

# PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 27.01.2000

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 27.01.1999

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1999/239080

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 17.04.2002  
(Věstník č. 4/2002)

(86) PCT číslo: PCT/US00/01991

(87) PCT číslo zveřejnění: WO00/44730

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 2637

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

C 07 D 243/14 A 61 P 35/00  
C 07 D 401/06 A 61 P 19/02  
C 07 D 405/06  
C 07 D 409/06  
C 07 D 413/10  
C 07 D 403/06  
C 07 D 403/10  
A 61 K 31/5513

(71) Přihlašovatel:

AMERICAN CYANAMID COMPANY, Madison, NJ,  
US;

(72) Původce:

Albright Jay Donald, Nanuet, NY, US;  
Delos Santos Efren Guillermo, Nanuet, NY, US;  
Levin Jeremy Ian, New City, NY, US;  
Chen James Ming, Bedminster, NJ, US;

(74) Zástupce:

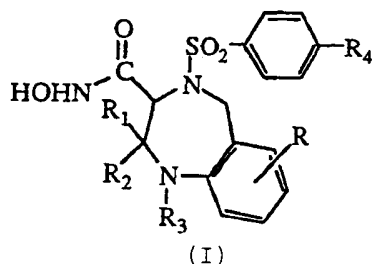
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**2,3,4,5-tetrahydro-1H[1,4]benzodiazepin-3-  
hydroxamové kyseliny jako inhibitory  
metaloproteináz mezibuněčné hmoty**

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich použití k léčení  
chorobných stavů zprostředkovaných metaloproteinázami  
mezibuněčné hmoty a TACE, jako je například růst nádorů,  
osteoartritida, revmatoidní artritida a degenerativní poškození  
chrupavky.



2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-hydroxamové  
kyseliny jako inhibitory metaloproteináz mezibuněčné hmoty

#### Oblast techniky

Tento vynález se týká 4-(4-substituovaná skupina-benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-hydroxamových kyselin, které působí jako inhibitory metaloproteináz mezibuněčné hmoty a jako inhibitory enzymu konvertujícího TNF- $\alpha$  (TACE). Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou použitelné k léčení chorobných stavů zprostředkovaných metaloproteinázami mezibuněčné hmoty a TACE, jako je například růst nádorů, osteoartritida, revmatoidní artritida a degenerativní poškození chrupavky.

#### Dosavadní stav techniky

Metaloproteinázy mezibuněčné hmoty (MMPs) jsou skupinou enzymů, které způsobují patologickou destrukci pojivové tkáně a bazálních membrán. Tyto endopeptidázy obsahující zinek zahrnují několik podskupin enzymů, včetně kolagenáz, stromelyzinů a gelatináz. Bylo prokázáno, že gelatinázy jsou ze všech MMPs nejtěsněji spojeny s růstem a šířením nádorů.

Například je známo, že hladina exprese gelatináz je zvýšena u maligních onemocnění a že gelatinázy mohou degradovat bazální membránu, což vede k nádorovým metastázám. Nedávno bylo prokázáno, že také patologická angiogeneze, nezbytná pro růst solidních tumorů, obsahuje gelatinázovou složku, jak vyplývá z publikace "Matrix Metalloproteinases, Novel Targets for Directed Cancer Therapy" (Drugs and Aging, 11, 229-244, 1997).

Další chorobné stavy zprostředkované MMPs jsou tyto: restenóza, osteopenie zprostředkované MMP, zánětlivá

onemocnění centrálního nervového systému, stárnutí kůže, osteoartritida, revmatoidní artritida, septická artritida, ulcerace rohovky, abnormální hojení ran, choroby kostí, proteinurie, aneurysma aorty, degenerativní poškození chrupavky po traumatickém poranění kloubu, demyelinizační onemocnění nervového systému, cirhóza jater, onemocnění ledvinných glomerulů, předčasná ruptura fetálních membrán, zánětlivá onemocnění střev, nemoci periodontu, makulární degenerace se vztahem k věku, diabetická retinopatie, proliferativní vitreoretinopatie, retinopatie nedonošených, oční záněty, keratokonus, Sjögrenův syndrom, myopie, nádory oka, oční angiogeneze/neovaskularizace a rejekce štěpu rohovky. (Byly publikovány studie zabývající se těmito chorobnými stavy, např. "Recent Advances in Matrix Metalloproteinase Inhibitor Research", R. P. Beckett et al., Research Focus, 1, 16-26, 1996, Curr. Opin. Ther. Patents, 4(1), 7-16, 1994, Curr. Medicinal Chem., 2, 743-762, 1995, Exp. Opin. Ther. Patents, 5(2), 1087-110, 1995, Exp. Opin. Ther. Patents, 5(12), 1287-1196, 1995, "Inhibition of Matrix Metalloproteinases: Structure Based Design", Current Pharmaceutical Design, 2, 524-661, 1996, "Matrix Metalloproteinase Inhibitor Drugs", Emerging Drugs, 2, 205-230, 1997).

Enzym konvertující TNF- $\alpha$  (TACE) katalyzuje tvorbu TNF- $\alpha$  z proteinového prekursoru TNF- $\alpha$  vázaného na membránu. TNF- $\alpha$  je prozánětlivý cytokin, o kterém se předpokládá, že má úlohu u těchto nemocí: revmatoidní artritida, septický šok, rejekce štěpu, kachexie, anorexie, záněty, městnavé srdeční selhání, zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému, zánětlivá onemocnění střev, rezistence na inzulin a infekce HIV, navíc k dobře doloženým protinádorovým vlastnostem. Výzkum s protilátkami anti-TNF- $\alpha$  u transgenních zvířat prokázal, že blokáda tvorby TNF- $\alpha$  inhibuje progresi artritidy. Toto

pozorování bylo nedávno rozšířeno na člověka, jak bylo popsáno v práci "TNF- $\alpha$  in Human Diseases" (Current Pharmaceutical Design, 2, 662-667, 1996).

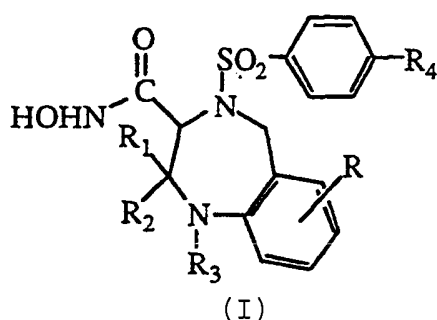
Předpokládá se, že malá molekula inhibitorů MMPs a TACE by mohla mít potenciál pro léčení rozmanitých chorobných stavů. Ačkoliv je známa celá řada inhibitorů TACE, mnoho z nich jsou molekuly peptidů a peptidům podobné, takže se vyskytují problémy s biologickou dostupností a farmakokinetické problémy. Dlouhodobě působící perorální biologicky dostupné nepeptidové inhibitory MMPs a/nebo TACE by tedy byly vysoce žádoucí pro léčbu chorobných stavů uvedených výše.

Patent Spojených Států č. 5 455 258 popisuje 2-substituovaná skupina-2-(arylsulfonylamino)hydroxamové kyseliny a jejich použití jako inhibitory MMP. WO 97/18194 popisuje N-(arylsulfonyl)tetrahydroisochinolonyhydroxamové kyseliny a jejich příbuzné bicyklické deriváty a jejich použití jako inhibitory MMP. WO 97/20824 a patent Spojených Států č. 5 753 653 popisují 1-(arylsulfonyl)-4-(substituovaná skupina)piperazin-2-hydroxamové kyseliny, 4-(arylsulfonyl)-morfolin-3-hydroxamové kyseliny, 4-(arylsulfonyl)-tetrahydro-2H,1,4-thiazin-3-hydroxamové kyseliny, 3-(substituovaná skupina)-1-(arylsulfonyl)hexahydro-2-hydroxamové kyseliny a příbuzné sloučeniny jako užitečné inhibitory MMP.

WO 98108822, WO 98/08823 a WO 98/08825, popisují 1-(arylsulfonyl)hexahydropyrimidin-2-hydroxamové kyseliny se 6 členy, 1-substituovaná skupina-3-[(4-methoxybenzen-sulfonyl)]hexahydropyrimidin-4-hydroxamové kyseliny, 4-(arylsulfonyl)-tetrahydro-1,2-thiazin-3-hydroxamové kyseliny a (arylsulfonyl)-4-substituovaná skupina-piperazin-2-hydroxamové kyseliny. WO 98/08827 popisuje 4-(arylsulfonyl)hexahydro-thiazepin-3-hydroxamové kyseliny a 4-(arylsulfonyl)hexahydro-[1,4]diazepin-3-hydroxamové kyseliny.

Podstata vynálezu

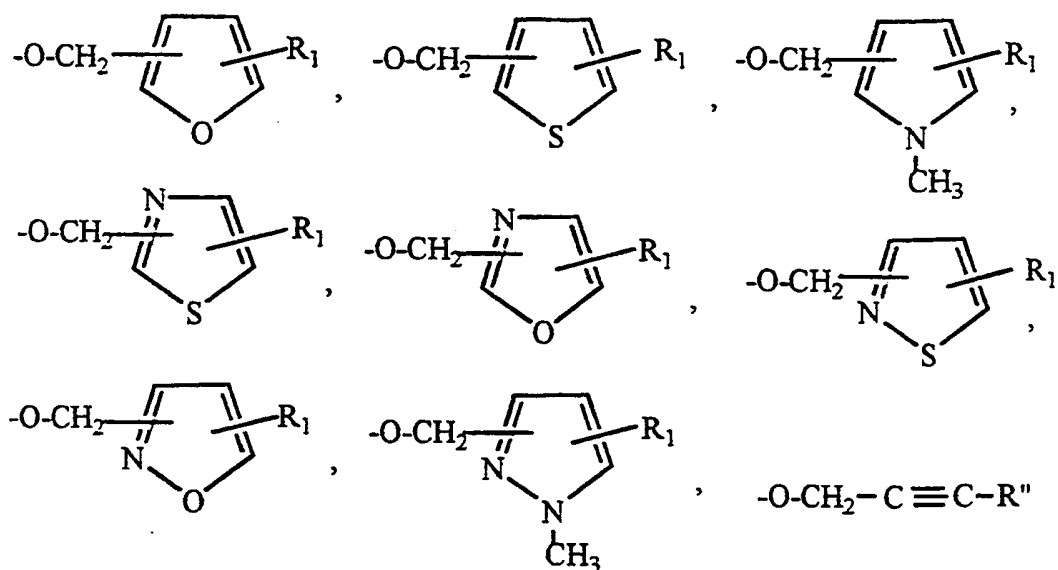
Tento vynález se týká nových derivátů substituovaných hydroxamidů 2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny, které inhibují aktivitu MMPs. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou představovány následujícím vzorcem I



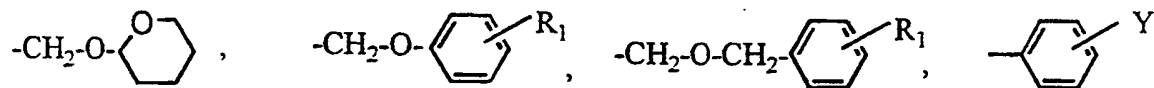
kde

R je vybrán ze skupiny, kterou tvoří: vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina -CN, skupina -OR', skupina -SR', skupina -CF<sub>3</sub>, skupina -OCF<sub>3</sub>, Cl, F, skupina NH<sub>2</sub>, NH-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, -N(R')CO-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina -N(R')(R'), skupina NO<sub>2</sub>, skupina -CONH<sub>2</sub>, skupina -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, skupina -SO<sub>2</sub>N(R')(R') nebo -N(R')COCH<sub>2</sub>O-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, kde R' je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo vodík,

R<sub>4</sub> je skupina alkyl-O- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části obsahující jednu trojnou vazbu, např. obsahující 2 až 6 atomů uhlíku,



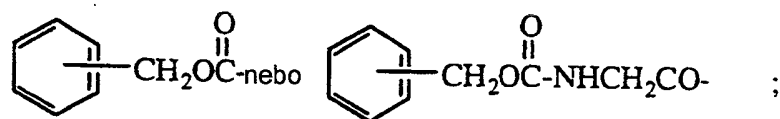
kde  $R''$  je vodík, skupina  $-CH_2OH$ , alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina  $alkyl-O-CH_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $alkyl-S-CH_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $alkyl-NH-CH_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $[alkyl]_2-NCH_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $cykloalkyl-O-CH_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové části, skupina  $[alkyl]_2-N-(CH_2)_{2-4}NHCH_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $[alkyl]_2-N-(CH_2)_{2-4}N(CH_3)CH_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části,



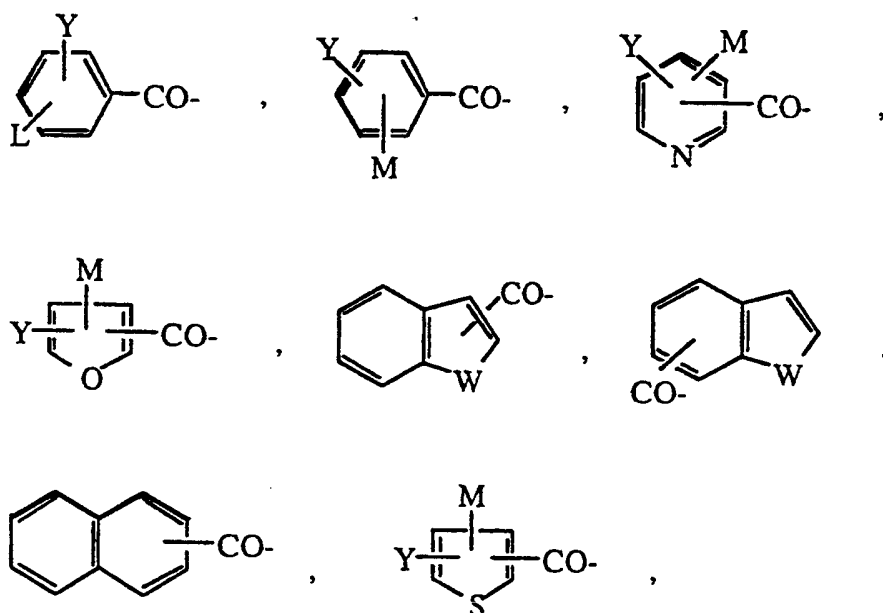
$R_1$  a  $R_2$  jsou každý, nezávisle, vodík nebo skupina  $CH_3$ ,

$R_3$  je alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupina  $NH_2CH_2CO-$ , skupina  $alkyl-NHCH_2CO-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $HO(CH_2)_mCO-$ , skupina  $HCO-$ , skupina  $aryl(CH_2)_nCO-$ , skupina  $heteroaryl(CH_2)_nCO-$ , skupina  $alkyl-O-(CH_2)_nCO-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $alkyl-CO-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku

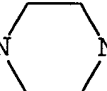
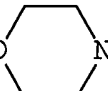
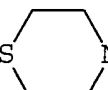
v alkylové části, skupina alkyl-CO-NHCH<sub>2</sub>CO- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina cykloalkyl-CO- obsahující 3 až 7 atomů uhlíku v cykloalkylové části, skupina alkyl-SO<sub>2</sub>- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina aryl(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>-, skupina heteroaryl(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>-, skupina alkyl-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina alkyl-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, alkyl-O-alkyl-O-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, HO-alkyl-O-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina aryl-O-CH<sub>2</sub>CO-, skupina heteroaryl-O-CH<sub>2</sub>CO-, skupina aryl-CH=CHCO-, skupina heteroaryl-CH=CHCO-, skupina alkyl-CH=CHCO- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

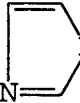
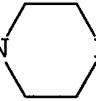
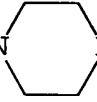
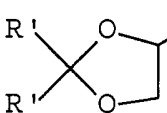
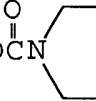
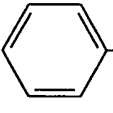
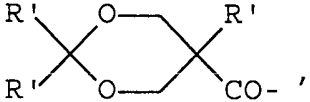


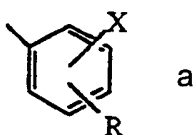
arylalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina aryl-CH=CHCH<sub>2</sub>-, skupina heteroaryl-CH=CHCH<sub>2</sub>-, skupina alkyl-CH=CHCH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části,



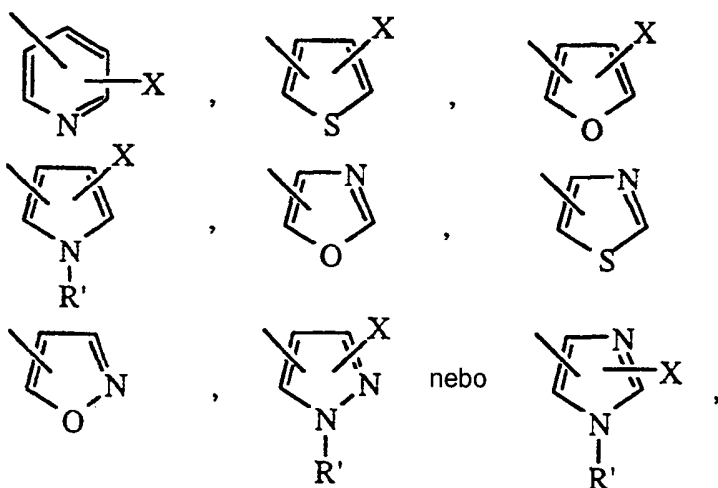
skupina  $R'OCH_2CH(OR')CO-$ , skupina  $(R'OCH_2)_2C(R')CO-$ ,

skupina  $CH_3N$   N-alkyl-CH=CH-CO- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  S N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina alkyl-CONHCO- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové

části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{CH}_3\text{-N}$   N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina t-Boc-N  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina , skupina  $\text{EtOOCN}$   N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  -alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina , skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-N-alkyl-CO-}$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové části nebo skupina  $\text{alkyl-NH-alkyl-CO-}$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové části, kde  $m = 1$  až 3,  $n = 0$  až 3, arylová skupina je

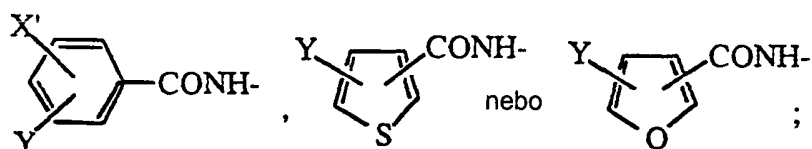


heteroarylová skupina je

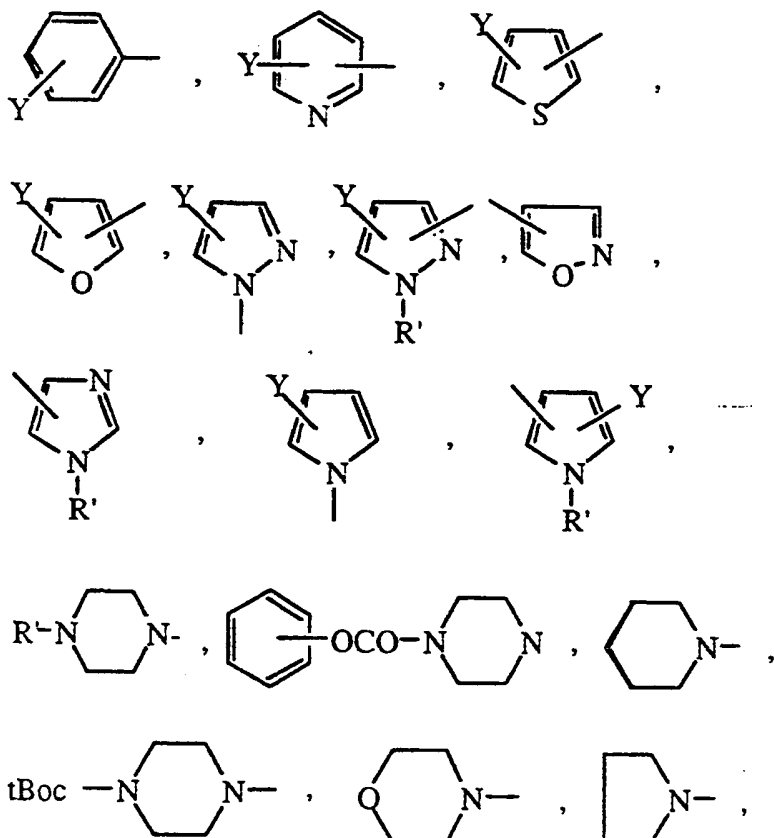


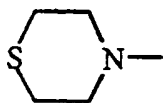
kde X je vodík, halogen, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupina  $-OCH_3$  a R a R' jsou, jak je definováno výše,

L je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina  $-CN$ , skupina  $-OR'$ , skupina  $-SR'$ , skupina  $-CF_3$ , skupina  $-OCF_3$ , Cl, F, skupina  $NH_2$ , NH-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,  $-N(R')CO$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $-N(R')(R')$ , skupina  $NO_2$ , skupina  $-CONH_2$ , skupina  $-SO_2NH_2$ , skupina  $-SO_2N(R')(R')$ ,  $-N(R')COCH_2O$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,



M je



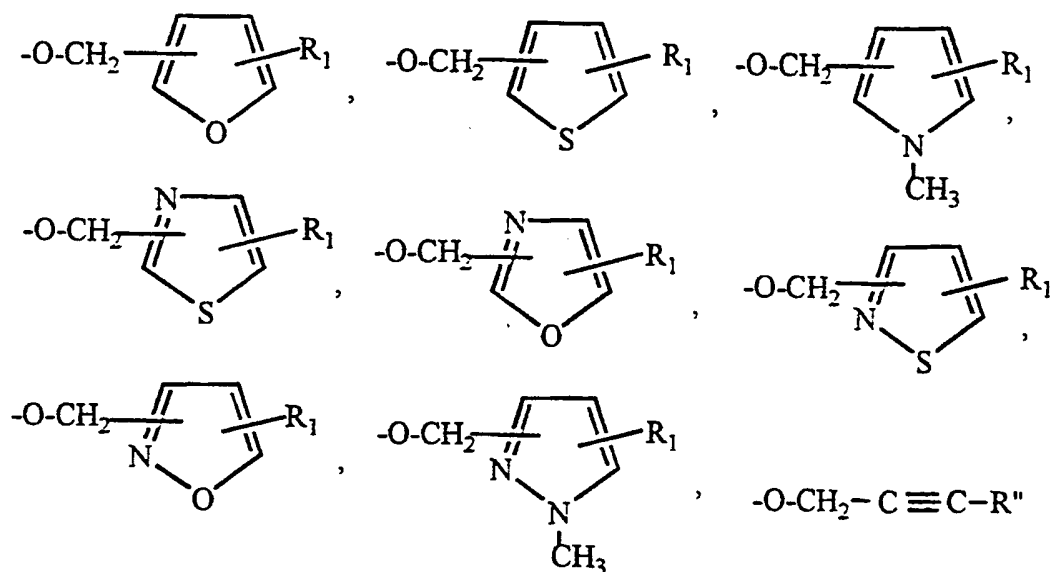


nebo skupina  $N(R')(R')$  kde  $R'$  je, jak je definováno výše,  
 $W$  je  $O$ ,  $S$ , skupina  $NH$  nebo  $N$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,  
 $Y$  je vodík,  $F$ ,  $Cl$ , skupina  $CF_3$  nebo skupina  $OCH_3$  a  $X'$  je halogen, vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,  $O$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupina  $-CH_2OH$ ,  
a její farmaceuticky přijatelné soli.

#### Detailní popis vynálezu

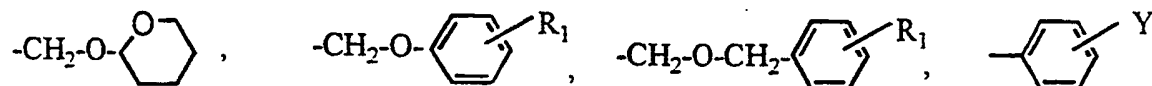
Výhodně sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou sloučeniny vzorce I, kde  $R$  je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina  $-CN$ , skupina  $-OR'$ , skupina  $-SR'$ , skupina  $-CF_3$ , skupina  $-OCF_3$ ,  $Cl$ ,  $F$ , skupina  $NH_2$ ,  $NH$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,  $-N(R')CO$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $-N(R')(R')$ , skupina  $NO_2$ , skupina  $-CONH_2$ , skupina  $-SO_2NH_2$ , skupina  $-SO_2N(R')(R')$  nebo  $-N(R')COCH_2O$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, kde  $R'$  je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo vodík,

$R_4$  je skupina  $alkyl-O-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části obsahující jednu trojnou vazbu,



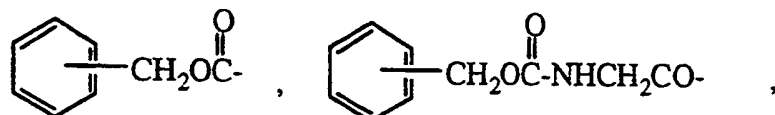
kde  $R''$  je vodík, skupina  $-CH_2OH$ , alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina  $alkyl-O-CH_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $alkyl-S-CH_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $alkyl-NH-CH_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $[alkyl]_2-NCH_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $cykloalkyl-O-CH_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové části, skupina  $[alkyl]_2-N-(CH_2)_{2-4}NHCH_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $[alkyl]_2-N-(CH_2)_{2-4}N(CH_3)CH_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $-CH_2OH$ , alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina  $alkyl-O-CH_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $alkyl-S-CH_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $alkyl-NH-CH_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $[alkyl]_2-NCH_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $cykloalkyl-O-CH_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové části, skupina  $[alkyl]_2-N-(CH_2)_{2-4}NHCH_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové

části, skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-N-(CH}_2\text{)}_{2-4}\text{N(CH}_3\text{)CH}_2\text{-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části,



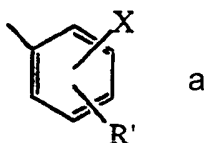
$\text{R}_1$  a  $\text{R}_2$  jsou každý, nezávisle, vodík nebo skupina  $\text{CH}_3$ ,

$\text{R}_3$  je alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupina  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CO-}$ , skupina  $\text{alkyl-NHCH}_2\text{CO-}$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{HO(CH}_2\text{)}_m\text{CO-}$ , skupina  $\text{HCO-}$ , skupina  $\text{aryl(CH}_2\text{)}_n\text{CO-}$ , skupina  $\text{heteroaryl(CH}_2\text{)}_n\text{CO-}$ , skupina  $\text{alkyl-O-(CH}_2\text{)}_n\text{CO-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-CO-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-CO-NHCH}_2\text{CO-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{cykloalkyl-CO-}$  obsahující 3 až 7 atomů uhlíku v cykloalkylové části, skupina  $\text{aryl-O-CH}_2\text{CO-}$ , skupina  $\text{heteroaryl-OCH}_2\text{CO-}$ ,

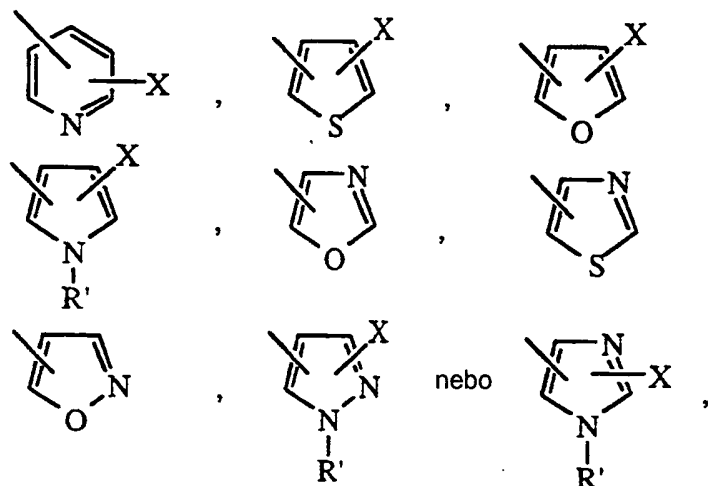


kde  $m = 1$  až  $3$ ,  $n = 0$  až  $3$ ,

arylová skupina je



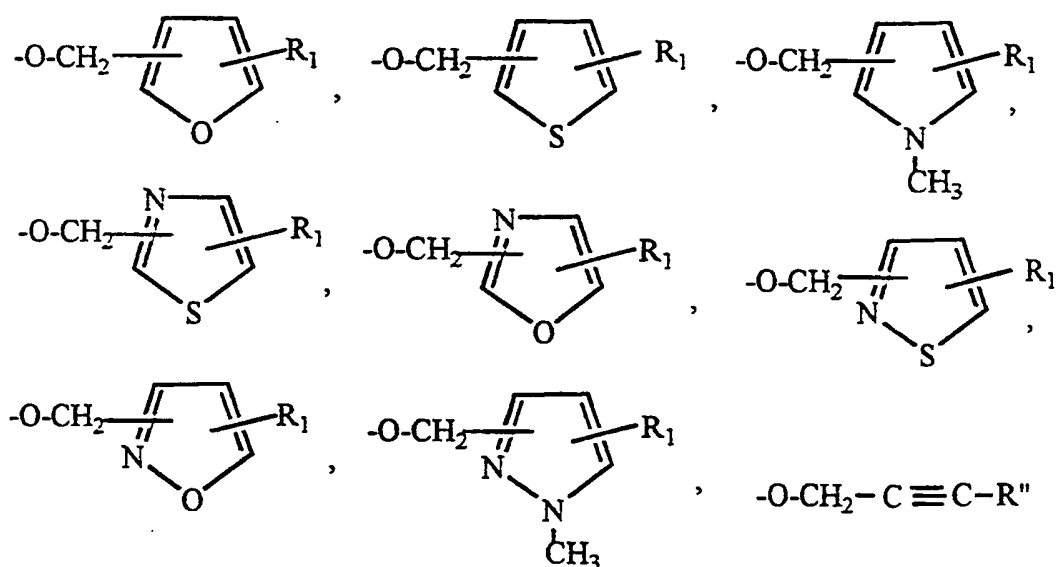
heteroarylová skupina je



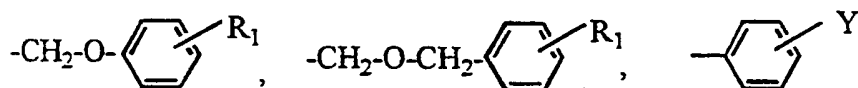
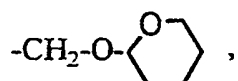
kde X je vodík, halogen, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupina  $-OCH_3$ , kde R a R' jsou, jak je definováno výše, a její farmaceuticky přijatelné soli.

Je výhodnější, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu zahrnují sloučeniny vzorce I, kde R je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina  $-CN$ , skupina  $-OR'$ , skupina  $-SR'$ , skupina  $-CF_3$ , skupina  $-OCF_3$ , Cl, F, skupina  $NH_2$ , NH-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,  $-N(R')CO$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $-N(R')(R')$ , skupina  $NO_2$ , skupina  $-CONH_2$ , skupina  $-SO_2NH_2$ , skupina  $-SO_2N(R')(R')$  nebo  $-N(R')COCH_2O$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, kde R' je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo vodík,

R<sub>4</sub> je skupina alkyl-O- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části obsahující jednu trojnou vazbu,

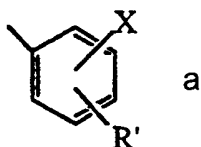


kde R'' je vodík, skupina -CH<sub>2</sub>OH, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina alkyl-O-CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina alkyl-S-CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina alkyl-NH-CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina [alkyl]<sub>2</sub>-NCH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina cykloalkyl-O-CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové části, skupina [alkyl]<sub>2</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NHCH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina [alkyl]<sub>2</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části,

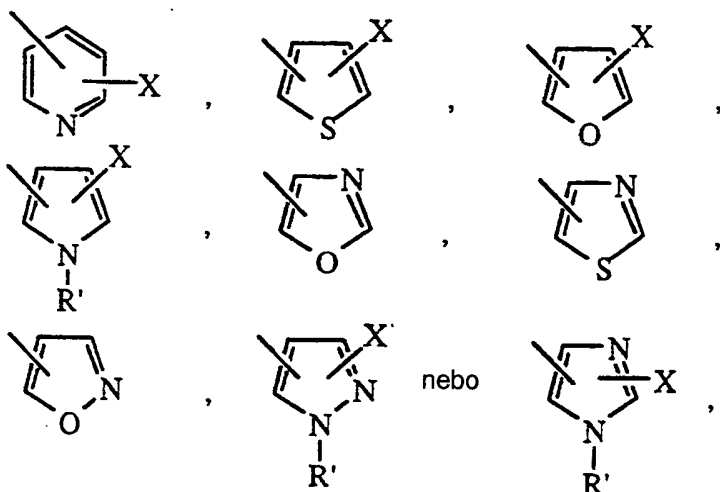


R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> jsou každý, nezávisle, vodík nebo skupina CH<sub>3</sub>,

$R_3$  je skupina alkyl-CO- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina alkyl-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina aryl-CO-, kde  $m = 1$  až 3,  $n = 0$  až 3, arylová skupina je



heteroarylová skupina je

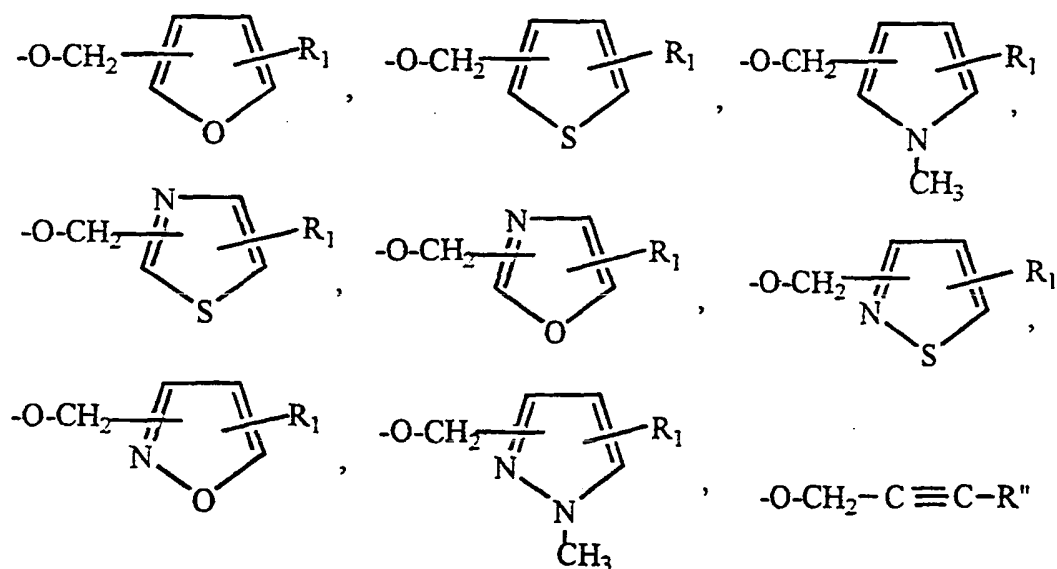


kde X je vodík, halogen, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupina -OCH<sub>3</sub>, a R a R' jsou, jak je definováno výše, a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

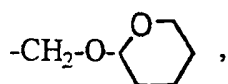
Je výhodnější, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu zahrnují sloučeniny vzorce I, kde R je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina -CN, skupina -OR, skupina -SR, skupina -CF<sub>3</sub>, skupina OCF<sub>3</sub>, Cl, F, skupina NH<sub>2</sub>, NH-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, -N(R')CO-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina -N(R')(R'), skupina NO<sub>2</sub>,

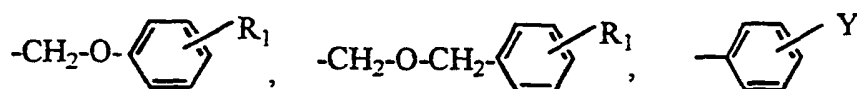
skupina  $-\text{CONH}_2$ , skupina  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , skupina  $-\text{SO}_2\text{N(R')}(R')$  nebo  $-\text{N(R')COCH}_2\text{O-}$  alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, kde  $R'$  je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo vodík,

$R_4$  je skupina alkyl-O- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části obsahující jednu trojnou vazbu,



kde  $R''$  je vodík, skupina  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina alkyl-O- $\text{CH}_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina alkyl-S- $\text{CH}_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina alkyl-NH- $\text{CH}_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-NCH}_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina cykloalkyl-O- $\text{CH}_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové části, skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-N-(CH}_2\text{)}_{2-4}\text{NHCH}_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-N-(CH}_2\text{)}_{2-4}\text{N(CH}_3\text{)CH}_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části,



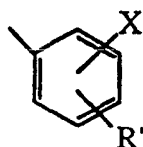


$\text{R}_1$  a  $\text{R}_2$  jsou každý, nezávisle, vodík nebo skupina  $\text{CH}_3$ ,

$\text{R}_3$  je skupina alkyl- $\text{SO}_2$ - obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina aryl $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2$ -, skupina heteroaryl $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2$ - nebo alkyl-O- $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2$ - obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

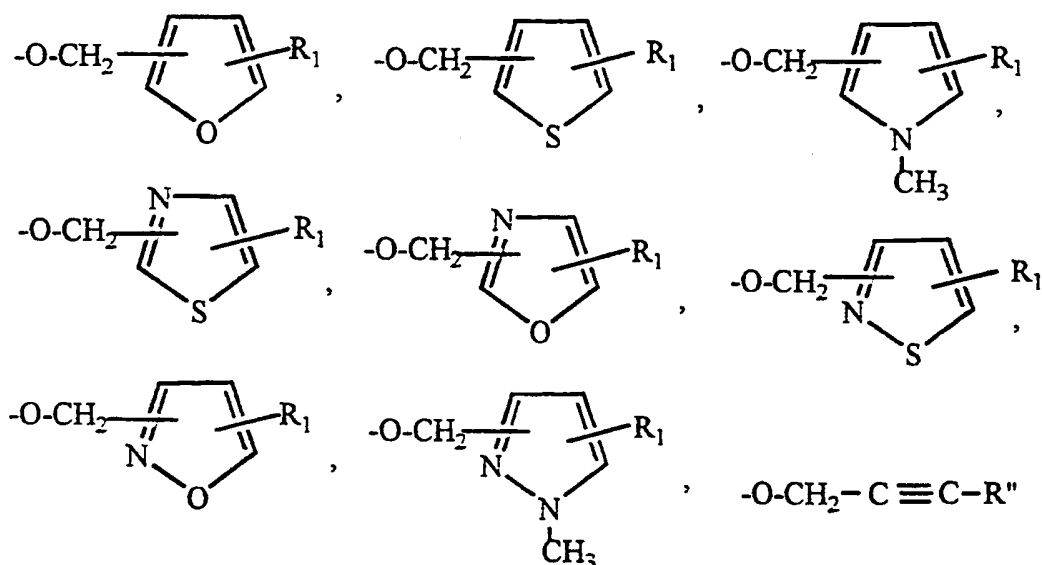
kde  $m = 1$  až  $3$ ,  $n = 0$  až  $3$ ,

arylová skupina je

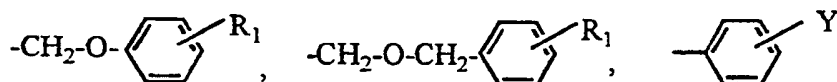
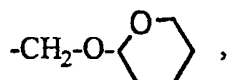


Další výhodnější provedení podle předkládaného vynálezu zahrnuje sloučeniny představované vzorcem I, kde  $\text{R}$  je vybrán ze skupiny, kterou tvoří vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina  $-\text{CN}$ , skupina  $-\text{OR}'$ , skupina  $-\text{SR}'$ , skupina  $-\text{CF}_3$ , skupina  $-\text{OCF}_3$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{F}$ , skupina  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,  $-\text{N}(\text{R}')\text{CO}$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $-\text{N}(\text{R}')(\text{R}')$ , skupina  $\text{NO}_2$ , skupina  $-\text{CONH}_2$ , skupina  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , skupina  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')(\text{R}')$  nebo  $-\text{N}(\text{R}')\text{COCH}_2\text{O}$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, kde  $\text{R}'$  je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo vodík,

$\text{R}_4$  je skupina alkyl-O- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části obsahující jednu trojnou vazbu,



kde  $R''$  je vodík, skupina  $-CH_2OH$ , alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina  $alkyl-O-CH_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $alkyl-S-CH_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $alkyl-NH-CH_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $[alkyl]_2-NCH_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $cykloalkyl-O-CH_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové části, skupina  $[alkyl]_2-N-(CH_2)_{2-4}NHCH_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $[alkyl]_2-N-(CH_2)_{2-4}N(CH_3)CH_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části,



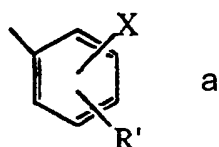
$R_1$  a  $R_2$  jsou každý, nezávisle, vodík nebo skupina  $CH_3$ ,

$R_3$  je skupina  $alkyl-CO-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $alkyl-CO-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $cykloalkyl-CO-$  obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v cykloalkylové části, skupina  $alkyl-O-$

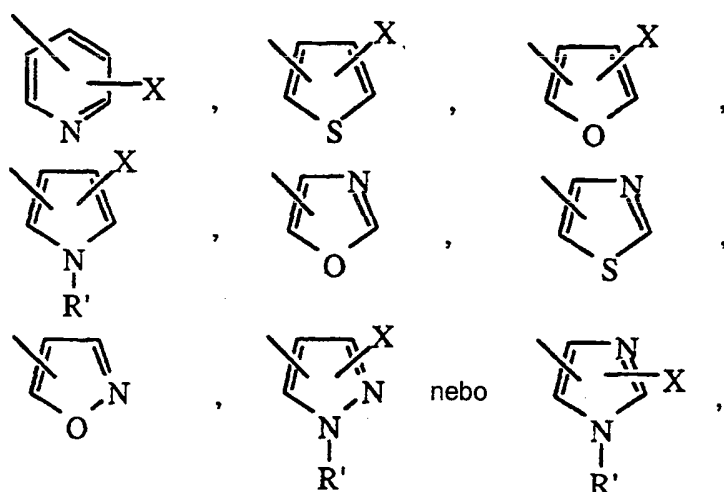
$-(\text{CH}_2)_m\text{-CO-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,  
 skupina  $\text{Ar}(\text{CH}_2)_n\text{CO-}$ , skupina  $\text{HO}-(\text{CH}_2)_m\text{CO-}$ , skupina  
 heteroaryl  $(\text{CH}_2)_m\text{-CO-}$ ,

kde

arylová skupina je



heteroarylová skupina je



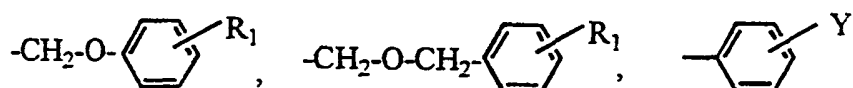
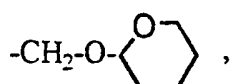
kde X je vodík, halogen, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupina  $-\text{OCH}_3$  a R a R' jsou, jak je definováno výše, a její farmaceuticky přijatelné soli.

