid (C): Ketal **14a** (14,0 g; 37,7 mmol) je přidán do 1,5M roztoku hydroxylaminu draselného (300 ml; 14 ekvivalentu, připraveného tak, jak je popsáno v Fieser and Fieser, Vol 1, p. 478.) Směs je upravena po 1 hodině 1N HCl tak, aby pH bylo 4,5. Poté je směs zředěna vodou

aextrahována ethylacetátem. Organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a odpařeny za sníženého tlaku, přičemž dostaneme pěnitou látku. Čištění produktu je provedeno chromatografií na silikagelu eluční směsí methanol:chloroform (3% : 97%). Konečný produkt je bílý prášek. MS (ESI): 372 ($M^+ + H$), 390 ($M^+ + NH_4$).

Příklad 15



15a. Methyl-11N-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-2,4,8,14-tetraoxo-11-azadispiro

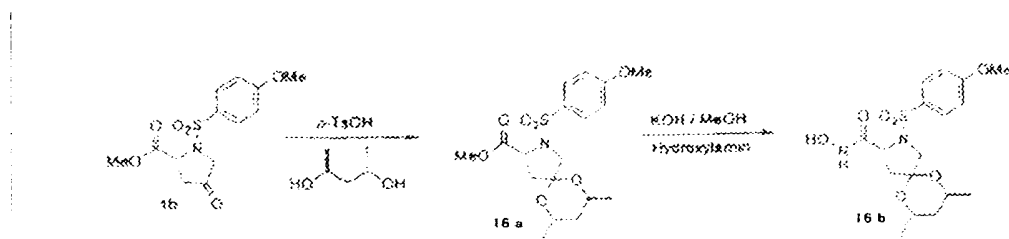
[4,2,5,2]pentadekan-2-karboxylát: Keton **1b** (1 g; 3,19 mmol) v 60 ml benzenu je míchán za pokojové teploty a poté je přidán 1,3-dioxan-5,5 dimethanol (0,56 g; 3,83 mmol) a *p*-toluensulfonová kyselina (0,01ekvivalentu). Směs je refluxována přes noc pod atmosférou dusíku za použití Dean-Stark přístroje. Poté je přidán nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, až je směs alkalická. Směs je dále extrahována ethylacetátem a vodou a organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a odpařeny za sníženého tlaku. Čištění produktu je provedeno chromatografií na silikagelu směsí hexan:ethylacetát (1:1). MS (ESI): 444 ($M^+ + H$), 461 ($M^+ + NH_4$).

15b. 11N-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-2,4,8,14-tetraoxo-11-azadispiro [4,2,5,2]

pentadekan-2-karboxylová kyselina: Ketal **15a** (0,9 g; 2,03 mmol) je rozpuštěn v methanolu (10 ml) a THF (5ml). Poté je přidán ve vodě (5 ml) rozpuštěný hydroxid lithný (1 g, přebytek) a směs je míchána 1 hodinu. Směs je dále upravena 1N HCl tak, aby bylo dosaženo pH=2. Poté je směs extrahována methylenchloridem a vodou. Organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a koncentrovány za sníženého tlaku, přičemž dostaneme produkt. MS (ESI): 430 ($M^+ + H$), 447 ($M^+ + NH_4$).

15c. N-hydroxy-1N-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-2,4,8,14-tetraoxo-11-azadispiro [4,2,5,2]pentadekan-2-karboxamid: Karboxylová kyselina **15b** (0,43 g; 1 mmol) je rozpuštěna v methylenchloridu (15 ml), poté je přidán oxalylchlorid (0,26 g; 2,05 mmol) a nakonec DMF (0,07 g; 1mmol), vše pod atmosférou dusíku. V oddělené lahvi je ve vodě (3 ml) rozpuštěn hydroxylamin hydrochlorid (0,28 g; 4 mmol) a poté je přidán THF (10 ml). Roztok aminu je ochlazen v ledové lázni a poté je přidán triethylamin (0,61 ml; 6 mmol). Reakční směs je poté zahřata na pokojovou teplotu a při této teplotě míchána 1 hodinu. Přidáním 1N HCl je směs zneutralizována a hodnota pH je okolo 5. Poté je směs extrahována methylenchloridem a vodou. Organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a koncentrovány za sníženého tlaku. Produkt je vyčištěn chromatografií na reverzní fázi (Waters Symetry C₁₈) za použití rozpouštědel 40% A, (95% H₂O, 5% acetonitrilu, 0,1% kyseliny mravenčí) a 60% B (80 % acetonitrilu, 20 % H₂O). MS (ESI): 445 (M⁺ + H), 462 (M⁺ + NH₄).

Příklad 16

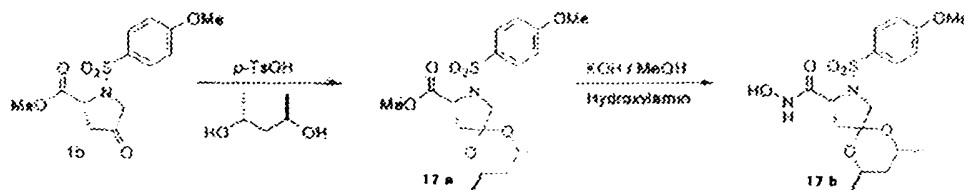


16a. Methyl-1N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,5-dioxo-azaspiro [4,5]nonan-2S,4S-dimethyl-2-karboxylát: Keton **1b** (1 g; 3,19 mmol) je rozpuštěn v 60 ml benzenu a poté je přidán 2S,4S-(+)-pentandiol (0,4g; 3,82 mmol) a *p*-toluensulfonová kyselina (0,01ekvivalentu). Směs je refluxována přes noc pod atmosférou dusíku za použití Dean-Stark přístroje. Poté je přidán nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, až je směs alkalická. Směs je dále extrahována ethylacetátem a vodou a organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a koncentrovány za sníženého tlaku. Čištění produktu je provedeno chromatografií na silikagelu směsí hexan:ethylacetát (7:3).

16b. N-hydroxy-1N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,5-dioxo-azaspiro [4,5]nonan-2S,4S-dimethyl-2-karboxamid: Ketal **16a** (0,9 g; 2,25 mmol) je přidán do 1,5M roztoku hydroxylaminu draselného (10,2 ml; 18 mmol, připraveného tak, jak je popsáno v Fieser and Fieser, Vol 1, p. 478.) a vzniklá směs je míchána přes noc. Směs je dále upravena 1N HCl tak, aby bylo dosaženo pH=5. Poté je směs zředěna vodou extrahována ethylacetátem. Organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a koncentrovány za sníženého tlaku.

Produkt je vyčištěn chromatografií na reverzní fázi HPLC (Waters Symetry C₁₈) za použití rozpouštědel 60% A, (95% H₂O, 5% acetonitrilu, 0,1% kyseliny mravenčí) a 40% B (80% acetonitrilu, 20% H₂O). MS (ESI): 386 (M⁺ + H), 403 (M⁺ + NH₄).

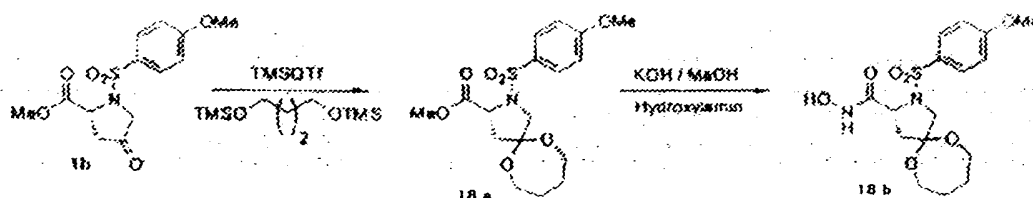
Příklad 17



17a. Methyl-1N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,5-dioxo-azaspiro [4,5]nonan-2R,4R-dimethyl-2-karboxylát: Keton (1 g; 3,19 mmol) je rozpuštěn v 60 ml benzenu a poté je přidán 2R,4R-(+)-pentandiol (0,4 g; 3,82 mmol) a *p*-toluensulfonová kyselina (0,01ekvivalentu). Směs je refluxována přes noc pod atmosférou dusíku za použití Dean-Stark přístroje. Poté je přidán nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, až je směs alkalická. Směs je dále extrahována ethylacetátem a vodou. Organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a koncentrovány za sníženého tlaku. Čištění produktu je provedeno chromatografií na silikagelu eluční směsí hexan: ethylacetát (7:3). MS (ESI): 400 (M⁺ + H), 417 (M⁺ + NH₄).

17b. N-hydroxy-1N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,5-dioxo-azaspiro [4,5]nonan-2R,4R-dimethyl-2-karboxamid: Ketal (0,9 g; 2,25 mmol) je přidán do 1,5M roztoku hydroxylaminu draselného (10,2 ml; 18 mmol, připraveného tak, jak je popsáno v Fieser and Fieser, Vol 1, p. 478.) a vzniklá směs je míchána přes noc. Směs je dále upravena 1N HCl tak, aby bylo dosaženo pH=5. Poté je směs zředěna vodou extrahována ethylacetátem. Organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a koncentrovány za sníženého tlaku. Čištění produktu je provedeno krystalizací s acetonitrilem. MS (ESI): 401 (M⁺ + H), 418 (M⁺ + NH₄).

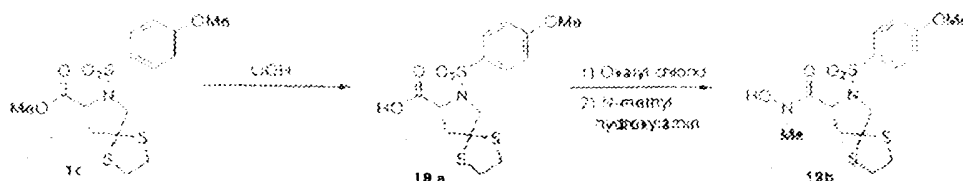
Příklad 18



18a. Methyl-1N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,5-dioxo-azaspiro [4,6]dekan-2-karboxylát: Keton **1b** (1 g; 3,19 mmol) je rozpuštěn v methylenchloridu (25 ml) a poté je přidán bis(trimethoxysiloxy)-1,4-butandiol (3,73 g; 15,9 mmol; 5 ekvivalentu). Směs je ochlazena na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ v lázni vytvořené ze směsi suchý led-aceton a poté je přidán trimethylsilyltrifluoromethansulfonát (0,36 g; 1,53 mmol; 0,048 ekvivalentu). Poté je směs zahřáta na pokojovou teplotu a míchána přes noc. Směs je neutralizována nasyceným roztokem uhličitanu sodného a dále extrahována vodou a methylenchloridem (3x50 ml). Organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a odpařeny za sníženého tlaku. Čištění produktu je provedeno chromatografií na silikagelu eluční směsí hexan: ethylacetát (1:1) přičemž obdržíme požadovanou sloučeninu. MS (ESI): 386 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 403 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$).

18b. N-hydroxy-1N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,5-dioxo-azaspiro [4,6]dekan-2-karboxamid: Ketal **18a** (1,0 g; 2,6 mmol) je přidán do 1,5M roztoku hydroxylaminu draselného (12 ml, 8ekvivalentu, připraveného tak, jak je popsáno v Fieser and Fieser, Vol 1, p. 478.). Směs je po 1 hodině dále upravena 1N HCl tak, aby bylo dosaženo pH=4,5. Poté je směs zředěna vodou a extrahována ethylacetátem. Organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a koncentrovány za sníženého tlaku, přičemž dostaneme napěněnou pevnou látku. Čištění produktu je provedeno chromatografií na silikagelu eluční směsí methanol: chloroform (3% : 97%). Konečný produkt je bílý prášek. MS (ESI): 387 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 404 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$).

Příklad 19

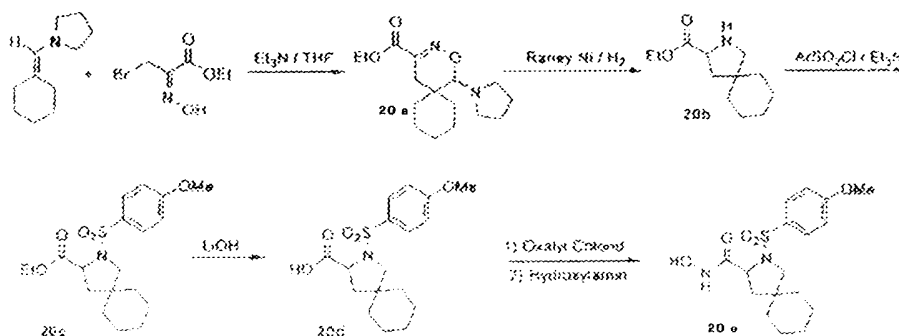


19a. Methyl-7N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,4-dithia-7-azaspiro [4,4]nonan-8-(R)-karboxylová kyselina: Ketal **1c** (0,9 g; 2,31 mmol) je rozpuštěn v methanolu (10 ml) a THF (5 ml). Poté je přidán ve vodě (5 ml) rozpuštěný hydroxid lithný (1 g, přebytek) a směs je míchána 1 hodinu. Směs je dále upravena 1N HCl tak, aby bylo dosaženo pH=2. Poté je směs extrahována methylenchloridem a vodou. Organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a koncentrovány za sníženého tlaku, přičemž dostaneme produkt. MS (ESI): 376 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 393 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$).

19b. N-hydroxyl-N-methyl-7N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1,4-dithia-7-azaspiro

[4,4]nonan-8-(R)-karboxamid: Karboxylová kyselina **19a** (0,5 g; 1,33 mmol) je rozpuštěna v methylenchloridu (15 ml), poté je přidán oxalylchlorid (0,35 g; 2,73 mmol) a nakonec DMF (0,097 g; 1,33 mmol), vše pod atmosférou dusíku. V oddělené nádobě je ve vodě (3 ml) rozpuštěn hydroxylaminhydrochlorid (0,37 g; 5,33 mmol) a poté je přidán THF (10 ml). Roztok aminu je ochlazen v ledové lázni a poté je přidán triethylamin (1,1 ml; 8 mmol). Kyselá směs je dále přidána do roztoku hydroxylaminu při teplotě 0°C. Reakční směs je poté zahřata na pokojovou teplotu a při této teplotě míchána 1 hodinu. Přidáním 1N HCl je směs zneutralizována a hodnota pH je okolo 5. Poté je směs extrahována methylenchloridem a vodou. Organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a koncentrovány za sníženého tlaku. Produkt je vyčištěn chromatografií na reverzní fázi (Waters Symetry C₁₈) za použití rozpouštědel 40% A, (95% H₂O, 5% acetonitrilu, 0,1% kyseliny mravenčí) a 60% B (80% acetonitrilu, 20% H₂O). MS (ESI): 391(M⁺ + H), 408 (M⁺ + NH₄).

Příklad 20



20a Ethyl-6'-(1-pyrrolidinyl)spirocyklohexan-2,5'-(6'H)-[4H-1,2]-oxazin-3'-karboxylát: 1-(cyklohexylidenemethyl)-pyrrolidin (9 g; 54,4 mmol) v THF (100 ml) je míchán za pokojové teploty poté je přidán ethyl 3-bromo-2-hydroxyiminopropanát (12,2 g; 57,7 mmol; 1,06 ekvivalentu, ref. Ottenheijm, H.C.J.; Plate, R.; Noordlik, J. H.; Hrscheid, J. D. M. J. Org. Chem. 1982, 47, 2147) v dávkách po 15 minutách. Reakční směs se přitom zahřeje a je míchána za pokojové teploty 30 minut. Poté je přidán triethylamin (5,9 g; 58,3 mmol; 1,07 ekvivalentu). Směs se opět zahřeje a je míchána další 2 hodiny za pokojové teploty. Reakční směs je nakonec zředěna vodou (100 ml) a extrahována ethylacetátem. Organické extrakty jsou vysušeny síranem sodným a koncentrovány za sníženého tlaku, přičemž obdržíme olejovitou látku. Čištění této látky je provedeno chromatografií na silikagelu eluční směsí hexan/ethylacetát (85/15). Konečný produkt je světle žlutý olej. MS (ESI): 295 (M⁺ + H).