Další vysoce výhodné sloučeniny podle předkládaného vynálezu zahrnují sloučeniny vzorce I, kde R je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina  $-\text{CN}$ , skupina  $-\text{OR}'$ , skupina  $-\text{SR}'$ , skupina  $-\text{CF}_3$ , skupina  $-\text{OCF}_3$ , Cl, F, skupina  $\text{NH}_2$ , NH-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,  $-\text{N}(\text{R}')\text{CO-}$  alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $-\text{N}(\text{R}')(\text{R}')$ , skupina  $\text{NO}_2$ , skupina  $-\text{CONH}_2$ , skupina  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , skupina  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')(\text{R}')$  nebo  $-\text{N}(\text{R}')\text{COCH}_2\text{O-}$  alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku

v alkylové části, kde R' je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo vodík,

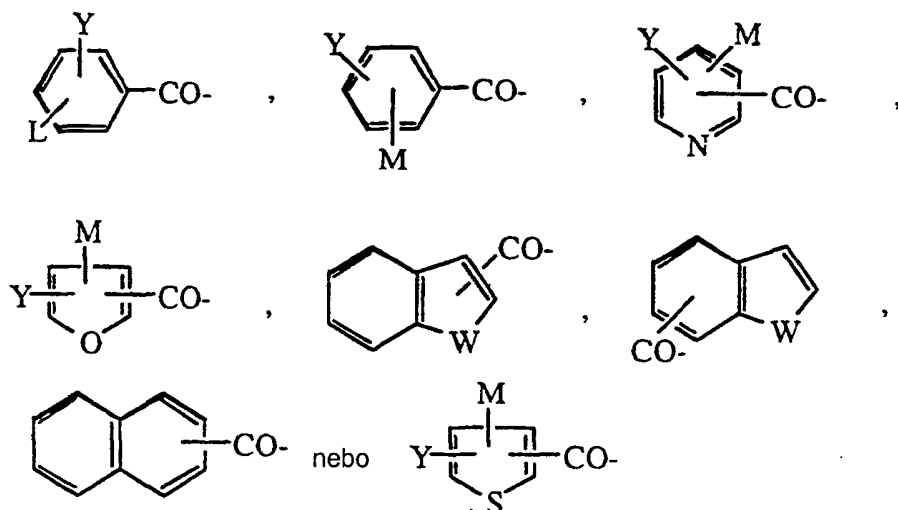
R<sub>4</sub> je skupina -O-CH<sub>2</sub>-C≡C-R",

kde R" je vodík, skupina -CH<sub>2</sub>OH, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina alkyl-O-CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina alkyl-S-CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina alkyl-NH-CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina [alkyl]<sub>2</sub>-NCH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina cykloalkyl-O-CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové části, skupina [alkyl]<sub>2</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NHCH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina [alkyl]<sub>2</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části,



R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> jsou každý, nezávisle, vodík nebo skupina CH<sub>3</sub>,

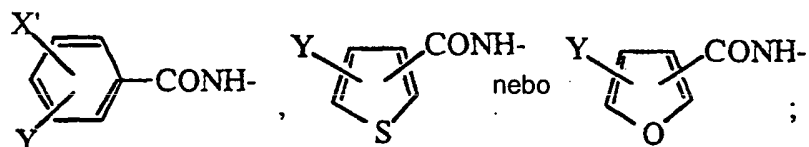
R<sub>3</sub> je



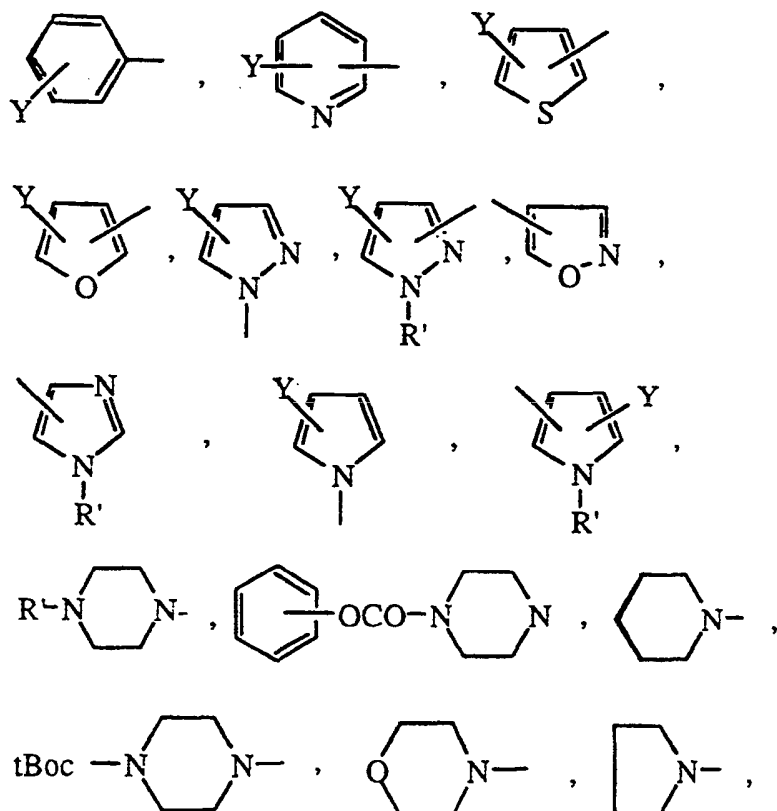
kde

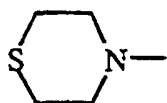
$m = 1$  až  $3$ ,  $n = 0$  až  $3$ ,

L je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina  $-\text{CN}$ , skupina  $-\text{OR}'$ , skupina  $-\text{SR}'$ , skupina  $-\text{CF}_3$ , skupina  $-\text{OCF}_3$ , Cl, F, skupina  $\text{NH}_2$ , NH-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,  $-\text{N}(\text{R}')\text{CO}$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $-\text{N}(\text{R}')(\text{R}')$ , skupina  $\text{NO}_2$ , skupina  $-\text{CONH}_2$ , skupina  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , skupina  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')(\text{R}')$ ,  $-\text{N}(\text{R}')\text{COCH}_2\text{O}$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,



M je

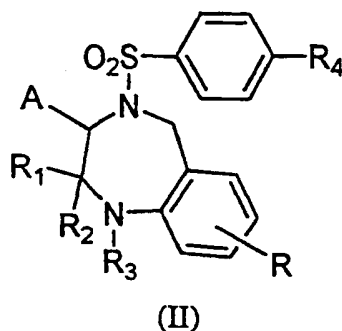




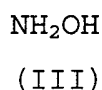
nebo skupina  $N(R')(R')$ , kde  $R'$  je, jak je definováno výše,  
 $W$  je  $O$ ,  $S$ , skupina  $NH$  nebo  $N$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,  
 $Y$  je vodík,  $F$ ,  $Cl$ , skupina  $CF_3$  nebo skupina  $OCH_3$  a  $X'$  je halogen, vodík, uhlíku alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy,  $O$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupina  $-CH_2OH$ , a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

V souladu s tím tento vynález poskytuje způsob výroby sloučenin vzorce I, jak je definován výše, který zahrnuje jeden z následujících kroků:

a) reakci sloučeniny vzorce II:



kde  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$  jsou tak, jak je definováno výše, a  $A$  je skupina  $COOH$  nebo její reaktivní derivát, se sloučeninou vzorce III



za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce I,

b) rozštěpení směsi (např. racemátu) opticky aktivních izomerů sloučeniny vzorce I, aby se izoloval jeden enantiomer nebo

diastereomer v podstatě bez dalšího enantiomeru nebo diastereomeru,

d) acidifikace bazické sloučeniny vzorce I farmaceuticky přijatelnou kyselinou za vzniku farmaceuticky přijatelné soli.

Co se týče postupu a), reakce může být prováděna postupy v oboru známými např. reakcí s chloridem kyseliny za vzniku reaktivního derivátu, před reakcí s hydroxylaminem.

Co se týče postupu b) k izolaci konkrétních forem enantiomeru nebo diastereomeru mohou být použity standardní separační techniky. Například racemická směs může být konvertována na směs opticky aktivních diastereoizomerů reakcí s jedním enantiomerem "štěpícího činidla" (například vytvořením diastereomerní soli nebo vytvořením kovalentní vazby). Výsledná směs opticky aktivních diastereoizomerů může být separována standardními technikami (např. krystalizací nebo chromatografií) a jednotlivé opticky aktivní diastereoizomery pak mohou být ošetřeny tak, aby se odstranilo "štěpící činidlo", a tím by se uvolnil jeden enantiomer sloučeniny podle vynálezu. Pro přímou separaci enantiomerních směsí může být také použita chirální chromatografie (s použitím chirální fáze, eluentu nebo činidla párujícího ionty).

Sloučeniny vzorce I mohou být izolovány ve formě soli farmaceuticky přijatelné kyseliny, např. organické nebo anorganické kyseliny, působením kyselin, jak jsou například popsány dále.

Některé z meziproduktů pro přípravu derivátů vzorce I, jsou ty, kde  $R_4$  je  $OCH_3$ , a mohou být výhodně připraveny podle znázorněných reakčních schémat. Esterové deriváty vzorců 8, 14, 15, 20, 22, 23, 24, 25, 29 a 30, kde  $R_4$  je  $OCH_3$ , jsou použity pro přípravu derivátů, kde  $R_4$  je OH (prostřednictvím štěpení skupiny  $O-CH_3$ ). Jak je ukázáno na schématu 8, deriváty 40 s fenolovou skupinou OH reagovaly za standardních podmínek organické syntézy a skupina OH byla konvertována na substituenty  $R_4$  (jak byly definovány výše). V těchto schématech mohou být prováděny variace ke zvýšení produktivity bez negativního vlivu na množství a povahu produktu, a to prostředky, které odborníci znají. Například reaktivní skupiny mohou být blokovány vhodnými blokovacími skupinami, které potom mohou být odblokovány za standardních podmínek (například hydroxyskupiny mohou být chráněny trimethylsilylovou nebo t-butyldimethylsilylovou skupinou, která je pak odstraněna v pozdějším reakčním kroku). Kromě toho, odborníci rozpoznají, že podmínky katalytické hydrogenace jsou nevhodné pro přípravu meziproduktů se skupinou  $R_4$  obsahující trojnou vazbu, skupina  $R_4$  je pak zanesena do meziproduktů bez nutnosti redukce.

Obecně jsou sloučeniny vzorce I syntetizovány z alkylesteru (jako je například methylester, ethylester, t-butylester apod.) serinu, threoninu nebo 3,3-dimethyl-3-hydroxypropionové kyseliny. Jedna reakční cesta je ukázána v reakčním schématu 1. Je nutné poznamenat, že methylestery jsou ukázány ve všech reakčních schématech, ale rozumí se, že použití methylesterů je pouze pro účely ilustrace a že mohou podobně být použity další vhodné alkylestery, benzylestery apod.

V reakčním schématu 1 jsou serin, threonin, beta-hydroxyvalin a příbuzné deriváty konvertovány na odpovídající N-(4-substituovaná skupina-benzensulfonyl) deriváty 3 a

alkylovány vhodnými substituovanými nebo nesubstituovanými 2-nitrobenzylbromidy nebo 2-nitrobenzylchloridy za vzniku odpovídajících nitroderivátů 5. Redukce v běžných redukčních podmínkách, jako je například katalytická hydrogenace (s Pd/C) nebo chemická redukce (např. se  $\text{SnCl}_2$  nebo  $\text{FeCl}_3$ ) má za následek aminoderiváty 6. Reakce N-(2-aminobenzyl) derivátů 6 s alkanoylchloridy, alkylsulfonylchloridy, aroylchloridy, heteroaroylchloridy, arylsulfonylchloridy, heteroarylsulfonylchloridy apod., v přítomnosti trialkylaminu nebo pyridinu, poskytuje dehydroalaninové deriváty 7. Uzavření kruhu za vzniku [1,4]benzodiazepinů 9 je prováděno reakcí se slabou bazí, jako je například hydrouhličitán sodný nebo draselný, v alkoholovém rozpouštědle, jako je například methanol nebo ethanol. Standardní podmínky, které vyžaduje hydrolýza esteru (NaOH), vytvoření chloridu kyseliny a reakce chloridu kyseliny s hydroxylaminem, jsou poté použity pro konverzi esterových derivátů 8 na hydroxamové kyseliny 9. Esterové deriváty 8 (kde esterová skupina je t-butylester) byly konvertovány na kyselinu s trifluoroctovou kyselinou za standardních podmínek.

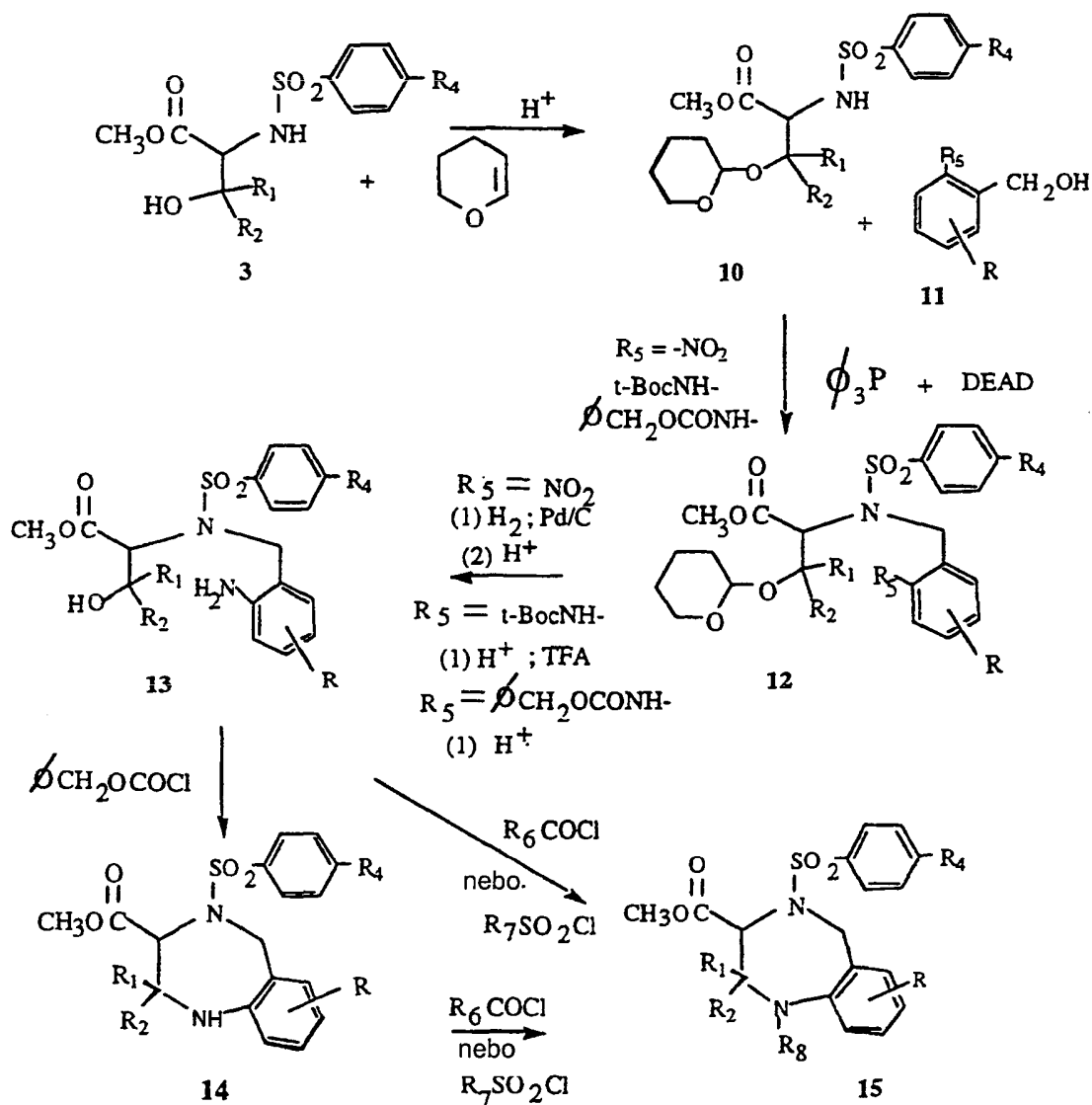
Jak je ukázáno v reakčním schématu 2, deriváty 10, které obsahují chráněnou hydroxylovou skupinu, jsou alkylovány deriváty 2-nitro- nebo 2-aminobenzylalkoholu 11 při použití Mitsunobuovy reakce za vzniku meziprojektu 12. Redukce 2-nitroskupiny a odstranění skupiny blokující hydroxyskupinu deriváty 12, kde je skupina  $R_4$  chráněna aminoskupinou, se současným odblokováním aminoskupiny a hydroxylové skupiny, poskytlo meziprojekty, sloučeniny 13. Meziprojekty 13 pak mohou reagovat s benzyloxykarbonylchloridem za vzniku uzavřeného kruhu [1,4]benzodiazepinů 14. Reakce derivátů 14 s acylchloridy, aroylchloridy, heteroaroylchloridy, alkylsulfonylchloridy, arylsulfonylchloridy a heteroarylsulfonylchloridy apod. dala vznik meziprojektům 15.



obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

$R_3$  = skupina  $\text{Ar}(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$ , skupina heteroaryl $(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$ , skupina  $\text{Ar}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2-$ , skupina heteroaryl $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2-$ , skupina alkyl-O- $(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$ , skupina alkyl-O- $(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2-$ , skupina alkyl-CO-, skupina alkyl-SO<sub>2</sub>-, skupina alkyl-CO-NHCH<sub>2</sub>CO- a skupina cykloalkyl-CO- obsahující 3 až 7 atomů uhlíku a  $R_4$  je, jak je definováno v tomto textu.

Schéma 2



kde

$n = 0$  až  $3$ ,

$m = 1$  až  $3$ ,

= fenylová skupina,

DEAD = diethylazodikarboxylát,

$R_6$  = skupina  $\text{Ar}(\text{CH}_2)_n$ , alkylová skupina, skupina heteroaryl  $(\text{CH}_2)_n$ -, skupina alkyl-O- $(\text{CH}_2)_n$ -, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku,

$R_7$  = skupina  $\text{Ar}(\text{CH}_2)_n$ -, alkylová skupina, skupina heteroaryl  $(\text{CH}_2)_n$ -, skupina alkyl-O- $(\text{CH}_2)_m$ -,

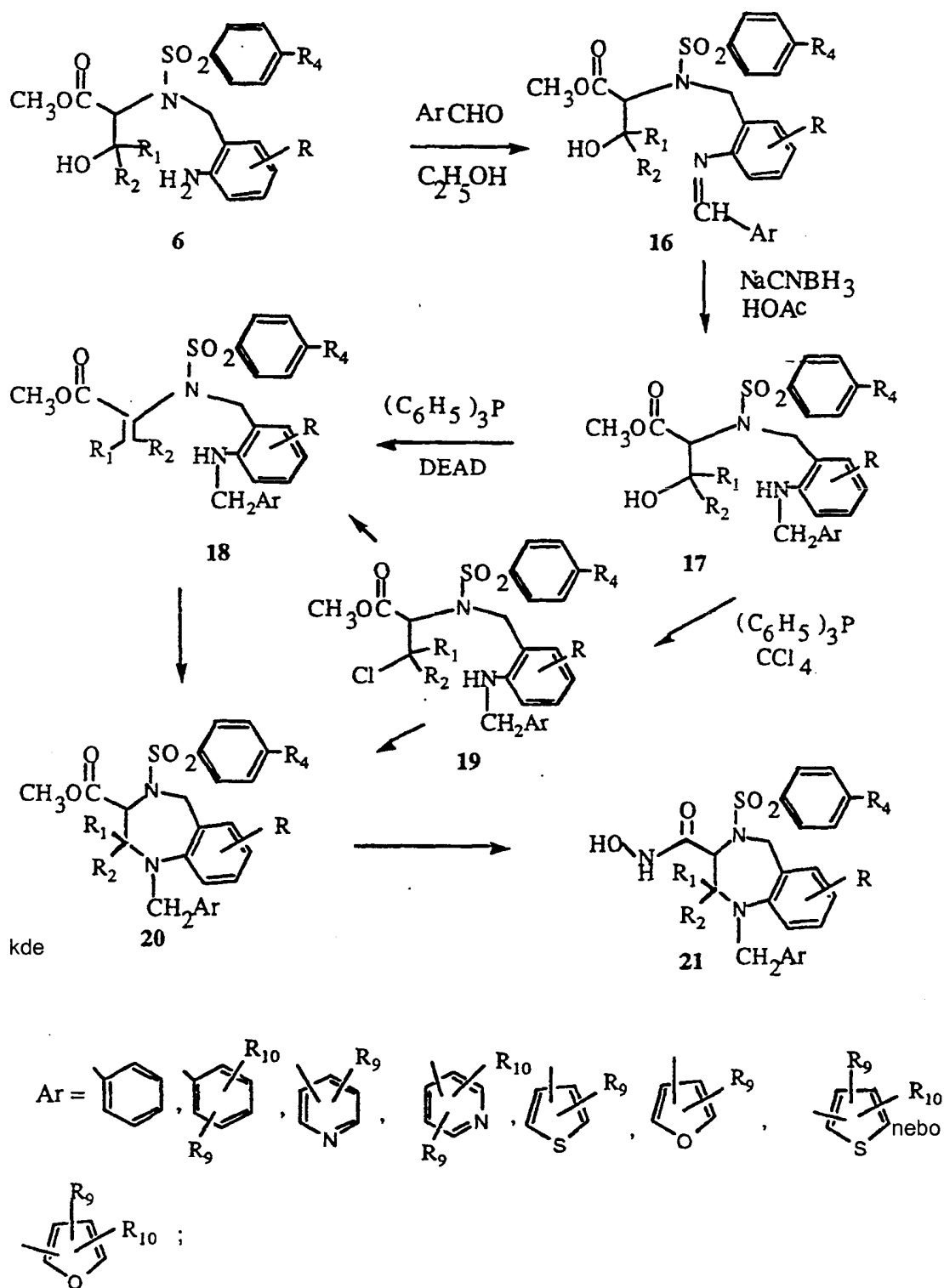
$R_8$  = skupina  $\text{Ar}(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ -, skupina  $\text{Ar}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2$ -, skupina alkyl-CO-, skupina alkyl-SO<sub>2</sub>-, skupina heteroaryl  $(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ -, skupina heteroaryl  $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2$ -, skupina alkyl-O- $(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ -, skupina alkyl-O- $(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2$ -.

1-substituovaná skupina-arylmethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepiny mohou být připraveny způsobem ukázaným v reakčních schématech 3 a 4. V reakčním schématu 3 byly methyl-3-hydroxy-2-[4-methoxybenzensulfonyl]-(2-aminobenzyl)-aminolpropionáty 6 podrobeny redukční alkylicí s arylkarboxaldehydy a heteroarylkarboxaldehydy za vzniku meziproduktů 17. Standardní reakční podmínky, jako jsou například reakce s trifenylfosfinem a diethylazodikarboxylátem (DEAD) nebo trifenylfosfinem a buď s tetrachlormethanem nebo tetrabrommetanem, mají za následek "dehydroalaninové" deriváty 18, které jsou pak uzavřeny do kruhu za vzniku [1,4]benzodiazepinů 20.

V alternativním způsobu pro získání derivátů 3-hydroxamové kyseliny 21 (schéma 4) byly N-arylderiváty 22 redukovány redukčními činidly, jako je například boran nebo hydrid lithno-hlinitý, aby se dosáhlo redukce jak esterové, tak amidové skupiny. 3-(hydroxymethyl)-1-(arylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepiny 23 byly oxidovány standardními reagensy, o kterých je známo, že konvertují

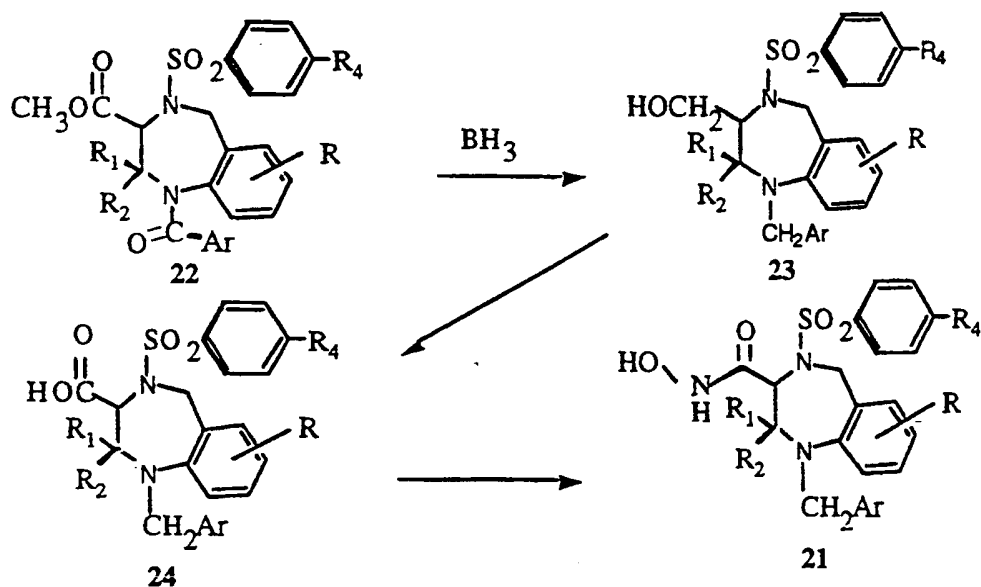
hydroxymethylovou skupinu na karboxylovou kyselinu, reagenciemi, jako je například  $\text{NaIO}_4$  s katalyzátorem  $\text{RuO}_2$  (např. viz J. Org. Chem., 46, 3936, 1981, Synlett, s. 143, 1996). Kondenzace kyselin (prostřednictvím chloridů kyseliny) k hydroxylaminu pak poskytla produkty 21. Některé meziprodukty znázorněné vzorcem 25 mohou být redukovány boranem v mírných podmínkách za vzniku derivátů 25a, ve kterých je selektivně redukován amidkarbonyl. Tyto meziprodukty 25a byly poté konvertovány na deriváty kyseliny hydroxamové prostřednictvím hydrolýzy esteru na kyselinu a kondenzací chloridu kyseliny s hydroxylaminem.

Schéma 3

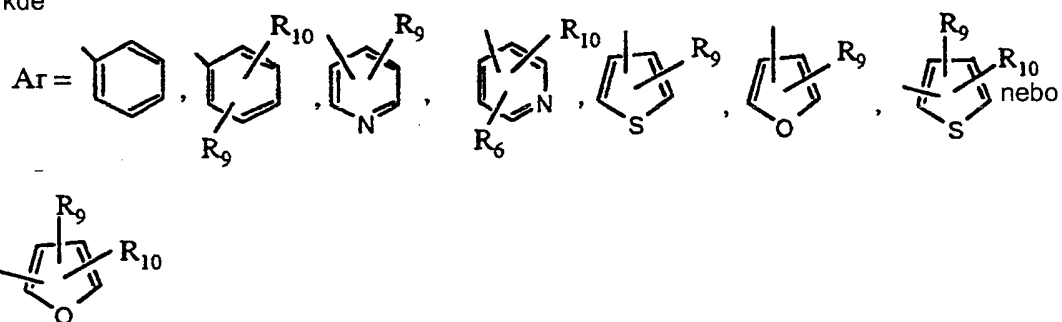


a  $R_9$  a  $R_{10}$  jsou: Cl, Br, F, skupina  $\text{OCH}_3$ , skupina  $\text{OEt}$ , skupina  $\text{SCH}_3$ , skupina  $\text{COCH}_3$ , skupina  $\text{COEt}$ , skupina  $\text{CF}_3$ , skupina  $\text{OCF}_3$ , skupina  $\text{CNH}_2$ , skupina  $-\text{NHCOCH}_3$  nebo skupina  $\text{Me}_2\text{N}-$ .

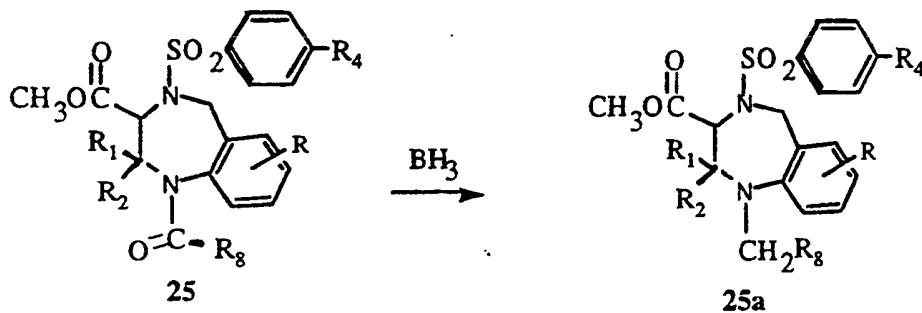
Schéma 4



kde



a  $\text{R}_9$  a  $\text{R}_{10}$  jsou vodík Cl, Br, F, skupina  $\text{OCH}_3$ , skupina  $\text{OEt}$ , skupina  $\text{SCH}_3$ , skupina  $\text{COCH}_3$ , skupina  $\text{COEt}$ , skupina  $\text{CF}_3$ , skupina  $\text{OCF}_3$  nebo skupina  $\text{Me}_2\text{N}$ .



kde  $\text{R}_8$  = alkylová skupina, arylalkylová skupina, aryloxyalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina nebo alkyloxyalkyloxyalkylová skupina.

Další výhodné sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou sloučeniny s bazickými skupinami v 1-(substituovaná skupina-karbonyl) skupině, které mohou být připraveny způsobem ukázaným v reakčním schématu 5. Reakce 2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepinů 14 (bez substituentu v poloze 1) s deriváty karbonylchloridu způsobem zobrazeným v reakčním schématu 5, má za následek meziprodukty 25, které pak byly konvertovány na kyselinu 26 a hydroxamovou kyselinu 27. Meziprodukty 25 mohou také být syntetizovány reakcí methyl-2-[(2-aminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino]-3-hydroxypropionátů 6 s chloridy kyseliny za vzniku "dehydroalaninových" derivátů 28. Jak bylo popsáno výše, slabé báze, jako je například  $\text{NaHCO}_3$ , mohou reagovat s těmito deriváty za uzavření kruhu prostřednictvím 1,4-adice k dvojné vazbě v meziprojektu 28 za vzniku 2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]diazepinů se 7 členy v kruhu 25.

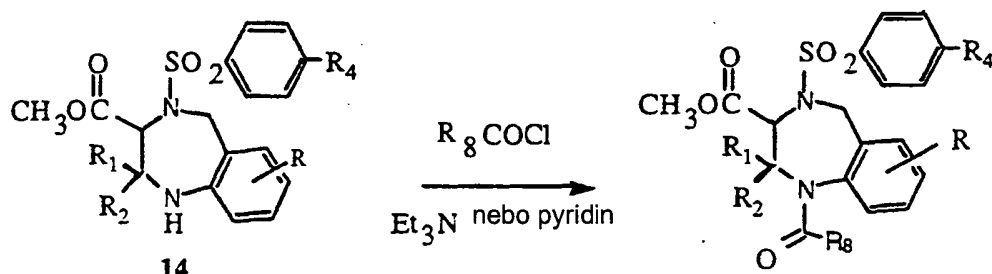
Jak je ukázáno v reakčním schématu 6, arylarylkarbonylové, heteroarylarylkarbonylové, arylheteroarylkarbonylové a heteroarylheteroarylkarbonylové deriváty 30 mohou být syntetizovány standardní kondenzací katalyzovanou paladiem bromaroylových nebo bromheteroaroylových derivátů 29 s vhodnými arylstannany, heteroarylstannany, arylboronovými kyselinami, heteroarylboronovými kyselinami, aryltrifláty, heteroaryltrifláty apod., ve známých podmínkách. (Viz například Synthesis, 563-566, 1997, J. Org. Chem., 62, 3405-3406, 1997, Tetrahedron Lett., 36, 5247-5250, 1995, Heterocycles, 45, 467, 1997, Tetrahedron Lett., 38, 1118-1182, 1997, Heterocycles, 42, 189-194, 1996, Tetrahedron Lett., 5005-5006, 1993, Synthesis, 843, 1987, Heterocycles, 2711-2716, 1987 a Tetrahedron Lett., 4407-4410, 1986).

Kondenzací s těmito katalyzátory paladia mohou být připraveny arylarylové, heteroarylarylové, arylheteroarylové a heteroarylheteroarylové deriváty esteru karboxylové kyseliny a

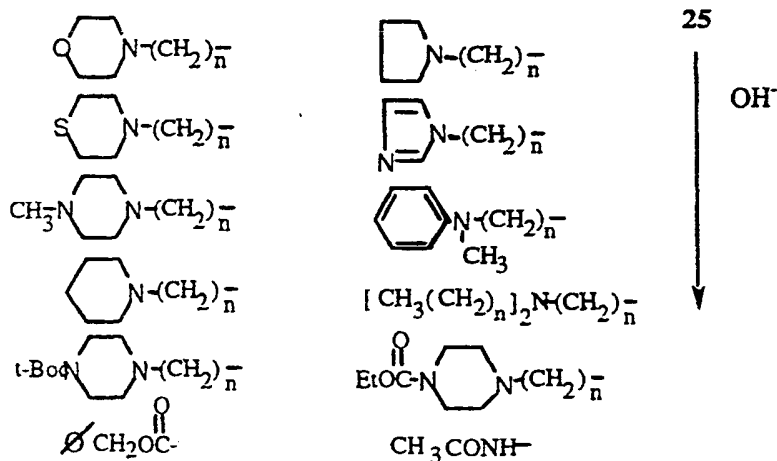
tyto deriváty konvertovány na meziprodukty karboxylové kyseliny. Tyto kyseliny pak byly konvertovány na chloridy kyseliny, které reagovaly s estery 2-[(2-aminobenzyl)-(4-substituovaná skupina-benzensulfonyl)amino]-3-hydroxypropionátu, jak je ukázáno u konverze derivátů 6 na meziprodukty 31.