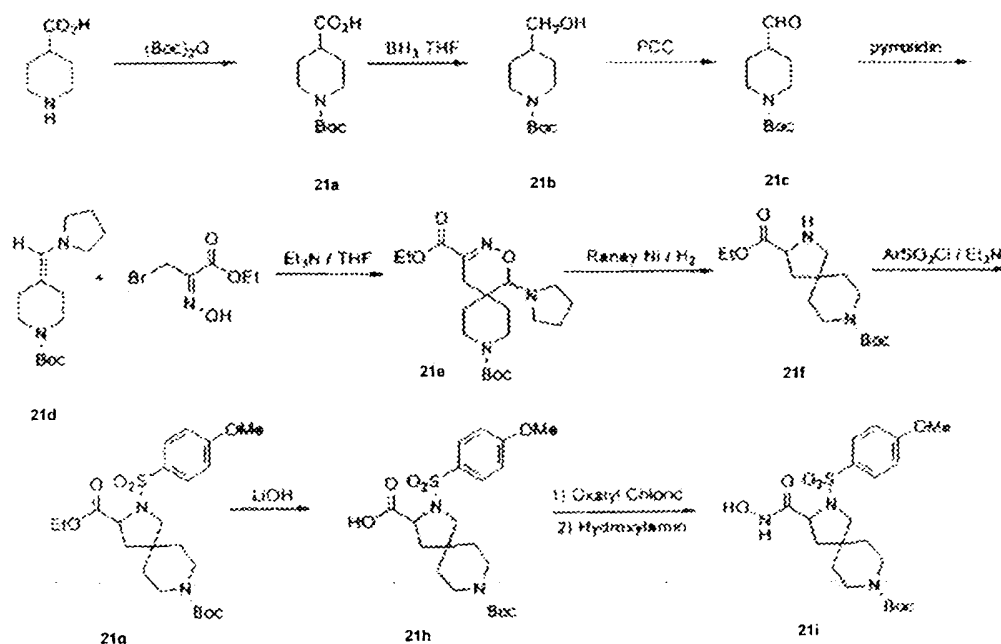
20b. Ethyl 1-azabicyklo-[4,5,0]-dekan-2-karboxylát: Oxazin (2 g; 6,8 mmol) v ethanolu (100 ml) je dán do Parrovy nádoby spolu s Raneyovým Niklem (Aldrich, W-2, 2 g). Směs je poté hydrogenována $pH_2=30$ psi (libra na čtvereční palec) za třepání, dokud není vodík spotřebován. Reakční směs je poté filtrována přes fritu a koncentrována na lehký olej. Není potřeba dalšího čištění. MS (ESI): 212 ($M^+ + H$).

20c. Ethyl-1N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1-azabicyklo-[4,5,0]-dekan-2-karboxylát: Amin (1,4 g; 6,6 mmol) v dioxanu (40 ml) a vodě (40 ml) je míchán za pokojové teploty a poté je přidán triethylamin (2 g; 19,8 mmol; 3 ekvivalentu). Dále je přidán 4-methoxybenzen-sulfonylchlorid (1,51 g; 7,2 mmol; 1,1 ekvivalentu). Vzniklá směs je míchána za pokojové teploty 18 hodin. Poté je reakční směs okyselena 1N HCl a vlita do vody. Roztok je extrahován methylenchloridem a spojené organické extrakty jsou vysušeny síranem hořečnatým a koncentrovány na olejovito látku za sníženého tlaku. Čištění oleje je provedeno chromatografií na silikagelu eluční směsí hexan/ethylacetát (8/2). Konečný produkt je čirý žlutý olej, který stáním tuhne.

20d. 1N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1-azabicyklo-[4,5,0]-dekan-2-karboxylová kyselina: Ethylester (1,5 g; 3,93 mmol) v THF (10 ml) a methanolu (20 ml) je míchán za pokojové teploty, poté je přidána směs hydroxidu lithného (2,0 g, přebytek) ve vodě (20 ml) a vzniklá směs je míchána 18 hodin za pokojové teploty. Směs je dále okyselena 1N HCl a vlita do vody. Dále je směs extrahována methylenchloridem a organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a koncentrovány za sníženého tlaku, přičemž dostaneme olejovitý produkt. Tento olej stáním tuhne na bílou pevnou látku.

20e. N-hydroxy-1N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-1-azabicyklo-[4,5,0]-dekan-2-karboxamid: Karboxylová kyselina (0,7 g; 1,98 mmol) v dichlormethanu (10 ml) je míchána za pokojové teploty a poté je přidán oxalylchlorid (0,52 g; 4,06 mmol; 2,05 ekvivalentu) a nakonec DMF (0,14 g; 1,98 mmol). Vzniklá směs je míchána za pokojové teploty 30 minut. V oddělené nádobě je při 0 °C míchána ve vodě (2 ml) směs hydroxylaminu hydrochloridu (0,55 g; 7,92 mmol; 4 ekvivalentu) a THF (10 ml). Do vzniklé směsi je přidán triethylamin (1,2 g; 11,9 mmol; 6 ekvivalentu) a směs je míchána při 0 °C 15 minut. Kyselý roztok chloridu je dále přidán do roztoku hydroxylaminu při teplotě 0 °C a vzniklá směs je míchána přes noc při pokojové teplotě. Směs je okyselena 1N HCl a poté extrahována dichlormethanem. Organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a odpařeny do sucha za sníženého tlaku. Produkt je vyčištěn krystalizací ze směsi acetonitril/voda a tímto dostaneme požadovaný produkt ve formě bílého prášku. MS (ESI): 369 ($M^+ + H$), 386 ($M^+ + NH_4$).

Příklad 21



21a. 1- t -butyldikarbonát-4-piperidinkarboxylová kyselina: V p -dioxanu (75 ml) je rozpuštěna isonipekotová kyselina (15 g; 95,1 mmol) a poté je přidán vodný roztok NaOH (4 g; 100 mmol v 75 ml vody). Do tohoto roztoku je za míchání přidán di- t -butyldikarbonát (20,8 g; 95,1 mmol) a tato směs je míchána přes noc. Přidáním 1N HCl je směs okyselena a hodnota pH je okolo 1 až 2. Poté je směs zředěna vodou a extrahována methylenchloridem. Organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a koncentrovány za sníženého tlaku, přičemž je obdržen požadovaný produkt ve formě bezbarvého oleje. MS (ESI): 230 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 247 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$).

21b. 1- t -butyldikarbonát-4-(hydroxymethyl)piperidin: Chráněná karboxylová kyselina **21a** (21,7 g; 95,1 mmol) je rozpuštěna v THF (300 ml) a směs je ochlazena na 0 °C v ledové lázni. Dále je za stálého míchání přidán 1M roztok BH_3 THF (237,75 ml; 237,25 mmol). Vzniklá směs je zahřáta na pokojovou teplotu a míchána přes noc. Poté je směs ochlazena na 0 °C a velmi pomalu je přidávána voda, dokud se neobjeví bublinky. Poté, co je reakce skončena, je směs okyselena 1N HCl a poté extrahována ethylacetátem. Organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a odpařeny za sníženého tlaku. MS (ESI): 216 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

21c. 1- t -butyldikarbonát-4-piperidinkarboxyaldehyd: Alkohol **21b** (20,2 g; 93,9 mmol) je rozpuštěn v methylenchloridu (300 ml) a do této směsi je za míchání přidán pyridinium chlorochromát (20,2 g; 93,9 mmol; 1 ekvivalentu). Reakční směs přejde na tmavou suspenzi, která je míchána za pokojové teploty 4 hodiny. Poté je roztok dekantován od černého zbytku a

zbytek je vyplýchnut několikrát etherem. Spojené organické vrstvy jsou přefiltrovány přes silikagelovou ucpávku, přičemž je použito ještě trochy etheru jako eluentu. Vzniklý roztok je koncentrován za sníženého tlaku a vyčištěn chromatografií na silikagelové koloně za použití eluční směsi hexan/ethylacetát (1,5:1).

21d. 1-*t*-butyldikarbonát-4-(pyrrolidinethylen)piperidin: Aldehyd **21c** (8,3 g; 39,1 mmol) je rozpuštěn v 150 ml benzenu a poté je přidán pyrrolidin (4,2 g; 58,6 mmol). Reakční nádoba je poté vybavena Dean-Stark záklopkou a zpětným chladičem a refluxována 5 hodin. Poté je za sníženého tlaku odstraněno rozpouštědlo, přičemž není potřeba dalšího přechištění produktu. MS (ESI): 267 ($M^+ + H$).

21e. Ethyl-6'-(1-pyrrolidiny)spiro(4-*t*-butyldikarbonát-piperidin-2,5'-(6'H)-(4H-1,2)-oxazin-3'-karboxylát: Enamin **21d** (8,9 g; 33,17 mmol) je rozpuštěn v THF (80 ml) a tato směs je míchána za pokojové teploty. Dále je přidán ethyl-3-bromo-2-hydroxyiminopropanát (7,42 g; 35,16 mmol; 1,06 ekvivalentu, ref. Ottenheijm, H.C.J.; Plate, R.; Noordlik, J. H.; Hrscheid, J. D. M. J. Org. Chem. 1982, 47, 2147.) v dávkách po 15 minutách. Během tohoto procesu se směs samovolně zahřeje. Vzniklá směs je míchána za pokojové teploty 30 minut a poté je přidán triethylamin (3,59 g; 35,5 mmol; 1,07 ekvivalentu). Tato směs je dále míchána po další 2 hodiny. Reakce je ukončena přidáním vody (100 ml) a poté extrahována ethylacetátem. Organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a koncentrovány za sníženého tlaku na olejovitou hmotu. Čištění produktu je provedeno chromatografií na silikagelu směsí hexan:ethylacetát (3:1) přičemž dostaneme čirý olej. MS (ESI): 396 ($M^+ + H$).