Následující odkazy popisují postupy pro syntézu methyl-3-arylpyrol-4-karboxylátů (jako v J. Org. Chem., 62, 2649-2651, 1997), methyl-(2-methylfenyl)benzoátů (jako v J. Org. Chem., 62, 3405-3406, 1997) a methylbenzoátů substituovaných heterocyklickými skupinami, jako je například furanylová skupina, thienylová skupina nebo pyridinylová skupina (jako v Tetrahedron Lett., 27, 4407-4410, 1986).

Schéma 5



Kde  $\text{R}_8 =$



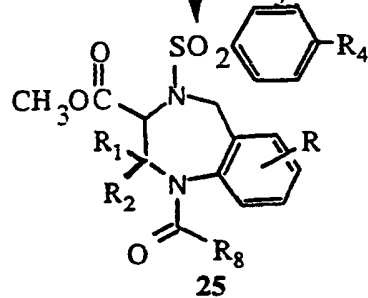
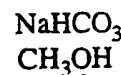
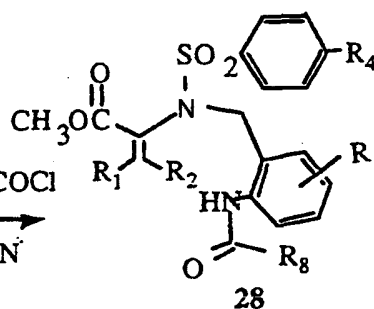
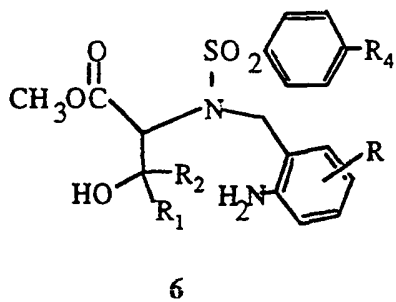
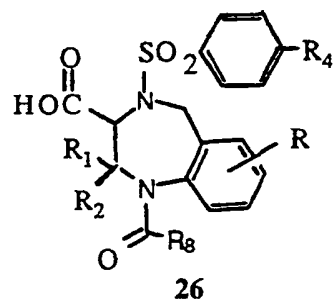
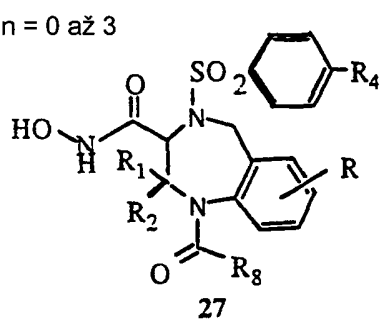
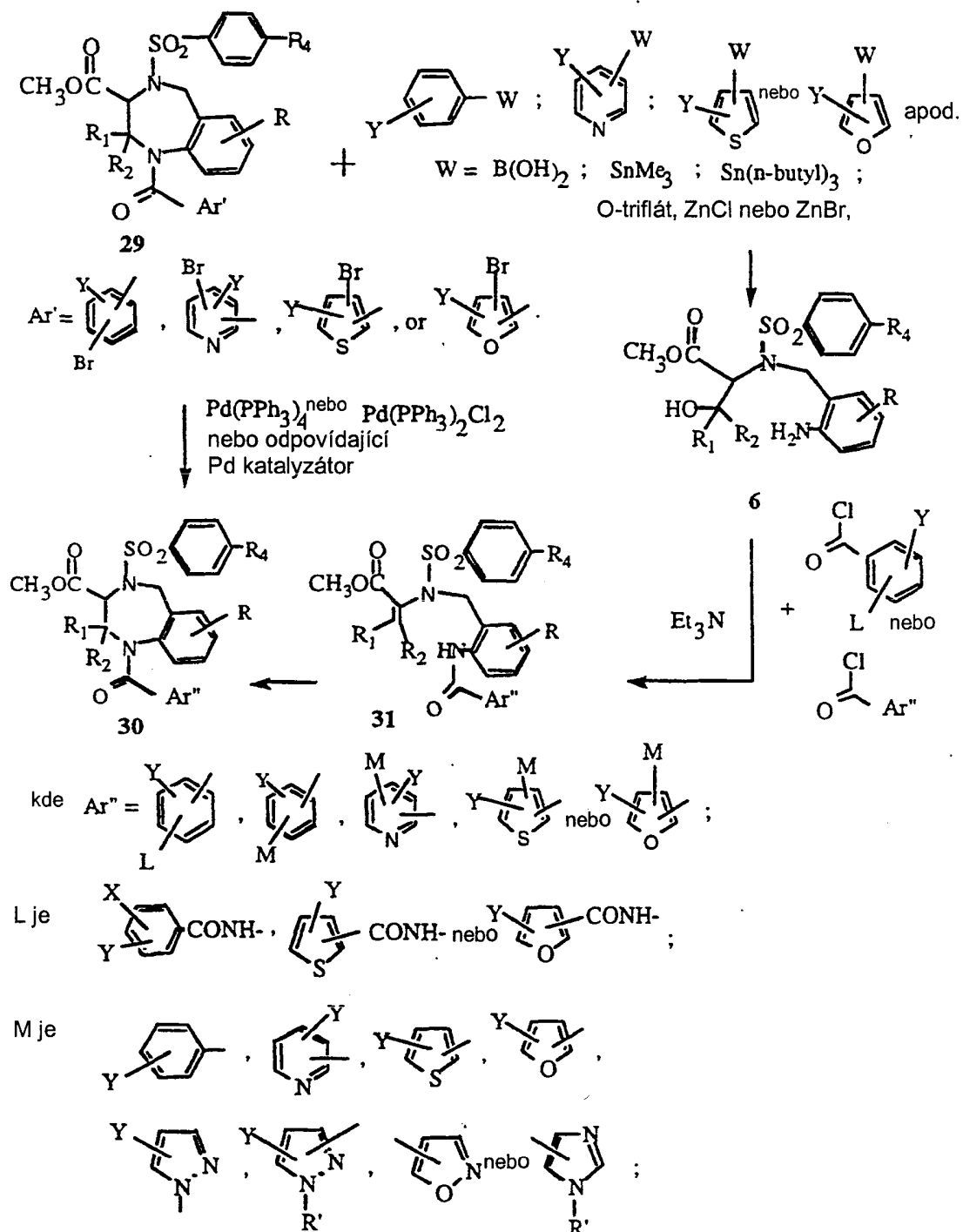
$a n = 0 \text{ až } 3$ 

Schéma 6



Y je H, F, Cl, skupina  $\text{CF}_3$ , skupina  $\text{CH}_3$  nebo  $\text{OCH}_3$ ,

X je halogen, vodík nebo alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

R a  $\text{R}'$  jsou, jak je definováno v tomto textu,

$\text{R}_1$  a  $\text{R}_2$  jsou, jak je definováno v tomto textu a

R<sub>4</sub> je, jak je definováno v tomto textu.

Meziprodukty 2,4,5,6-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepiny 39 a 38 mohou být připraveny z esterů glycinu způsobem znázorněným v reakčním schématu 7. V tomto způsobu syntézy byly N-(4-substituovaná skupina-benzensulfonyl) deriváty ethylesteru glycinu, t-butylesteru glycinu nebo methylesteru glycinu 33 alkylovány substituovaným (R) nebo nesubstituovaným (R=H) 2-nitrobenzylbromidem v N,N-dimethylformamidu nebo 1-methyl-2-pyrolidinonem v přítomnosti uhličitanu draselného za vzniku meziproduktu 34. Alternativně, estery N-(4-substituovaná skupina-benzensulfonyl) glycinů, jako je například methylester 33, nejdříve reagovaly s hydridem sodným v N,N-dimethylformamidu nebo 1-methyl-2-pyrolidinonu a výsledný anion reagoval se substituovanými nebo nesubstituovanými 2-nitrobenzylbromidy za vzniku sloučenin 34. Reakce derivátů 34 s N,N-dimethyl(methylen)amoniumchloridem nebo jodidem za standardních reakčních podmínek (např. jak jsou uvedeny v práci autorů Fieser a Fieser, 10, 160-161, 8:194) poskytla dimethylaminomethylové sloučeniny (Mannichova typu) jako meziprodukty pro eliminaci na "dehydroalaninové" deriváty 37 nebo přímé uzavření kruhu sloučenin 36 na 39 prostřednictvím eliminačně-adiční reakce. Uzavření kruhu sloučenin 37 poskytlo meziprodukt 38 pro konverzi na hydroxamové kyseliny. Variace reakčních podmínek pro konverzi 36 na 39 zahrnuje zahřívání v přítomnosti Lewisových kyselin, jako je například BF<sub>3</sub>, nebo zahřívání kyselé soli 36, aby se uskutečnila eliminačně-adiční reakce.

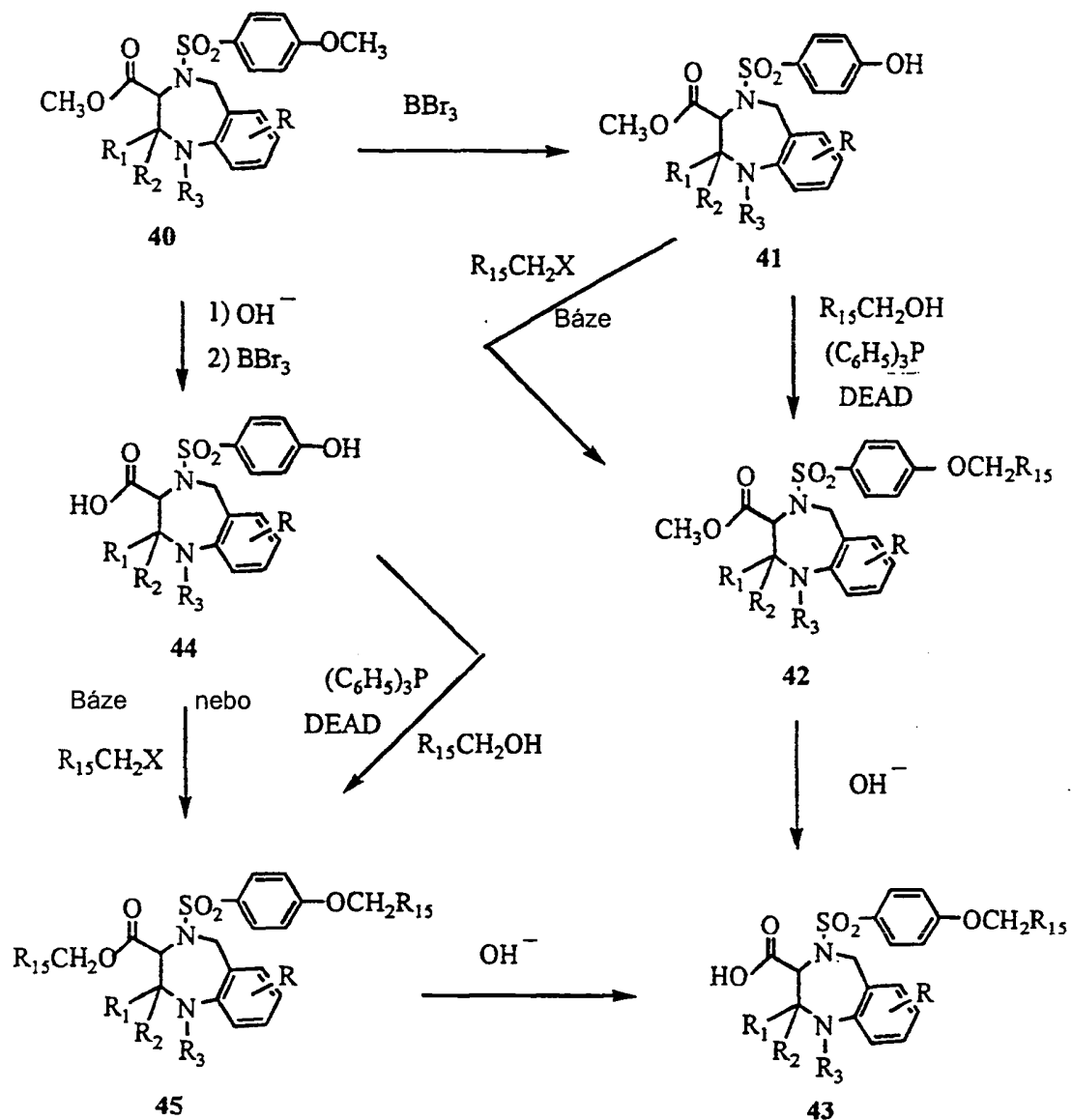


Meziprodukty karboxylové kyseliny pro konverzi na hydroxamidy tetrahydro[1,4]benzodiazepin-3-karboxylových kyselin mohou být syntetizovány prostřednictvím různých způsobů, jak je ukázáno ve schématech 1 až 8. Pro syntézu některých z požadovaných produktů vzorce I jsou výhodné alternativní způsoby, jak jsou ukázány ve schématu 8. Tyto způsoby mohou být výhodné, když skupina  $R_4$  obsahuje trojnou vazbu nebo když je výhodné zavést skupinu  $R_4$  na konci syntetické sekvence. Za těchto podmínek byly připraveny meziprodukty estery karboxylátu vzorce 41 nebo kyseliny vzorce 44, kde substituent  $R_4$  je skupina OH. Meziprodukty s  $R_4$  OH skupinou byly připraveny z derivátů, kde skupina OH je chráněna skupinou, která může být selektivně odstraněna. Deriváty 40, kde  $R_4$  je skupina  $OCH_3$ , jsou vhodné prekurzory pro požadované fenolové sloučeniny 41 a 44 pomocí štěpení vazby mezi kyslíkem a methylovou skupinou. Jak je ukázáno ve schématu 8, anion fenolové skupiny OH může být připraven *in situ*, a poté alkylován. Vhodné báze jsou uhličitany alkalických kovů, hydridy, alkoxidy a organické báze. Reakce s alkylační skupinou představovanou vzorcem  $R_{15}CH_2X$ , kde X je reaktivní odstupující skupina, jako je například chlorid, bromid, jodid, O-mesylát nebo O-tosylát, poskytla deriváty 42 a 45.

Alkylační reakce mohou být prováděny s estery karboxylátu, jako je například 41, nebo s karboxylovými kyselinami představovanými vzorcem 44. Alternativně, fenolové sloučeniny 41 a 44 mohou reagovat v podmínkách pro Mitsunobuovu reakci za vzniku O-alkylovaných derivátů 42 a 45. V kondenzačních reakcích mohou být použity standardní podmínky pro Mitsunobuovu reakci, které jsou popsány v následujících literárních odkazech.

(a) J. Heterocyclic Chem., 34, 349, 1997, (b) Tetrahedron Lett., 37, 6439, 1996, (c) J. Org. Chem., 56, 7173, 1991, (d) Tetrahedron Lett., 5709, 1989, (e) Synthesis, 1-28, 1981.

Schéma 8



$\text{R}_{15}\text{CH}_2\text{X}$

X = halogen, OTs,

Oms

$\text{R}_{15}\text{CH}_2\text{O} = \text{R}_4$  (jak je v tomto textu definováno výše)

$\text{R}_{15}\text{CH}_2\text{OH} = \text{R}_4\text{H}$

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu, které mají bazickou skupinu, mohou být použity ve formě solí odvozených z farmaceuticky nebo fyziologicky přijatelných kyselin. Tyto soli bez omezení zahrnují soli s anorganickými kyselinami (jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná) nebo organickými kyselinami (jako je například kyselina octová, kyselina oxalová, kyselina jantarová a kyselina maleinová). Další soli sloučenin s kyselou skupinou zahrnují soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin (jako je například sodík, draslík, vápník a hořčík) nebo organickými bázemi.

Když jsou předkládané sloučeniny použity ve farmaceutických přípravcích, mohou být spojeny s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči, např. rozpouštědly, ředidly apod. Tyto přípravky obsahující předkládané sloučeniny mohou být podávány perorálně, ve formě tablet, tobolek, dispergovatelných prášků, granulí, suspenzí, sirupů nebo elixírů, parentálně, ve formě sterilních roztoků nebo suspenzí pro injekce nebo topicky, ve formě krémů, locionů, mastí, apod. Tyto farmaceutické přípravky mohou obsahovat přibližně 1 až přibližně 100 mg účinné složky ve spojení s nosičem.

Účinná dávka předkládaných sloučenin použitá k léčbě specifického chorobného stavu se mění v závislosti na použité konkrétní sloučenině, způsobu podávání a typu a závažnosti léčeného chorobného stavu. Ale obecně se dosáhne uspokojivých výsledků, když jsou předkládané sloučeniny podávány v dávce přibližně 0,001 až 1000 mg/kg tělesné hmotnosti.

Jak je uvedeno výše, sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být podávány perorálně, a také intravenózním, intramuskulárním, subkutánním nebo topickým způsobem. Pevné nosiče použitelné pro přípravu tablet, tobolek, apod. zahrnují škrob, laktózu, fosfát vápenatý, mikrokrytalickou celulózu, sacharózu a kaolin. Tekuté nosiče použitelné pro výrobu

přípravků předkládaných sloučenin zahrnují sterilní vodu, polyethylen, glykoly, neiontové surfaktanty a jedlé oleje, jako je například kukuřičný, sezamový a arašídový olej. Mohou být také zahrnuta adjuvans obvykle používaná pro výrobu farmaceutických přípravků, jako jsou například aromatizační činidla, barviva, konzervační činidla a antioxidanty.

Biologická aktivita sloučenin podle předkládaného vynálezu byla testována podle následujících postupů.

#### In vitro gelatinázový test

Test je založen na štěpení thiopeptidového substrátu ((Ac-Pro-Leu-Gly(2-merkaptó-4-methylpentanoyl)-Leu-Gly-OEt), k dispozici od firmy Bachem Bioscience) enzymem gelatinázou, s uvolněním substrátového produktu, který reaguje kolorimetricky s DTNB (5,5'-dithiobis-(2-nitro-benzoová kyselina). Tento test je popsán v práci autorů Weingarten et al. ("Spectrophotometric Assay for Vertebrate Collagenase", Anal. Biochem., 147, 437-440, 1985). Enzymová aktivita je měřena rychlostí zesílení intenzity barvy.

Thiopeptidový substrát byl připraven čerstvý jako 20mM zásobní roztok ve 100% DMSO a DTNB byl rozpuštěn ve 100% DMSO jako 100mM zásobní roztok a uložen ve tmě při teplotě místnosti. Jak substrát, tak DTNB jsou před použitím společně naředěny na 1mM koncentraci substrátovým pufrům (50mM HEPES, pH 7,5, 5mM CaCl<sub>2</sub>). Zásobní roztok gelatinázy B z lidských neutrofilů byl naředěn testovacím pufrům (50 mM HEPES, pH 7,5, 5 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,02% Brij) na konečnou koncentraci 0,15 nM.

Testovací pufr, enzym, DTNB/substrát (konečná koncentrace 500 M) a vehikulum nebo inhibitor byly přidány na 96 jamkovou destičku (celkový objem reakce 200 l) a zesílení intenzity barvy bylo monitorováno spektrofotometricky po dobu 5 minut ve 405 nm na přístroji na odečítání destiček.

Zesílení intenzity v  $OD_{405}$  bylo vyneseno do grafu a byl vypočten sklon křivky. Sklon představuje rychlost reakce. Byla potvrzena lineární rychlost reakce ( $r^2 > 0,85$ ) a byl vypočítán průměr ( $x \pm \text{sem}$ ) rychlosti kontrol a porovnán na statistickou významnost ( $p < 0,05$ ) s rychlostmi po ošetření léčivem s použitím Dunnettova testu pro mnohonásobné srovnání. Vztahy závislosti na dávce byly vytvořeny s použitím mnohonásobných dávek léčiva a hodnoty  $IC_{50}$  s 95% CI byly stanoveny s použitím lineární regrese (IPRED, HTB).

#### In vitro kolagenázový test

Tento test byl založen na štěpení peptidového substrátu ((Dnp-Pro-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMa)-NH<sub>2</sub>), k dispozici od firmy Peptide International, Inc.) kolagenázou s uvolněním fluorescenční skupiny Nma, která byla kvantifikována na fluorescenčním přístroji, jak bylo popsáno v práci autorů Bickett et al. ("A High Throughput Fluorogenic Substrate for Interstitial Collagenase (MMP-1) a Gelatinase (MMP-9)", Anal. Biochem., 212, 58-64, 1993). Dnp tlumí fluorescenci NMa v intaktním substrátu.

Test byl prováděn v testovacím pufru HCBC (50 mM HEPES, pH 7,0, 5 mM Ca<sup>+2</sup>, 0,02% Brij, 0,5% cystein) s lidskou rekombinantní fibroblastovou kolagenázou (zkrácená, m.h.=18 828, k dispozici od firmy Wyeth-Ayerst Research, Radnor, PA). Substrát byl rozpuštěn v methanolu a uložen zmražený v 1 mM alikvotech. Kolagenáza byla uložena zmražená v pufru v 25 M alikvotech. Při provádění testu byl substrát rozpuštěn v pufru HCBC v konečné koncentraci 10 M a kolagenáza v konečné koncentraci 5 nM. Zkoumané sloučeniny byly rozpuštěny v methanolu, DMSO nebo HCBC. Methanol a DMSO byly naředěny HCBC na < 1,0%. Sloučeniny byly přidány na 96 jamkovou destičku obsahující enzym a reakce byla spuštěna přidáním substrátu.

Reakce byla odečítána (excitace ve 340 nm, emise ve 444 nm) po dobu 10 minut a zvýšení fluorescence v čase bylo vyneseno do grafu jako lineární přímka. Byl vypočten sklon přímky a představuje rychlost reakce. Byla potvrzena lineární rychlost reakce ( $r^2 > 0,85$ ). Byl vypočítán průměr ( $x \pm \text{sem}$ ) rychlosti kontrol a porovnán na statistickou významnost ( $p < 0,05$ ) s rychlostmi po ošetření léčivem s použitím Dunnettova testu pro mnohonásobné srovnání. Vztah závislosti na dávce byl vytvořen s použitím mnohonásobných dávek léčiva a hodnoty  $IC_{50}$  s 95% CI byly stanoveny s použitím lineární regrese.

#### Postup testu pro měření inhibice TACE

Na 96 jamkových černých mikrotitračních destičkách byl do každé jamky dán roztok složený z 10  $\mu$ l TACE (k dispozici od firmy Immunex) v konečné koncentraci 1  $\mu$ g/ml, 70  $\mu$ l pufru Tris, pH 7,4, obsahujícího 10% glycerol (konečná koncentrace 10 mM) a 10  $\mu$ l roztoku testované sloučeniny v DMSO (konečná koncentrace 1  $\mu$ M, DMSO koncentrace  $< 1\%$ ). Destičky byly inkubovány po dobu 10 minut při teplotě místnosti. Reakce byla zahájena přidáním fluorescenčního peptidylového substrátu (konečná koncentrace 100  $\mu$ M) do každé jamky s třepáním na třepačce po dobu 5 sekund.

Reakce byla odečítána (excitace ve 340 nm, emise ve 420 nm) po dobu 10 minut a zvýšení fluorescence v čase bylo vyneseno do grafu jako lineární přímka. Byl vypočten sklon přímky a představuje rychlost reakce. Byla potvrzena lineární rychlost reakce ( $r^2 > 0,85$ ). Byl vypočítán průměr ( $x \pm \text{sem}$ ) rychlosti kontrol a porovnán na statistickou významnost ( $p < 0,05$ ) s rychlostmi po ošetření léčivem s použitím Dunnettova testu pro mnohonásobné srovnání. Vztah závislosti na dávce byl vytvořen s použitím mnohonásobných dávek léčiva a

hodnoty  $IC_{50}$  s 95% CI byly stanoveny s použitím lineární regrese.

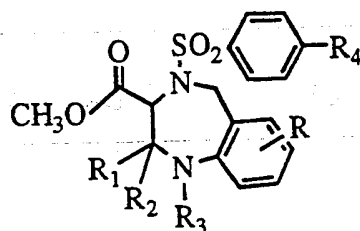
Některé výsledky získané při těchto standardních experimentálních testech jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

| Sloučenina         |          |   |       |       |                                      | $IC_{50}$ (nM) |       |        |      |
|--------------------|----------|---|-------|-------|--------------------------------------|----------------|-------|--------|------|
| $R_3$              | z příkl. | R | $R_1$ | $R_2$ | $R_4$                                | MMP-1          | MMP-9 | MMP-13 | TACE |
| -COCH <sub>3</sub> | 1        | H | H     | H     | -OCH <sub>2</sub> C≡CCH <sub>3</sub> | 835            | 228   | 77     | 16   |
| -CO-               | 2        | H | H     | H     | -OCH <sub>2</sub> C≡CCH <sub>3</sub> | 250            | 24    | 8      | 38   |
| -CO-               | 3        | H | H     | H     | -OCH <sub>2</sub> C≡CCH <sub>3</sub> | 165            | 36    | 10     | 59   |
| -CO-               | 57       | H | H     | H     | -OCH <sub>2</sub> C≡CCH <sub>3</sub> | 125            | 2     | 7      | 33   |
| -CO-               | 58       | H | H     | H     | -OCH <sub>2</sub> C≡CCH <sub>3</sub> | 841            | 33    | 29     | 10   |

Některé meziprodukty pro syntézu derivátů vzorce I jsou uvedeny v tabulce 2 (referenční příklady 10, 11, 41, 43 až 90, 92 až 97, 99, 100, 162, 166, 176, 181, 182, 186, 188, 190).

Tabulka 2

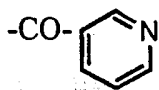
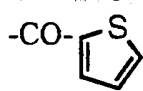
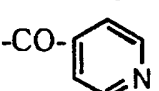
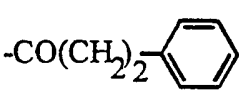
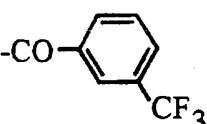
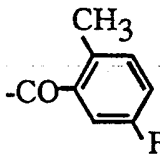
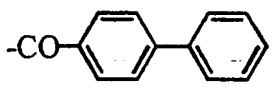
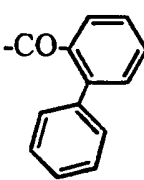
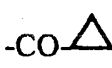
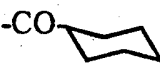
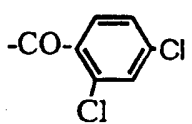
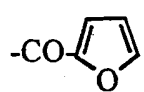
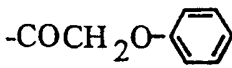


| <u><math>R_3</math></u>                         | <u><math>R</math></u> | <u><math>R_1</math></u> | <u><math>R_2</math></u> | <u><math>R_4</math></u> |
|-------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$   | H                     | H                       | H                       | $-\text{OCH}_3$         |
| $-\text{SO}_2\text{CH}_3$                       | H                     | H                       | H                       | $-\text{OCH}_3$         |
| $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | H                     | H                       | H                       | $-\text{OCH}_3$         |
| $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$  | H                     | H                       | H                       | $-\text{OCH}_3$         |
| $-\text{COCH}_3$                                | H                     | H                       | H                       | $-\text{OCH}_3$         |
| $-\text{CO}\text{C}_6\text{H}_5$                | H                     | H                       | H                       | $-\text{OCH}_3$         |

Tabulka 2 - pokračování

| <u>R<sub>3</sub></u>                   | <u>R</u>          | <u>R<sub>1</sub></u> | <u>R<sub>2</sub></u> | <u>R<sub>4</sub></u> |
|----------------------------------------|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <chem>-COCH2OCH3</chem>                | 7-CH <sub>3</sub> | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |
| <chem>-COc1ccccc1</chem>               | 7-CH <sub>3</sub> | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |
| <chem>-COc1ccc(OC(F)(F)F)cc1</chem>    | 8-Cl              | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |
| <chem>-CH2CH2OCH3</chem>               | H                 | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |
| <chem>-COc1ccccc1N2C=CN=C2</chem>      | 7-CH <sub>3</sub> | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |
| <chem>-COc1ccccc1N2CCOC2</chem>        | 8-Cl              | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |
| <chem>-COc1ccc(OC)cc1</chem>           | H                 | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |
| <chem>-COc1ccc(Cl)cc1N2C=CC=C2C</chem> | H                 | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |
| <chem>-CH2c1ccccc1</chem>              | H                 | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |
| <chem>-COc1cc(OC)cc(OC)cc1</chem>      | H                 | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |
| <chem>-COCH2N1CCN(C)CC1</chem>         | H                 | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |

Tabulka 2 - pokračování

| <u>R<sub>3</sub></u>                                                                | <u>R</u> | <u>R<sub>1</sub></u> | <u>R<sub>2</sub></u> | <u>R<sub>4</sub></u> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------|----------------------|----------------------|
|    | H        | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |
|    | H        | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |
|    | H        | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |
| $\text{COCH}_2\text{OCH}_3$                                                         | H        | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |
|    | H        | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |
|   | H        | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |
|  | H        | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |
|  | H        | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |
|  | H        | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |
|  | H        | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |
|  | H        | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |
|  | H        | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |
|  | H        | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |
|  | H        | H                    | H                    | -OCH <sub>3</sub>    |

Předkládaný vynález nyní bude znázorněn s odkazy na následující neomezující příklady.

Příklady provedení vynálezu

## Referenční příklad 1

t-butylester (L) N-(benzyloxykarbonyl)-O-benzylserinu.

Roztok 25 g (0,076 mol) N-(benzyloxykarbonyl)-O-benzylserinu v 600 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , chlazený na  $-6^\circ\text{C}$  v lázni se směsí ledu a soli, byl probubláván isobutylenem, zatímco k němu bylo po kapkách přidáváno 4,1 ml koncentrované kyseliny sírové. Směs byla míchána po dobu 4 hodin a připravena tak, jak bylo popsáno (Synthetic Commun., 26, 2723, 1996), za vzniku 29,24 g produktu jako žlutého oleje.

## Referenční příklad 2

t-butylester L-serinu

Směs 29,24 g (0,076 mol) t-butylesteru (L) N-(benzyloxykarbonyl)-O-benzylserinu, z referenčního příkladu 1, 24,1 g (0,38 mol) formiátu amonného a 38,3 g 10% paladia na uhlí v 600 ml methanolu byla zahřívána v  $65^\circ\text{C}$  po dobu 20 hodin a míchána přes noc při teplotě místnosti. Směs byla filtrována přes křemelinový filtr a filtrační lože bylo promyto methanolem. Filtrát byl koncentrován za vzniku 12,18 g (99,6 %) produktu tak, jak bylo popsáno (Synthetic Commun., 26, 2723, 1996).

## Referenční příklad 3

t-butylester N-(4-methoxybenzensulfonyl)-L-serinu

(terc-butylester 3-hydroxy-2-(4-methoxybenzensulfonylamino) -  
-propionové kyseliny)

K roztoku 12,18 g (0,0756 mol) t-butylesteru L-serinu, 26,52 ml triethylaminu ve 160 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (chlazeného v ledové lázni) bylo po malých částech přidáno 16,1 g (0,0771 mol) 4-methoxybenzensulfonylchloridu. Směs byla míchána při teplotě  $0^\circ\text{C}$  po dobu 0,5 hodiny a přes noc při teplotě místnosti. Směs byla promyta  $\text{H}_2\text{O}$ , 2N kyselinou citronovou, solankou a usušena nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku 25,34 g pevné látky, která byla triturována hexanem. Pevná látka byla rekrystalizována ze 120 ml toluenu za vzniku 12,18 g (48,7 %) produktu jako bílé pevné látky. Filtrát byl koncentrován a zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu se směsí hexanu a ethylacetátu (7:3) jako eluentem za vzniku 5,71 g (22,8 %) bílé pevné látky.  $t_t$   $70-75^\circ\text{C}$ .

Anal. pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}$ :

Vypočt.: C, 50,7, H, 6,4, N, 4,2.

Nalez.: C, 50,4, H, 6,3, N, 4,4.

#### Referenční příklad 4

terc-butylester 3-hydroxy-2-[(4-methoxybenzensulfonyl) - (2-  
-nitrobenzyl)amino]propionové kyseliny

K 6,16 g (18,6 mmol) terc-butylesteru 3-hydroxy-2-(4-methoxybenzensulfonylamino)propionové kyseliny v 50 ml N,N-dimethylformamidu, chlazeného v ledové lázni, bylo přidáno 0,781 g (19,5 mmol) hydridu sodného. Poté, co ustal vývoj plynu, byl po kapkách přidáván roztok 4,02 g (18,6 mmol) 2-nitrobenzylbromidu v 18 ml N,N-dimethylformamidu. Směs byla míchána v dusíkové atmosféře při teplotě místnosti po dobu 4 hodin a byl přidán 1,0 g 2-nitrobenzylbromidu. Směs byla

míchána přes noc při teplotě místnosti a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl naředěn vodou a extrahován  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Organický extrakt byl promyt  $\text{H}_2\text{O}$ , solankou a usušen nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku 11,2 g pevné látky, která byla podrobena chromatografii na silikagelu se směsí hexanu a ethylacetátu (1:1) jako eluentem a pak následovala směs hexanu a ethylacetátu (35:65) jako eluent. Frakce obsahující produkt byly spojeny a rozpouštědlo pak bylo odstraněno za vzniku 7,7 g (89 %) pevné látky. Vzorek z reakce s množstvím 3 mmol poskytl gumu.

Anal. pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$ :

Vypočet.: C, 54,1, H, 5,6, N, 6,0.

Nalez.: C, 54,0, H, 5,7, N, 6,0.

#### Referenční příklad 5

terc-butylester 2-[(2-aminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)-  
-amino]-3-hydroxypropionové kyseliny

Směs 0,60 g (1,28 mmol) terc-butylesteru 3-hydroxy-2-[(4-methoxybenzensulfonyl)-(2-nitrobenzyl)amino]propionové kyseliny a 1,45 g (6,45 mmol)  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ve 20 ml methanolu byla zahřívána v olejové lázni v  $90^\circ\text{C}$  po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a ke zbytku byl přidán ethylacetát. Směs byla neutralizována saturovaným roztokem hydrouhličitanu sodného a filtrována přes křemelinový filtr. Ethylacetátová vrstva byla oddělena a promyta  $\text{H}_2\text{O}$ , solankou a usušena nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku 0,30 g (53 %) gumy.

Anal. pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ :

Vypočet.: C, 57,8, H, 6,5, N, 6,4.

Nalez.: C, 57,8, H, 7,0, N, 6,2.

## Referenční příklad 6

2-[(2-aminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino]-3-hydroxypropionová kyselina

Roztok 0,75 g (1,72 mmol) terc-butylesteru 2-[(2-aminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino]-3-hydroxypropionové kyseliny a 6 ml trifluoroctové kyseliny v 6 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  byl míchán při teplotě místnosti po dobu 3 hodin, poté koncentrován do sucha ve vakuu. Ke zbytku byla přidávána  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 1N NaOH, dokud vodná vrstva nedosáhla pH 8. Vodná vrstva pak byla oddělena, acidifikována 2N kyselinou citronovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt  $\text{H}_2\text{O}$ , solankou a usušen nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku 0,35 g (54 %) pevné látky.

Anal. pro  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ :

Vypočet.: C, 53,7, H, 5,3, N, 7,4.

Nalez.: C, 53,0, H, 5,3, N, 6,9.

## Referenční příklad 7

terc-butylester 2-{(2-[3-(trifluormethylbenzoyl)aminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino}akrylové kyseliny

Směs 0,431 g (1 mmol) terc-butylesteru 2-[(2-aminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino]-3-hydroxypropionové kyseliny, 0,474 g (2,2 mmol) 3-(trifluormethyl)benzoylchloridu a 1 ml pyridinu ve 2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  byl míchán při teplotě místnosti po dobu 3,5 hodiny. Směs byla nalita do  $\text{H}_2\text{O}$  a extrahována  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Extrakt byl promyt  $\text{H}_2\text{O}$ , 2N kyselinou citronovou,  $\text{H}_2\text{O}$ , 1N  $\text{NaHCO}_3$ , solankou a usušen nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku 0,72 g pevné látky. Pevná látka byla rozpuštěna ve 2 ml tetrahydrofuranu a byl k ní přidán 1,5 ml

triethylaminu. Roztok byl zahříván přes noc v 65°C a koncentrován do sucha ve vakuu. Zbytek byl extrahován  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a extrakt byl promyt  $\text{H}_2\text{O}$  a usušen nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku 0,55 g produktu jako pevné látky. Produkt z obdobné reakce byl podroben chromatografii na silikagelu se směsí hexanu a ethylacetátu za vzniku pevné látky, tt 6572°C.

Anal. pro  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ :

Vypočet.: C, 59,0, H, 5,0, N, 4,7.

Nalez.: C, 59,2, H, 5,2, N, 4,4.

#### Referenční příklad 8

terc-butylester 4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(3-trifluor-methylbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

Směs 0,55 g (0,932 mmol) terc-butylesteru 2-{(2-[3-(trifluormethyl)benzoyl]-aminobenzoyl)-(4-methoxybenzen-sulfonyl)amino}akrylové kyseliny a 0,102 g (1,21 mmol)  $\text{NaHCO}_3$  ve 4 ml methanol byla míchána přes noc při teplotě místnosti a rozpouštědlo bylo odstraněno. Zbytek byl extrahován  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a extrakt byl promyt  $\text{H}_2\text{O}$ , solankou a usušen nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku 0,57 g pevné látky. Pevná látka byla podrobena chromatografii na destičkách se silnou vrstvou silikagelu se směsí hexanu a ethylacetátu (1:1) jako rozpouštědlem za vzniku 0,30 g světle žluté pevné látky, tt 57-60°C.

Anal. pro  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ :

Vypočet.: C, 59,0, H, 5,0, N, 4,7.

Nalez.: C, 58,8, N, 5,0, N, 4,6.

## Referenční příklad 9

4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(3-trifluormethylbenzoyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové  
kyselina

Směs 0,36 g (0,61 mmol) terc-butylesteru 4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(3-trifluormethylbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny a 3 ml trifluoroctové kyseliny ve 3 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  byla míchána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Směs byla koncentrována do sucha ve vakuu a zbytek byl extrahován  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  byl promyt 1N  $\text{NaHCO}_3$  a vodná vrstva (pH 8) byla acidifikována 2N kyselinou citronovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl usušen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Původní  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrakt byl promyt 2N kyselinou citronovou,  $\text{H}_2\text{O}$ , solankou a usušen nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Extrakty z  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a ethylacetátu byly spojeny a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku 0,31 g pevné látky,  $t_f$  105-110°C.

Anal. pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ :

Vypočet.: C, 56,2, H, 4,0, N, 5,2.

Nalez.: C, 55,1, H, 3,7, N, 5,0.

## Referenční příklad 10

Methyl-1-([1,1'-bifenyl]-2-karbonyl)-4-(4-methoxybenzen-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

Ke směsi 1,5 g (3,8 mmol) methyl-2-[(2-aminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino]-3-hydroxypropionátu a 2,65 ml triethylaminu ve 12 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  chlazeného při teplotě 0°C byl přidán roztok [1,1'-bifenyl]-2-karbonylchloridu v 6 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti a naředěna

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $\text{H}_2\text{O}$ . Organická vrstva byla oddělena a promyta 2N kyselinou citronovou, solankou a usušena nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku 2,2 g bílé pěny.

Anal. pro  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ :

Vypočet.: C, 66,9, H, 5,1, N, 5,0.

Nalez.: C, 67,3, H, 5,2, N, 4,7.

#### Referenční příklad 11

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(2-methyl-5-fluorbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

Ke směsi 1,5 g (3,80 mmol) methyl-2-[(2-aminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino]-3-hydroxypropionátu a 2,64 ml (18,97 mmol) triethylaminu v 15 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , chlazené na  $0^\circ\text{C}$ , bylo přidáno 1,36 g (11,4 mmol) 2-methyl-5-fluorbenzoylchloridu. Směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Roztok byl pak naředěn  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a vodou a organická vrstva oddělena. Organická vrstva byla promyta 2N kyselinou citronovou, solankou a usušena nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku 2,2 g bílé pěny.

Anal. pro  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_6\text{S}$ :

Vypočet.: C, 60,9, H, 4,9, N, 5,5.

Nalez.: C, 60,9, H, 5,0, N, 5,0.

Hmotové spektrum (ES) 513,4 (M+H).

#### Referenční příklad 12

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

Ke směsi 5,0 g (12,68 mmol) methyl-2-[(2-aminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino]-3-hydroxypropionátu a 17,7 ml (26,8 mmol) triethylaminu v 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , chlazené na  $0^\circ\text{C}$ , bylo přidáno 9,05 ml (63,4 mmol) benzylchloroformiátu. Směs byla míchána přes noc, poté ochlazená na  $0^\circ\text{C}$  a bylo k ní přidáno 0,8 ml triethylaminu a 9,05 ml (63,4 mmol) benzylchloroformiátu. Směs byla míchána přes noc, poté promyta  $\text{H}_2\text{O}$ , 2N kyselinou citronovou, solankou a usušena nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku 6,95 g pevné látky. Pevná látka byla podrobena chromatografii na silikagelu se směsí hexanu a ethylacetátu (1:1) za vzniku 2,7 g produktu jako viskózního žlutého oleje. Z obdobné reakce s množstvím 0,5 g bylo získáno 0,178 g oleje.

Anal. pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ :

Vypočet.: C, 57,4, H, 5,4, N, 7,4, S, 8,5.

Nalez.: C, 57,9, H, 5,4, N, 6,7, S, 7,9.

Hmotové spektrum (ES) 377,2 (M+H).

### Referenční příklad 13

#### Methyl-3-hydroxy-2-(4-methoxybenzensulfonylamino)propionát

Ke směsi 5,0 g (32,14 mmol) methylesteru D,L-serinu a 15,7 ml (0,012 mol) triethylaminu ve 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , chlazené na  $0^\circ\text{C}$ , bylo přidáno po částech 6,64 g (32,14 mmol) 4-methoxybenzensulfonylchloridu. Směs pak byla míchána v argonové atmosféře při teplotě místnosti po dobu 2 dnů. Směs byla naředěna 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , poté byla promyta po 60 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 2N kyseliny citronové, solanky a usušena nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku pevné látky. Krystalizace z ethylacetátu poskytla 5,0 g (54 %) bílých krystalů,  $t_f$  92-94 $^\circ\text{C}$ .

Anal. pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{S}$ :

Vypočet.: C, 45,7, H, 5,2, N, 4,8, S, 11,1.

Nalez.: C, 45,6, H, 5,2, N, 4,8, S, 11,1.

#### Referenční příklad 14

Methyl-3-hydroxy-2-[(4-methoxybenzensulfonyl)(2-nitrobenzyl)-  
-amino]propionát

K roztoku 15,0 g (51,85 mmol) methyl-3-hydroxy-2-(4-methoxybenzensulfonylamino)propionátu ve 125 ml N,N-dimethylformamidu, chlazenému v ledové lázni, bylo po částech přidáno 2,29 g (57,03 mmol) NaH (60% v oleji). Směs byla míchána při teplotě 0°C po dobu 20 minut, poté byl po kapkách přidáván roztok 12,32 g (57,03 mmol) 2-nitrobenzylbromidu v 25 ml suchého N,N-dimethylformamidu. Roztok byl míchán při teplotě místnosti po dobu 48 hodin a naředěn 500 ml ethylacetátu a vodou. Organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva extrahována 250 ml ethylacetátu. Spojená organická vrstva a extrakt byly promyty po 200 ml H<sub>2</sub>O, 1N NaHCO<sub>3</sub>, solanky a usušeny nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytková pevná látka byla triturována ethylacetátem, ochlazená a filtrována za vzniku 13,5 g (61 %) bílých krystalů, majících tt 127-129°C. Z reakce s malým množstvím (3,0 g) byly získány 2,32 g bílých krystalů, majících tt 127-129°C.

Anal. pro C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S:

Vypočet.: C, 50,9, H, 4,8, N, 6,6.

Nalez.: C, 50,9, H, 4,8, N, 6,5.

#### Referenční příklad 15

Methyl-2-[(2-aminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino]-3-hydroxypropionát

Ke směsi 1,5 g (3,53 mmol) methyl-3-hydroxy-2-[(4-methoxybenzensulfonyl)-(2-nitrobenzyl)amino]propionátu v 5 ml suchého ethanolu v dusíkové atmosféře bylo přidáno 1,12 g (17,69 mmol) formiátu amonného, pak bylo přidáno 0,50 g 10% paladia na uhlí. Směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti a zahřívána při 80°C po dobu 2 hodin. Směs byla filtrována přes křemelinový filtr a filtrát byl koncentrován do sucha ve vakuu za vzniku polotuhé látky. Triturace ethylacetátem poskytla 0,65 g (47 %) bílých krystalů, *tt* 138-140°C.

Anal. pro  $C_{18}H_{22}N_2O_6S$ :

Vypočt.: C, 54,8, H, 5,6, N, 7,1.

Nalez.: C, 53,0, H, 5,6, N, 6,8.

#### Referenční příklad 16

Methyl-3-hydroxy-2-{(4-methoxybenzensulfonyl)-[2-(2,2,2-trifluoracetylamino)benzyl]amino}propionát

K roztoku 0,50 g (1,27 mmol) methyl-2-[(2-aminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino]-3-hydroxypropionátu v 5 ml  $CH_2Cl_2$  bylo přidáno 1,8 ml (12,7 mmol) anhydridu kyseliny trifluoroctové. Roztok byl míchán po dobu 1 hodiny a koncentrován do sucha ve vakuu. Ke zbytku byl přidán methanol a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Přidání methanolu a koncentrace do sucha bylo dvakrát opakováno. Zbytek byl podroben chromatografii na destičkách se silnou vrstvou silikagelu se směsí hexanu a ethylacetátu (1:1) za vzniku 0,50 g bezbarvého skla.

Anal. pro  $C_{20}H_{21}F_3N_2O_7S$ :

Vypočt.: C, 49,0, H, 4,3, N, 5,7.

Nalez.: C, 49,0, H, 4,5, N, 5,4.

## Referenční příklad 17

Methyl-2-[(4-methoxybenzensulfonyl)(2-nitrobenzyl)amino]-  
-akrylát

K roztoku 1,0 g (2,356 mmol) methyl-3-hydroxy-2-[(4-methoxybenzensulfonyl)-(2-nitrobenzyl)amino]propionátu ve 2 ml pyridinu, chlazenému na 10°C, bylo přidáno 0,539 g (2,83 mmol) 4-methylbenzensulfonylchloridu. Roztok byl chlazen přes noc a byly přidány 4 ml pyridinu a 0,539 g (2,83 mmol) 4-methylbenzensulfonylchloridu. Směs byla míchána a chlazená v -10°C po dobu 24 hodin a naředěna H<sub>2</sub>O. Směs byla extrahována ethylacetátem a extrakt byl promyt H<sub>2</sub>O, 2N kyselinou citronovou a solankou, a poté usušen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku 1,2 g oleje. Olej byl rozpuštěn v 6 ml pyridinu a bylo k němu přidáno 1,08 g 4-methylbenzensulfonylchloridu. Směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti a naředěna H<sub>2</sub>O. Směs byla extrahována ethylacetátem a extrakt byl promyt H<sub>2</sub>O, 2N kyselinou citronovou a solankou, poté usušen nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku 1,0 g hnědého oleje. Olej byl krystalizován z ethanolu za vzniku bílých krystalů, tt 65-67°C.

Anal. pro C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S:

Vypočet.: C, 53,2, H, 4,5, N, 6,9.

Nalez.: C, 53,7, H, 4,5, N, 7,2.

## Referenční příklad 18

Methyl-2-{(4-methoxybenzensulfonyl)-[2-(4-pyridinylkarbonyl)-  
-aminobenzyl]amino}akrylát

Ke směsi 1,5 g (3,80 mmol) methyl-2-[(2-aminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino]-3-hydroxypropionátu a 3,0 ml (21,6 mmol) triethylaminu v 15 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , chlazené na  $0^\circ\text{C}$ , bylo přidáno 1,7 g (9,5 mmol) ml 4-pyridinkarbonylchloridu (isonikotinoylchloridu). Směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti a naředěna  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Směs byla promyta  $\text{H}_2\text{O}$ , 2N kyselinou citronovou a solankou, poté usušena nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku 1,8 g světle žlutohnědé pevné látky.

Anal. pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ :

Vypočet.: C, 59,9, H, 4,8, N, 8,7, S, 6,6.

Nalez.: C, 59,0, H, 4,8, N, 8,5, S, 6,9.

Hmotové spektrum (ES) 482,6 (M+H).

S použitím postupu popsaného v referenčním příkladu 18 mohou být připraveny následující meziprodukty z vhodného nesubstituovaného methyl-2-[(2-aminobenzyl)-(4-methoxybenzen-sulfonyl)amino]-3-hydroxypropionátu nebo vhodného substituovaného methyl-2-[(substituovaná skupina-2-amino-benzyl)-(4-methoxybenzen-sulfonyl)amino]-3-hydroxypropionátu.

#### Referenční příklad 19

Methyl-2-{(4-methoxybenzensulfonyl)-[2-(2,2,2-trifluoracetyl-amino)benzyl]amino}akrylát

bílé krystaly, tt  $120-121^\circ\text{C}$ .

Anal. pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ :

Vypočet.: C, 50,9, H, 4,1, N, 5,9.

Nalez.: C, 50,8, H, 4,2, N, 5,6.

## Referenční příklad 20

Methyl-2-[(2-benzoylamino benzyl) - (4-methoxybenzensulfonyl) -  
-amino]akrylát

žlutý olej.

Anal. pro  $C_{25}H_{24}N_2O_6S$ :

Vypočet.: C, 62,5, H, 5,0, N, 5,8.

Nalez.: C, 62,7, H, 5,3, N, 5,0.

## Referenční příklad 21

Methyl-2-[(2-acetylaminobenzyl) - (4-methoxybenzensulfonyl) -  
-amino]akrylát

## Referenční příklad 22

Methyl-2-((4-methoxybenzensulfonyl) - {2-[(3-pyridinylkarbonyl) -  
-amino]benzyl}amino)akrylát

špinavě bílá pevná látka.

Anal. pro  $C_{24}H_{23}N_3O_6S$ :

Vypočet.: C, 59,9, H, 4,8, N, 8,7, S, 6,6.

Nalez.: C, 58,9, H, 4,8, N, 8,4, S, 6,4.

Hmotové spektrum (ES) 482,8 (M+H).

## Referenční příklad 23

Methyl-2-((4-methoxybenzensulfonyl) - {[(2-thienylkarbonyl) -  
-amino]benzyl}amino)akrylát

žlutohnědá pevná látka.

Anal. pro  $C_{23}H_{22}N_2O_6S_2$ :

Vypočet.: C, 56,8, H, 4,6, N, 5,8.

Nalez.: C, 55,7, H, 4,4, N, 4,9.

#### Referenční příklad 24

Methyl-2-{ [2-(-methoxyacetyl-amino)benzyl] - (4-methoxybenzen-sulfonyl)amino}akrylát

žlutý olej.

Anal. pro  $C_{21}H_{24}N_2O_7S$ :

Vypočet.: C, 56,2, H, 5,4, N, 6,3.

Nalez.: C, 55,3, H, 5,6, N, 5,8.

#### Referenční příklad 25

Methyl-2-{ (4-methoxybenzen-sulfonyl) - [2-(n-propylsulfonyl-amino)benzyl]amino}akrylát

světle hnědý olej.

Anal. pro  $C_{21}H_{26}N_2O_7S_2$ :

Vypočet.: C, 52,3, H, 5,4, N, 5,8.

Nalez.: C, 51,9, H, 5,4, N, 5,7.

#### Referenční příklad 26

Methyl-2-{ [2-(3-fenylpropionyl)aminobenzyl] - (4-methoxybenzen-sulfonyl)amino}akrylát

světle hnědý olej.

Anal. pro  $C_{27}H_{28}N_2O_6S$ :

Vypočet.: C, 63,8, H, 5,6, N, 5,5.

Nalez.: C, 66,7, H, 5,8, N, 4,1.

## Referenční příklad 27

terc-butyl-2-{[2-(3-trifluormethylbenzoyl)aminobenzyl]-(4-methoxybenzensulfonyl)amino}akrylát

žlutá pevná látka, tt 65-72°C.

## Referenční příklad 28

Methyl-2-{[2-(4-bifenylkarbonyl)aminobenzyl]-(4-methoxybenzensulfonyl)amino}akrylát

bílá pevná látka.

Anal. pro  $C_{31}H_{28}N_2O_6S$ :

Vypočet.: C, 66,9, H, 5,1, N, 5,0.

Nalez.: C, 66,1, H, 5,0, N, 5,1.

## Referenční příklad 29

Methyl-2-{[2-(cyklopropylkarbonyl)aminobenzyl]-(4-methoxybenzensulfonyl)amino}akrylát

žlutý olej.

Anal. pro  $C_{22}H_{24}N_2O_6S$ :

Vypočet.: C, 59,5, H, 5,4, N, 6,3.

Nalez.: C, 60,0, H, 5,7, N, 6,0.

Hmotové spektrum (ES) 445,5 (M+H).

## Referenční příklad 30

Methyl-2-{[2-(cyklohexylkarbonyl)aminobenzyl]-(4-methoxybenzensulfonyl)amino}akrylát

bílá pěna.

Anal. pro  $C_{25}H_{30}N_2O_6S$ :

Vypočet.: C, 61,7, H, 6,2, N, 5,8.

Nalez.: C, 59,1, H, 6,0, N, 5,4.

Hmotové spektrum (ES) 487,5 (M+H).

#### Referenční příklad 31

Methyl-2-{ [2- (3-fluorbenzoyl) aminobenzyl] - (4-methoxybenzensulfonyl) amino}akrylát

#### Referenční příklad 32

Methyl-2-{ [2- (3-chlorbenzoyl) aminobenzyl] - (4-methoxybenzensulfonyl) amino}akrylát

#### Referenční příklad 33

Methyl-2-{ [2- (2,4-dichlorbenzoyl) aminobenzyl] - (4-methoxybenzensulfonyl) amino}akrylát

#### Referenční příklad 34

Methyl-2-{ [2- (2,3-difluorbenzoyl) aminobenzyl] - (4-methoxybenzensulfonyl) amino}akrylát

#### Referenční příklad 35

Methyl-2-{ [2- (2-chlor-4-fluorbenzoyl) aminobenzyl] - (4-methoxybenzensulfonyl) amino}akrylát

## Referenční příklad 36

Methyl-2-{ [2- (2-furanylkarbonyl) aminobenzyl] - (4-methoxybenzensulfonyl) amino}akrylát

špinavě bílá pevná látka.

Anal. pro  $C_{23}H_{22}N_2O_7S$ .

Vypočet.: C, 58,7, H, 4,7, N, 6,0.

Nalez.: C, 58,0, H, 4,1, N, 3,8.

Hmotové spektrum (ES) 470,9 (M+H).

## Referenční příklad 37

Methyl-2-((4-methoxybenzensulfonyl) - {2- [(3-thienyl-karbonyl) amino] benzyl} amino)akrylát

## Referenční příklad 38

Methyl-2-{ [2- (2-acetylamoacetyl) aminobenzyl] - (4-methoxybenzensulfonyl) amino}akrylát

## Referenční příklad 39

Methyl-2-{ [2- (2-dimethylacetyl) aminobenzyl] - (4-methoxybenzensulfonyl) amino}akrylát

## Referenční příklad 40

Methyl-2-{ [2- (cyklobutylkarbonyl) aminobenzyl] - (4-methoxybenzensulfonyl) amino}akrylát

## Referenční příklad 41

Methyl-1-methoxyacetyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

Ke směsi 0,449 g (1 mmol) methyl-2-[[2-(2-methoxyacetamido)benzyl]-(4-methoxybenzensulfonyl)amino]akrylátu v 5 ml bezvodého methanolu bylo přidáno 0,109 g (1,3 mmol) bezvodého hydrouhličitanu sodného. Směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Ke zbytku byl přidán ethylacetát a voda. Organická vrstva byla oddělena a promyta  $H_2O$  a solankou, a poté usušena nad  $Na_2SO_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku 0,41 g pevné látky. Pevná látka byla krystalizována z ethylacetátu za vzniku 0,28 g bílých krystalů,  $tt$  160-163°C.

Anal. pro  $C_{21}H_{24}N_2O_7S$ :

Vypočet.: C, 56,2, H, 5,4, N, 6,3.

Nalez.: C, 56,1; H, 5,3, N, 6,3, S, 6,9.

Hmotové spektrum (ES) 449,1 (M+H).

S použitím postupu v referenčním příkladu 41 mohou být připraveny následující meziprodukty z vhodných methyl-2-{(4-methoxybenzensulfonyl)-[2-(substituovaná skupina-amino)-benzyl]-amino}akrylátů.

## Referenční příklad 42

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(4-methylfenylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

bílá pěna.

Anal. pro  $C_{25}H_{26}N_2O_7S_2$ :

Vypočet.: C, 56,6, H, 4,9, N, 5,3

Nalez.: C, 56,2, H, 5,2, N, 5,2.

Referenční příklad 43

Methyl-[1,4]-bis-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-  
-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

bílá pevná látka.

Anal. pro  $C_{25}H_{26}N_2O_8S_2$ :

Vypočet.: C, 54,9, H, 4,8, N, 5,1.

Nalez.: C, 54,8, H, 4,9, N, 5,1.

Referenční příklad 44

Methyl-1-methansulfonyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

bílé krystaly, tt 136-137°C.

Anal. pro  $C_{19}H_{22}N_2O_7S_2$ :

Vypočet.: C, 50,2, H, 4,9, N, 6,2.

Nalez.: C, 50,1, H, 4,9, N, 6,4.

Referenční příklad 45

Methyl-1-benzoyl-4-{4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

žlutohnědá pevná látka.

Anal. pro  $C_{25}H_{24}N_2O_5S$ :

Vypočet.: C, 62,2, H, 5,4, N, 5,8.

Nalez.: C, 62,3, H, 5,2, N, 5,6.

## Referenční příklad 46

Methyl-1-acetyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

bílé krystaly, tt 150-155°C.

Anal. pro  $C_{20}H_{22}N_2O_6S$ :

Vypočet.: C, 57,4, H, 5,3, N, 6,7.

Nalez.: C, 56,6, H, 5,2, N, 6,5.

## Referenční příklad 47

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(3-pyridinylkarbonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

špinavě bílá pevná látka.

Anal. pro  $C_{24}H_{23}N_3O_6S$ :

Vypočet.: C, 59,9, H, 4,8, N, 8,7.

Nalez.: C, 59,2, H, 4,8, N, 8,3.

Hmotové spektrum (ES) 482,2 (M+H).

## Referenční příklad 48

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(2-thienylkarbonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

špinavě bílá pevná látka.

Anal. pro  $C_{23}H_{22}N_2O_6S_2$ :

Vypočet.: C, 56,8, H, 4,6, N, 5,8.

Nalez.: C, 56,0, H, 4,6, N, 5,2.

## Referenční příklad 49

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(4-pyridinylkarbonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

špinavě bílé krystaly, tt 162-164°C.

Anal. pro  $C_{24}H_{23}N_3O_6S$ :

Vypočt.: C, 59,9, H, 4,8, N, 8,7.

Nalez.: C, 59,9, H, 4,8, N, 8,7.

## Referenční příklad 50

Methyl-1-(4-bifenylkarbonyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

bílá pevná látka.

Anal. pro  $C_{31}H_{28}N_2O_6S$ :

Vypočt.: C, 66,9, H, 5,1, N, 5,0.

Nalez.: C, 65,8, H, 5,2, N, 5,0.

Hmotové spektrum (ES) 557,6 (M+H).

## Referenční příklad 51

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(propan-1-sulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

žlutý olej.

Anal. pro  $C_{21}H_{26}N_2O_7S_2$ :

Vypočt.: C, 52,3, H, 5,4, N, 5,8.

Nalez.: C, 51,8, H, 5,4, N, 5,6.

## Referenční příklad 52

Methyl-1-([1,1'-bifenyl]-2-karbonyl)-4-(4-methoxybenzen-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

bílá pěna.

Anal. pro  $C_{31}H_{28}N_2O_6S$ :

Vypočet.: C, 66,9, H, 5,1, N, 5,0.

Nalez.: C, 67,3, H, 5,2, N, 4,7.

Hmotové spektrum (ES) 557,6 (M+H).

## Referenční příklad 53

Methyl-1-(3-fluorbenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 54

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(2-methyl-5-fluorbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

bílá pevná látka.

Anal. pro  $C_{26}H_{25}FN_2O_6S$ :

Vypočet.: C, 60,9, H, 4,9, N, 5,5.

Nalez.: C, 60,9, H, 5,0, N, 5,0.

## Referenční příklad 55

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(2-methyl-3-fluorbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 56

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(3-fenylpropionyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

bílá pevná látka.

Anal. pro  $C_{27}H_{28}N_2O_6S$ :

Vypočet.: C, 63,8, H, 5,6, N, 5,5.

Nalez.: C, 64,0, H, 5,7, N, 5,3, S, 6,5.

## Referenční příklad 57

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(2-trifluormethyl-  
benzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylát

## Referenční příklad 58

Methyl-1-(2-chlor-6-trifluormethylbenzoyl)-4-(4-methoxybenzen-  
sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylát

## Referenční příklad 59

Methyl-1-(4-fluor-2-trifluormethylbenzoyl)-4-(4-methoxybenzen-  
sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylát

## Referenční příklad 60

Methyl-1-(2-fluor-6-trifluormethylbenzoyl)-4-(4-methoxybenzen-  
sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylát

## Referenční příklad 61

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(2-methylbenzoyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 62

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(2-methyl-6-  
-chlorbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylát

## Referenční příklad 63

Methyl-1-(2,4-dimethylbenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 64

Methyl-1-(2,5-dimethylbenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 65

Methyl-1-(2-chlor-4-fluorbenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 66

Methyl-1-(2-chlorbenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 67

Methyl-1-(2-fluorbenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 68

Methyl-1-(2-chlor-6-fluorbenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 69

Methyl-1-(2,3-difluorbenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 70

Methyl-1-(2,4-dichlorbenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

Připraven podle postupu uvedeného v referenčním příkladu 10, bílá pevná látka.

Anal. pro  $C_{25}H_{22}Cl_2N_2O_6S$ :

Vypočt.: C, 54,7, H, 4,0, N, 5,1.

Nalez.: C, 54,4, H, 3,8, N, 4,9.

Hmotové spektrum (548,9) (M+H), 550,9 (M+H).

## Referenční příklad 71

Methyl-1-(2,3-dichlorbenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 72

Methyl-1-(2,5-dichlorbenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 73

Methyl-1-(2-methoxybenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 74

Methyl-1-(4-chlor-2-methoxybenzoyl)-4-(4-methoxybenzen-  
sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylát

## Referenční příklad 75

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(2-methylthiobenzoyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 76

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(3-methyl-2-thienyl-  
karbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylát

## Referenční příklad 77

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(4-methyl-2-thienyl-  
karbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylát

## Referenční příklad 78

Methyl-1-(3-chlor-2-thienylkarbonyl)-4-(4-methoxybenzen-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 79

Methyl-1-(2-furanylkarbonyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

Špinavě bílá pevná látka,  $t_f$  165-167°C.

Anal. pro  $C_{23}H_{22}N_2O_7S$ :

Vypočet.: C, 58,7, H, 4,7, N, 6,0.

Nalez.: C, 58,4, H, 4,6, N, 5,7.

Hmotové spektrum (ES) 470,9 (M+H).

## Referenční příklad 80

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(3-methyl-2-furanylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 81

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(4-methyl-2-furanylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 82

Methyl-1-(5-chlor-2-furanylkarbonyl)-4-(4-methoxybenzen-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 83

Methyl-1-(5-chlor-2-thienylkarbonyl)-4-(4-methoxybenzen-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 84

Methyl-1-propionyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 85

Methyl-1-hexanoyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 86

Methyl-1-(3-methoxypropionyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 87

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(3-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 88

Methyl-1-(3-furanylkarbonyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 89

Methyl-1-(trans-krotonyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 90

Methyl-1-(methakryloyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 91

Methyl-1-(chloracetyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

Podle metody popsané pro referenční příklad 18, reagovaly 3,0 g (7,61 mmol) methyl-2-(2-aminobenzyl)-(4-methoxybenzen-sulfonyl)-amino]-3-hydroxypropionátu s 1,82 ml (22,8 mmol) chloracetylchloridu za vzniku 4,0 g pevné látky. Chromatografie na silikagelu se směsí ethylacetátu a hexanu (1:1) jako rozpouštědlem poskytla 1,5 g methyl-2-((2-chloracetylaminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)-amino]-akrylátu. 1,3 g vzorku předcházející sloučeniny reagovalo s 0,312 g bezvodého NaHCO<sub>3</sub> v 10 ml bezvodého methanolu přes noc při teplotě místnosti a směs pak byla zahřívána při 80°C po dobu 5 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl rozdělen mezi H<sub>2</sub>O a ethylacetát. Ethylacetátový extrakt byl promyt solankou, usušen nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo bylo

odstraněno. Zbytek byl triturován směsí hexanu a ethylacetátu, ochlazen a filtrován za vzniku produktu.

Hmotové spektrum (ES) 453,1 (M+H).

#### Referenční příklad 92

Methyl-1-(acetylaminoacetyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

#### Referenční příklad 93

Methyl-1-(N,N-dimethylaminoacetyl)-4-(4-methoxybenzen-  
sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylát

#### Referenční příklad 94

Methyl-1-(cyklopropylkarbonyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

bílé krystaly, tt 98-100°C.

Anal. pro  $C_{22}H_{24}N_2O_6S$ :

Vypočet.: C, 59,5, H, 5,4, N, 6,3.

Nalez.: C, 59,3, H, 5,6, N, 6,2.

Hmotové spektrum (ES) 445,1 (M+H).

#### Referenční příklad 95

Methyl-1-(cyklobutylkarbonyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 96

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(trifluoracetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

K roztoku 1,0 g (2,54 mmol) methyl-3-hydroxy-2-{(4-methoxybenzensulfonyl)-[2-(2,2,2-trifluoracetylamino)benzyl]-amino}propionátu v 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bylo přidáno 1,8 ml (12,7 mmol) anhydridu kyseliny trifluoroctové. Po 1 hodině při teplotě místnosti bylo rozpouštědlo odstraněno. Několikrát byl přidán dichlormethan a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu po každém přidávání. Pak byl 2 krát přidán methanol a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku methyl-2-{(4-methoxybenzensulfonyl)-[2-(2,2,2-trifluoracetylamino)benzyl]-amino}akrylátu jako skla. Sklo bylo rozpuštěno v methanolu a bylo přidáno 0,213 g bezvodého  $\text{NaHCO}_3$ . Směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti a koncentrována ve vakuu do sucha. Ke zbytku byl přidán ethylacetát a voda. Organická vrstva byla oddělena, promyta  $\text{H}_2\text{O}$ , solankou a usušena nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek (1,0 g) byl podroben chromatografii na destičkách se silnou vrstvou silikagelu se směsí hexanu a ethylacetátu (1:1) jako rozpouštědlem za vzniku 0,365 g produktu jako skla.

Anal. pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ :

Vypočet.: C, 50,9, H, 4,1, N, 5,9, F, 12,1, S, 6,7.

Nalez.: C, 50,8, H, 4,4, N, 5,5, F, 11,7, S, 6,7.

Hmotové spektrum (ES) 473,1 (M+H).

## Referenční příklad 97

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(4-methylfenylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

K 0,50 g (1,26 mmol) 2-[(2-aminobenzyl)-(4-methoxybenzen-sulfonyl)-amino]-3-hydroxypropionátu v 5 ml pyridinu, chlazenému na 0°C, bylo přidáno 0,284 g (2,59 mmol) tosylchloridu. Směs byla míchána při teplotě 0°C po dobu 2 hodin, a poté koncentrována k odstranění rozpouštědla. Ke zbytku bylo přidáno 8 ml bezvodého ethanolu a směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 dnů. Směs byla koncentrována do sucha a byl přidán ethylacetát. Směs byla promyta H<sub>2</sub>O, 2N kyselinou citronovou, solankou a usušena nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtrát byl filtrován přes tenké lože z hydrátu křemičitanu hořečnatého a filtrační lože bylo promyto ethylacetátem. Filtrát byl koncentrován do sucha za vzniku 0,60 g pěny.

Anal. pro C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>:

Vypočt.: C, 56,6, H, 4,9, N, 5,3, S, 12,1.

Nalez.: C, 56,2, H, 5,2, N, 5,2, S, 11,4.

Hmotové spektrum (ES) 531,6 (M+H).

#### Referenční příklad 98

Methyl-2-[(4-methoxybenzensulfonyl)-(2-methylsulfonyl-aminobenzyl)amino]akrylát

K roztoku 1,0 g (2,54 mmol) methyl-[(2-aminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino]-3-hydroxypropionátu v 10 ml pyridinu, chlazenému na -5°C, bylo přidáno 0,432 ml (5,58 mmol) methansulfonylchloridu. Směs byla míchána při teplotě 0°C po dobu 48 hodin. Ke směsi byl přidán led a H<sub>2</sub>O a směs byla extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt H<sub>2</sub>O, 2N kyselinou citronovou, solankou a usušen nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek byl triturován směsí ethylacetátu a hexanu za vzniku 0,90 g pevné látky, 128-142°C.

Anal. pro  $C_{19}H_{22}N_2O_7S_2$ :

Vypočet.: C, 50,2, H, 4,9, N, 6,2, S, 14,1.

Nalez.: C, 49,6, H, 5,0, N, 6,9, S, 14,0.

Hmotové spektrum (ES) 455,5 (M+H).

#### Referenční příklad 99

Methyl-[1,4]-bis-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-  
-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

K roztoku 1,0 g (2,34 mmol) methyl-2-[(2-aminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino]-3-hydroxypropionátu v 6 ml pyridinu, chlazenému na 0°C až -5°C, bylo přidáno 1,07 (5,18 mmol) 4-methoxybenzensulfonylchloridu. Po 2 hodinách byla směs koncentrována do sucha ve vakuu. Ke zbytku bylo přidáno 12 ml ethanolu a směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem přes noc. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek byl podroben chromatografii na destičkách se silnou vrstvou silikagelu se směsí ethylacetátu a hexanu (1:1) jako rozpouštědlem za vzniku 0,83 g (60 %) produktu jako bílé pěny.

Anal. vypočet. pro  $C_{25}H_{26}N_2O_8S_2$ : C, 54,9, H, 4,8, N, 5,1, S, 11,7.

Nalez.: C, 54,8, H, 4,9, N, 5,0, S, 11,5. Hmotové spektrum (ES) 547,1 (M+H) a 0,38 g druhé složky methyl-2-{[2-(4-methoxybenzensulfonyl)aminobenzyl]-(4-methoxybenzensulfonyl-amino)}-3-hydroxypropionátu.

Anal. pro  $C_{25}H_{28}N_2O_9S_2$ :

Vypočet.: C, 53,2, H, 5,0, N, 5,0, S, 11,4.

Nalez.: C, 51,8, H, 5,1, N, 4,7, S, 11,3.

Hmotové spektrum (ES) 565,2 (M+H).

## Referenční příklad 100

Methyl-1-acetyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

K roztoku 0,70 g (1,52 mmol) methyl-2-[(2-diacetylaminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino]akrylátu v 5 ml bezvodého methanolu bylo přidáno 0,332 g (3,95 mmol) bezvodého hydrouhličitany sodného. Směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Ke zbytku byl přidán ethylacetát a H<sub>2</sub>O. Organická vrstva byla oddělena, promyta solankou a usušena nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl usušen ve vakuu za vzniku 0,59 g bílých krystalů, tt 150-155°C.

Anal. pro C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S:

Vypočet.: C, 57,4, H, 5,3, N, 6,7, S, 7,7.

Nalez.: C, 56,6, H, 5,2, N, 6,5, S, 7,5.

Hmotové spektrum (ES) 419,9 (M+H).

## Referenční příklad 101

Methyl-3-acetoxy-2-[(2-diacetylaminobenzyl)-(4-methoxybenzen-sulfonyl)amino]propionát

Směs 1,0 g (2,54 mmol) methyl-2-[(2-aminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino]-3-hydroxypropionátu a 1,3 ml acetanhydridu v 8 ml toluenu byla zahřívána ve 100°C po dobu 2 hodin. Směs byla koncentrována a byly k ní přidány 3 ml acetanhydridu. Směs byla zahřívána ve 100°C přes noc a koncentrována do sucha pod vysokým vakuem za vzniku oleje. Olej byl vysušován v 75°C ve vakuu po dobu 48 hodin za vzniku 1,2 g žlutého oleje.

Anal. pro C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S:

Vypočet.: C, 54,5, H, 5,2, N, 5,5, S, 6,2.

Nalez.: C, 54,6, H, 5,1, N, 5,4, S, 6,4.

Hmotové spektrum (ES) 520,8 (M+H).

#### Referenční příklad 102

Methyl-2-[(2-diacetylaminobenzyl)-(4-methoxybenzen-sulfonyl)amino]akrylát

Směs 1,0 g (1,97 mmol) methyl-3-acetoxy-2-[(2-diacetylaminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino]propionátu a 0,826 ml (5,92 mmol) triethylaminu v 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Roztok byl naředěn 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a promyt po 20 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 2N kyseliny citronové, solanky a usušen nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku hnědého oleje.

Anal. pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ :

Vypočet.: C, 57,4, H, 5,3, N, 6,1, S, 7,0.

Nalez.: C, 56,2, H, 5,5, N, 5,6, S, 7,2.

#### Referenční příklad 103

Methyl-2-{(4-methoxybenzensulfonyl)-[2-{2,2,2-trifluoracetyl-amino)benzyl]amino}akrylát

K suspenzi 1,0 g (2,54 mmol) methyl-2-[(2-aminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino]-3-hydroxypropionátu v 10 ml toluenu bylo přidáno 1,8 ml (12,7 mmol) anhydridu kyseliny trifluoroctové (pevná látka se rozpustí). Roztok byl míchán po dobu 2 hodin při teplotě místnosti a zahříván při  $100^\circ\text{C}$  přes noc. Směs pak byla koncentrována do sucha ve vakuu. Ke zbytku bylo přidáno 0,9 ml anhydridu kyseliny trifluoroctové a roztok byl míchán při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodiny a

koncentrován do sucha. Ke zbytku bylo přidáno 10 ml toluenu a směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Roztok byl ochlazen na teplotu místnosti a bylo přidáno 2,5 ml triethylaminu a směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Roztok byl koncentrován do sucha a zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu. Ethylacetát byl promyt  $\text{H}_2\text{O}$ , solankou a usušen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku 1,0 g bezbarvého oleje. Krystalizace ze směsi ethylacetátu a hexanu poskytla 0,625 g bezbarvých krystalů,  $t_f$  120-121 °C.

Anal. pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ :

Vypočet.: C, 50,9, H, 4,1, N, 5,9, S, 6,7, F, 12,1.

Nalez.: C, 50,8, H, 4,2, N, 5,6, S, 6,8, F, 11,9.

Hmotové spektrum (ES) 473,1 (M+H).

#### Referenční příklad 104

4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(2-methyl-5-fluorbenzoyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová  
kyselina

Ke směsi 1,9 g (3,71 mmol) methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(2-methyl-5-fluorbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu v 10 ml tetrahydrofuranu bylo přidáno 5 ml (4,82 mmol) 1N NaOH. Směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodiny a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Ke zbytku byl přidán ethylacetát a směs byla neutralizována 1N HCl. Organická vrstva byla oddělena, promyta solankou a usušena nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku 1,41 g bílé pevné látky.

Anal. pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_6\text{S}$ :

Vypočet.: C, 60,2, H, 4,7, N, 5,6.

Nalez.: C, 60,2, H, 4,8, N, 5,4 S, 6,4, F, 3,6.

Hmotové spektrum (ES) 497,5 (M-H).

S použitím metody popsané v referenčním příkladu 104 mohou být připraveny následující benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

#### Referenční příklad 105

4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(4-methylfenylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

bílá pěna.

Anal. pro  $C_{24}H_{24}N_2O_7S_2$ :

Vypočet.: C, 55,8, H, 4,7, N, 5,4.

Nalez.: C, 53,9, H, 5,1, N, 4,8.

Hmotové spektrum (ES) 512,2 (M+H).

#### Referenční příklad 106

1,4-bis-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

špinavě bílá pevná látka.

Anal. pro  $C_{24}H_{24}N_2O_8S_2$ :

Vypočet.: C, 54,1, H, 4,5, N, 5,3.

Nalez.: C, 52,4, H, 4,8, N, 4,7.

Hmotové spektrum (ES) 533,1 (M+H).

#### Referenční příklad 107

1-methansulfonyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

bílá pevná látka.