21f. Ethyl-8N-*t*-butyldikarbonát-1,8-diazobicyklo-(4,5,0)dekan-2-karboxylát: Oxazin **21e** (2,033 g; 5,14 mmol) rozpuštěný v ethanolu (100 ml) je dán do Parrovy nádoby spolu s vlhkým Raneyovým niklem (2 g, váhového ekvivalentu). Směs je poté hydrogenována pH_2 40 psi (libra na čtvereční palec) po dobu 5 hodin, přičemž vodík je několikrát doplňován. Raneyův nikl je poté odfiltrován přes fritu a směs je koncentrována za sníženého tlaku. MS (ESI): 313 ($M^+ + H$).

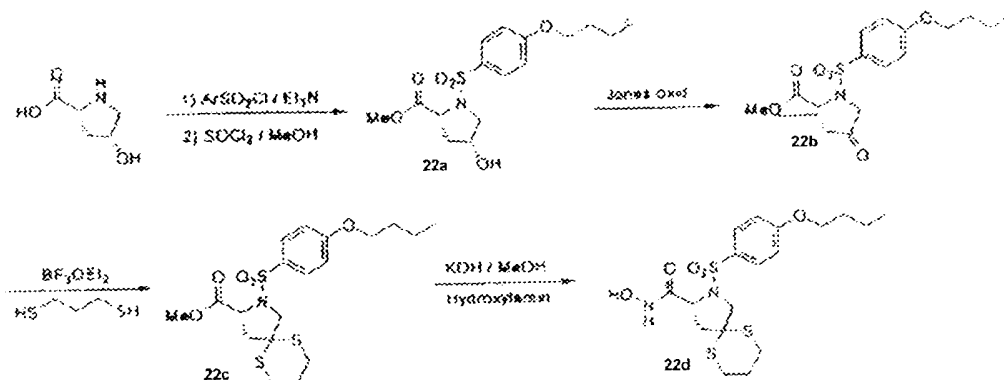
21g. Ethyl-1N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-8N-*t*-butyldikarbonát-1,8-diazobicyklo-[4,5,0]dekan-2-karboxylát: Ethylester **21f** (1,7 g; 5,48 mmol) je rozpuštěn ve směsi voda: *p*-dioxan (1:1, 100 ml) a poté je přidán 4-methoxyfenylsulfonyl chlorid (1,36 g; 6,6 mmol) a triethylamin (1,66 g; 16,44 mmol). Reakční směs je míchána přes noc. Reakce je ukončena přidáním 1N HCl, zředěna vodou a extrahována methylenchloridem. Organická extrakty vysušeny síranem sodným a koncentrovány za sníženého tlaku. Čištění je provedeno

chromatografií na silikagelu směsí hexan:ethylacetát (3:1). MS (ESI): 483 ($M^+ + H$), 500 ($M^+ + NH_4$).

21h. 1N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-8N-t-butyldikarbonát-1,8-diazobicyklo-[4,5,0]-dekan-2-karboxylová kyselina: Ethylester **21 g** (1g; 2,07 mmol) byl rozpuštěn v methanolu (10 ml) a THF (5 ml). Poté je přidán ve vodě (5 ml) rozpuštěný hydroxid lithný (1,5 g, přebytek) a směs je míchána 1 hodinu. Směs je dále okyselena 1N HCl a extrahována methylenchloridem a vodou. Organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a koncentrovány za sníženého tlaku, přičemž dostaneme produkt. MS (ESI): 455 ($M^+ + H$), 472 ($M^+ + NH_4$).

21i. N-hydroxy-1N-(4-methoxyfenylsulfonyl)-8N-t-butyldikarbonát-1,8-diazobicyklo-[4,5,0]-dekan-2-karboxamid: Karboxylová kyselina **21 h** (0,92 g; 2,02 mmol) je rozpuštěna v methylenchloridu (20 ml), poté je přidán oxalylchlorid (0,525 g; 4,14 mmol) a nakonec DMF (0,148 g; 1mmol), vše pod atmosférou dusíku. V oddělené nádobě je ve vodě (5 ml) rozpuštěn hydroxylamin hydrochlorid (0,56 g; 8,08 mmol) a poté je přidán THF (15 ml). Reakční směs je ochlazená v ledové lázni a poté je přidán triethylamin (1,22 ml; 12,12 mmol). Kyselá směs je dále přidána do roztoku hydroxylaminu při teplotě 0°C. Reakční směs je poté zahřívána na pokojovou teplotu a při této teplotě míchána 1 hodinu. Přidáním 1N HCl je směs neutralizována a hodnota pH je 5. Poté je směs extrahována methylenchloridem a vodou. Organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a koncentrovány za sníženého tlaku. Produkt je vyčištěn chromatografií na reverzní fázi (Waters Symetry C₁₈) za použití rozpouštědel 50% A, (95% H₂O, 5% acetonitrilu, 0,1% kyseliny mravenčí) a 50% B (80% acetonitrilu, 20% H₂O). MS (ESI): 470 ($M^+ + H$), 487 ($M^+ + NH_4$).

Příklad 22



22a. Methyl-1N-(4-n-butoxyfenylsulfonyl)-(4R)-hydroxy-pyrrolidin-(2R)-karboxylát:

(*Cis*-4-hydroxy-D-prolin (14,8 g; 112,95 mmol) je smíchán se směsí voda: dioxan (1:1, 90 ml), triethylaminem (39,3 ml; 282 mmol) a N-dimethylaminopyridinem (1,3 g; 11,3 mmol). Dále je přidán 4-(n-butoxy)fenylsulfonyl chlorid (29,5 g; 118,6 mmol) a směs je míchána 14 hodin za pokojové teploty. Směs je poté zkoncentrována a zředěna EtOAc a 1N HCl. Vzniklé vrstvy jsou odděleny a organická vrstva je promyta dvakrát 1N HCl, jednou solným roztokem, poté vysušena MgSO_4 , odfiltrována a odpařena, přičemž obdržíme 37,4 g pevné látky, která je rozpuštěna v 200 ml MeOH. Do této směsi je vkapán thionylchlorid (20 ml; 272 mmol) a takto vzniklá směs je míchána 14 hodin. Směs je poté odpařena do sucha, přičemž obdržíme bílou látku, která je dostatečně čistá, aby mohla být dále použita bez dalšího čištění. Analýza pomocí MS využívající ionizace elektrostatickým polem: m/z : 375 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$), 358,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

22b. Methyl-1N-(4-butoxyfenylsulfonyl)-4-oxo-pyrrolidin-(2R)-karboxylát: Je připraven 8N roztok Jonesova reagentu (Oxidations in Organic Chemistry, P273). Alkohol 22a (40 g; 112 mmol) je rozpuštěn v 300 ml acetonu a ochlazen na 0 °C. Jonesův reagent (120 ml; 960 mmol) je přidáván, dokud roztok nezmění oranžovo-červenou barvu na zelenou a směs je míchána za pokojové teploty 14 hodin. Reakční směs je poté zředěna vodou a extrahována třikrát ethylacetátem. Organické vrstvy jsou promyty třikrát vodou a jednou chloridem sodným, vysušeny síranem hořečnatým a odpařeny. Produkt je vyčištěn krystalizací z ethylacetátu a tímto dostaneme požadovaný produkt ve formě pevné látky. Analýza pomocí MS využívající ionizace elektrostatickým polem: m/z : 378,3 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), 356,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

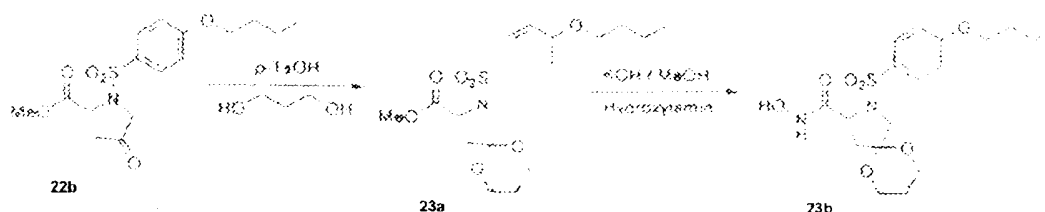
22c. Methyl-8N-(4-butoxyfenylsulfonyl)-1,5-dithia-8-azaspiro[5,4]dekan-9(R)-karboxylát :

Keton **22 b** (1,5 g; 4,22 mmol) je rozpuštěn v 30 ml bezvodého dichlormethanu a poté je přidán 1,3-propandithiol (0,84 ml; 8,45 mmol) a boran trifluorid etherát (0,42 ml; 3,98 mmol). Směs je míchána za pokojové teploty přes noc. Dále je přidán 1N roztok NaOH tak, až je roztok zásaditý a směs je extrahována třikrát EtOAc. Organické vrstvy jsou promyty vodou a chloridem amonným, vysušeny síranem hořečnatým, odfiltrovány a odpařeny, přičemž dostaneme zmiňovanou sloučeninu ve formě oleje. Analýza pomocí MS využívající ionizace elektrostatickým polem: m/z : 463 ($M^+ + NH_4$), 446 ($M^+ + H$).