Anal. pro  $C_{18}H_{20}N_2O_7S_2$ :

Vypočet.: C, 49,1, H, 4,6, N, 6,3.

Nalez.: C, 47,5, H, 5,0, N, 5,5.

Hmotové spektrum (ES) 441,1 (M+H).

#### Referenční příklad 108

1-benzoyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-  
-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

bílá pěna.

Anal. pro  $C_{24}H_{22}N_2O_6S$ :

Vypočet.: C, 61,5, H, 5,2, N, 6,0.

Nalez.: C, 60,8, H, 5,2, N, 5,7.

Hmotové spektrum (ES) 467,9 (M+H).

#### Referenční příklad 109

1-acetyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-  
-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

bílá pevná látka.

Anal. pro  $C_{19}H_{22}N_2O_6S$ :

Vypočet.: C, 56,4, H, 5,0, N, 6,9.

Nalez.: C, 55,2, H, 4,9, N, 6,6, S, 7,8.

Hmotové spektrum (ES) 404,9 (M+H).

#### Referenční příklad 110

4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(3-pyridinylkarbonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

bílá pevná látka, tt 250-255.

Anal. pro  $C_{23}H_{21}N_3O_6S$ :

Vypočet.: C, 59,1, H, 4,5, N, 9,0.

Nalez.: C, 58,3, H, 4,7, N, 8,3.

Hmotové spektrum (ES), 468,2 (M+H).

#### Referenční příklad 111

4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(2-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

bílá pevná látka.

Anal. pro  $C_{22}H_{20}N_2O_6S_2$ :

Vypočet.: C, 55,9, H, 4,3, N, 5,9.

Nalez.: C, 54,9, H, 4,4, N, 5,4.

Hmotové spektrum (ES) 473,1 (M+H).

#### Referenční příklad 112

1-methoxyacetyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

bílé krystaly, tt 193-194°C.

Anal. pro  $C_{20}H_{22}N_2O_7S$ :

Vypočet.: C, 55,3, H, 5,1, N, 6,5.

Nalez.: C, 55,1, H, 4,9, N, 6,2.

Hmotové spektrum (ES) 433,1 (M-H).

#### Referenční příklad 113

4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(4-pyridinylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

bílé krystaly,  $t_f$  258-261°C.

Anal. pro  $C_{23}H_{21}N_3O_6S$ :

Vypočet.: C, 59,1, H, 4,5, N, 9,0.

Nalez.: C, 58,8, H, 4,5, N, 8,8.

Hmotové spektrum (ES) 483,3 (M+H).

#### Referenční příklad 114

1-(4-bifenylylkarbonyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

bílá pěna.

Anal. pro  $C_{30}H_{26}N_2O_6S$ :

Vypočet.: C, 66,4, H, 4,8, N, 5,2.

Nalez.: C, 64,7, H, 5,2, N, 4,8.

Hmotové spektrum (ES) 543,6 (M+H).

#### Referenční příklad 115

4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(propan-1-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

bílá pěna.

Anal. pro  $C_{20}H_{24}N_2O_7S_2$ :

Vypočet.: C, 51,3, H, 5,2, N, 6,0.

Nalez.: C, 50,3, H, 5,3, N, 5,7.

Hmotové spektrum (ES) 467,3 (M-H).

#### Referenční příklad 116

1-([1,1'-bifenylyl]-2-karbonyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

bílá pěna, tt 106-145°C.

Anal. pro  $C_{30}H_{26}N_2O_6S$ :

Vypočet.: C, 66,4, H, 4,8, N, 5,2.

Nalez.: C, 65,7, H, 5,0, N, 4,8.

Hmotové spektrum (ES) 541,1 (M-H).

#### Referenční příklad 117

1-(3-fluorbenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

#### Referenční příklad 118

4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(2-methyl-3-fluorbenzoyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová  
kyselina

#### Referenční příklad 119

4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(3-fenylpropionyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

bílá pevná látka.

Anal. pro  $C_{26}H_{26}N_2O_6S$ :

Vypočet.: C, 63,1, H, 5,3, N, 5,7.

Nalez.: C, 61,5, H, 5,4, N, 5,2.

Hmotové spektrum (ES) 493,2 (M-H).

## Referenční příklad 120

4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(2-trifluormethylbenzoyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová  
kyselina

## Referenční příklad 121

1-(2-chlor-6-trifluormethylbenzoyl)-4-(4-methoxybenzen-  
sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 122

1-(4-fluor-2-trifluormethylbenzoyl)-4-(4-methoxybenzen-  
sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 123

1-(2-fluor-6-trifluormethylbenzoyl)-4-(4-methoxybenzen-  
sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 124

4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(2-methylbenzoyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 125

4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(2-methyl-6-chlorbenzoyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová  
kyselina

## Referenční příklad 126

1-(2,4-dimethylbenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 127

1-(2,5-dimethylbenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 128

1-(chlor-4-fluorbenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 129

1-(2-chlorbenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 130

1-(2-fluorbenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 131

1-(2-chlor-6-fluorbenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová  
kyselina

## Referenční příklad 132

1-(2,3-difluorbenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 133

1-(2,4-dichlorbenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

bílá pevná látka.

Anal. pro  $C_{24}H_{20}Cl_2N_2O_6S$ :

Vypočet.: C, 53,8, H, 3,8, N, 5,2.

Nalez.: C, 52,8, H, 3,9, N, 4,9.

Hmotové spektrum (ES) 533 (M-H).

## Referenční příklad 134

1-(2,3-dichlorbenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 135

1-(2,5-dichlorbenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 136

1-(2-methoxybenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 137

1-(4-chlor-2-methoxybenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 138

4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(2-methylthiobenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 139

4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(3-methyl-2-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 140

4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(4-methyl-2-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 141

1-(3-chlor-2-thienylkarbonyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 142

1-(2-furanylkarbonyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

bílá pevná látka.

Anal. pro  $C_{22}H_{20}N_2O_7S$ :

Vypočet.: C, 57,9, H, 4,4, N, 6,1.

Nalez.: C, 56,5, H, 4,5, N, 5,7.

Hmotové spektrum (ES) 455,1 (M-H).

## Referenční příklad 143

4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(3-methyl-2-furanylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 144

4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(4-methyl-2-furanylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 145

1-(5-chlor-2-furanylkarbonyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 146

1-(5-chlor-2-thienylkarbonyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová  
kyselina

## Referenční příklad 147

1-propionyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-  
-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 148

1-hexanoyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-  
-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 149

1-(3-methoxypropionyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 150

4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(3-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 151

4-(3-furanylkarbonyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 152

1- (trans-krotonyl) -4- (4-methoxybenzensulfonyl) -2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H- [1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 153

1- (methakryloyl) -4- (4-methoxybenzensulfonyl) -2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H- [1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 154

1- (pyrolidinoacetyl) -4- (4-methoxybenzensulfonyl) -2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H- [1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 155

1- (acetylaminoacetyl) -4- (4-methoxybenzensulfonyl) -2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H- [1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 156

1- (cyklopropylkarbonyl) -4- (4-methoxybenzensulfonyl) -2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H- [1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

bílé krystaly, tt 131-135°C.

Anal. pro  $C_{21}H_{22}N_2O_6S$ :

Vypočt.: C, 58,6, H, 5,2, N, 6,5.

Nalez.: C, 58,1, H, 5,5, N, 5,8.

Hmotové spektrum (ES) 431,5 (M+H).

## Referenční příklad 157

1-(cyklobutylkarbonyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

## Referenční příklad 158

1-(cyklohexylkarbonyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

bílá pevná látka.

Anal. pro  $C_{24}H_{28}N_2O_6S$ :

Vypočt.: C, 61,0, H, 6,0, N, 5,9.

Nalez.: C, 57,0, H, 5,7, N, 5,4.

Hmotové spektrum (ES) 471,5 (M-H).

## Referenční příklad 159

Methylester (D,L)N-(4-methoxybenzensulfonyl)-O-(2-tetrahydro-pyranyl)serinu

Směs 1,44 g (5 mmol) methylesteru N-(4-methoxybenzensulfonyl)serinu, 1,05 g (12,5 mmol) 3,4-dihydro-2H-pyranu a 9,5 mg monohydrátu kyseliny 4-methylbenzensulfonové v 5 ml tetrahydrofuranu byla přes noc zahřívána k varu pod zpětným chladičem a směs byla koncentrována do sucha ve vakuu. Zbytek byl extrahován  $CH_2Cl_2$  a extrakt byl promyt 2N  $NaHCO_3$ , solankou a usušen nad  $Na_2SO_4$ . Roztok byl filtrován přes tenké lože z hydrátu křemičitanu hořečnatého a filtrační lože bylo promyto  $CH_2Cl_2$ . Filtrát byl koncentrován do sucha a zbytek (2,3 g) byl extrahován třemi 50 ml porcemi horkého hexanu za vzniku 1,92 g produktu jako žlutého oleje.

Hmotové spektrum (ES) 374,4 ( $MH^+$ ).

## Referenční příklad 160

Methyl-3-hydroxy-2-{[4-methoxybenzensulfonyl]-[2-(4-morfolino-karbonylamino)benzyl]amino}propionát

Ke směsi 1,0 g (2,54 mmol) methyl-2-[(2-aminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino]-3-hydroxypropionátu v 8 ml pyridinu, chlazené při teplotě 0°C až 10°C, bylo přidáno 740 µl (6,34 mmol) morfolinokarbonylchloridu. Směs byla přes noc udržována při teplotě 0°C až 5°C. Směs byla koncentrována ve vakuu a naředěna ethylacetátem. Roztok byl promyt H<sub>2</sub>O, 2N kyselinou citronovou a solankou a usušen nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku 1,61 g pevné látky (žlutooranžová pěna). Pevná látka byla podrobena chromatografii na destičkách se silnou vrstvou silikagelu se směsí hexanu a ethylacetátu (1:3) jako rozpouštědlem za vzniku 0,86 g pevné látky.

Anal. pro C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S:

Vypočet.: C, 54,4, H, 5,8, N, 8,3.

Nalez.: C, 53,9, H, 5,7, N, 8,1.

Hmotové spektrum (ES) 508,4 (M+H).

## Referenční příklad 161

Methyl-2-{(4-methoxybenzensulfonyl)-[2-(4-morfolinokarbonylamino)benzyl]amino}akrylát

K roztoku 0,70 g (1,38 mmol) methyl-3-hydroxy-2-{[4-methoxybenzensulfonyl]-[2-(4-morfolinokarbonylamino)benzyl]-amino}propionátu a 769 µl (5,54 mmol) triethylaminu v 8 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, chlazenému na 0°C, bylo přidáno 0,386 g (2,03 mmol) 4-methylbensulfonylchloridu. Směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, naředěna vodou a extrahována CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Extrakt byl promyt 2N kyselinou citronovou, solankou a usušen nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku 0,67 g žlutého oleje.

Anal. pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ :

Vypočt.: C, 56,4, H, 5,6, N, 8,6, S, 6,6.

Nalez.: C, 56,1, H, 5,8, N, 8,3, S, 6,6.

#### Referenční příklad 162

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(4-morfolinokarbonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

Směs 0,50 g (1,02 mmol) methyl-2-{(4-methoxybenzensulfonyl)-[2-(4-morfolinokarbonylamino)benzyl]-amino}akrylátu a 0,111 g (1,32 mmol) bezvodého  $\text{NaHCO}_3$  v 5 ml bezvodého methanolu byla míchána při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Bylo přidáno dalších 55 mg  $\text{NaHCO}_3$  a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek byl naředěn  $\text{H}_2\text{O}$  a extrahován ethylacetátem. Extrakt byl promyt solankou a usušen nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl triturován směsí hexanu a ethylacetátu za vzniku 0,36 g žluté pevné látky.

Anal. vypočt. pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ : C, 56,4, H, 5,6, N, 8,6, S, 6,6.

Nalez.: C, 56,5, H, 5,7, N, 8,4, S, 6,7.

Hmotové spektrum (ES) 490,3 (M+H).

#### Referenční příklad 163

4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(4-morfolinokarbonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

Směs 0,36 g (0,735 mmol) methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(4-morfolinokarbonyl)-2,3,4,5-

-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu a 1 ml (0,95 mmol) 1N NaOH v 5 ml tetrahydrofuranu byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Směs byla koncentrována ve vakuu a acidifikována 1N HCl a ochlazená. Směs byla filtrována a pevná látka byla promyta vodou za vzniku 0,26 g bílé pevné látky.

Anal. pro  $C_{22}H_{25}N_3O_7S$ :

Vypočet.: C, 55,6, H, 5,3, N, 8,8.

Nalez.: C, 53,5, H, 5,6, N, 8,3.

Hmotové spektrum (ES) 474,3 (M-H).

Referenční příklad 164

Methyl-3-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]-2-[(4-methoxybenzen-sulfonyl)-(2-nitro-4-chlorbenzyl)aminol]propionát

Ke směsi 1,67 g (4,4 mmol) methylesteru (D,L) N-(4-methoxybenzensulfonyl)-O-(2-tetrahydropyranyl)serinu, 0,825 g (4,4 mol) 4-chlor-2-nitrobenzylalkoholu a 1,16 g (4,4 mmol) trifenylfosfinu ve 4,5 ml tetrahydrofuranu byl po kapkách přidáván roztok 0,766 g (4,4 mmol) diethylazodikarboxylátu v 1 ml tetrahydrofuranu. Směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl triturován diethyletherem, filtrován a filtrát filtrován přes tenké lože z hydrátu křemičitanu hořečnatého. Lože bylo promyto ethylacetátem a celkový filtrát byl koncentrován do sucha ve vakuu za vzniku 4,54 g pevné látky. Pevná látka byla podrobena chromatografii na silikagelu se směsí hexanu a ethylacetátu (55:45) jako rozpouštědlem. Frakce obsahující produkt byly spojeny a rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku 0,55 g olejovité pevné látky.

Hmotové spektrum (ES) 543,1 (M+H).

## Referenční příklad 165

Methyl-2-{[2-{4-pyridinylmethylenamino)benzyl]-[4-methoxybenzensulfonyl]amino}-3-hydroxypropionát

Směs 0,50 g (1,268 mmol) methyl-2-[(2-aminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino]-3-hydroxypropionátu a 1,268 mmol 4-pyridinkarboxaldehydu v 7 ml bezvodého ethanolu byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 1,5 hodiny a směs byla koncentrována ve vakuu do sucha. Ke zbytku byla přidána H<sub>2</sub>O a ethylacetát. Ethylacetátová vrstva byla oddělena a koncentrována do sucha ve vakuu. Pevná látka byla purifikována chromatografií na silné vrstvě silikagelu se směsí hexanu a ethylacetátu jako rozpouštědlem za vzniku 0,40 g pevné látky (a malého množství výchozí látky).

Anal. pro C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S:

Vypočet.: C, 59,6, H, 5,2, N, 8,7.

Nalez.: C, 57,6, H, 5,7, N, 7,4.

Hmotové spektrum (ES) 484 (M+H)<sup>+</sup> produkt, 395,1 (M+H)<sup>+</sup> výchozí látka.

## Referenční příklad 166

Methyl-1-(cyklohexylkarbonyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

K roztoku 0,80 g (1,64 mmol) methyl-2-{[2-(cyklohexylkarbonyl)aminobenzyl]-(4-methoxybenzensulfonyl)-amino}akrylátu v 10 ml methanolu bylo přidáno 0,207 g (2,46 mmol) bezvodého hydrouhličitanu sodného. Směs byla míchána po dobu 2 dnů, poté bylo přidáno dalších 0,207 g NaHCO<sub>3</sub>. Směs byla míchána přes noc a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Ke zbytku byla přidána H<sub>2</sub>O a ethylacetát a

organická vrstva byla oddělena. Ethylacetátový extrakt byl promyt solankou, usušen nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku 0,83 g produktu jako žlutého oleje.

Anal. pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ :

Vypočet.: C, 61,7, H, 6,2, N, 5,8.

Nalez.: C, 61,0, H, 6,4, N, 5,3.

Hmotové spektrum (ES) 487,0 (M+H).

#### Referenční příklad 167

Methyl-3-hydroxy-2-[(4-methoxybenzensulfonyl)-(4-chlor-2-nitrobenzyl)amino]propionát

K roztoku 0,289 g (1 mmol) methyl-3-hydroxy-2-(4-methoxybenzensulfonylamino)propionátu ve 4 ml N,N-dimethylformamidu, chlazenému v ledové lázni, bylo přidáno 40 mg (1 mmol) NaH (60% v oleji). Poté, co ustal vývoj plynu, bylo přidáno 0,165 g (1,1 mmol) jodidu sodného, pak bylo přidáno 0,226 g (1,1 mmol) 4-chlor-2-nitrobenzylchloridu v 1 ml dimethylformamidu. Roztok se zbarvil purpurově a byl přes víkend míchán při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek byl extrahován  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Extrakt byl promyt  $\text{H}_2\text{O}$ , solankou a usušen nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku 0,53 g pevné látky, která byla podrobena chromatografii na destičkách se silnou vrstvou silikagelu se směsí hexanu a ethylacetátu (2:1) jako rozpouštědlem za vzniku 0,143 g (31 %) produktu, jako krystalů,  $t_t$  112°-114°C.

Anal. pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_8\text{S}$ :

Vypočet.: C, 47,2, H, 4,2, N, 6,1.

Nalez.: C, 47,0, H, 4,1, N, 6,0.

Hmotové spektrum (ES) 459,2 (M+H).

## Referenční příklad 168

Methyl-3-hydroxy-2-[(4-methoxybenzensulfonyl)-(4-chlor-2-aminobenzyl)amino]propionát

Směs 0,454 g (1 mmol) methyl-3-hydroxy-2-[(4-methoxybenzensulfonyl)-(4-chlor-2-nitrobenzyl)amino]-propionátu a 0,451 g (2 mmol)  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ve 12 ml methanolu byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Bylo přidáno dalších 0,451 g (2 mmol)  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  a směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno a byl přidán ethylacetát. Směs byla neutralizována 1N  $\text{NaHCO}_3$ , poté míchána po dobu 1 hodiny a filtrována. Ethylacetátová vrstva byla oddělena a promyta  $\text{H}_2\text{O}$ , solankou a usušena nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku 0,42 g pevné látky, která byla podrobena chromatografii na destičkách se silnou vrstvou silikagelu se směsí hexanu a ethylacetátu (45:55) jako rozpouštědlem za vzniku 60 mg produktu ( $R_F$  0,66) jako sklo,  $tt$  99°-112°C.

Anal. pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$ :

Vypočet.: C, 50,4, H, 4,9, N, 6,5.

Nalez.: C, 49,7, H, 4,9, N, 6,4.

Hmotové spektrum (ES) 429,1 (M+H).

## Referenční příklad 169

Methyl-3-hydroxy-2-[(4-methoxybenzensulfonyl)-(4-chlor-2-aminobenzyl)amino]propionát

K roztoku 0,458 g (1 mmol) methyl-3-hydroxy-2-[(4-methoxybenzensulfonyl)-(4-chlor-2-nitrobenzyl)amino]propionátu ve 25 ml ethanolu a 25 ml ethylacetátu bylo přidáno 0,045 g 10% Pd/C (vlhkého - 50%  $\text{H}_2\text{O}$ ). Směs byla třepána v Parrově

hydrogenačním přístroji ve 241,3 kPa (35 psi) vodíku po dobu 3 hodin. Směs byla filtrována přes křemelinový filtr a filtrát byl koncentrován do sucha ve vakuu za vzniku 0,47 g produktu jako pevné látky (čisté přibližně 90 %). Chromatografie na tenké vrstvě silikagelu, NMR a hmotové spektrum (ES) 429,1 (M+H) 395,1 (M+H) prokázaly přibližně 10 % nechlorovaného derivátu.

Směs 4,74 g methyl-3-hydroxy-2-[(4-methoxybenzensulfonyl)-(4-chlor-2-aminobenzyl)amino]propionátu a 0,470 g 10% Pd/C (vlhkého - 50% H<sub>2</sub>O) ve 200 ml směsi ethylacetátu a ethanolu (1:1) byla třepána v Parrově hydrogenacním přístroji ve 241,3 kPa (35 psi) vodíku po dobu 4 hodin. Směs byla filtrována přes křemelinový filtr a rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku 4,5 g pevné látky. Pevná látka byla podrobena chromatografii pomocí HPLC na přístroji Waters Prep s kolonou se silikagelem 4 x 30 cm s postupným gradientem se směsí hexanu a ethylacetátu (9:1 až 6:4 až 1:1 až 0:100) za vzniku 1,56 g skla, tt 110°-123°C.

Anal. pro C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S:

Vypočet.: C, 50,4, H, 4,9, N, 6,5, Cl, 8,3.

Nalez.: C, 50,3, H, 4,8, N, 6,5, Cl, 7,8.

Referenční příklad 170

Methylester N-(4-methoxybenzensulfonyl)-glycinu

Ke směsi 12,5 g (0,1 mol) hydrochloridu methylesteru glycinu ve 120 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, chlazené v ledové lázni, bylo přidáno 41,7 ml (0,3 mol) triethylaminu, pak byl po kapkách přidáván roztok 20,65 g (0,1 mol) 4-methoxybenzensulfonylchloridu ve 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti a nalita do vody. Organická vrstva byla oddělena a promyta 2N kyselinou citronovou, H<sub>2</sub>O, 1N NaHCO<sub>3</sub>, solankou a usušena nad

$\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku 24,6 g zbytku, který byl triturován ethylacetátem za vzniku 19,9 g krystalů,  $t_f$  59°-61°C.

Anal. pro  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NSO}_5$ :

Vypočet.: C, 46,3, H, 5,1, N, 5,4.

Nalez.: C, 46,2, H, 5,0, N, 5,2.

Referenční příklad 171

Methyl-2-[(4-methoxybenzensulfonyl)-(2-nitrobenzyl)-  
-amino]acetát

K míchané a chlazené směsi 1,2 g (30 mmol) NaH (58% v oleji) v 50 ml N,N-dimethylformamidu byl po kapkách přidáván roztok 7,78 g (30 mmol) methylesteru N-(4-methoxybenzensulfonyl)glycinu ve 40 ml N,N-dimethylformamidu. Poté, co ustal vývoj plynu, byl ke směsi po kapkách přidáván roztok 6,80 g (32 mmol) 2-nitrobenzylbromidu ve 40 ml N,N-dimethylformamidu. Směs pak byla míchána přes noc při teplotě místnosti v dusíkové atmosféře a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl extrahován  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a extrakt byl promyt  $\text{H}_2\text{O}$ , 2N kyselinou citronovou,  $\text{H}_2\text{O}$ , 1N  $\text{NaHCO}_3$ , solankou a usušen nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Roztok byl filtrován přes tenké lože z hydrátu křemičitanu hořečnatého a filtrační lože bylo promyto  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Filtrát byl koncentrován ve vakuu za vzniku 11,79 g pevné látky. Triturace ethylacetátem poskytla 2,64 g (22 %) krystalů,  $t_f$  114°C-116°C.

Anal. pro  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ :

Vypočet.: C, 51,8, H, 4,6, N, 7,1.

Nalez.: C, 51,7, H, 4,6, N, 7,1.

Z matečných louhů bylo získáno dalších 6,49 g (55 %) produktu jako krystalů ochlazením v teplotě 0°C a filtrací matečných louhů.

## Referenční příklad 172

Methyl-2-[(2-aminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)-  
-amino]acetát

(A) Ke směsi 2,15 g (5,45 mmol) methyl-2-[(4-methoxybenzensulfonyl)-(2-nitrobenzyl)amino]acetátu a 1,57 g (25 mmol) formiátu amonného v 10 ml bezvodého methanolu bylo přidáno 0,42 g 10% paladia na uhlí. Směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodiny, a poté filtrována přes křemelinový filtr. Filtrát byl koncentrován do sucha ve vakuu a zbytek byl naředěn H<sub>2</sub>O (25 ml) a extrahován CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 ml). Extrakt byl promyt solankou, usušen nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku 0,45 g pevné látky. Krystalizace z ethylacetátu poskytla 0,124 g bílých krystalů, tt 100°-102°C.

Anal. pro C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S:

Vypočt.: C, 56,0, H, 5,5, N, 7,7.

Nalez.: C, 56,1, H, 5,6, N, 7,6.

(B) K roztoku 4,2 g methyl-2-[(4-methoxybenzensulfonyl)-(2-nitrobenzyl)amino]acetátu ve 200 ml směsi ethanolu a ethylacetátu (1:1) bylo přidáno 0,42 g 10% Pd na uhlí (vlhkého - 50% H<sub>2</sub>O) a směs byla třepána v Parrově hydrogenacním přístroji ve 241,3 kPa (35 psi) vodíku po dobu 4,5 hodin při teplotě místnosti. Směs byla filtrována přes křemelinový filtr a filtrát byl koncentrován do sucha ve vakuu za vzniku 4,0 g krystalů, tt 100°-102°C.

## Referenční příklad 173

2-[(2-aminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino]octová  
kyselina

K roztoku 5,14 g (14,1 mmol) methyl-2-[(2-aminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino]acetátu v 50 ml směsi methanolu a tetrahydrofuranu (1:1) bylo přidáno 2,86 ml 10 N NaOH a směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek byl rozdělen mezi vodu a ether. Vodná vrstva byla oddělena a acidifikována 2N kyselinou citronovou. Pevná látka byla filtrována, promyta H<sub>2</sub>O a usušena ve vakuové pídce při teplotě místnosti za vzniku 4,45 g (91 %) krystalů, tt 145°-147°C.

Anal. pro C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S:

Vypočt.: C, 54,9, H, 5,2, N, 8,0.

Nalez.: C, 55,1, H, 5,2, N, 7,9.

#### Referenční příklad 174

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(fenoxyacetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

K chlazené (0°C) směsi 1,5 g (3,8 mmol) methyl-2-[(2-aminobenzyl)(4-methoxybenzensulfonyl)amino]-3-hydroxypropionátu a 2,7 ml (19 mmol) triethylaminu v 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bylo přidáno 1,58 g (11,4 mol) fenoxycetylchloridu. Směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti a filtrována. Filtrát byl promyt H<sub>2</sub>O, 2N kyselinou citronovou a solankou a usušen nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku 2,4 g hrubého methyl-2-{(4-methoxybenzensulfonyl)[2-(fenoxycetylamino)-benzyl]amino}akrylátu jako oleje.

Anal. pro C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S:

Vypočt.: C, 61,2, H, 5,1, N, 5,5.

Nalez.: C, 62,6, H, 5,1, N, 4,0.

Hmotové spektrum (ES) 511 (M+H).

K 2,0 g (3,92 mmol) vzorku předcházející sloučeniny v 15 ml methanolu bylo přidáno 0,494 g bezvodého  $\text{NaHCO}_3$  a směs byla míchána po dobu 5 hodin. Směs byla koncentrována ve vakuu a ke zbytku byl přidán ethylacetát a  $\text{H}_2\text{O}$ . Směs byla filtrována a organická vrstva filtrátu oddělena, promyta solankou a usušena nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku 0,36 g produktu jako špinavě bílých krystalů,  $t_f$  151°-153°C.

Anal. pro  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ :

Vypočet.: C, 61,2, H, 5,1, N, 5,5.

Nalez.: C, 61,1, H, 5,1, N, 5,4.

Hmotové spektrum (ES) 511 (M+H).

#### Referenční příklad 175

3-hydroxymethyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(3-pyridinylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin

Směs 0,100 g (0,208 mmol) methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(3-pyridinylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu a 3 ml komplexu boranu a tetrahydrofuranu v tetrahydrofuranu (1,0M) byla přes noc zahřívána k varu pod zpětným chladičem. Roztok byl ochlazen na teplotu místnosti, naředěn methanolem a rozpouštědlo bylo odstraněno. Několikrát byl přidán methanol a po každém přidání bylo odstraněno rozpouštědlo. Ke zbytku byl přidán 1N  $\text{NaHCO}_3$ . Směs byla míchána po dobu 45 minut, a poté extrahována ethylacetátem. Extrakt byl koncentrován, a poté promyt  $\text{H}_2\text{O}$ , solankou a usušen nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek byl podroben chromatografii na destičkách se silnou vrstvou silikagelu s 10% methanolem v ethylacetátu jako rozpouštědlem za vzniku 60 mg pevné látky ( $R_f$  0,26). Krystalizace z ethylacetátu poskytla 30 mg bílých krystalů.

Anal. pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ :

Vypočet.: C, 62,8, H, 5,7, N, 9,6, S, 7,3.

Nalez.: C, 61,1, H, 5,6, N, 9,2, S, 7,3.

Hmotové spektrum (ES) 440,2 (M+H).

#### Referenční příklad 176

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(2-methoxypyridinyl-3-karbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

K chlazené (0°C) směsi 1,0 g (2,54 mmol) methyl-2-[(2-aminobenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino]-3-hydroxypropionátu a 1,8 ml (12,68 mmol) triethylaminu v 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bylo přidáno 0,957 g (5,58 mmol) 2-methoxypyridin-3-karbonylchloridu ve 4 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Roztok byl míchán přes noc při teplotě místnosti, naředěn H<sub>2</sub>O a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a organická vrstva byla oddělena. Organická vrstva byla promyta H<sub>2</sub>O, 2N kyselinou citronovou a solankou a usušena nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku 1,2 g pevné látky. Pevná látka byla podrobena chromatografii na destičkách se silnou vrstvou silikagelu se směsí ethylacetátu a hexanu (3:1) jako rozpouštědlem za vzniku 0,27 g žluté pěny.

Anal. pro C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S:

Vypočet.: C, 58,7, H, 4,93, N, 8,21.

Nalez.: C, 57,8, H, 4,5, N, 8,3, S, 6,2.

#### Referenční příklad 177

5-methyl-2-nitrobenzylbromid

K chlazené (lázeň se směsí ledu a vody) směsi 30% HBr ve 3 ml octové kyseliny bylo přidáno 2,5 g 5-methyl-2-nitrobenzylalkoholu a chlazený roztok byl míchán po dobu

2 hodin. Směs byla nalita do směsi ledu a vody a extrahována diethyletherem. Extrakt byl promyt  $H_2O$ , solankou a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku směsi produktu (50 %) a výchozí látky (50 %).

#### Referenční příklad 178

Methyl-3-hydroxy-2-[(4-methoxybenzensulfonyl)-(5-methyl-2-nitrobenzyl)amino]propionát

Roztok 23,14 g (0,08 mol) methyl-3-hydroxy-2-(4-methoxybenzensulfonylamino)propionátu ve 120 ml suchého N,N-dimethylformamidu byl přidáván po kapkách k míchané suspenzi 3,2 g (0,08 mol) hydridu sodného (57% v oleji) ve 120 ml N,N-dimethylformamidu. Když ustal vývoj plynu, směs byla ochlazená v ledové lázni a byl přidán roztok 16,4 g (0,084 mol) 5-methyl-2-nitrobenzylchloridu ve 100 ml N,N-dimethylformamidu. Ke směsi bylo přidáno 12,6 g (0,084 mol) bezvodého jodidu sodného a směs byla chlazená v ledové lázni a míchána po dobu 20 minut. Směs byla ponechána zahřát se na teplotu místnosti a byla míchána přes noc. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek byl naředěn 200 ml  $H_2O$  a extrahován 500 ml ethylacetátu. Vodná vrstva byla extrahována dalšími 200 ml ethylacetátu. Spojené extrakty byly promyty  $H_2O$ , solankou a usušeny nad  $Na_2SO_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku 41,18 g hrubého produktu. Produkt byl podroben chromatografii na silikagelu se směsí hexanu a ethylacetátu (1:1) jako rozpouštědlem za vzniku 8,14 g (RF 0,38) produktu jako žluté polotuhé látky. Produkt z reakce s malým množstvím (1 mmol) byl podroben dvakrát chromatografii na destičkách se silnou vrstvou silikagelu se směsí hexanu a ethylacetátu (1:1) za vzniku 0,12 g žluté polotuhé látky.

Anal. pro  $C_{19}H_{22}N_2SO_8$ :

Vypočet.: C, 52,0, H, 5,1, N, 6,4.

Nalez.: C, 51,7, H, 5,1, N, 6,0.

#### Referenční příklad 179

Methyl-3-hydroxy-2-[(4-methoxybenzensulfonyl)-(2-amino-5-methylbenzyl)amino]propionát

K roztoku 3,4 g methyl-3-hydroxy-2-[(4-methoxybenzensulfonyl)-(5-methyl-2-nitrobenzyl)-amino]propionátu ve 200 ml směsi ethanolu a ethylacetátu (1:1) bylo přidáno 0,34 g 10% paladia na uhlí (vlhké - 50% H<sub>2</sub>O). Směs pak byla třepána v Parrově hydrogenačním přístroji ve 241,3 kPa (35 psi) vodíku po dobu 2,5 hodiny. Směs byla filtrována přes křemelinový filtr a filtrát byl koncentrován ve vakuu za vzniku 2,86 g hnědého oleje.

Anal. pro C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S:

Vypočet.: C, 55,9, H, 5,9, N, 6,9.

Nalez.: C, 55,6, H, 5,9, N, 6,4.

Hmotové spektrum (ES) 409 (M+H).

#### Referenční příklad 180

Methyl-3-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]-2-((-4-methoxybenzensulfonyl)-(5-methyl-2-nitrobenzyl)amino]propionát

Ke směsi 1,75 g (4,68 mmol) methylesteru (D,L)N-(4-methoxybenzensulfonyl)-O-(2-tetrahydropyranyl)serinu, 0,790 g (4,68 mmol) 5-methyl-2-nitrobenzylalkoholu a 1,23 g (4,68 mmol) trifenylfosfinu ve 4,5 ml bezvodého tetrahydrofuranu byl po kapkách přidáván (po dobu 15 minut) roztok 0,815 g (4,68 mmol) diethylazodikarboxylátu (DEAD) v 1 ml tetrahydrofuranu. Směs byla míchána přes noc při

teplotě místnosti a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl triturován diethyletherem a pevná látka byla odfiltrována. Filtrát byl koncentrován do sucha ve vakuu za vzniku 4,67 g pevné látky. Pevná látka byla podrobena chromatografii na silikagelu se směsí hexanu a ethylacetátu (1:1) za vzniku 0,56 g produktu ( $R_F$  0,48).

#### Referenční příklad 181

Methyl-1-methoxyacetyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-7-methyl-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

K chlazené (0°C) směsi 1,598 g (3,91 mmol) methyl-3-hydroxy-2-[(4-methoxybenzensulfonyl)-(2-amino-5-methylbenzyl)-amino]propionátu a 1,97 g (19,5 mmol) triethylaminu v 15 ml dichlormethanu bylo přidáno 0,787 ml (8,60 mmol) methoxyacetylchloridu. Směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Směs pak byla naředěna  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a promyta  $\text{H}_2\text{O}$ , 2N kyselinou citronovou,  $\text{H}_2\text{O}$ , solankou a usušena nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Roztok byl filtrován přes tenké lože z hydrátu křemičitanu hořečnatého a filtrát byl koncentrován za vzniku 1,94 g hrubého methyl-2-{[2-(methoxyacetylamino)-5-methylbenzyl]-(4-methoxybenzensulfonyl)-amino}akrylátu jako hnědého oleje.

Hmotové spektrum (ES) 463,4 (M+H).

K roztoku 1,62 g (3,5 mmol) předcházející sloučeniny v 15 ml bezvodého methanolu bylo přidáno 0,382 g (4,50 mmol) bezvodého  $\text{NaHCO}_3$  a směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek byl rozdělen mezi 100 ml ethylacetátu a 20 ml vody. Ethylacetátová vrstva byla oddělena a promyta  $\text{H}_2\text{O}$ , solankou a usušena nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Roztok byl filtrován přes tenké lože z hydrátu křemičitanu hořečnatého a filtrát byl koncentrován ve vakuu za

vzniku žlutého oleje. Triturace směsí ethylacetátu a hexanu poskytla 1,26 g (78 %) žlutohnědých krystalů, tt 122°-124°C.

Anal. pro  $C_{22}H_{26}N_2O_7S$ :

Vypočet.: C, 57,1, H, 5,7, N, 6,1.

Nalez.: C, 57,4, H, 5,7, N, 6,0.

#### Referenční příklad 182

Methyl-1-benzoyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

K chlazené (0°C) směsi 1,465 g (3,586 mmol) methyl-3-hydroxy-2-[4-methoxybenzensulfonyl]-(2-amino-5-methylbenzyl)-amino]propionátu a 2,49 ml (17,93 mmol) triethylaminu ve 20 ml  $CH_2Cl_2$  bylo přidáno 0,915 ml (7,89 mmol) benzoylchloridu. Směs byla uložena přes noc při teplotě místnosti, naředěna  $CH_2Cl_2$  a promyta  $H_2O$ , 2N kyselinou citronovou,  $H_2O$ , solankou a usušena nad  $Na_2SO_4$ . Roztok byl filtrován přes tenké lože z hydrátu křemičitanu hořečnatého a filtrát byl koncentrován ve vakuu za vzniku 1,8 g hrubého methyl-2-[(2-benzoylamino-5-methylbenzyl)-(4-methoxybenzen-sulfonyl)amino]akrylátu jako hnědého oleje.

Anal. pro  $C_{26}H_{26}N_2O_6S$ :

Vypočet.: C, 63,1, H, 5,3, N, 5,7.

Nalez.: C, 63,9, H, 5,2, N, 5,2.

Jak bylo popsáno v referenčním příkladu 181, 1,825 g (3,68 mmol) předcházející sloučeniny bylo mícháno s 0,402 g (4,78 mmol)  $NaHCO_3$  v 1,5 ml methanolu za vzniku oleje. Triturace hexanem (plus několik kapek ethylacetátu) poskytla krystaly, tt 58°-62°C.

## Referenční příklad 183

Methyl-1-(trans-krotonyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

Jak bylo popsáno v referenčních příkladech 181 a 182, směs 1,41 g (3,45 mmol) methyl-3-hydroxy-2-[-(4-methoxybenzensulfonyl)-(2-amino-5-methylbenzyl)amino]propionátu, 1,75 g (17,3 mmol) triethylaminu a 0,809 ml trans-krotonylchloridu v 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> byla míchána přes noc za vzniku 1,52 g methyl-2-{[2-(trans-krotonylamino)-5-methylbenzyl]-(4-methoxybenzensulfonyl)amino}akrylátu jako hnědého oleje.

Hmotové spektrum (ES) 459,4 (M+H).

Jak bylo popsáno v referenčním příkladu 181, 1,52 g (3,31 mmol) předcházejícího produktu bylo mícháno s 0,362 g (4,3 mmol) NaHCO<sub>3</sub> v 15 ml methanolu přes noc při teplotě místnosti. Ke směsi bylo přidáno 0,056 g NaHCO<sub>3</sub> a směs byla zahřívána v 80°C po dobu 3 hodin a zpracována jako v referenčním příkladu 181 za vzniku 1,05 g žlutého skla, tt 75°-84°C.

Hmotové spektrum (ES) 459,4 (M+H).

## Referenční příklad 184

1-(trans-krotonyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

Směs 1,26 g (2,72 mmol) methyl-1-(trans-krotonyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu a 3,53 ml (3,53 mmol) 1N NaOH v 10 ml tetrahydrofuranu byla míchána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve

vakuu a zbytek byl rozpouštěn v  $\text{H}_2\text{O}$  a roztok byl extrahován ethylacetátem. Vodná vrstva byla acidifikována 1N HCl (pH 2) a extrahována  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrakt byl usušen s  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku 1,06 g (po sušení ve vakuu) pevné látky,  $t_f$  101°-105° C.

#### Referenční příklad 185

1-(benzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

Směs 1,18 g (2,38 mmol) methyl-1-(benzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu a 3,09 ml (3,09 mmol) 1N NaOH v 10 ml tetrahydrofuranu byla uložena přes noc při teplotě místnosti a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl naředěn  $\text{H}_2\text{O}$ , extrahován ethylacetátem a vodná vrstva byla acidifikována 2N kyselinou citronovou. Směs byla extrahována  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrakty byly promyty  $\text{H}_2\text{O}$ , solankou a usušeny nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku 0,82 g světle žlutého skla,  $t_f$  95°-100°C.

Hmotové spektrum (ES) 481,4 (M+H).

#### Referenční příklad 186

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(2-methoxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

Směs 1,6 g (3,57 mmol) methyl-1-(methoxyacetyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu a 32 ml boranu v tetrahydrofuranu (1,0M) byla přes noc zahřívána k varu pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře. Byl přidán methanol a rozpouštědlo bylo

odstraněno. Ke zbytku bylo přidáno 25 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 25 ml 2N HCl a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Organická vrstva byla oddělena a promyta  $\text{H}_2\text{O}$  a koncentrována do sucha. Zbytek byl triturován směsí ethylacetátu a hexanu, ochlazen a filtrován za vzniku 1,2 g bílých krystalů, tt  $86^\circ\text{--}90^\circ\text{C}$ .

Hmotové spektrum (ES) 435,4 (M+H).

Anal. pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ :

Vypočet.: C, 58,1, H, 6,0, N, 6,5.

Nalez.: C, 58,5, H, 6,0, N, 6,5.

#### Referenční příklad 187

4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(2-methoxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

Směs 1,0 g (2,3 mmol) methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(2-methoxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu a 3,0 ml 1N NaOH v 10 ml tetrahydrofuranu byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin a rozpouštědlo bylo odstraněno. Ke zbytku byla přidána voda a směs byla acidifikována 1N HCl. Směs byla extrahována ethylacetátem a extrakt byl promyt solankou a usušen nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl triturován směsí ethylacetátu a hexanu, ochlazen a filtrován za vzniku 0,65 g bílých krystalů, tt  $164^\circ\text{--}165^\circ\text{C}$ .

Hmotové spektrum (ES) 421,4 (M+H).

Anal. pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ :

Vypočet.: C, 57,1, H, 5,8, N, 6,7.

Nalez.: C, 57,3, H, 5,7, N, 6,4.

## Referenční příklad 188

Methyl-1-(benzyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

Směs 0,20 g (0,416 mmol) methyl-1-(benzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu a 4 ml boranu v tetrahydrofuranu (1,0M) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem přes noc a rozpouštědlo bylo odstraněno. Ke zbytku bylo přidáno 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 5 ml 2N HCl a směs byla míchána po dobu 1 hodiny. Organická vrstva byla oddělena a koncentrována do sucha. Zbytek byl podroben chromatografii na destičkách se silnou vrstvou silikagelu se směsí hexanu a ethylacetátu (2:1) jako rozpouštědlem za vzniku 0,140 g bezbarvého oleje.

Hmotové spektrum (ES) 467,5 (M+H).

## Referenční příklad 189

4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]-8-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

Jak bylo popsáno v referenčním příkladu 18, 1,46 g (3,40 mmol) methyl-2-[(2-amino-4-chlorbenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino]-3-hydroxypropionátu reagovalo s 4-(trifluormethoxy)benzoylchloridem za vzniku 2,59 g methyl-2-{2-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]amino-4-chlorbenzyl]amino}akrylátu jako žlutého oleje. Hmotové spektrum (ES) 599,3 (M+H). Předcházející sloučenina byla míchána s 0,445 g (5,29 mmol) bezvodého  $\text{NaHCO}_3$  v 15 ml methanolu při teplotě místnosti po dobu 16 hodin, poté byla zahřívána v  $80^\circ\text{C}$  po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl extrahován

ethylacetátem. Extrakt byl promyt  $H_2O$ , solankou a usušen ( $Na_2SO_4$ ). Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek krystalizován ze směsi ethylacetátu a hexanu za vzniku methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]-8-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu jako žlutých krystalů,  $tt$  149°-151°C.

Anal. pro  $C_{26}H_{22}ClF_3O_7S$ :

Vypočet.: C, 52,1, H, 3,7, N, 4,7, Cl, 6,0, F, 9,5.

Nalez.: C, 51,8, H, 3,6, N, 4,7, Cl, 5,9, F, 9,4.

1,58 g (2,64 mmol) předcházející sloučeniny bylo mícháno s 3,43 ml 1N NaOH v 10 ml tetrahydrofuranu při teplotě místnosti po dobu 2 hodin a zpracováno jako v referenčním příkladu 104 za vzniku 1,52 g produktu. Krystalizace ze směsi ethylacetátu a hexanu poskytla 1,2 g bílých krystalů,  $tt$  184°-186°C.

#### Referenční příklad 190

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(4-morfolinoacetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

Směs 0,10 g (0,22 mmol) methyl-1-(chloracetyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu, 21,2  $\mu$ l morfolinu a 125,4  $\mu$ l N,N-diisopropylethylaminu ve 3 ml  $CH_2Cl_2$  byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Bylo přidáno dalších 2,2  $\mu$ l morfolinu a roztok byl míchán po dobu 2 dnů při teplotě místnosti. Směs byla naředěna  $CH_2Cl_2$  a promyta  $H_2O$ , solankou a usušena nad  $Na_2SO_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku produktu jako pevné látky.

Hmotové spektrum (ES) 504,3 (M+H).

Anal. pro  $C_{24}H_{29}N_3O_7S$ :

Vypočet.: C, 57,2, H, 5,8, N, 8,3.

Nalez.: C, 56,5, H, 5,6, N, 8,1.

#### Referenční příklad 191

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-[2-(1-pyrazolyl)fenyl-karbonyl]-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

Jak bylo popsáno pro obecnou reakci ethyl-2-fluorbenzoátu s aminy uvedenou v Tetrahedron (53, 7557-7576, 1997), ethyl-2-fluorbenzoát reagoval s pyrazolem při zahřívání k varu pod zpětným chladičem N,N-dimethylformamidu za vzniku ethyl-2-(1-pyrazolyl)benzoátu, jako hustého žlutého oleje.

Anal. vypočet.: pro  $C_{12}H_{12}N_2O_2$ : C, 66,7, H, 5,6, N 13,0.

Nalez.: C, 66,5, H, 5,4, N, 12,9.

Hmotové spektrum (ES) 217,2 (M+H).

Vzorek 7,02 g této sloučeniny a 8,42 ml 5N NaOH ve 40 ml směsi ethanolu a tetrahydrofuranu (2:1) byl zahříván k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin a rozpouštědlo bylo odstraněno. Zbytek byl acidifikován (pH 6) 2N kyselinou citronovou a precipitovaná pevná látka byla filtrována za vzniku 3,7 g produktu. pH filtrátu bylo upraveno na 4,5 a filtrát byl extrahován ethylacetátem. Extrakt byl koncentrován do sucha za vzniku 1,5 g produktu. Tyto dva výtěžky byly spojeny za vzniku 5,2 g 2-(1-pyrazolyl)benzoové kyseliny, tt 140-142°C. Ke 2,07 g předcházející sloučeniny v 5 ml  $CH_2Cl_2$  (chlazené v ledové lázni) bylo přidáno 11,1 ml 2M roztoku oxalylchloridu v  $CH_2Cl_2$  a 0,085 ml N,N-dimethylformamidu. Směs byla ponechána zahřát se na teplotu místnosti a míchána po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno a bylo přidáno 25 ml toluenu (dvakrát) a odstraněno ve vakuu za vzniku 2-(1-pyrazolyl)benzoylchloridu jako žluté pevné látky.

2,3 g vzorek předcházející sloučeniny reagoval s 1,5 g sloučeniny z referenčního příkladu 179 v 15 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 5,12 ml triethylaminu způsobem popsaným v referenčním příkladu 181 za vzniku methyl-2[(4-methoxybenzensulfonyl)-{2-[2-(1-pyrazolyl)-fenylkarbonyl]amino-5-methylbenzyl}amino]akrylátu. Tato sloučenina byl cyklizována  $\text{NaHCO}_3$  v methanolu způsobem popsaným v referenčním příkladu 181 za vzniku methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(2-(1-pyrazolyl)fenylkarbonyl)-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu, tt 240-242° C.

1,16 g vzorek předcházející sloučeniny byl hydrolyzován 2,69 ml 1N NaOH v 10 ml tetrahydrofuranu způsobem popsaným v referenčním příkladu 104 za vzniku 0,71 g 4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-[2-(1-pyrazolyl)fenylkarbonyl]-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny, tt 149-151°C.

#### Referenční příklad 192

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-[2-(4-morfolino)fenylkarbonyl]-8-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

Ethyl-2-morfolinobenzoát připravený způsobem popsaným v Tetrahedron (53, 7557, 1997) byl zahříván k varu pod zpětným chladičem s 10N NaOH ve směsi tetrahydrofuranu a ethanolu (8:2) po dobu 1,5 hodiny za vzniku 2-morfolinobenzoové kyseliny, tt 156-157°C. K 1,8 g vzorku této sloučeniny v 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (chlazeného) byl přidán roztok 7,9 ml oxalylchloridu v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2M), pak následovalo přidání 0,058 ml N,N-dimethylformamidu. Roztok byl míchán při teplotě místnosti po dobu 6 hodin a rozpouštědlo bylo odstraněno. Toluén byl přidán

(dvakrát) a odstraněn za vzniku 2-(4-morfolino)benzoylchloridu jako žluté pevné látky.

Způsobem popsaným v referenčních příkladech 181 a 189, předcházející 2-(4-morfolino)benzoylchlorid reagoval s methyl-2-[(2-amino-4-chlorbenzyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino]-3-hydroxypropionátem a produkt byl míchán s  $\text{NaHCO}_3$  v methanolu za vzniku methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-[2-(4-morfolino)fenylkarbonyl]-8-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu, jako bílé pevné látky, mající  $t_t$  100-105°C.

K 0,90 g této sloučeniny v 10 ml tetrahydrofuranu bylo přidáno 1,95 ml 1N NaOH a roztok byl míchán přes noc při teplotě místnosti. Acidifikace 2N kyselinou citronovou poskytla 0,82 g pevné látky,  $t_t$  136-143°C. [sloučenina, 4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-[2-(4-morfolino)fenylkarbonyl]-8-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina].

#### Referenční příklad 193

Methyl-1-(4-ethoxybenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

Směs 0,270 g methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu z referenčního příkladu 12, 0,291 g 4-ethoxybenzoylchloridu a 500  $\mu\text{l}$  triethylaminu v 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Směs byla naředěna  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $\text{H}_2\text{O}$  a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vrstva byla oddělena a koncentrována do sucha. Zbytek byl triturován ethylacetátem za vzniku 0,276 g methyl-1-(4-ethoxybenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu jako bílých krystalů,  $t_t$  187-190°C.

0,47 g vzorku této sloučeniny bylo hydrolyzováno 1,2 ml 1N NaOH ve 4 ml tetrahydrofuranu. Naředění H<sub>2</sub>O a acidifikace 1N HCl poskytla 0,40 g kyseliny jako bílé pevné látky, tt 144-152°C.

#### Referenční příklad 194

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(2-chlor-4-(3-methyl-1-pyrazolyl)fenylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

Jak bylo popsáno v příkladu 65, methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát reagoval s 4-(3-methyl-1-pyrazolyl)-2-chlorbenzoylchloridem za vzniku methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-[2-chlor-4-(3-methyl-1-pyrazolyl)fenylkarbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu jako bílé pevné látky.

Anal. pro C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S:

Vypočet.: C, 58,3, H, 4,6, N, 9,4.

Nalez.: C, 58,2, H, 4,9, N, 8,9.

Tato sloučenina byla hydrolyzována 1N NaOH v tetrahydrofuranu, jak bylo popsáno v referenčním příkladu 185, za vzniku derivátu benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny jako bílé pevné látky.

#### Referenční příklad 195

1-benzyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

Směs 1,7 g sloučeniny z referenčního příkladu 45 a 25 ml boranu v tetrahydrofuranu (1,0M) byla přes noc zahřívána

k varu pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře. K roztoku bylo přidáno 5 ml  $\text{CH}_3\text{OH}$ , 40 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 30 ml 2N  $\text{HCl}$  a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodiny. Organická vrstva byla oddělena, promyta solankou, usušena nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo bylo odstraněno. Zbytek byl krystalizován ze směsi ethanolu a hexanu za vzniku 1,15 g methyl-1-benzyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu jako bílých krystalů,  $t_f$  120-122°C. 1,0 g vzorku této sloučeniny byl hydrolyzován 2,8 ml 1N  $\text{NaOH}$  v 7 ml tetrahydrofuranu, jak bylo popsáno v referenčním příkladu 104, za vzniku 0,64 g derivátu 2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny jako bílých krystalů,  $t_f$  183-185°C.

#### Referenční příklad 196

Methyl-1-(2,4-dimethoxybenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

K chlazenému (0°C) roztoku 1,0 g (2,66 mmol) 4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu z referenčního příkladu 12 a 1,85 ml (13,3 mmol) triethylaminu v 8 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bylo přidáno 1,17 g (6,65 mmol) 2,4-dimethoxybenzoylchloridu. Směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti, naředěna  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a promyta 2N kyselinou citronovou. Organická vrstva byla promyta  $\text{H}_2\text{O}$ , 1N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , solankou a usušena nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl podroben chromatografii na destičkách se silnou vrstvou silikagelu se směsí ethylacetátu a hexanu (1:1) jako eluentem za vzniku 1,0 g methyl-1-(2,4-dimethoxybenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu jako bílé pěny.

Anal. pro  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$ :

Vypočet.: C, 60,0, H, 5,2, N, 5,2.

Nalez.: C, 60,0, H, 5,2, N, 5,1.

Hmotové spektrum (ES): 541,0 (M+H).

Vzorek 0,80 g (1,48 mmol) předcházející sloučeniny a 1,92 ml (1,92 mmol) 1N NaOH v 5 ml tetrahydrofuranu byly míchány při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodiny. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl naředěn vodou. Roztok byl acidifikován 1N HCl, ochlazen a filtrován za vzniku 0,70 g 1-(2,4-dimethoxybenzoyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny jako bílé pevné látky.

Anal. pro  $C_{26}H_{26}N_2O_8S$ :

Vypočet.: C, 59,3, H, 5,0, N, 5,3.

Nalez.: C, 56,1, H, 4,8, N, 5,0.

Hmotové spektrum (ES): 527,0 (M+H).

#### Referenční příklad 197

Methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

Ke směsi 2,5 g (6,64 mmol) methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu (referenční příklad 12) a 4,63 ml (33,2 mmol) triethylaminu ve 40 ml  $CH_2Cl_2$ , chlazené na 0°C, bylo přidáno 1,65 g (14,63 mmol) chloracetylchloridu. Roztok byl míchán při teplotě místnosti po dobu 2 dnů, ochlazen na 0°C, a bylo k němu přidáno 926  $\mu$ l triethylaminu a 750 mg chloracetylchloridu. Směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti, naředěna  $CH_2Cl_2$  a  $H_2O$ . Nerozpustná pevná látka byla odfiltrována. Organická vrstva filtrátu byla oddělena, promyta solankou, usušena nad  $Na_2SO_4$  a filtrována přes křemelinový

filtr. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl triturován ethylacetátem a stopovým množstvím ethanolu. Ochlazení a filtrace poskytla 0,75 g methyl-1-(chloracetyl)-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu (referenční příklad 91).

Anal. pro  $C_{20}H_{21}ClN_2O_6S$

Vypočet.: C, 53,0, H, 4,7, N, 6,2.

Nalez.: C, 51,6, H, 4,6, N, 5,7.

Hmotové spektrum (ES): 453,0 (M+H).

K roztoku 1,4 g (3,09 mmol) předcházející sloučeniny ve 12 ml  $CH_2Cl_2$ , chlazenému na  $0^\circ C$ , bylo přidáno 1,2 ml (6,79 mmol) N,N-diisopropylethylaminu, pak následovalo přidání 753,2  $\mu l$  (6,79 mmol) 1-methylpiperazinu. Směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti, naředěna  $CH_2Cl_2$  a promyta 2N kyselinou citronovou,  $H_2O$ , 1M  $NaHCO_3$ , solankou a usušena ( $Na_2SO_4$ ). Po promytí kyselinou citronovou byl roztok alkalizován saturovaným  $NaHCO_3$ , a poté extrahován  $CH_2Cl_2$ . Extrakt byl usušen nad  $Na_2SO_4$  a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku 1,10 g methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu jako bílého skla.

Směs 1,0 g (1,94 mmol) předcházející sloučeniny a 2,3 ml (2,3 mmol) 1N KOH v 5 ml methanolu byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Ke zbytku byl přidán toluen (dvakrát) a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu po každém přidání. Pevná látka byla usušena v  $65^\circ C$  ve vakuu po dobu 6 hodin za vzniku 1,1 g 4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu draselného jako bílé pevné látky.

## Referenční příklad 198

Methyl-1-acetyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

K chlazenému (0°C) roztoku 2,0 g (4,78 mmol) methyl-1-acetyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu ve 14 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bylo po kapkách přidáváno 143,3 ml (14,3 mmol) 1,0M roztoku BBr<sub>3</sub> v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodiny. Do reakční směsi byly přidány led a H<sub>2</sub>O a nerozpustná látka byla odfiltrována. Filtrát byl naředěn CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a H<sub>2</sub>O a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vrstva byla oddělena, promyta solankou a usušena (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku 1,5 g bílé pěny. Pevná látka byla podrobena chromatografii na silikagelu se směsí hexanu a ethylacetátu (1:1) jako rozpouštědlem za vzniku pěny, která byla usušena ve vakuu za vzniku 0,52 g produktu jako bílé pěny.

Anal. vypočt. pro C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: C, 56,4, H, 5,0, N, 6,9.

Nalez.: C 55,1, H, 4,7, N, 6,5.

## Referenční příklad 199

Methyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-1-(2-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

K roztoku 4,0 g (8,22 mmol) methyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-1-(2-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu v 17 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, chlazenému na 0°C, bylo pomalu přidáno 16,4 ml (16,44 mmol) 1,0M roztoku bromidu boritého v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti a naředěna CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Směs byla filtrována a pevná látka byla promyta CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a H<sub>2</sub>O. Filtrát byl

naředěn H<sub>2</sub>O a organická vrstva byla oddělena. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a pevná látka byla podrobena chromatografii na silikagelu se směsí hexanu a ethylacetátu (1:1) jako rozpouštědlem za vzniku 0,80 g špinavě bílé pěny.

Hmotové spektrum (ES) 473,5 (M+H).

Anal. vypočet. pro C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: C, 55,9, H, 4,3, N, 5,9.

Nalez.: C, 54,5, H, 4,4, N, 5,5.

#### Referenční příklad 200

Methyl-1-benzoyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

K roztoku 9,8 g (20,39 mmol) methyl-1-benzoyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepinu v 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, chlazenému na 0°C, bylo pomalu přidáno 40,8 ml (40,8 mmol) 1,0M roztoku BBr<sub>3</sub> v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Směs byla míchána v dusíkové atmosféře přes noc při teplotě místnosti. Byl přidán led a H<sub>2</sub>O a směs byla naředěna CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva extrahována ethylacetátem. Spojené organické extrakty (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + ethylacetát) byly koncentrovány ve vakuu a zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu. Roztok byl promyt H<sub>2</sub>O, solankou a usušen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Roztok byl filtrován přes tenké lože z hydrátu křemičitanu hořečnatého a filtrát byl koncentrován do sucha. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu se směsí hexanu a ethylacetátu jako rozpouštědlem za vzniku 8 g produktu jako špinavě bílé pěny.

Hmotové spektrum (ES) 467 (M+H).

Anal. vypočet. pro C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: C, 61,8, H, 4,8, N, 6,0.

Nalez.: C, 61,3, H, 4,6, N, 5,8.

S použitím metody popsané v referenčních příkladech 198-200, mohou být připraveny následující methyl-1-substituovaná

skupina-4-hydroxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-  
- [1,4]benzodiazepin-3-karboxyláty.

Referenční příklad 201

Methyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-1-(4-methylfenylsulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát.

Referenční příklad 202

Methyl-1-methansulfonyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

Referenční příklad 203

Methyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-1-(3-pyridinylkarbonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

Referenční příklad 204

Methyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-1-(4-pyridinylkarbonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

Referenční příklad 205

Methyl-1-(4-bifenylkarbonyl)-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

Referenční příklad 206

Methyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-1-(propan-1-sulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 207

Methyl-1- ([1,1'-bifenyl)-2-karbonyl)-4-(4-hydroxybenzen-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 208

Methyl-1-(3-fluorbenzoyl)-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 209

Methyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-1-(2-methyl-5-fluor-benzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 210

Methyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-1-(2-methyl-3-fluor-benzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 211

Methyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-1-(3-fenylpropionyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 212

Methyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-1-(2-trifluormethyl-benzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 213

Methyl-1-(2-chlor-6-trifluormethylbenzoyl)-4-(4-hydroxybenzen-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 214

Methyl-1-(4-fluor-2-trifluormethylbenzoyl)-4-(4-hydroxybenzen-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 215

Methyl-1-(2-fluor-6-trifluormethylbenzoyl)-4-(4-hydroxybenzen-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 216

Methyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-1-(2-methylbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 217

Methyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-1-(2-methyl-6-chlor-benzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 218

Methyl-1-(2,4-dimethylbenzoyl)-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 219

Methyl-1-(2,5-dimethylbenzoyl)-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 220

Methyl-1-(2-chlor-4-fluorbenzoyl)-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 221

Methyl-1-(2-chlorbenzoyl)-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 222

Methyl-1-(2-fluorbenzoyl)-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-  
-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 223

Methyl-1-(2-chlor-6-fluorbenzoyl)-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 224

Methyl-1-(2,3-difluorbenzoyl)-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 225

Methyl-1-(2,4-dichlorbenzoyl)-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 226

Methyl-1-(2,3-dichlorbenzoyl)-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 227

Methyl-1-(2,5-dichlorbenzoyl)-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 228

Methyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-1-(2-methylthiobenzoyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 229

Methyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-1-(3-methyl-2-thienyl-  
karbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylát

## Referenční příklad 230

Methyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-1-(4-methyl-2-thienyl-  
karbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylát

## Referenční příklad 231

Methyl-1-(3-chlor-2-thienylkarbonyl)-4-(hydroxybenzen-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 232

Methyl-1-(2-furanylkarbonyl)-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 233

Methyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-1-(3-methyl-2-furanylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[-1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 234

Methyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-1-(4-methyl-2-furanylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 235

Methyl-1-(5-chlor-2-furanylkarbonyl)-4-(4-hydroxybenzen-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 236

Methyl-1-(5-chlor-2-thienylkarbonyl)-4-(4-hydroxybenzen-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 237

Methyl-1-propionyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 238

Methyl-1-hexanoyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 239

Methyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-1-(3-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 240

Methyl-1-(3-furanylkarbonyl)-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 241

Methyl-1-(acetylaminoacetyl)-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 242

Methyl-1-(N,N-dimethylaminoacetyl)-4-(4-hydroxybenzen-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 243

Methyl-1-(cyklopropylkarbonyl)-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin

## Referenční příklad 244

Methyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-1-(trifluoracetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin

## Referenční příklad 245

Methyl-1-acetyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

K míchanému roztoku 3,73 g (14,22 mmol) trifenylfosfinu v 80 ml směsi toluenu a tetrahydrofuranu (3:1) bylo přidáno 1,06 ml (14,22 mmol) 2-butin-1-olu a 5,0 g (12,36 mmol) methyl-1-acetyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu. K tomuto roztoku bylo v dusíkové atmosféře pomalu po kapkách přidáváno 2,24 ml (14,22 mmol) diethylazodikarboxylátu. Směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti a koncentrována do sucha ve vakuu. Ke zbytku byl přidán ethylacetát a H<sub>2</sub>O a pevná látka byla odfiltrována. Filtrát byl koncentrován ve vakuu a extrahován CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Extrakt byl promyt solankou, usušen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a koncentrován do sucha ve vakuu. Zbytek byl triturován směsí

ethylacetátu a hexanu za vzniku 6,5 g pevné látky. Tato pevná látka byla podrobena chromatografii na silikagelu se směsí ethylacetátu a hexanu (1:1) jako rozpouštědlem za vzniku 3,9 g bílé pevné látky.

Hmotové spektrum (ES) 4,57,5 (M+H).

Anal. vypočt. pro  $C_{23}H_{24}N_2O_6S$ : C, 60,5, H, 5,3, N, 6,1.

Nalez.: C, 60,2, H, 5,2, N, 6,2.

#### Referenční příklad 246

Methyl-1-benzoyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

K míchanému roztoku 1,26 g (4,82 mmol) trifenylfosfinu v 15 ml směsi toluenu a tetrahydrofuranu (4:1) v dusíkové atmosféře bylo přidáno 360  $\mu$ l (4,82 mmol) 2-butin-1-olu a 1,5 g (3,22 mmol) methyl-1-benzoyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu.

K míchané směsi bylo pomalu přidáno 759  $\mu$ l diethylazodikarboxylátu a načervenalý čirý roztok byl míchán přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a byl přidán  $CH_2Cl_2$ .  $CH_2Cl_2$  byl promyt  $H_2O$  a solankou, usušen ( $Na_2SO_4$ ) a rozpouštědlo bylo odstraněno. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu se směsí hexanu a ethylacetátu (1:1) za vzniku 1,65 g bílé pevné látky.

Hmotové spektrum (ES) 519 (M+H).

Anal. vypočt. pro  $C_{28}H_{26}N_2O_6S$ : C, 64,9, H, 5,1, N, 5,4.

Nalez.: C, 60,5, H, 5,2, N, 6,9.

#### Referenční příklad 247

Methyl-4-(4-but-2-ynylbenzensulfonyl)-1-(2-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

K míchané směsi 0,475 g (1,81 mmol) trifenylofosfinu, 134,8  $\mu$ l (1,84 mmol) 2-butin-1-olu a 0,74 g methyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-1-(2-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu v 7 ml toluenu a 2 ml tetrahydrofuranu bylo pomalu přidáno 285  $\mu$ l (1,81 mmol) diethylazodikarboxylátu. Směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti a ke směsi bylo přidáno 0,475 g trifenylofosfinu, 125  $\mu$ l 2-butin-1-olu a 0,285 g diethylazodikarboxylátu. Směs byla míchána po dobu 2,5 hodin při teplotě místnosti a rozpouštědlo bylo odstraněno. Ke zbytku byl přidán  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a směs byla promyta  $\text{H}_2\text{O}$  a solankou.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vrstva byla usušena ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku 2,0 g žlutého oleje. Chromatografie na silikagelu se směsí hexanu a ethylacetátu (1:1) poskytla 1,0 g špinavě bílé pěny.

Hmotové spektrum (ES) 525,6 (M+H).

Anal. vypočt. pro  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ : C, 59,5, H, 4,6, N, 5,3.

Nalez.: C, 56,1, H, 4,9, N, 7,3.

S použitím metody popsané v referenčních příkladech 245 až 247, mohou být připraveny následující methyl-1-substituovaná skupina-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxyláty a methyl-1-substituovaná skupina-4-(4-(4-substituovaná skupina-but-2-ynyloxy)benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxyláty.

#### Referenční příklad 248

Methyl-1-butoxyacetyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 249

Methyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(4-methylfenyl-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 250

Methyl-1-methansulfonyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 251

Methyl-1-benzoyl-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 252

Methyl-1-acetyl-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 253

Methyl-4-[4-but-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-1-(3-pyridinyl-karbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 254

Methyl-4-(4-pent-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(3-pyridinyl-karbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 255

Methyl-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-1-(2-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 256

Methyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(4-pyridinylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 257

Methyl-1-(4-bifenylylkarbonyl)-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 258

Methyl-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-1-(propan-1-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 259

Methyl-1-([1,1'-bifenylyl]-2-karbonyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 260

Methyl-1-(3-fluorbenzoyl)-4-(4-pent-2-ynyloxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 261

Methyl-4-(4-[4-ethoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-1-(2-  
-methyl-3-fluorbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-  
-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 262

Methyl-4-(4-[4-dimethylaminobut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-1-  
-(2-methyl-3-fluorbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-  
-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 263

Methyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(2-trifluormethyl-  
benzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 264

Methyl-1-(2-chlor-6-trifluormethylbenzoyl)-4-(4-pent-2-  
-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-  
-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 265

Methyl-1-(4-fluor-2-trifluormethylbenzoyl)-4-(4-[4-methoxybut-  
-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-  
-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 266

Methyl-1-(2-fluor-6-trifluormethylbenzoyl)-4-(4-pent-2-  
-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-  
-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 267

Methyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(2-methyl-6-  
-chlorbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylát

## Referenční příklad 268

Methyl-1-(2,4-dimethylbenzoyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-  
-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-  
-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 269

Methyl-1-(2,5-dimethylbenzoyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-  
-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-  
-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 270

Methyl-1-(2-chlor-4-fluorbenzoyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-  
-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-  
-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 271

Methyl-1-(2-chlorbenzoyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]-  
-benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylát

## Referenční příklad 272

Methyl-1-(2-chlorbenzoyl)-4-(4-pent-2-ynyloxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 273

Methyl-1-(2-fluorbenzoyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]-  
-benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylát

## Referenční příklad 274

Methyl-1-(2-chlor-6-fluorbenzoyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-  
-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-  
-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 275

Methyl-1-(2,3-difluorbenzoyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]-  
-benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylát

## Referenční příklad 276

Methyl-1-(2,4-dichlorbenzoyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]-benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 277

Methyl-1-(2,4-dichlorbenzoyl)-4-(4-pent-2-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 278

Methyl-1-(2,3-dichlorbenzoyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]-benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 279

Methyl-1-(2,5-dichlorbenzoyl)-4-(4-[4-hydroxybut-2-ynyloxy]-benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 280

Methyl-1-(benzoyl)-4-(4-pent-2-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 281

Methyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(2-methylthio-benzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 282

Methyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(3-methyl-2-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 283

Methyl-4-(4-[4-hydroxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-1-(4-methyl-2-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 284

Methyl-1-(3-chlor-2-thienylkarbonyl)-4-(4-[4-dimethylaminobut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 285

Methyl-1-(2-furanylkarbonyl)-4-(4-[4-methylaminobut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 286

Methyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(3-methyl-2-furanylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 287

Methyl-4-(4-[4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl]-1-(-4-methyl-2-furanylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 288

Methyl-1-(5-chlor-2-furanylkarbonyl)-4-(4-[4-ethoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 289

Methyl-1-(5-chlor-2-thienylkarbonyl)-4-(4-[4-hydroxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 290

Methyl-1-propionyl-4-(4-[4-hydroxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 291

Methyl-1-hexanoyl-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 292

Methyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(propionyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 293

Methyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(3-thienyl-  
karbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylát

## Referenční příklad 294

Methyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(3-furanyl-  
karbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylát

## Referenční příklad 295

Methyl-1-(ethoxyacetyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzen-  
sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylát

## Referenční příklad 296

Methyl-1-(acetylaminoacetyl)-4-(4-but-2-ynyloxybenzen-  
sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylát

## Referenční příklad 297

Methyl-1-(N,N-dimethylaminoacetyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-  
-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-  
-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 298

Methyl-1-(cyklopropylkarbonyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]-  
-benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylát

## Referenční příklad 299

Methyl-1-(cyklobutylkarbonyl)-4-(4-but-2-ynyloxybenzen-  
sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylát

## Referenční příklad 300

Methyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(trifluoracetyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

## Referenční příklad 301

4-but-2-ynyloxybenzensulfonát sodný

K roztoku 52,35 g (0,225 mol) 4-hydroxybenzensulfonátu sodného v 1 l isopropanolu a 225 ml 1,0N roztoku hydroxidu sodného bylo přidáno 59,96 g (0,45 mol) 1-brom-2-butinu. Výsledná směs byla zahřívána na 70°C po dobu 15 hodin, a poté byl isopropanol odstraněn evaporací ve vakuu. Výsledný bílý precipitát byl sbírán filtrací, promyt isopropanolem a etherem

a usušen ve vakuu za vzniku 56,0 g (100 %) sodné soli 4-but-2-ynyloxybenzensulfonové kyseliny jako bílé pevné látky.

#### Referenční příklad 302

##### 4-but-2-ynyloxybenzensulfonylchlorid

K roztoku 43,8 ml (0,087 mol) oxalylchloridu v 29 ml dichlormethanu o teplotě 0°C bylo po kapkách přidáváno 6,77 ml (0,087 mol) DMF, a pak následovalo 7,24 g (0,029 mol) sodné soli 4-but-2-ynyloxybenzensulfonové kyseliny. Reakční směs byla míchána po dobu 10 minut při teplotě 0°C, a pak byla ponechána ohřát se na teplotu místnosti a míchána po dobu 2 dnů. Reakce pak byla nalita do ledu a extrahována 150 ml hexanu. Organické vrstvy byly promyty vodou a solankou, usušeny nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrovány a koncentrovány ve vakuu za vzniku 6,23 g (88 %) sulfonylchloridu jako žluté pevné látky, tt 63-65°C, hmotová spektr. (EI) 243,9 (M+).

#### Referenční příklad 303

##### but-2-ynyloxybenzen

K roztoku 6,14 g (0,023 mol) trifenylyfosfinu rozpuštěného ve 100 ml benzenu a 40 ml THF bylo přidáno 1,64 g (0,023 mol) 2-butin-1-olu. Po pěti minutách byly do reakce přidány 2,00 g (0,021 mol) fenolu, rozpuštěného v 10 ml THF, a pak následovalo 3,69 ml (0,023 mol) diethylazodikarboxylátu. Výsledná reakční směs byla míchána po dobu 18 hodin při teplotě místnosti, a poté koncentrována ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za eluce směsí ethylacetátu a hexanu (1:10) za vzniku 2,18 g (70 %)

požadovaného butinyloetheru jako čiré kapaliny, hmotová spektr. (elektrosprej) 146,0 (MH<sup>+</sup>).

#### Referenční příklad 304

##### 4-but-2-ynyloxybenzensulfonylchlorid

K roztoku 0,146 g (1,0 mmol) but-2-ynyloxybenzenu v 0,3 ml dichlormethanu v lázni se směsí acetonu a ledu v dusíkové atmosféře byl po kapkách přidáván roztok 0,073 ml (1,1 mmol) chlorsulfonové kyseliny v 0,3 ml dichlormethanu. Poté, co bylo přidávání ukončeno, byla ledová lázeň odstraněna a reakce byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Do reakce pak bylo po kapkách přidáváno 0,113 ml (1,3 mmol) oxalylchloridu, a pak následovalo 0,015 ml DMF. Reakce byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin, a poté naředěna hexanem a nalita do ledově chladné vody. Organická vrstva byla promyta solankou, usušena nad sulfátem sodným a koncentrována ve vakuu za vzniku 0,130 mg (53 %) požadovaného produktu jako světle hnědé pevné látky.

Vynález může být proveden také v jiných specifických formách v rámci předložené vynálezecké myšlenky, předmět a rozsah vynálezu je vymezen připojenými patentovými nároky.

#### Příklad 1

Hydroxamid                      1-acetyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové  
kyseliny

Ke směsi 6,0 g (13,14 mmol) methyl-1-acetyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu v 66 ml tetrahydrofuranu bylo přidáno 17,1 ml (17,1 mmol) 1N KOH. Směs byla uložena při teplotě místnosti po dobu 3 hodin a koncentrována do sucha. Několikrát byl přidán toluen a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu po každém přidání. Zbytek byl sušen ve vakuu v 75°C po dobu 2 dnů za vzniku 6,5 g draselné soli 1-acetyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

Anal. vypočt. pro  $C_{22}H_{22}N_6O_6SK$ : C, 55,0, H, 4, N, 5,8.

Nalez. C, 52,0, H, 4,5, N, 5,6.

Předcházející draselná sůl byla konvertována na hydroxamid 3-karboxylové kyseliny následujícím způsobem: k míchanému a chlazenému (0°C) roztoku 26,1 ml (52,36 mmol) oxalylu (2,0M roztok v  $CH_2Cl_2$ ) v 80 ml  $CH_2Cl_2$  bylo pomalu přidáno 4,05 ml (52,36 mmol) N,N-dimethylformamidu. K této viskózní směsi byl přidán roztok předcházející draselné soli 3-karboxylové kyseliny ve 30 ml N,N-dimethylformamidu a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodiny a ochlazená (0°C) (roztok A). Roztok 11,89 ml (0,194 ml) hydroxylaminu (50% v  $H_2O$ ) v 60 ml tetrahydrofuranu byl ochlazen v ledové lázni (roztok B). K chladnému roztoku B byl pomalu přidán roztok A a směs byla ponechána zahřát se na teplotu místnosti a byla míchána přes noc. Směs byla naředěna 200 ml  $CH_2Cl_2$  a promyta 100 ml  $H_2O$ . Organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována  $CH_2Cl_2$ . Organická vrstva a extrakt byly spojeny a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl naředěn 300 ml ethylacetátu a roztok byl promyt po 20 ml  $H_2O$ , 2N kyseliny citronové,  $H_2O$  a 120 ml  $NaHCO_3$  (dvakrát) a 120 ml solanky. Roztok byl usušen ( $Na_2SO_4$ ) a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku pěny. Krystalizace z ethylacetátu poskytla 2,5 g bílých krystalů,  $tt$  167-169°C.