22d. N-hydroxy-8N-(4-n-butoxyfenylsulfonyl)-1,5-dithia-8-azaspiro[5,4]dekan-9(R)-

karboxamid: Je připraven 1,5M roztok hydroxylaminu draselného v methanolu a to tak, jak je popsáno v Fieser and Fieser, Vol 1, p. 478. Tento 1,5M roztok (10 ml; 14,3 mmol) je přidán přímo k methylesteru **22 c** (0,8 g; 1,8 mmol) a reakční směs je míchána přes noc. Roztok je okyselen 1N HCl, poté je reakční směs extrahována třikrát ethylacetátem, vysušena síranem hořečnatým, odfiltrována a odpařena. Produkt je vyčištěn chromatografií na reverzní fázi HPLC (40A60B, A, 95% H_2O , 5% acetonitrilu, 0,1% kyseliny mravenčí; B, 80% acetonitrilu, 20% H_2O ; 19x300 mm Waters SymmetryPrep C_{18} koloně) a tímto je obdržena hledaná sloučenina jako bílá napěněná látka. Analýza pomocí MS využívající ionizace elektrostatickým polem: m/z : 464 ($M^+ + NH_4$), 447 ($M^+ + H$).

Příklad 23



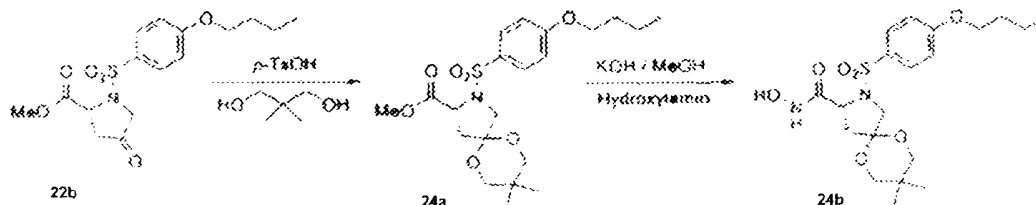
23a. Methyl-8N-(4-butoxyfenylsulfonyl)-1,5-dioxo-8-azaspiro[5,4]dekan-9(R)-karboxylát:

Keton **22 b** (1,5 g; 4,22 mmol) je rozpuštěn v 40 ml benzenu a poté je přidán 1,3-propandiol (0,32 ml; 4,22 mmol) a monohydrát *p*-toluensulfonové kyseliny (8 mg; 0,042 mmol). Směs je refluxována přes noc za použití Dean-Stark přístroje. Poté přidán vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, až je směs alkalická a extrahována třikrát diethyletherem. Organické vrstvy jsou promyty chloridem amonným, vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Čištění produktu je provedeno chromatografií na silikagelu směsí hexan: ethylacetát (4:1), aby byl obdržen požadovaný produkt. Analýza pomocí MC využívající ionizace elektrostatickým polem: m/z : 431 ($M^+ + NH_4$), 414 ($M^+ + H$).

23b. N-hydroxy-8N-(4-n-butoxyfenylsulfonyl)-1,5-dioxo-8-azaspiro[5,4]dekan-9(R)-

karboxamid: Je připraven 1,5M roztok hydroxylaminu draselného v methanolu a to tak, jak je popsáno v Fieser and Fieser, Vol 1, p. 478. Tento 1,5M roztok (15 ml; 22,5 mmol) je přidán přímo k methylesteru **23 a** (0,8 g; 1,9 mmol) a reakční směs je míchána přes noc. Roztok je okyselen 1N HCl, poté je reakční směs extrahována třikrát ethylacetátem, vysušena síranem hořečnatým, odfiltrována a odpařena. Produkt je vyčištěn chromatografií na reverzní fázi HPLC (40A60B, A, 95% H₂O, 5% acetonitrilu, 0,1% kyseliny mravenčí; B, 80% acetonitrilu, 20% H₂O; 19x300 mm Waters SymmetryPrep C₁₈ koloně) a tímto je obdržena hledaná sloučenina jako bílá napěněná látka. Analýza pomocí MS ionizace elektrostatickým polem: m/z : 432 (M⁺ + NH₄), 415 (M⁺ + H).

Příklad 24

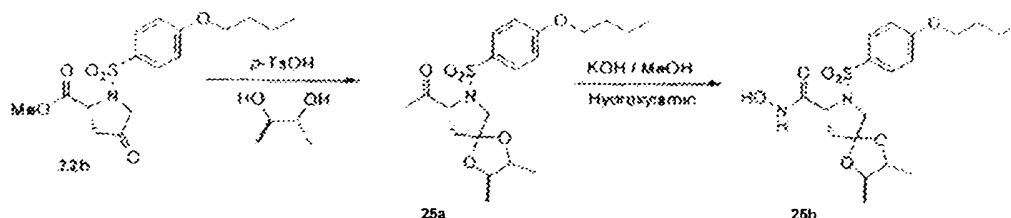


24a. Methyl-8N-(4-butoxyfenylsulfonyl)-1,5-dioxo-3,3-dimethyl-8-azaspiro[5,4]dekan-9(R)-karboxylát: Keton **22 b** (1,5 g; 4,22 mmol) je rozpuštěn v 40 ml toluenu a poté je přidán neopentyl glykol (0,44 g; 4,22 mmol) a monohydrát *p*-toluensulfonové kyseliny (8 mg; 0,042 mmol). Směs je refluxována přes noc za použití Dean-Stark přístroje. Poté přidán vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného, až je směs alkalická a extrahována třikrát diethyletherem. Organické vrstvy jsou promyty chloridem amonným, vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Čištění produktu je provedeno chromatografií na silikagelu směsí hexan: ethylacetát (7:3), aby byl obdržen požadovaný produkt. Analýza pomocí MS využívající ionizace elektrostatickým polem: m/z : 459 (M⁺ + NH₄), 442 (M⁺ + H).

24b. N-hydroxy-8-N-(4-butoxyfenylsulfonyl)-1,5-dioxo-3,3-dimethyl-8-azaspiro[5,4]dekan-9(R)-karboxamid: Je připraven 1,5M roztok hydroxylaminu draselného v methanolu a to tak, jak je popsáno v Fieser and Fieser, Vol 1, p. 478. Tento 1,5M roztok (12 ml; 18,1 mmol) je přidán přímo k methylesteru **24 a** (1,0 g; 2,27 mmol) a reakční směs je míchána přes noc. Roztok je okyselen 1N HCl, poté je reakční směs extrahována třikrát ethylacetátem, vysušena síranem hořečnatým, odfiltrována a odpařena. Surový produkt je vyčištěn bleskovou chromatografií (CH₂Cl₂/EtOAc, 1:1) na silikagelu a tímto je obdržena hledaná sloučenina

jako bílá napěněná látka. Analýza pomocí MS využívající ionizace elektrostatickým polem MS: m/z : 460 ($M^+ + NH_4$), 443 ($M^+ + H$).

Příklad 25



25a. Methyl-7N-(4-butoxyfenylsulfonyl)-1,4-dioxo-(2R)-methyl-(3R)-methyl-7-

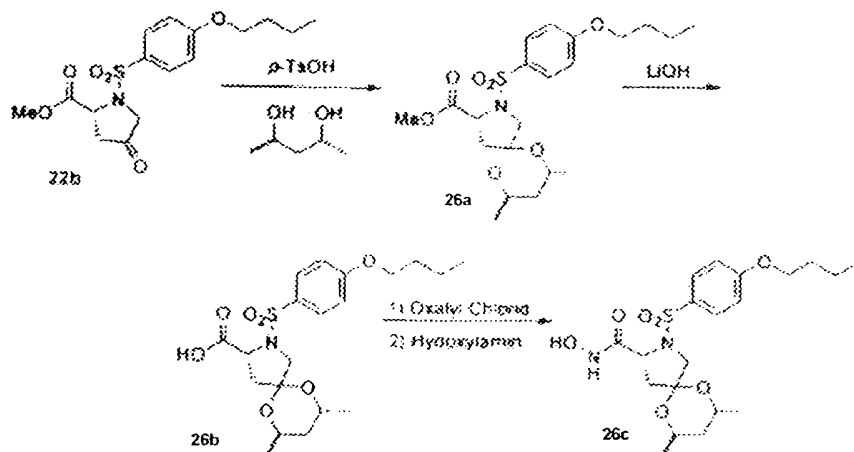
azaspiro[4,4]nonan-8(R)-karboxylát:

Keton **22 b** (1,5 g; 4,22 mmol) je rozpuštěn v 40 ml benzenu a poté je přidán (2R, 3R)-(-)-2,3-butandiol (0,46 g; 5,07 mmol) a monohydrát *p*-toluensulfonové kyseliny (80 mg; 0,42 mmol). Směs je refluxována přes noc za použití Dean-Stark přístroje. Poté přidán vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného, až je směs alkalická a extrahována třikrát diethyletherem. Organické vrstvy jsou promyty chloridem amonným, vysušeny síranem hořečnatým, filtrovány a odpařeny. Analýza pomocí MS využívající ionizace elektrostatickým polem MS m/z : 445 ($M^+ + NH_4$), 428($M^+ + H$).

25b. N-hydroxy-7N-(4-butoxyfenylsulfonyl)-1,4-dioxo-(2R)-methyl-(3R)-methyl-7-

azaspiro[4,4]nonan-8(R)-karboxamid: Je připraven 1,5M roztok hydroxylaminu draselného v methanolu a to tak, jak je popsáno v Fieser and Fieser, Vol 1, p. 478. Tento 1,5M roztok (15 ml; 26 mmol) je přidán přímo k methylesteru **25 a** (1,4 g; 3,28mmol) a reakční směs je míchána přes noc. Roztok je okyselen 1N HCl, poté je reakční směs extrahována třikrát ethylacetátem, vysušena síranem hořečnatým, odfiltrována a odpařena. Surový produkt je vyčištěn bleskovou chromatografií (CH_2Cl_2/CH_3OH , 95:5) na silikagelu a tímto je obdržena hledaná sloučenina jako bílá napěněná látka. Analýza pomocí MS využívající ionizace elektrostatickým polem m/z : 451 ($M^+ + NH_4$), 429 ($M^+ + H$).

Příklad 26



26a. Methyl-1N-(4-butoxyfenylsulfonyl)-1,5-dioxo-azaspiro[4,5]nonan-2R,4R-dimethyl-2-karboxylát: Keton **22 b** (1,0 g; 2,82 mmol) je rozpuštěn v 60 ml benzenu a poté je přidán 2R,4R-(+)-pentandiol (0,44 g; 4,22 mmol) a monohydrát *p*-toluensulfonové kyseliny (0,01 ekvivalentu). Směs je refluxována pod atmosférou dusíku přes noc za použití Dean-Stark přístroje. Poté přidán nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, až je směs alkalická a extrahována třikrát ethylacetátem a vodou. Organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a odpařeny za sníženého tlaku. Produkt je vyčištěn chromatografií na silikagelu za použití směsi EtOAc:hexan (3:7). MS (ESI): 442 ($M^+ + H$), 459 ($M^+ + NH_4$).

26b. 1N-(4-butoxyfenylsulfonyl)-1,5-dioxo-azaspiro[4,5]nonan-2R,4R-dimethyl-2-karboxylová kyselina: Ketal **26a** (0,7 g; 1,56 mmol) je rozpuštěn v methanolu (10 ml) a THF (5 ml). Poté je přidán ve vodě (5 ml) rozpuštěný hydroxid lithný (1g, přebytek) a směs je míchána 1 hodinu. Směs je dále upravena 1N HCl tak, aby bylo dosaženo pH asi 2. Poté je směs extrahována methylenchloridem a vodou. Organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a koncentrovány za sníženého tlaku, přičemž dostaneme produkt. MS (ESI): 428 ($M^+ + H$), 445 ($M^+ + NH_4$).

26c. N-hydroxy-1N-(4-butoxyfenylsulfonyl)-1,5-dioxo-azaspiro(4,5)nonan-2R,4R-dimethyl-2-karboxamid: Karboxylová kyselina **26 b** (0,6 g; 1,4 mmol) je rozpuštěna v methylenchloridu (15 ml), poté je přidán oxalylchlorid (0,36 g; 2,87 mmol) a nakonec DMF (0,102 g; 1,4 mmol), vše pod atmosférou dusíku. V oddělené nádobě je ve vodě (3 ml) rozpuštěn hydroxylamin hydrochlorid (0,39 g; 5,2 mmol) a poté je přidán THF (10 ml). Roztok aminu je ochlazen v ledové lázni a poté je přidán triethylamin. (1,16 ml; 8,4 mmol). Kyselá směs je dále přidána do roztoku hydroxylaminu při teplotě 0 °C. Reakční směs je poté zahřáta na pokojovou teplotu a při této teplotě míchána 1 hodinu. Přidáním 1N HCl je směs

zneutralizována a hodnota pH=5. Poté je směs extrahována methylenchloridem a vodou. Organické vrstvy jsou vysušeny síranem sodným a koncentrovány za sníženého tlaku. Produkt je vyčištěn chromatografií na reverzní fázi (Waters Symetry C₁₈) za použití rozpouštědel 40% A, (95% H₂O, 5% acetonitrilu, 0,1% kyseliny mravenčí) a 60% B (80% acetonitrilu, 20% H₂O). MS (ESI): 443 (M⁺ + H).

Následující tabulka zobrazuje struktury dalších níže popsanych příkladů 27-116:

Příklady 27-116

Následující sloučeniny (W není obsažen) jsou připraveny za použití výše uvedených a na příkladech demonstrovanych metod.

	Z	Y	Ar	n
Příklad 27	4-(-SCH ₂ CH ₂ CH ₂ S-)	3,3-(CH ₃) ₂	4-(MeO)-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 28	4-(-SCH ₂ CH ₂ CH ₂ S-)	H	4-Br-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 29	4-(-SCH ₂ CH ₂ CH ₂ S-)	H	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 30	4-(-SCH ₂ CH ₂ S-)	H	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 31	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	1
Příklad 32	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-i-BuO-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 33	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(C ₆ H ₅)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 34	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-F-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 35	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-Cl-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 36	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-Br-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 37	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-Me-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 38	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-MeO-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 39	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-CN-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 40	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-Me ₂ N-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 41	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-EtO-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 42	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-i-PrO-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 43	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-n-PrO-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 44	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-Br-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 45	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	2-CH ₃ -4-Br-C ₆ H ₃ -	1
Příklad 46	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ -	1
Příklad 47	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-F-C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 48	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-Cl-C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 49	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-Br-C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 50	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-Me ₂ N-C ₆ H ₄)-C ₆ H ₄ -	1

10.05.99

Příklad 51	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-CN-C ₆ H ₄)-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 52	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-MeO-C ₆ H ₄)-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 53	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 54	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(3-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 55	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(2-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 56	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -	1
Příklad 57	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	1
Příklad 58	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	(4-C ₅ H ₄ N)CH ₂ CH ₂ -	1
Příklad 59	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	(2-C ₅ H ₄ N)CH ₂ CH ₂ -	1
Příklad 60	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(C ₆ H ₁₁)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 61	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(C ₅ H ₁₁)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 62	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(C ₆ H ₁₃ O)-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 63	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 64	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	5-(2-pyridinyl)-2-thienyl-	1
Příklad 65	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	5-(3-isoxazolyl)-2-thienyl-	1
Příklad 66	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	5-(2-methylthio)pyrimidin-4-yl)-2-thienyl-	1
Příklad 67	4-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	5-(3-(1-methyl-5-(trifluoromethyl)pyrazolyl)-2-thienyl-	1
Příklad 68	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(C ₆ H ₅)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 69	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-F-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 70	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-Cl-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 71	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-Br-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 72	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-Me-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 73	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-MeO-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 74	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-CN-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 75	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-Me ₂ N-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 76	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-EtO-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 77	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-i-PrO-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 78	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-n-PrO-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 79	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-Br-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 80	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	2-CH ₃ -4-Br-C ₆ H ₃ -	1
Příklad 81	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ -	1
Příklad 82	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-F-C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 83	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-Cl-C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 84	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-Br-C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 85	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-Me ₂ N-C ₆ H ₄)-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 86	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-CN-C ₆ H ₄)-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 87	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-MeO-C ₆ H ₄)-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 88	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-i-BuO-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 89	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	1