Anal. vypočet. pro  $C_2H_{23}N_3O_6S$ : C, 57,8, H, 5,1, N, 9,2.

Nalez.: C, 57,5, H, 5,2, N, 8,9.

## Příklad 2

Hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(2-thienyl-karbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

Ke směsi 0,87 g (1,66 mmol) methyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu ve 4 ml tetrahydrofuranu byly přidány 2,2 ml (2,2 mmol) 1N KOH. Roztok byl míchán při teplotě místnosti po dobu 2,5 hodiny, a poté koncentrován do sucha. Opakovaně byl přidán toluen a rozpouštědlo bylo odstraněno po každém přidání. Zbytek byl usušen v 75°C po dobu 60 hodin za vzniku 0,99 pěny.

Anal. vypočet. pro  $C_{25}H_{22}N_2O_6S_2K$ : C. 54,7, H, 3,9, N, 5,1.

Nalez.: C, 47,8, H, 4,4, N, 6,0.

K chlazenému (0°C) roztoku 2,66 ml (5,3 mmol) oxalylchloridu (2,0M roztok v  $CH_2Cl_2$ ) v 8 ml  $CH_2Cl_2$  bylo pomalu přidáno 412  $\mu$ l N,N-dimethylformamidu. K tomuto roztoku byl přidán roztok 0,73 g (1,33 mmol) předcházející draselné soli ve 3 ml N,N-dimethylformamidu (roztok A). Roztok 1,22 ml (19,95 mmol) hydroxylaminu (50% v  $H_2O$ ) v 6 ml tetrahydrofuranu byl ochlazen na 0°C (roztok B). Ochlazený roztok A byl pomalu přidán k chlazenému roztoku B a směs byla ponechána zahřát se na teplotu místnosti a míchána přes noc. Směs byla naředěna  $CH_2Cl_2$  a  $H_2O$  a organická vrstva byla oddělena. Vodná vrstva byla extrahována  $CH_2Cl_2$  a organická vrstva a extrakt byly spojeny a koncentrovány do sucha. Zbytek byl naředěn ethylacetátem a roztok byl promyt 2N kyselinou citronovou,  $H_2O$ , 1N  $NaHCO_3$ , solankou a usušen ( $Na_2SO_4$ ). Rozpouštědlo bylo

odstraněno za vzniku 0,65 g pevné látky. Pevná látka byla podrobena chromatografii na silikagelu se směsí hexanu a ethylacetátu (1:1), a poté 10% CH<sub>3</sub>OH v ethylacetátu za vzniku 0,20 g bílé pěny.

Hmotové spektrum (ES) 526,4 (M+H).

Anal. vypočet. pro C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: C, 57,1, H, 4,4, N, 8,0.

Nalez.: C, 56,9, H, 4,3, N, 7,8.

### Příklad 3

Hydroxamid                      1-benzoyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové  
kyseliny

Ke směsi 1,5 g (2,89 mmol) methyl-1-benzoyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu v 7 ml tetrahydrofuranu bylo přidáno 3,8 ml (3,8 mmol) 1N KOH. Roztok byl míchán po dobu 2 hodin a směs byla koncentrována do sucha. Opakovaně byl přidán toluen a po každém přidání bylo rozpouštědlo odstraněno za vzniku pevné látky. Pevná látka byla usušena v 75°C ve vakuu za vzniku 1,6 g draselné soli 1-benzoyl-4-(4-but-2-ynylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny jako bílé pěny.

Hmotové spektrum (ES) 505,2 (M+H):

Anal. vypočet. pro C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SK, C, 61,9, H, 4,5, N, 5,4.

Nalez.: C, 5,22, H, 4,6, N, 5,9.

Předcházející draselná sůl byla konvertována na hydroxamid 3-karboxylové kyseliny následujícím způsobem: k míchanému a chlazenému (0°C) roztoku 4,8 ml (9,6 mmol) oxalylchloridu (2,0M roztok v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ve 14 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bylo pomalu přidáno 370 µl N,N-dimethylformamidu. K této směsi byl přidán chlazený roztok předcházející draselné soli 3-karboxylové kyseliny

v 5 ml N,N-dimethylformamidu. Směs byla míchána při teplotě 0°C po dobu 1,5 hodiny (roztok A). Roztok 2,2 ml (35,9 mmol) hydroxylaminu (50% v H<sub>2</sub>O) v 10 ml tetrahydrofuranu byl ochlazen v ledové lázni (0°C) (roztok B). K míchanému chladnému roztoku B byl pomalu přidán chladný roztok A. Směs byla ponechána zahřát se na teplotu místnosti a míchána přes noc. Směs byla naředěna CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a H<sub>2</sub>O a organická vrstva byla oddělena. Organická vrstva byla koncentrována a zbytek byl naředěn ethylacetátem a promyt 1M NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, solankou a usušen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku 2,0 g pevné látky. Chromatografie na silikagelu 10% CH<sub>3</sub>OH v ethylacetátu poskytla 0,96 g pevné látky. Pevná látka byla rozpuštěna ve směsi hexanu a ethylacetátu (1:1) a roztok byl filtrován přes křemelinový filtr, a poté přes silikagel (promytí 500 ml). Produkt byl pak eluován ze silikagelu 10% CH<sub>3</sub>OH v ethylacetátu za vzniku 0,593 g bílé pevné látky.

Hmotové spektrum (ES) 520 (M+H).

Anal. vypočet. pro C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: C, 62,4, H, 4,9, N, 8,1.

Nalez.: C, 61,2, H, 4,9, N, 7,9.

S použitím metody popsané v příkladech 1 až 3 mohou být připraveny následující hydroxamidy 1-substituovaná skupina-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny, a hydroxamidy 1-substituovaná skupina-4-(4-[4-substituovaná skupina-but-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

#### Příklad 4

Hydroxamid 1-butoxyacetyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 5

Hydroxamid            4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(4-methyl-fenylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylové kyseliny

## Příklad 6

Hydroxamid            4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-methan-sulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylové kyseliny

## Příklad 7

Hydroxamid            1-benzoyl-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzen-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylové kyseliny

## Příklad 8

Hydroxamid            1-acetyl-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzen-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylové kyseliny

## Příklad 9

Hydroxamid            4-[4-but-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-1-(3-pyridinyl-karbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylové kyseliny

## Příklad 10

Hydroxamid 4-(4-pent-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(3-pyridinyl-karbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 11

Hydroxamid 4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-1-(2-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 12

Hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(4-pyridinyl-karbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 13

Hydroxamid 1-(4-bifenylylkarbonyl)-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 14

Hydroxamid 4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-1-(propan-1-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 15

Hydroxamid 1-([1,1'-bifenyl]-2-karbonyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 16

Hydroxamid 1-(3-fluorbenzoyl)-4-(4-pent-2-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 17

Hydroxamid 4-(4-[4-ethoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-1-(2-methyl-3-fluorbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 18

Hydroxamid 4-(4-[4-dimethylaminobut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-1-(2-methyl-3-fluorbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 19

Hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(2-trifluormethylbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 20

Hydroxamid      1-(2-chlor-6-trifluormethylbenzoyl)-4-(4-pent-2-  
-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzo-  
diazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 21

Hydroxamid      1-(4-fluor-2-trifluormethylbenzoyl)-4-(4-[4-  
-methoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-  
-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 22

Hydroxamid      1-(2-fluor-6-trifluormethylbenzoyl)-4-(4-pent-2-  
-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzo-  
diazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 23

Hydroxamid      4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(2-methyl-6-  
-chlorbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylové kyseliny

## Příklad 24

Hydroxamid      1-(2,4-dimethylbenzoyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-  
-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzo-  
diazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 25

Hydroxamid            1-(2,5-dimethylbenzoyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-  
-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzo-  
diazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 26

Hydroxamid            1-(2-chlor-4-fluorbenzoyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-  
-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzo-  
diazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 27

Hydroxamid            1-(2-chlorbenzoyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]-  
-benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylové kyseliny

## Příklad 28

Hydroxamid            1-(2-chlorbenzoyl)-4-(-4-pent-2-ynyloxybenzen-  
sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylové kyseliny

## Příklad 29

Hydroxamid            1-(2-fluorbenzoyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]-  
-benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylové kyseliny

## Příklad 30

Hydroxamid        1-(2-chlor-6-fluorbenzoyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-  
-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzo-  
diazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 31

Hydroxamid        1-(2,3-difluorbenzoyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-  
-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzo-  
diazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 32

Hydroxamid        1-(2,4-dichlorbenzoyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-  
-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzo-  
diazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 33

Hydroxamid        1-(2,4-dichlorbenzoyl)-4-(4-pent-2-ynyloxybenzen-  
sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylové kyseliny

## Příklad 34

Hydroxamid        1-(2,3-dichlorbenzoyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-  
-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzo-  
diazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 35

Hydroxamid            1-(2,5-dichlorbenzoyl)-4-(4-[4-hydroxybut-2-  
-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzo-  
diazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 36

Hydroxamid            1-(benzoyl)-4-(4-pent-2-ynyloxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové  
kyseliny

## Příklad 37

Hydroxamid            4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(2-methyl-  
thiobenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylové kyseliny

## Příklad 38

Hydroxamid            4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(3-methyl-2-  
-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylové kyseliny

## Příklad 39

Hydroxamid            4-(4-[4-hydroxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-1-(4-  
-methyl-2-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzo-  
diazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 40

Hydroxamid 1-(3-chlor-2-thienylkarbonyl)-4-(4-[4-dimethylaminobut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 41

Hydroxamid 1-(2-furanylkarbonyl)-4-(4-[4-methylaminobut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 42

Hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(3-methyl-2-furanylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 43

Hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(4-methyl-2-furanylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 44

Hydroxamid 1-(5-chlor-2-furanylkarbonyl)-4-(4-[4-ethoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 45

Hydroxamid 1-(5-chlor-2-thienylkarbonyl)-4-(4-[4-hydroxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 46

Hydroxamid 1-propionyl-4-(4-[4-hydroxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 47

Hydroxamid 1-hexanoyl-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 48

Hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(propionyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 49

Hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(3-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 50

Hydroxamid        4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(3-furanyl-  
karbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylové kyseliny

## Příklad 51

Hydroxamid        1-(ethoxyacetyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]-  
-benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylové kyseliny

## Příklad 52

Hydroxamid        1-(acetylaminoacetyl)-4-(4-but-2-ynyloxybenzen-  
sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylové kyseliny

## Příklad 53

Hydroxamid        1-(N,N-dimethylaminoacetyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-  
-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-  
-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 54

Hydroxamid        1-(cyklopropylkarbonyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-  
-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzo-  
diazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 55

Hydroxamid 1-(cyklobutylkarbonyl)-4-(4-but-2-ynyloxybenzen-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 56

Hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(trifluor-acetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 57

Hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-methoxyacetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 58

Hydroxamid 4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-1-(3-pyridinylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 59

Hydroxamid 4-(4-[4-hydroxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-1-(4-pyridinylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 60

Hydroxamid            1-(ethoxyacetyl)-4-(4-[4-ethoxybut-2-ynyloxy]-  
-benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylové kyseliny

## Příklad 61

Hydroxamid            1-(acetylaminoacetyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-  
-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzo-  
diazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 62

Hydroxamid            4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-1-(3-  
-methyl-2-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzo-  
diazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 63

Hydroxamid            4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(3-methoxy-  
propionyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylové kyseliny.

## Příklad 64

Hydroxamid            4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(2-chlor-  
benzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylové kyseliny.

## Příklad 65

Hydroxamid            4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(2-fluor-benzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

## Příklad 66

Hydroxamid            4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(fenoxy-acetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

## Příklad 67

Hydroxamid            4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-[2-(1-pyrazolyl)fenylkarbonyl]-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 68

Hydroxamid            4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(5-chlor-2-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 69

Hydroxamid            4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(5-chlor-2-furanylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 70

Hydroxamid 4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]-benzensulfonyl)-1-  
-propionyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylové kyseliny

## Příklad 71

Hydroxamid 4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-1-(3-  
-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylové kyseliny

## Příklad 72

Hydroxamid 1-(aminoacetyl)-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-  
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové  
kyseliny

## Příklad 73

Hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(N,N-dimethyl-  
aminoacetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylové kyseliny

## Příklad 74

Hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(cyklohexyl-  
karbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylové kyseliny.

## Příklad 75

Hydroxamid      1-methoxyacetyl-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]-  
-benzensulfonyl)-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]-benzo-  
diazepin-3-karboxylové kyseliny

## Příklad 76

Hydroxamid      1-benzoyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-7-  
-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylové kyseliny

## Příklad 77

Hydroxamid      1-(benzoyl)-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-8-  
-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové  
kyseliny

## Příklad 78

Hydroxamid      4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(2-furanyl-  
karbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-  
-karboxylové kyseliny

K roztoku 3,0 g (6,38 mmol) methyl-1-(2-furanylkarbonyl)-  
-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzo-  
diazepin-3-karboxylátu v 15 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (chlazenému na  $0^\circ\text{C}$ ) bylo  
přidáno po kapkách 12,8 ml (2,8 mmol)  $\text{BBr}_3$  v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,0M  
v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu  
3 dnů, naředěna  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , a poté byl přidán led. Organická vrstva  
byla oddělena, promyta  $\text{H}_2\text{O}$ , solankou a usušena ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ).  
Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl podroben  
chromatografii na silikagelu (kolona pro plamennou

chromatografii) se směsí ethylacetátu a hexanu (1:1) jako rozpouštědlem. Frakce obsahující produkt byly spojeny, rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl triturován ethylacetátem. Ochlazení a filtrace poskytla 0,72 g methyl-1-(2-furanylkarbonyl)-4-hydroxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu jako bílé pevné látky,  $t_f$  204-206°C.

Anal. vypočet. pro  $C_{22}H_{20}N_2O_7S$ : C, 57,9, H, 4,2, N, 6,1.

Nalez.: C, 57,2, H, 4,3, N, 6,0.

K 1,26 g (4,82 mmol) trifenylofosfinu v 10 ml toluenu a 2,5 ml tetrahydrofuranu bylo přidáno 360  $\mu$ l (4,82 mmol) 2-butin-1-olu a 1,48 g (3,2 mmol) methyl-1-(2-furanylkarbonyl)-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu. V dusíkové atmosféře bylo přidáno 760  $\mu$ l (4,8 mmol) diethylazodikarboxylát a směs byla míchána po dobu 2 dnů při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu se směsí ethylacetátu a hexanu (1:1) jako rozpouštědlem. Frakce obsahující produkt byly spojeny a rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku pevné látky. Triturace ethylacetátem následovaná ochlazením a filtrací poskytly 2,2 g bílé pevné látky. Pevná látka byla rekrystalizována z ethylacetátu za vzniku 1,53 g methyl-1-(2-furanylkarbonyl)-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu jako pevné látky,  $t_f$  119°-120°C.

Hmotové spektrum (ES) 509,5 (M+H).

K 1,8 g (3,54 mmol) předcházející sloučeniny v 10 ml tetrahydrofuranu bylo přidáno 4,6 ml (4,6 mmol) 1N KOH. Směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2,5 hodiny a naředěna  $H_2O$  a ethylacetátem. Vodná vrstva byla oddělena a acidifikována 1N HCl. Směs byla extrahována ethylacetátem, extrakt byl promyt solankou a usušen ( $Na_2SO_4$ ). Rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku 1,05 g 1-(2-furanylkarbonyl)-4-(4-

-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-  
-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny jako bílé pěny:

Hmotové spektrum (ES) 495,5 (M+H).

Anal. vypočet. pro  $C_{25}H_{22}N_2O_7S$ : C, 60,7, H, 4,5: N, 5,7.

Nalez.: C, 57,6, H, 4,8, N, 6,6.

K roztoku 3,4 ml (6,8 mmol) oxalylchloridu (2,0M roztok v  $CH_2Cl_2$ ) v 8 ml  $CH_2Cl_2$  (0°C) bylo přidáno 527  $\mu$ l N,N-dimethylformamidu. K roztoku byl přidán roztok 0,84 g (1,7 mmol) předcházející kyseliny v 3 ml N,N-dimethylformamidu. Směs byla míchána při teplotě místnosti v dusíkové atmosféře po dobu 1,5 hodiny. (Roztok A).

V samostatné baňce bylo naředěno 1,56 ml (25,5 mmol) hydroxylaminu (50% v  $H_2O$ ) 6 ml tetrahydrofuranu a roztok byl ochlazen na 0°C (Roztok B). Roztok A byl pomalu přidán k roztoku B a směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Směs byla naředěna  $CH_2Cl_2$  a roztok byl promyt  $H_2O$ , 2N kyselinou citronovou, 1M  $NaHCO_3$  a koncentrován do sucha. Pevný zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu (kolona pro plamennou chromatografii) se směsí ethylacetátu a hexanu (1:1) jako rozpouštědlem k odstranění nečistot. Produkt byl eluován 10% methanolem v ethylacetátu. Spojené frakce s produktem byly koncentrovány a naředěny ethylacetátem a roztok byl usušen ( $Na_2SO_4$ ). Rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku pevné látky, která byla sušena 20 hodin v 80°C ve vakuu za vzniku 0,64 g produktu kyseliny hydroxamové.

#### Příklad 79

Hydroxamid      1-cyklopropylkarbonyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzen-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny

K roztoku 4,44 g (10 mmol) methyl-1-cyklopropylkarbonyl-4-(4-methoxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu v 25 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , chlazenému na  $0^\circ\text{C}$ , bylo po kapkách přidáváno 22 ml (22 mmol)  $\text{BBr}_3$  v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,0M roztok). Směs byla míchána přes noc, ochlazena a naředěna ledem a  $\text{H}_2\text{O}$ . Byl přidán dichlormethan a organická vrstva byla oddělena a promyta  $\text{H}_2\text{O}$ , solankou a usušena ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku pevné látky, která byla podrobena chromatografii na silikagelu s rozpouštědlem směsí ethylacetátu a hexanu (1:1) za vzniku 1,0 g methyl-1-cyklopropylkarbonyl-4-(4-hydroxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu jako pěny.

Jak bylo popsáno v příkladu 57, 0,45 g (1,09 mmol) předcházející sloučeniny a 123  $\mu\text{l}$  (1,64 mmol) 2-butin-1-olu bylo kondenzováno s 0,430 g (1,64 mmol) trifenylfosfinu a 2,59  $\mu\text{l}$  (1,64 mol) diethylazodikarboxylátu v 3,5 ml toluenu a 1 ml tetrahydrofuranu jako rozpouštědlem. Produkt byl purifikován chromatografií na silikagelu se směsí ethylacetátu a hexanu (1:15) jako rozpouštědlem za vzniku 0,60 g methyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(cyklopropylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu jako pevné látky. Roztok 0,57 g (1,18 mmol) předcházející sloučeniny ve směsi 1,5 ml (1,53 mol) 1N KOH a 3 ml tetrahydrofuranu byl míchán 3 hodiny, koncentrován a extrahován ethylacetátem. Vodný zbytek byl acidifikován 1N HCl a extrahován ethylacetátem. Extrakt byl promyt solankou, usušen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku 0,23 g 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(cyklopropylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny jako špinavě bílé pevné látky.

Jak bylo popsáno v příkladu 57, 0,20 g (0,427 mmol) předcházející sloučeniny reagovalo s 855  $\mu$ l (1,7 mmol) N,N-dimethylformamidu (DMF) ve 3 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 1 ml DMF, a pak následovala reakce s 393  $\mu$ l (6,41 mmol) hydroxylaminu (50% v  $\text{H}_2\text{O}$ ) ve 2 ml tetrahydrofuranu. Produkt byl usušen přes noc v  $80^\circ\text{C}$  za vzniku 0,188 g bílé pěny.

Hmotové spektrum (ES) 484,5 (M+H).

Anal. vypočet. pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ : C, 59,6, H, 5,2, N, 8,7.

Nalez.: C, 56,2, H, 5,1, N, 8,6.

#### Příklad 80

(5-fluor-2-nitrofenyl) methanol

K 0,5 g (2,7 mmol) 5-fluor-2-nitrobenzoové kyseliny byl přidán roztok 5 ml (5 mmol) komplexu boranu a tetrahydrofuranu (1,0M) a výsledný roztok byl zahříván na  $70^\circ\text{C}$  po dobu 3 hodin. Reakce pak byla ochlazená na teplotu místnosti a byl přidán methanol. Směs byla koncentrována a methanol byl přidán ještě dvakrát za vzniku 0,48 g (100 %) bílé pevné látky. tt  $82-86^\circ\text{C}$ .

Anal. vypočet. pro  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_3\text{F}$ : C. 49,13, H, 3,52, N, 8,18.

Nalez.: C, 48,76, H. 3,56, N, 7,88.

#### Příklad 81

2-(brommethyl)-4-fluor-1-nitrobenzen

K roztoku 0,3 g (1,75 mmol) (5-fluor-2-nitrofenyl)-methanolu v 5 ml methylenchloridu bylo přidáno 0,52 g (2,01 mmol) trifenylofosfinu a 0,66 g (2,01 mmol) tetrabrommetanu. Po 3 hodinách byla reakční směs koncentrována a podrobena chromatografii s použitím směsi hexanu a

ethylacetátu (3:1) jako eluentu za vzniku 0,38 g (93 %) požadovaného produktu jako bílých krystalů.  $t_f$  38-41°C.

Anal. vypočet. pro  $C_7H_5N_3O_2FBr$ : C, 35,93, H, 2,15, N, 5,99.

Nalez.: C, 35,97, H, 2,12, N, 5,91.

#### Příklad 82

Methyl-2-({[4-(2-butinyloxy)fenyl]sulfonyl}amino)-3-hydroxypropanoát

S použitím postupu z referenčního příkladu 170 byl hydrochlorid methylesteru glycinu konvertován na odpovídající sulfonamid s použitím 4-but-2-ynyloxybenzensulfonylchloridu za vzniku methyl-2-({[4-(2-butinyloxy)fenyl]sulfonyl}amino)-3-hydroxypropanoátu.

#### Příklad 83

Methyl-2-{(5-fluor-2-nitrobenzyl)[(4-methoxyfenyl)sulfonyl]-amino}-3-hydroxypropanoát

K roztoku 1,3 g (5,56 mmol) 2-(brommethyl)-4-fluor-1-nitrobenzenu při teplotě 0 °C bylo přidáno 2,05 g (5,56 mmol) tetrabutylamoniumjodidu. Roztok byl míchán při teplotě 0 °C po dobu 1,5 hodiny. V samostatné baňce bylo rozpuštěno 1,73 g (5,05 mmol) methyl-2-({[4-(2-butinyloxy)fenyl]sulfonyl}amino)-3-hydroxypropanoátu v dimethylformamidu a ochlazeno na 0°C. Bylo přidáno 0,21 g (5,56 mmol) hydridu sodného (60% disperze v oleji) a reakce byla ponechána za míchání při teplotě 0°C po dobu 0,5 hodiny, kdy byl přidán roztok bromidu. Reakce byla míchána přes noc, a poté ztlumena vodou. Směs byla extrahována dvakrát ethylacetátem, promyta solankou, usušena nad  $Na_2SO_4$ , koncentrována ve vakuu a podrobena chromatografii s použitím

směsi hexanu a ethylacetátu (1,5:1) jako eluentu za vzniku 1,88 g (77 %) požadovaného produktu jako bílé pevné látky.  $t_f$  83-88 °C.

Anal. vypočet. pro  $C_{21}H_{21}N_2O_8FS$ : C, 52,50, H, 4,41, N, 5,83.

Nalez.: C, 52,44, H, 4,76, N, 5,56.

#### Příklad 84

Methyl-2-((2-amino-5-fluorbenzyl){[4-(2-butinyloxy)fenyl]-sulfonyl}amino)-3-hydroxypropanoát

1,0 g (2,08 mmol) methyl-2-{(5-fluor-2-nitrobenzyl)[(4-methoxyfenyl)sulfonyl]amino}-3-hydroxypropanoátu byl rozpuštěn v 18 ml ethanolu. Ke směsi bylo přidáno 2,35 g (10,4 mmol) dihydrátu chloridu cínatého a reakce byla zahřívána na 70 °C po dobu 2 hodin. Reakce pak byla ochlazená na teplotu místnosti a byla přidána ledová voda následovaná  $NaHCO_3$  k upravení pH roztoku na pH 8. Byl přidán ethylacetát a suspenze byla filtrována přes celit. Organická vrstva byla oddělena a promyta solankou, usušena nad  $Na_2SO_4$ , koncentrována ve vakuu a podrobena chromatografii s použitím směsi hexanu a ethylacetátu (1:1) jako eluentu za vzniku 0,55 g (58 %) požadovaného produktu jako žlutého oleje.

#### Příklad 85

Methyl-1-acetyl-4-{[4-(2-butinyloxy)fenyl]sulfonyl}-7-fluor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

0,48 g (1,07 mmol) methyl-2-((2-amino-5-fluorbenzyl){[4-(2-butinyloxy)fenyl]-sulfonyl}amino)-3-hydroxypropanoátu bylo konvertováno na 0,41 g (95 %) požadovaného produktu s použitím

acetylchloridu jako acylačního činidla podle postupu ukázaného v referenčním příkladu 181.

Anal Vypočet. pro  $C_{23}H_{23}N_2O_6FS$ : C, 58,22, H, 4,89, N, 5,90.

Nalez.: C, 57,58, H, 4,95, N, 5,60.

#### Příklad 86

1-acetyl-4-{[4-(2-butinyloxy)fenyl]sulfonyl}-7-fluor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina

Methyl-1-acetyl-4-{[4-(2-butinyloxy)fenyl]sulfonyl}-7-fluor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylát byl hydrolyzován na karboxylovou kyselinu s použitím postupu z referenčního příkladu 185 za vzniku požadované kyseliny jako špinavě bílé pevné látky.

Anal. vypočet. pro  $C_{22}H_{21}N_2O_6FS$ : C, 57,38, H, 4,6, N, 6,08.

Nalez.: C, 56,93, H, 4,71, N, 5,67.

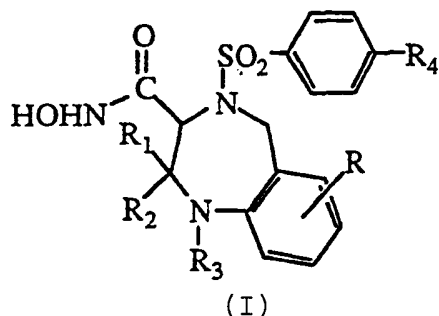
#### Příklad 87

1-acetyl-4-{[4-(2-butinyloxy)fenyl]sulfonyl}-7-fluor-N-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid

S použitím postupu z příkladu 3, byla 1-acetyl-4-{[4-(2-butinyloxy)fenyl]sulfonyl}-7-fluor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina konvertována na 45 mg (15 %) kyseliny hydroxamové.

Hmotové spektrum (ES) 476,2 (M+H).

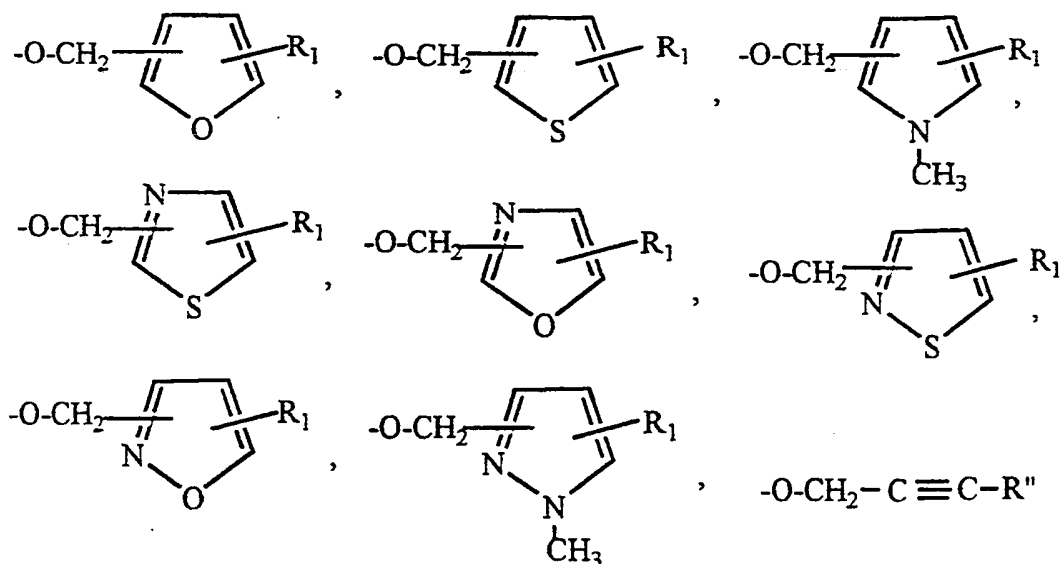
## 1. Sloučenina vzorce I:



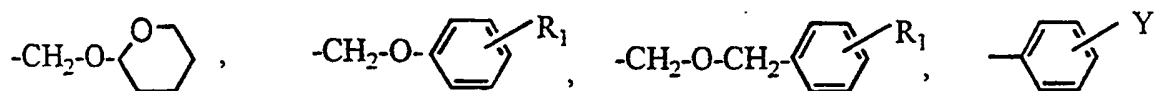
kde

R je vybrán ze skupiny, kterou tvoří: vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina -CN, skupina -OR', skupina -SR', skupina -CF<sub>3</sub>, skupina -OCF<sub>3</sub>, Cl, F, skupina NH<sub>2</sub>, NH-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, -N(R')CO-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina -N(R')(R'), skupina NO<sub>2</sub>, skupina -CONH<sub>2</sub>, skupina -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, skupina -SO<sub>2</sub>N(R')(R'), -N(R')COCH<sub>2</sub>O-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, kde R' je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo vodík,

R<sub>4</sub> je skupina alkyl-O- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části obsahující jednu trojnou vazbu,



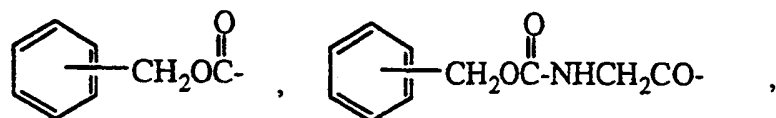
kde R" je vodík, skupina  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina  $\text{alkyl-O-CH}_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-S-CH}_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-NH-CH}_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-NCH}_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $\text{cykloalkyl-O-CH}_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové části, skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-N-(CH}_2\text{)}_{2-4}\text{NHCH}_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-N-(CH}_2\text{)}_{2-4}\text{N(CH}_3\text{)CH}_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části,



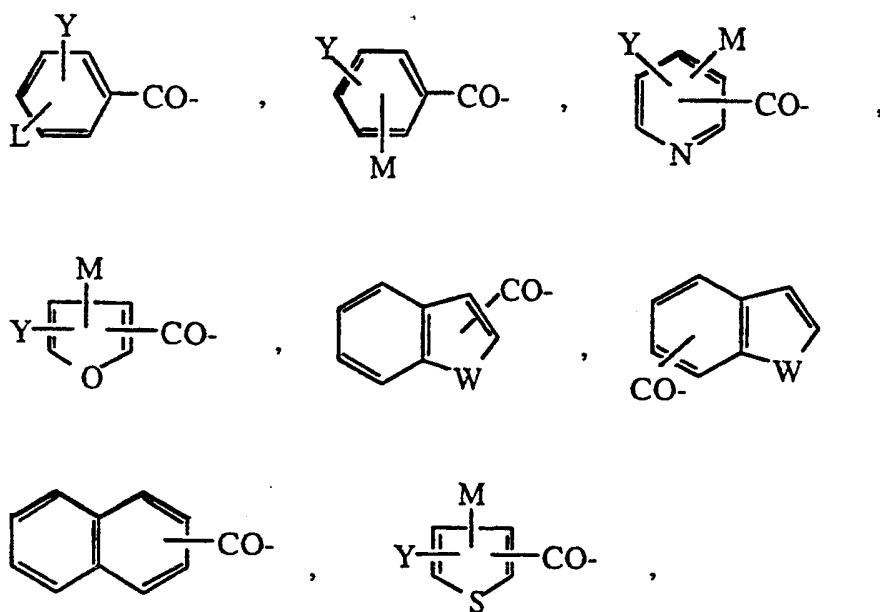
R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> jsou každý, nezávisle, vodík nebo skupina CH<sub>3</sub>,

R<sub>3</sub> je alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupina  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CO-}$ , skupina  $\text{alkyl-NHCH}_2\text{CO-}$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{HO(CH}_2\text{)}_m\text{CO-}$ , skupina  $\text{HCO-}$ , skupina  $\text{aryl(CH}_2\text{)}_n\text{CO-}$ , skupina  $\text{heteroaryl(CH}_2\text{)}_n\text{CO-}$ , skupina  $\text{alkyl-O-(CH}_2\text{)}_n\text{CO-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-CO-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-CO-NHCH}_2\text{CO-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{cykloalkyl-CO-}$  obsahující 3 až 7 atomů uhlíku v cykloalkylové části, skupina  $\text{alkyl-SO}_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{aryl(CH}_2\text{)}_n\text{SO}_2-$ , skupina  $\text{heteroaryl(CH}_2\text{)}_n\text{SO}_2-$ , skupina  $\text{alkyl-O(CH}_2\text{)}_m\text{-SO}_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-O-(CH}_2\text{)}_m-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,  $\text{alkyl-O-alkyl-O-alkylová}$  skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části,  $\text{HO-alkyl-O-alkylová}$  skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $\text{aryl-O-CH}_2\text{CO-}$ , skupina  $\text{heteroaryl-O-CH}_2\text{CO-}$ , skupina  $\text{aryl-CH=CHCO-}$ , skupina  $\text{heteroaryl-CH=CHCO-}$ ,

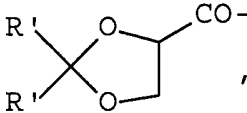
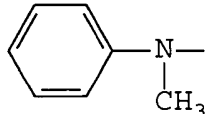
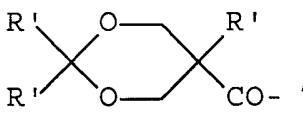
skupina alkyl-CH=CHCO- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

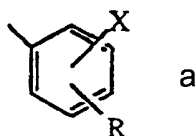


arylalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina aryl-CH=CHCH<sub>2</sub>-, skupina heteroaryl-CH=CHCH<sub>2</sub>-, skupina alkyl-CH=CHCH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části,

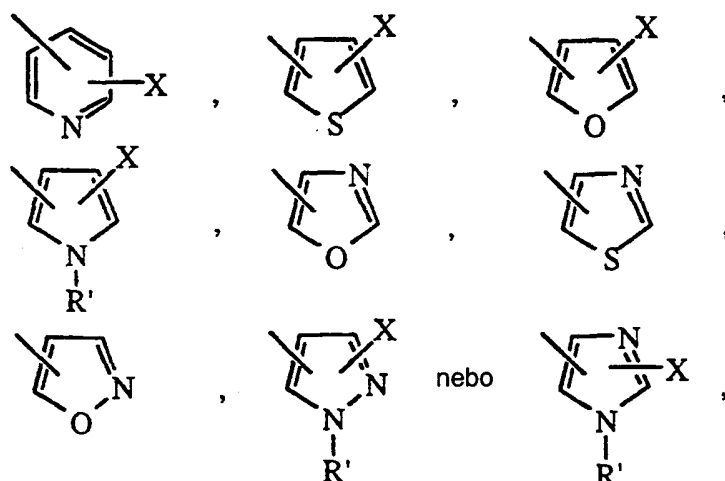


skupina R'OCH<sub>2</sub>CH(OR')CO-, skupina (R'OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(R')CO-,

skupina  $\text{CH}_3\text{N}$   N-alkyl-CH=CH-CO- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{O}$   N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina alkyl-CONHCO- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{CH}_3\text{-N}$   N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina t-Boc-N  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina , skupina  $\text{EtOOCN}$   N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina , skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-N-alkyl-CO-}$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové části nebo skupina alkyl-NH-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové části, kde  $m = 1$  až 3,  $n = 0$  až 3, arylová skupina je

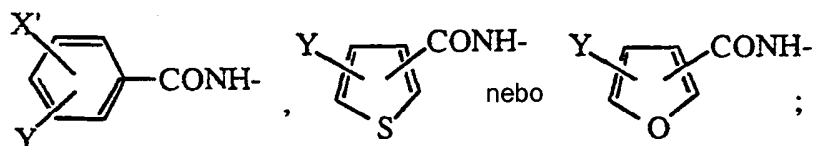


heteroarylová skupina je

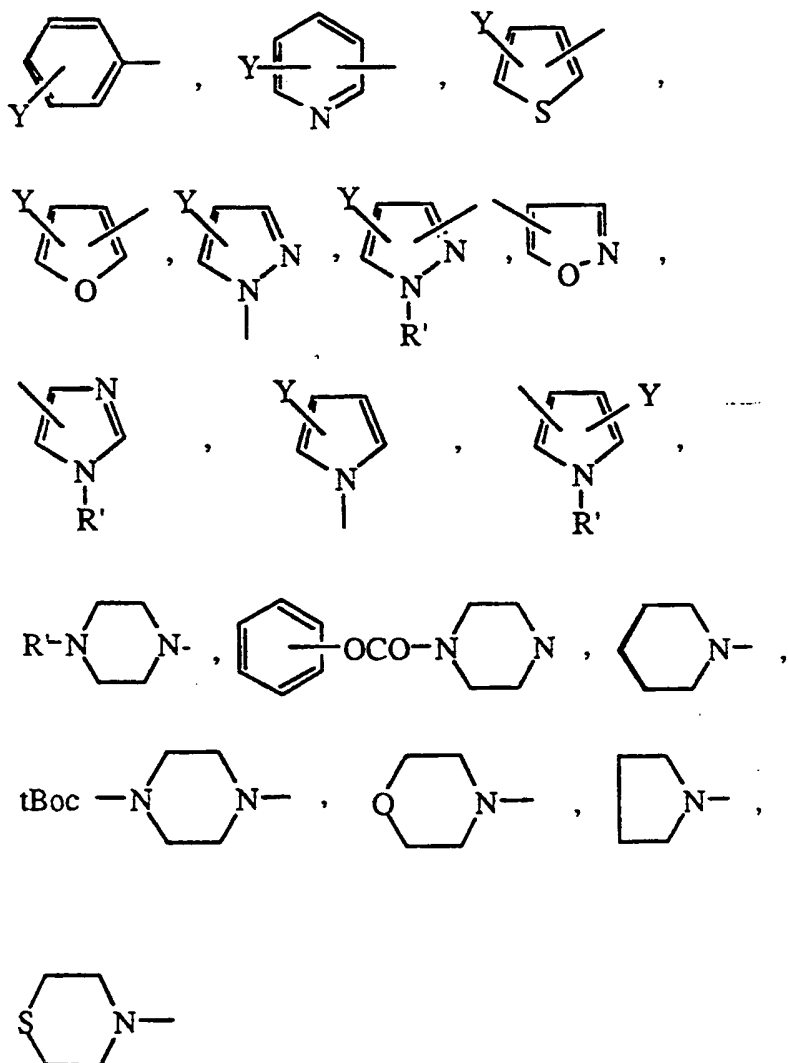


kde X je vodík, halogen, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupina  $-OCH_3$  a R a R' jsou, jak je definováno výše,

L je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina  $-CN$ , skupina  $-OR'$ , skupina  $-SR'$ , skupina  $-CF_3$ , skupina  $-OCF_3$ , Cl, F, skupina  $NH_2$ , NH-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,  $-N(R')CO$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $-N(R')(R')$ , skupina  $NO_2$ , skupina  $-CONH_2$ , skupina  $-SO_2NH_2$ , skupina  $-SO_2N(R')(R')$ ,  $-N(R')COCH_2O$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,



M je



nebo skupina  $N(R')(R')$  kde  $R'$  je, jak je definováno výše,

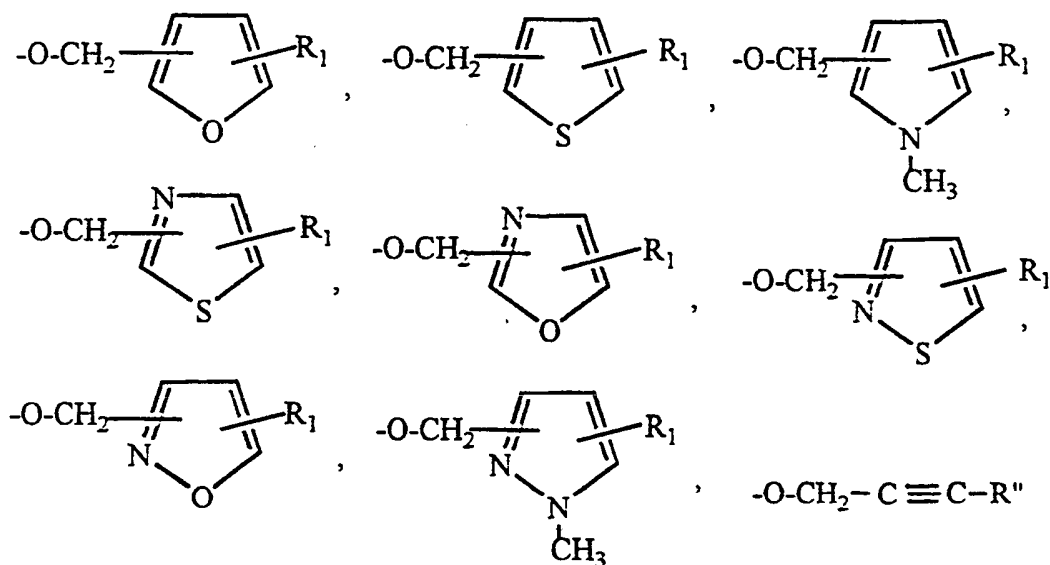
W je O, S, skupina NH nebo N-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

Y je vodík, F, Cl, skupina  $CF_3$  nebo skupina  $OCH_3$  a  $X'$  je halogen, vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, O-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupina  $-CH_2OH$ ,

a její farmaceuticky přijatelné soli.