Příklad 90	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(3-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 91	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(2-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 92	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -	1
Příklad 93	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	1
Příklad 94	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	(4-C ₅ H ₄ N)CH ₂ CH ₂ -	1
Příklad 95	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	(2-C ₅ H ₄ N)CH ₂ CH ₂ -	1
Příklad 96	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(C ₆ H ₁₁)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 97	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(C ₅ H ₁₁)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 98	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(C ₆ H ₁₃)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 99	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)O-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 100	4-(-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(MeO)-C ₆ H ₄ -	2
Příklad 101	4-(-SCH ₂ CH ₂ S-)	H	4-(MeO)-C ₆ H ₄ -	2
Příklad 102	4-(-SCH ₂ CH ₂ CH ₂ S-)	H	4-(MeO)-C ₆ H ₄ -	2
Příklad 103	3-(-OCH ₂ CH ₂ O-)	H	4-(MeO)-C ₆ H ₄ -	2
Příklad 104	3-(-SCH ₂ CH ₂ CH ₂ S-)	H	4-(MeO)-C ₆ H ₄ -	2
Příklad 105	3-(-SCH ₂ CH ₂ CH ₂ S-)	H	4-(n-BuO)-C ₆ H ₄ -	2
Příklad 106	4-(-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -)	H	4-(MeO)-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 107	4-(-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -)	H	4-(4-Me ₂ N-C ₆ H ₄)-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 108	4-(-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -)	H	4-(4-F-C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 109	4-(-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -)	H	(4-C ₅ H ₄ N)CH ₂ CH ₂ -	1
Příklad 110	4-(-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -)	H	4-(4-C ₅ H ₄ NO)-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 111	4-(-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -)	5-CH ₃	4-(MeO)-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 112	4-(-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -)	H	4-(n-BuO)-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 113	4-(-CH ₂ CH ₂ N(Me)CH ₂ CH ₂ -)	H	4-(MeO)-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 114	4-(-C(O)NHC(O)NH-)	H	4-(MeO)-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 115	4-(-CH ₂ NHC(O)CH ₂ -)	H	4-(MeO)-C ₆ H ₄ -	1
Příklad 116	4-(-CH ₂ NBnC(O)CH ₂ -)	H	4-(MeO)-C ₆ H ₄ -	1

Metody:

Příklad 27 je připraven vytvářením acetalu s příslušně funkcionalizovaným hydroxy-prolinovým derivátem popsaným Raman Sharma a Williamem D. Lubellem, J. Org. Chem. 1996, 61, 202. Příklady 28 až 99 jsou připraveny vytvářením acetalu s příslušně funkcionalizovaným hydroxy-prolinovým derivátem připraveným způsobem analogickým příkladu 1. Sulfonylchloridy, které jsou použity k přípravě výše uvedených příkladů jsou jednak zakoupeny u komerčních zdrojů, jednak připraveny běžnými metodami. Například, 4-fenoxyfenylsulfonylchlorid použitý pro přípravu příkladu 17 byl připraven tak, jak je popsáno R. J. Cremlyn et al in Aust. J. Chem., 1979, 32, 445,52.

Příklady 100 až 102 jsou připraveny vytvářením acetalu, redukcí a/nebo nukleofilní substitucí příslušně funkcionalizované 4-ketopipekolové kyseliny popsané J. P. Obrecht et al in Organic Synthesis 1992, 200.

Příklady 103 až 105 jsou připraveny vytvářením acetalu, redukcí a/nebo nukleofilní substitucí příslušně funkcionalizované 5-ketopipekolové kyseliny popsané M. E. Freed and A. R. Day in J. Org. Chem., 1960, 25, 2105 nebo příslušně funkcionalizované 3-ketopipekolové kyseliny popsané J. Bosch et al in Tetrahedron 1984, 40, 2505.

Příklady 106 až 113 jsou připraveny cyklizací, redukcí a/nebo nukleofilní substitucí příslušně funkcionalizovaného enaminu, jak je popsáno R. Hennig et al in Synthesis, 1989, 256 a dále opracovány, jak je popsáno pro příklad 5.

Příklad 114 (spirohydantoin) je připraven příslušně substituovaného ketonu **1b** a kyanidu draselného a uhličitanu sodného, jak je popsáno Smith et al in J. Med. Chem., 1995, 38, 3772.

Příklady 115 až 116 jsou připraveny z příslušně substituovaného ketonu **1b** Wittigovou reakcí a subsekventní Michaelovou adicí nitromethanu, jak je popsáno Smith et al in J. Med. Chem., 1995, 38, 3772. subsekventní redukce a nukleofilní substituce poskytnou požadované sloučeniny.

Tyto příklady poskytují člověku zkušeném v tomto oboru dostatečný návod k provedení tohoto vynálezu a neomezují jej v žádném smyslu.

Složení a metody použití příkladů:

Látky popsané v tomto vynálezu jsou vhodné k přípravě směsí určených k léčbě nemocných a podobně. Dále uvedené příklady směsí a metod nelimitují tento vynález, ale poskytují návod odborníkovi v technice k přípravě a použití látek, směsí a metod tohoto vynálezu. V každém případě může být sloučenina o vzorci (I) nahrazena například látkou uvedenou níže s podobnými výsledky.

Metody použití, doložené příklady, neomezují tento vynález, ale poskytují návod zkušenému odborníkovi v technice k použití látek, směsí a metod tohoto vynálezu. Odborný praktikant ocení, že příklady poskytují návod a mohou měněny v závislosti na podmínkách a pacientovi.

Příklad A

Složení tablet pro perorální podávání vycházející z tohoto vynálezu:

Složka

Množství

Příklad 9	15 mg
Laktóza	120 mg
Kukuřičný škrob	70 mg
Mastek	4 mg
Stearát hořečnatý	1 mg

Jiné látky mající strukturu příslušnou vzorci (I) jsou používány s v podstatě stejnými výsledky.

Žena vážící 60 kg (132 liber) trpící zánětem kloubů je léčena metodou popsanou v tomto vynálezu. Po období 2 let je udržováno dávkování 3 tablet denně perorálně tomuto objektu. Na konci tohoto období je pacient vyšetřen a je shledáno, že se snížil rozsah zánětů a zlepšila se pohyblivost bez průvodních bolestí.

Příklad B

Složení kapsle pro perorální použití vycházející z tohoto vynálezu:

Složka	Množství (% hm./hm.)
Příklad 3	15%
Polyethylen glykol	85%

Jiné látky mající strukturu příslušející vzorci (I) jsou používány s obdobnými výsledky. Muž vážící 90 kg (198 liber) trpící záněty kostí a kloubů je léčen metodou tohoto vynálezu. Po dobu 5 let byla tomuto objektu denně podávána jedna kapsle obsahující 70 mg příkladu 3.

Na konci léčebného období je pacient vyšetřován orthoskopicky a je shledáno, že již nedochází k dalšímu odírání / fibrilaci kloubní chrupavky.

PŘÍKLAD C

Směs pro místní podávání založená na fyziologickém roztoku tak, jak je uvedeno v tomto vynálezu, obsahuje:

Složka	Množství (% hm./hm.)
Příklad 13	5 %
Polyvinyl alkohol	15 %
Fyziologický roztok	80 %

Další sloučeniny mající strukturu v souladu se vzorcem (I) jsou užívány s v zásadě výsledky. Pacient mající hluboké odření rohovky si aplikuje do každého oka dvakrát denně kapky. Léčení je úspěšně urychleno bez zrakových následků.

PŘÍKLAD D

Směs pro lokální podávání, v souladu s přítomným vynálezem, obsahuje:

Složka	Složení (% hm./obj.)
Sloučenina z příkladu 13	0,20
Benzalkonium chlorid	0,02
Thimerosal	0,002
D-Sorbitol	5,00
Glycin	0,35
Aromáty	0,075
Čištěná voda	zbytek do 100%
Celkem =	100,00

Jakákoliv z dalších sloučenin mající strukturu v souladu se vzorcem (I) jsou užívány s v podstatě podobnými výsledky.

Pacient trpící popáleninami způsobenými chemikáliemi si aplikuje tuto směs při každé výměně obvazu (b.i.d.). Zjizvení je tak podstatně zmírněno.

PŘÍKLAD E

Inhalační aerosolová směs podle tohoto vynálezu obsahuje:

Složka	Složení (% hm./ obj.)
Sloučenina z příkladu 2	5,0
Alkohol	33,0
kyselina askorbová	0,1
Methanol	0,1
Sacharin sodný	0,2
Propellant (F 12, F 114)	zbytek do 100 %
Celkem =	100,00

Jakákoliv z dalších sloučenin majících strukturu v souladu se vzorcem (I) jsou užívány s v podstatě podobnými výsledky.

Lidé trpící astmatem si stříkají 0,01 ml pomocí pumpového rozprašovače do úst a toho inhalují. Astmatické příznaky jsou zmírněny.

PŘÍKLAD F

Oční směs podle tohoto vynálezu obsahuje:

Složka	Složení (% hm. / obj.)
Sloučenina z příkladu 5	0,10
Benzalkonium chlorid	0,01
EDTA	0,05
Hydroxyethylcelulosa (NATROSOL M)	0,50
Metabisulfid sodný	0,10
Chlorid sodný	zbytek do 100%
Celkem =	100,00

Jakékoliv z dalších sloučenin mající strukturu v souladu se vzorcem (I) jsou užívány s v podstatě podobnými výsledky.

Muž vážící 90 kilogramů (198 liber), trpící zvrhovatěním rohovky, je léčen metodou tohoto vynálezu. Odborně je do postižených očí po dobu dvou měsíců podáván dvakrát denně fyziologický roztok obsahující 10 mg Příkladu 5.

PŘÍKLAD G

Směs pro parenterální (mimostřevní) podání obsahuje:

Složka	Množství
Příklad 4	100 mg / ml nosiče

Směs.

pufr citrátu sodného s lecithinem

(hmotnostní % nosiče)	0.48 %
karboxymethylcelulosa	0,53 %
povidon	0,50 %
methylparaben	0,11 %
propylparaben	0,011 %

Výše uvedené složky jsou smíchány za vzniku suspenze. Přibližně 2,0 ml suspenze jsou podány injekčně lidskému subjektu s premetastázovým nádorem. Místo injekce se nachází vedle nádoru. Tato dávka je podávána dvakrát denně po dobu přibližně třiceti dní. Po třiceti dnech příznaky onemocnění přestávají a dávka je postupně snížena k udržení pacienta.

Další sloučeniny mající strukturu v souladu se vzorcem (I) jsou užívány s v podstatě podobnými výsledky.

PŘÍKLAD H

Složení kloktadla:

Složka	% hm. / obj.
Příklad I	3,00
SDA 40 alkohol	8,00
Příchut'	0,08
Emulgátor	0,08
Fluorid sodný	0,05
Glycerin	10,00
Sladidlo	0,02
Kyselina benzoová	0,05
Hydroxid sodný	0,20
Barvivo	0,04
Voda	zbytek do 100,00 %

Pacient s dásňovým onemocněním užívá 1 ml kloktadla třikrát denně k prevenci dalších ústních onemocnění.

Další sloučeniny mající strukturu v souladu se vzorcem (I) jsou užívány s v podstatě podobnými výsledky.

PŘÍKLAD I

Složení tabletky:

Složka	% hm. / obj.
Příklad 3	0,01
Sorbitol	17,50
Manitol	17,50
Škrob	13,60
Sladidlo	1,20
Příchut'	11,70

Příklad I je připraven nejdříve smícháním 80 kg glycerinu a celého množství benzylalkoholu a poté je směs zahřáta na 65 °C, dále je pomalu přidán a společně smíchán methylparaben, propylparaben, voda, xantanová a guarová guma. Tyto přísady jsou přibližně dvanáct minut míchány v Silverson mixéru. Pak jsou pomalu v následujícím pořadí přidávány tyto přísady: zbytek glycerinu, sorbitol, rozrážeč pěny, uhličitan sodný, kyselina citronová a sacharosa.

Odděleně jsou smíchány příchuti a chladicí kapalina a poté je toto pomalu přidáno k dalším přísadám. Vzniklá směs je míchána přibližně 40 minut.

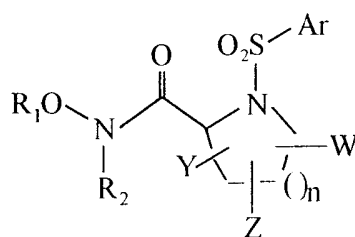
Pacient bere tento přípravek jako prevenci před opětovným zánětem tlustého střeva.

Všechny odkazy na tomto místě popsané jsou též přičleněny do odkazů.

I když byly jednotlivé předměty tohoto vynálezu popsány, bude pro odborníka samozřejmé, že mohou být uskutečněny různé změny a modifikace předmětu vynálezu bez odchýlení od smyslu a rozsahu tohoto vynálezu. Úmyslem je také zahrnout v připojených nárocích všechny takové modifikace, které jsou v rozsahu tohoto vynálezu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina mající strukturu podle Vzorce (I)



(1)

kde:

Ar je alkyl, heteroalkyl, aryl nebo heteroaryl, substituovaný nebo nesubstituovaný;

 R_1 je H;

R₂ je vodík, alkyl nebo acyl;

W není obsažen nebo představuje jeden či více nižších alkylových částí, nebo je alkylenový, arylenový či heteroarylenový můstek mezi dvěma sousedními nebo nesousedními uhlíky (tedy vytvářející spojený kruh);

Y je nezávisle jeden nebo více vodíků, SR₃, SOR₄, SO₂R₅, hydroxy-, alkoxy-, amino-, kde amino má vzorec NR₆, R₇, kde R₆ a R₇ jsou nezávisle vybrány z vodíku, alkyly, heteroalkyly, heteroaryly, arylu, OR₃, SO₂R₈, COR₉, CSR₁₀.

 $\text{PO}(\text{R}_{11})_2$; a

R₃ je vodík, alkyl, aryl, heteroaryl;

R₄ je alkyl, aryl, heteroaryl;

R₈ je alkyl, aryl, heteroaryl, heteroalkyl, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino a alkylarylamino;

R₉ je vodík, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, alkyl, aryl, heteroaryl, heteroalkyl,

alkylamino, dialkylamino, arylamino a alkylarylamino;

R_{10} je alkyl, aryl, heteroaryl, heteroalkyl, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino,

diarylamino a alkylarylamino;

R_{11} je alkyl, aryl, heteroaryl, heteroalkyl;

Z je spiro část;

n je 1 až 3.

optický isomer, diastereoisomer nebo enantiomer vzorce (I) nebo farmaceuticky přijatelná sůl či jejich biologicky hydrolyzovatelné amidy, etery nebo imidy.

2. Sloučenina z jakéhokoliv předešlého nároku, kde Y je nezávisle jeden nebo více vodíků, hydroxy, SR_3 , alkoxy, amino, kde amino má vzorec NR_6, R_7 , kde R_6 a R_7 jsou nezávisle vybrány z vodíku, alkylu, heteroalkylu, SO_2R_8 , COR_9 , a R_8 je alkyl, aryl, heteroaryl nebo heteroalkyl.

3. Sloučenina z jakéhokoliv předešlého nároku, kde Ar je fenyl nebo substituovaný fenyl.

4. Sloučenina z jakéhokoliv předešlého nároku, kde Ar je substituovaný fenyl
a substituce je s hydroxy-, alkoxy-, nitro- nebo halo- skupinou.

5. Sloučenina z jakéhokoliv předešlého nároku, kde W je jeden nebo více vodíků nebo C_1 až C_4 alkyl.

6. Sloučenina z jakéhokoliv předešlého nároku, kde spiro část Z vytváří pěti až sedmi členné kruhy s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny.

7. Sloučenina z jakéhokoliv předešlého nároku, kde spiro kruh je substituovaný
nebo substituovaný spojeným kruhem.

8. Sloučenina podle jakéhokoliv předešlého nároku, kde Z má jeden nebo více heteroatomů vybraných z kyslíku nebo síry.

9. Užití sloučeniny z jakéhokoliv předešlého nároku k přípravě farmaceutické kompozice.

10. Metoda pro prevenci nebo léčení nemocí spojených s nechtěnou metalloproteázovou aktivitou u savců, metoda zahrnující podávání bezpečného a vhodného množství sloučeniny z jakéhokoliv předešlého nároku tomuto subjektu.