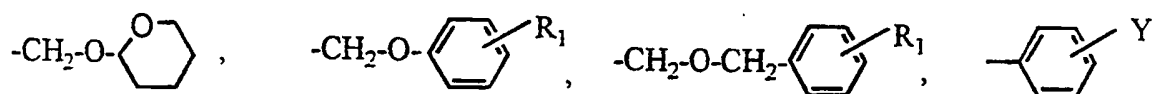
2. Sloučenina podle nároku 1, kde:

R je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina -CN, skupina -OR', skupina -SR', skupina -CF<sub>3</sub>, skupina -OCF<sub>3</sub>, Cl, F, skupina NH<sub>2</sub>, NH-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, -N(R')CO-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina -N(R')(R'), skupina NO<sub>2</sub>, skupina -CONH<sub>2</sub>, skupina -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, skupina -SO<sub>2</sub>N(R')(R') nebo -N(R')COCH<sub>2</sub>O-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, kde R' je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo vodík, R<sub>4</sub> je skupina alkyl-O- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části obsahující jednu trojnou vazbu,



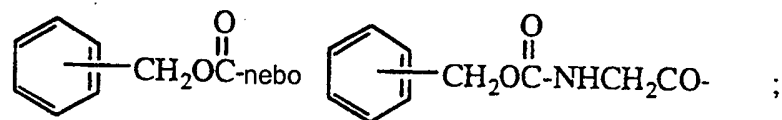
kde R'' je vodík, skupina -CH<sub>2</sub>OH, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina alkyl-O-CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina alkyl-S-CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina alkyl-NH-CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina [alkyl]<sub>2</sub>-NCH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina cykloalkyl-O-CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku

v cykloalkylové části, skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-N-(CH}_2\text{)}_{2-4}\text{NHCH}_2\text{-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-N-(CH}_2\text{)}_{2-4}\text{N(CH}_3\text{)CH}_2\text{-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $\text{-CH}_2\text{OH}$ , alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina  $\text{alkyl-O-CH}_2\text{-}$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-S-CH}_2\text{-}$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-NH-CH}_2\text{-}$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-NCH}_2\text{-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $\text{cykloalkyl-O-CH}_2\text{-}$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové části, skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-N-(CH}_2\text{)}_{2-4}\text{NHCH}_2\text{-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-N-(CH}_2\text{)}_{2-4}\text{N(CH}_3\text{)CH}_2\text{-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části,



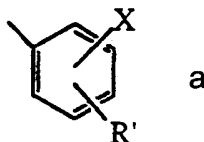
$\text{R}_1$  a  $\text{R}_2$  jsou každý, nezávisle, vodík nebo skupina  $\text{CH}_3$ ,

$\text{R}_3$  je alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupina  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CO-}$ , skupina  $\text{alkyl-NHCH}_2\text{CO-}$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{HO(CH}_2\text{)}_m\text{CO-}$ , skupina  $\text{HCO-}$ , skupina  $\text{aryl(CH}_2\text{)}_n\text{CO-}$ , skupina  $\text{heteroaryl(CH}_2\text{)}_n\text{CO-}$ , skupina  $\text{alkyl-O-(CH}_2\text{)}_n\text{CO-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-CO-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-CO-NHCH}_2\text{CO-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{cykloalkyl-CO-}$  obsahující 3 až 7 atomů uhlíku v cykloalkylové části, skupina  $\text{aryl-O-CH}_2\text{CO-}$ , skupina  $\text{heteroaryl-OCH}_2\text{CO-}$ ,

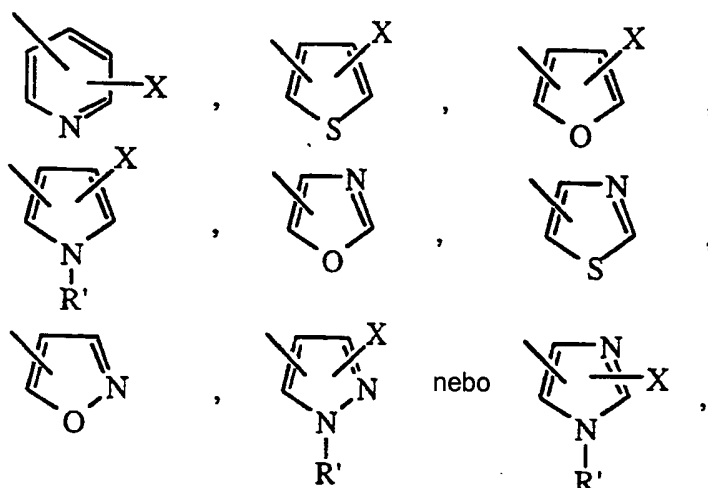


kde  $m = 1$  až  $3$ ,  $n = 0$  až  $3$ ,

arylová skupina je



heteroarylová skupina je



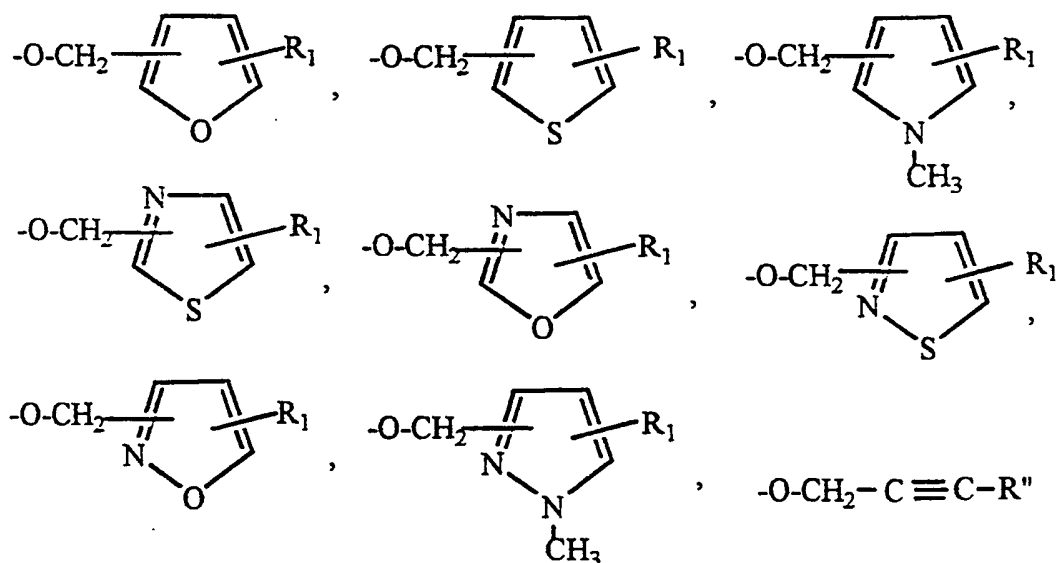
kde X je vodík, halogen, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupina  $-OCH_3$ , kde R a R' jsou, jak je definováno výše,

a její farmaceuticky přijatelné soli.

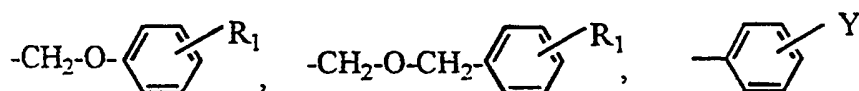
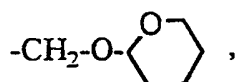
3. Sloučenina podle nároku 1, kde

R je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina  $-CN$ , skupina  $-OR'$ , skupina  $-SR'$ , skupina  $-CF_3$ , skupina  $-OCF_3$ , Cl, F, skupina  $NH_2$ , NH-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,  $-N(R')CO$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $-N(R')(R')$ , skupina  $NO_2$ , skupina  $-CONH_2$ , skupina  $-SO_2NH_2$ , skupina  $-SO_2N(R')(R')$ ,  $-N(R')COCH_2O$ -alkylová skupina obsahující

1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, kde R' je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo vodík, R<sub>4</sub> je skupina alkyl-O- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části obsahující jednu trojnou vazbu,

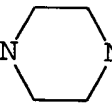
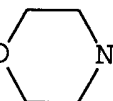
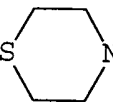
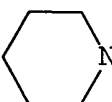
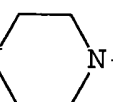
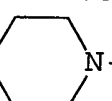
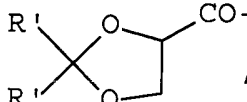
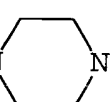
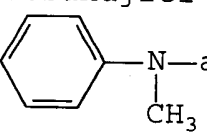
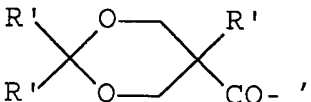


kde R'' je vodík, skupina  $-CH_2OH$ , alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina alkyl-O- $CH_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina alkyl-S- $CH_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina alkyl-NH- $CH_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $[alkyl]_2-NCH_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina cykloalkyl-O- $CH_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové části, skupina  $[alkyl]_2-N-(CH_2)_{2-4}NHCH_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $[alkyl]_2-N-(CH_2)_{2-4}N(CH_3)CH_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části,



R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> jsou každý, nezávisle, vodík nebo skupina CH<sub>3</sub>,

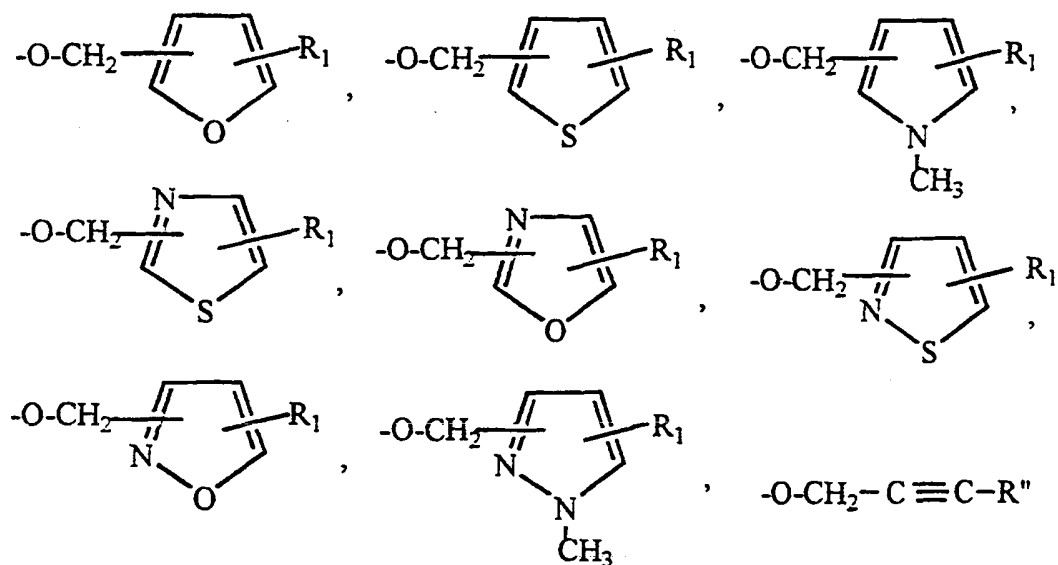
R<sub>3</sub> je

skupina  $\text{CH}_3\text{N}$   N-alkyl-CH=CH-CO- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{O}$   N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{S}$   N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina alkyl-CONHCO- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{CH}_3\text{-N}$   N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina t-Boc-N  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  , skupina  $\text{EtOOCN}$   N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  , skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-N-alkyl-CO-}$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové části nebo skupina alkyl-NH-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové části, kde R' je, jak je definováno výše,

a její farmaceuticky přijatelné soli.

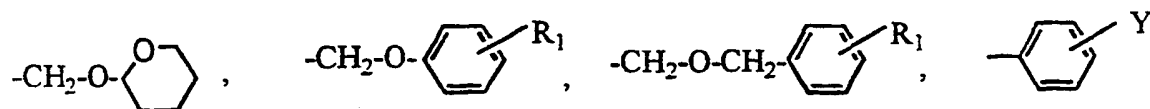
## 4. Sloučenina podle nároku 1, kde:

R je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina -CN, skupina -OR', skupina -SR', skupina -CF<sub>3</sub>, skupina OCF<sub>3</sub>, Cl, F, skupina NH<sub>2</sub>, NH-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, -N(R')CO-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina -N(R')(R'), skupina NO<sub>2</sub>, skupina -CONH<sub>2</sub>, skupina -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, skupina -SO<sub>2</sub>N(R')(R'), -N(R')COCH<sub>2</sub>O-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, kde R' je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo vodík, R<sub>4</sub> je skupina alkyl-O- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části obsahující jednu trojnou vazbu,



kde R'' je vodík, skupina -CH<sub>2</sub>OH, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina alkyl-O-CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina alkyl-S-CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina alkyl-NH-CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina [alkyl]<sub>2</sub>-NCH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina cykloalkyl-O-CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové části, skupina [alkyl]<sub>2</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NHCH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina

$[\text{alkyl}]_2\text{-N-(CH}_2\text{)}_{2-4}\text{N(CH}_3\text{)CH}_2\text{-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části,

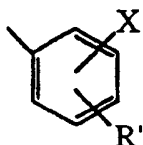


$\text{R}_1$  a  $\text{R}_2$  jsou každý, nezávisle, vodík nebo skupina  $\text{CH}_3$ ,

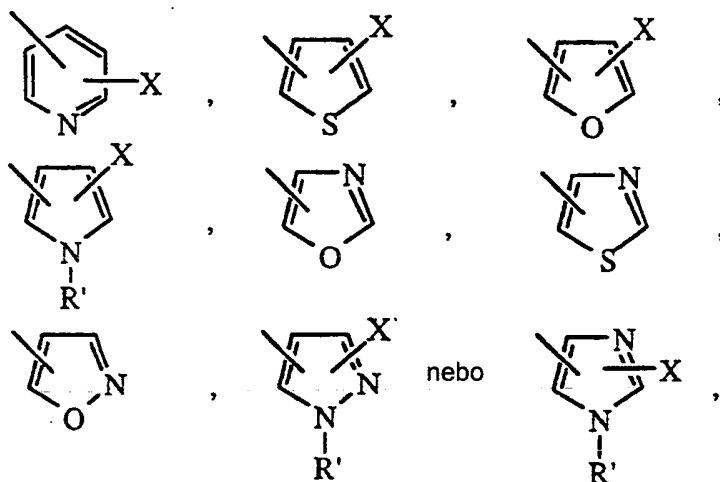
$\text{R}_3$  je skupina  $\text{alkyl-SO}_2\text{-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{aryl(CH}_2\text{)}_n\text{SO}_2\text{-}$ , skupina  $\text{heteroaryl(CH}_2\text{)}_n\text{SO}_2\text{-}$  nebo  $\text{alkyl-O-(CH}_2\text{)}_n\text{SO}_2\text{-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

kde  $m = 1$  až 3,  $n = 0$  až 3,

arylová skupina je



heteroarylová skupina je



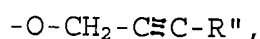
kde  $\text{X}$  je vodík, halogen, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupina  $-\text{OCH}_3$  a  $\text{R}$  a  $\text{R}'$  jsou, jak je definováno výše,

a její farmaceuticky přijatelné soli.

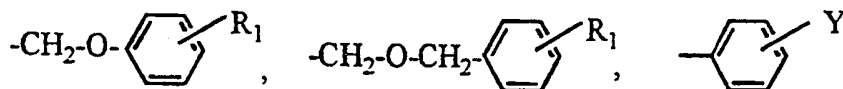
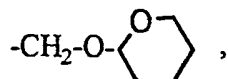
5. Sloučenina podle nároku 1, kde:

R je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina -CN, skupina -OR', skupina -SR', skupina -CF<sub>3</sub>, skupina -OCF<sub>3</sub>, Cl, F, skupina NH<sub>2</sub>, NH-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, -N(R')CO-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina -N(R')(R'), skupina NO<sub>2</sub>, skupina -CONH<sub>2</sub>, skupina -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, skupina -SO<sub>2</sub>N(R')(R') nebo -N(R')COCH<sub>2</sub>O-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, kde R' je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo vodík,

R<sub>4</sub> je skupina alkyl-O- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části obsahující jednu trojnou vazbu,



kde R'' je vodík, skupina -CH<sub>2</sub>OH, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina alkyl-O-CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina alkyl-S-CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina alkyl-NH-CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina [alkyl]<sub>2</sub>-NCH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina cykloalkyl-O-CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové části, skupina [alkyl]<sub>2</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NHCH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina [alkyl]<sub>2</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části,



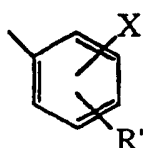
R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> jsou každý, nezávisle, vodík nebo skupina CH<sub>3</sub>,

R<sub>3</sub> je skupina HCO-, skupina alkyl-CO- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina arylalkyl-CO- obsahující 1 až

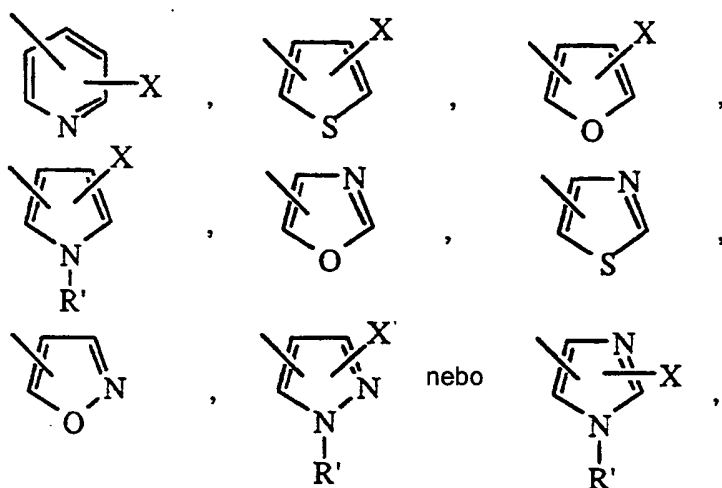
3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina heteroarylalkyl-CO- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina alkyl-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina HO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO-, skupina cykloalkyl-CO- obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v cykloalkylové části,

kde

arylová skupina je



heteroarylová skupina je



kde X je vodík, halogen, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupina -OCH<sub>3</sub> a R a R' jsou, jak je definováno výše,

a její farmaceuticky přijatelné soli.

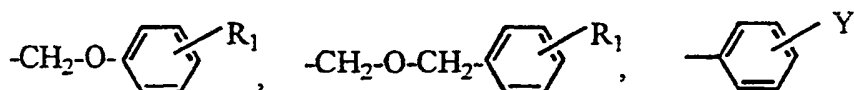
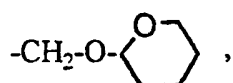
6. Sloučenina podle nároku 1, kde:

R je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina -CN, skupina -OR', skupina -SR', skupina -CF<sub>3</sub>, skupina

-OCF<sub>3</sub>, Cl, F, skupina NH<sub>2</sub>, NH-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, -N(R')CO-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina -N(R')(R'), skupina NO<sub>2</sub>, skupina -CONH<sub>2</sub>, skupina -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, skupina -SO<sub>2</sub>N(R')(R') nebo -N(R')COCH<sub>2</sub>O-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, kde R' je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo vodík, R<sub>4</sub> je skupina alkyl-O- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části obsahující jednu trojnou vazbu,

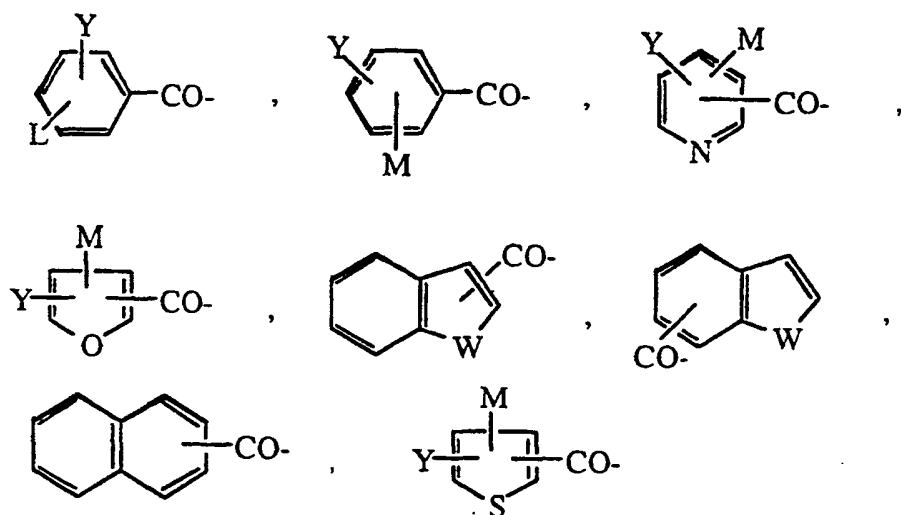
-O-CH<sub>2</sub>-C≡C-R",

kde R" je vodík, skupina -CH<sub>2</sub>OH, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina alkyl-O-CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina alkyl-S-CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina alkyl-NH-CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina [alkyl]<sub>2</sub>-NCH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina cykloalkyl-O-CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové části, skupina [alkyl]<sub>2</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NHCH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina [alkyl]<sub>2</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části,



R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> jsou každý, nezávisle, vodík nebo skupina CH<sub>3</sub>,

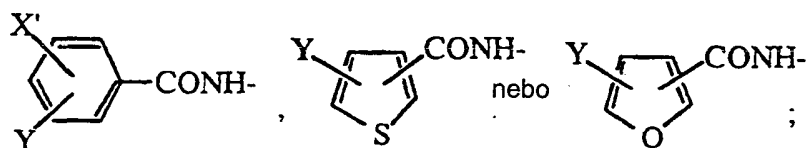
$R_3$  je



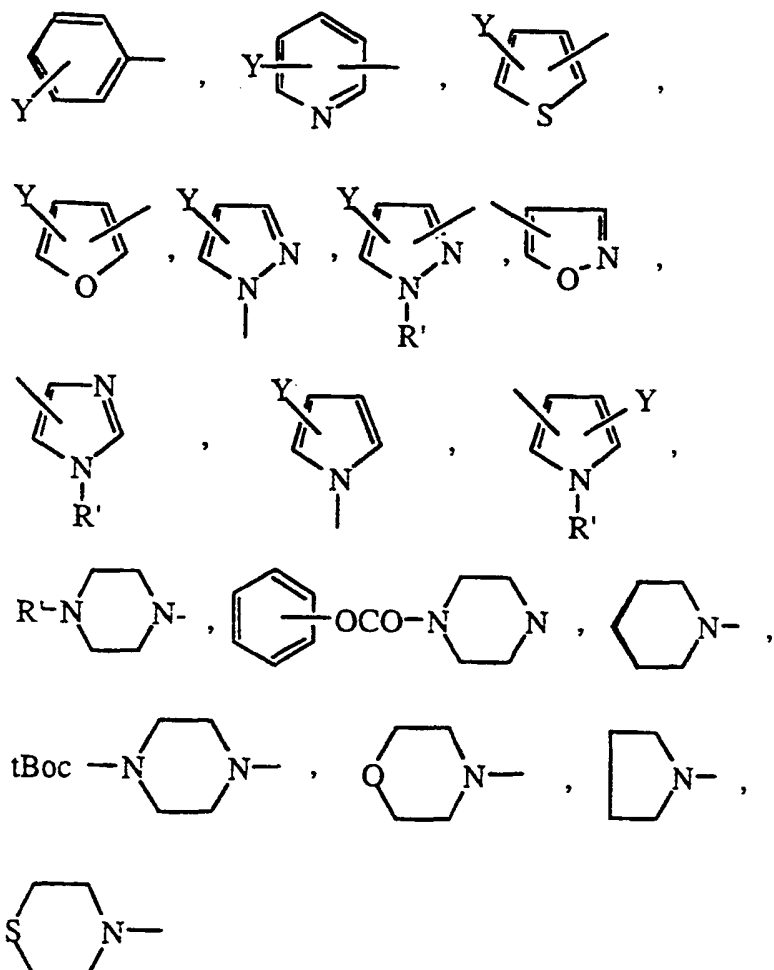
kde

$m = 1$  až  $3$ ,  $n = 0$  až  $3$ ,

$L$  je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina  $-CN$ , skupina  $-OR'$ , skupina  $-SR'$ , skupina  $-CF_3$ , skupina  $-OCF_3$ ,  $Cl$ ,  $F$ , skupina  $NH_2$ ,  $NH$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,  $-N(R')CO$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $-N(R')(R')$ , skupina  $NO_2$ , skupina  $-CONH_2$ , skupina  $-SO_2NH_2$ , skupina  $-SO_2N(R')(R')$ ,  $-N(R')COCH_2O$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,



M je



nebo skupina  $N(R')(R')$ , kde  $R'$  je, jak je definováno výše,

W je O, S, skupina NH nebo N-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

Y je vodík, F, Cl, skupina  $CF_3$  nebo skupina  $OCH_3$  a  $X'$  je halogen, vodík, uhlíku alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy, O-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupina  $-CH_2OH$ ,

a její farmaceuticky přijatelné soli.

7. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 1-acetyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

8. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(2-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.
9. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 1-benzoyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.
10. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(2-furanylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.
11. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(methansulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.
12. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-methoxyacetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.
13. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(3-pyridinylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.
14. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(4-pyridinylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.
15. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 1-benzoyl-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

16. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-1-(3-pyridinylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

17. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-pent-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(3-pyridinylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

18. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-[4-hydroxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-1-(4-pyridinylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

19. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]-benzensulfonyl)-1-(2-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

20. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 1-(benzoyl)-4-(4-pent-2-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

21. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 1-propionyl-4-(4-[4-hydroxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

22. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 1-(N,N-dimethylaminoacetyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

23. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 1-(acetylaminoacetyl)-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

24. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 1-(ethoxyacetyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

25. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(3-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

26. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 1-(ethoxyacetyl)-4-(4-[4-ethoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

27. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 1-(acetylaminoacetyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzen-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

28. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 1-(cyklopropylkarbonyl)-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzen-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

29. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 1-(cyklobutylkarbonyl)-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

30. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(propionyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

31. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-1-(3-methyl-2-thienyl-karbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

32. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(3-methoxypropionyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

33. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(2-chlorbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

34. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(2-fluorbenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

35. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(4-methyl-2-furanylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

36. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(3-furanylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

37. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(fenoxyacetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

38. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-[2-(1-pyrazolyl)fenylkarbonyl]-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

39. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(5-chlor-2-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

40. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(5-chlor-2-furanylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

41. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-1-propionyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

42. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-1-(3-thienylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

43. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 1-(aminoacetyl)-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

44. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 1-hexanoyl-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

45. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(N,N-dimethylaminoacetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

46. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(cyklopropylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

47. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-1-(cyklohexylkarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

48. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 1-methoxyacetyl-4-(4-[4-methoxybut-2-ynyloxy]benzensulfonyl)-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

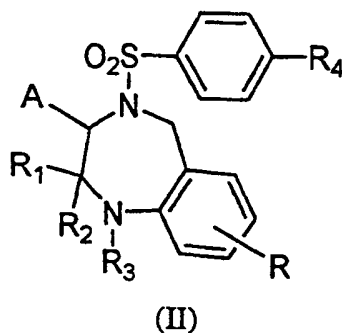
49. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 1-benzoyl-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

50. Sloučenina podle nároku 1, což je hydroxamid 1-(benzoyl)-4-(4-but-2-ynyloxybenzensulfonyl)-8-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny.

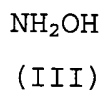
51. Sloučenina podle nároku 1, což je 1-acetyl-4-{[4-(2-butinyloxy)fenyl]sulfonyl}-7-fluor-N-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid.

52. Způsob výroby sloučenin podle nároku 1 vyznačující se tím, že zahrnuje jeden z následujících kroků:

a) reakci sloučeniny vzorce II:

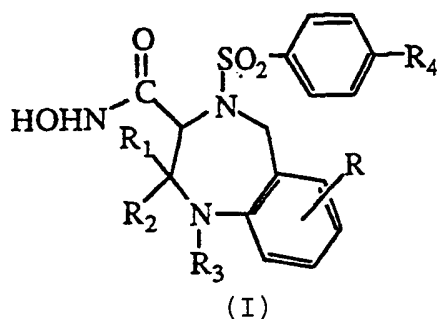


kde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> jsou tak, jak je definováno výše, a A je skupina COOH nebo její reaktivní derivát, se sloučeninou vzorce III



- za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce I,
- b) rozštěpení směsi (např. racemátu) opticky aktivních izomerů sloučeniny vzorce I, aby se izoloval jeden enantiomer nebo diastereomer v podstatě bez dalšího enantiomeru nebo diastereomeru,
- d) acidifikace bazické sloučeniny vzorce I farmaceuticky přijatelnou kyselinou za vzniku farmaceuticky přijatelné soli.

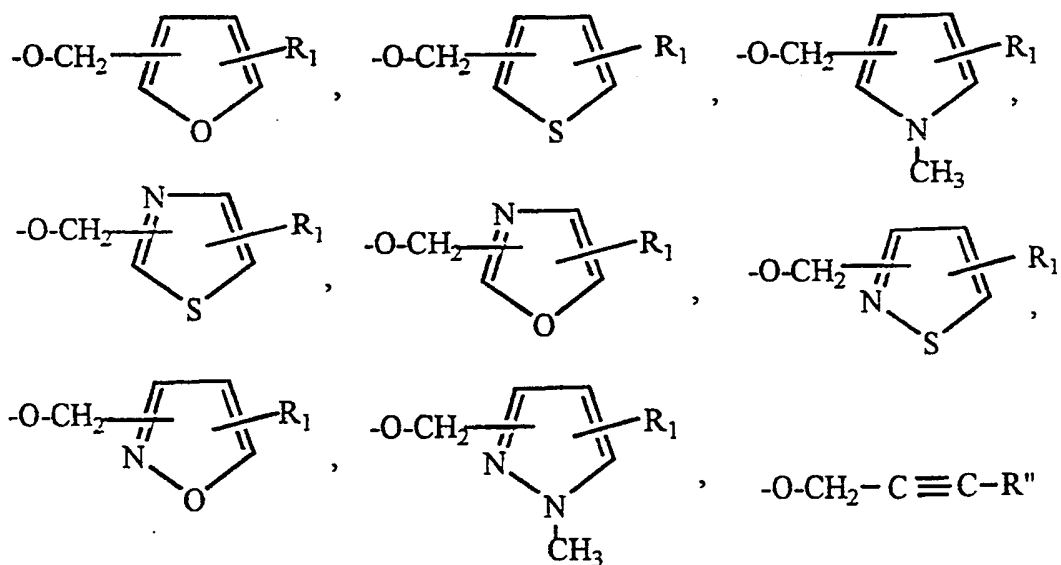
53. Farmaceutický přípravek obsahující sloučeninu vzorce I:



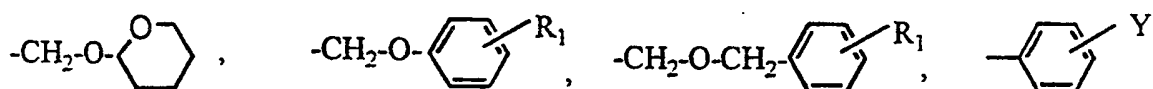
kde

R je vybrán ze skupiny, kterou tvoří: vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina -CN, skupina -OR', skupina -SR', skupina -CF<sub>3</sub>, skupina -OCF<sub>3</sub>, Cl, F, skupina NH<sub>2</sub>, NH-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, -N(R')CO-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina -N(R')(R'), skupina NO<sub>2</sub>, skupina -CONH<sub>2</sub>, skupina -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, skupina -SO<sub>2</sub>N(R')(R'), -N(R')COCH<sub>2</sub>O-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, kde R' je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo vodík,

R<sub>4</sub> je skupina alkyl-O- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části obsahující jednu trojnou vazbu,



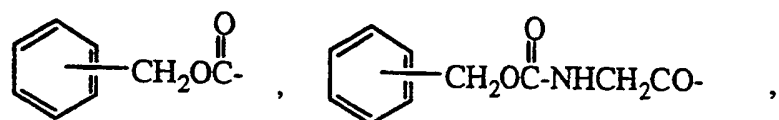
kde R" je vodík, skupina  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina  $\text{alkyl-O-CH}_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-S-CH}_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-NH-CH}_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-NCH}_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $\text{cykloalkyl-O-CH}_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové části, skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-N-(CH}_2\text{)}_{2-4}\text{NHCH}_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-N-(CH}_2\text{)}_{2-4}\text{N(CH}_3\text{)CH}_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části,



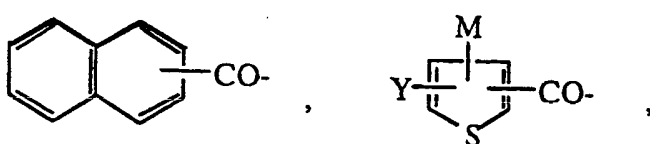
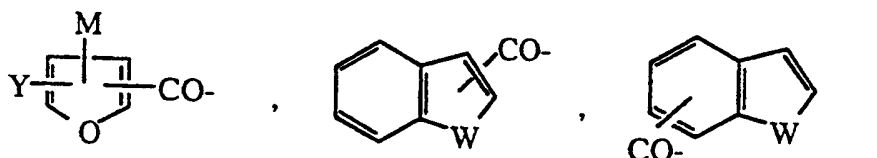
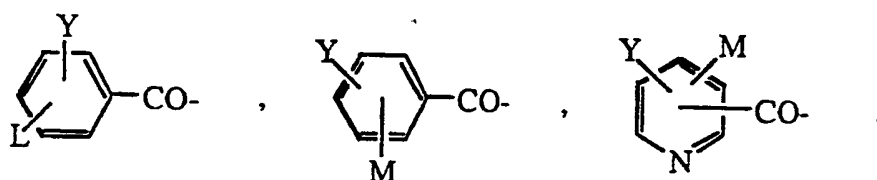
R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> jsou každý, nezávisle, vodík nebo skupina CH<sub>3</sub>,

R<sub>3</sub> je alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupina  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CO-}$ , skupina  $\text{alkyl-NHCH}_2\text{CO-}$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{HO(CH}_2\text{)}_m\text{CO-}$ , skupina  $\text{HCO-}$ , skupina  $\text{aryl(CH}_2\text{)}_n\text{CO-}$ , skupina  $\text{heteroaryl(CH}_2\text{)}_n\text{CO-}$ , skupina  $\text{alkyl-O-(CH}_2\text{)}_n\text{CO-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-CO-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-CO-NHCH}_2\text{CO-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{cykloalkyl-CO-}$  obsahující 3 až 7 atomů uhlíku v cykloalkylové části, skupina  $\text{alkyl-SO}_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{aryl(CH}_2\text{)}_n\text{SO}_2-$ , skupina  $\text{heteroaryl(CH}_2\text{)}_n\text{SO}_2-$ , skupina  $\text{alkyl-O(CH}_2\text{)}_m\text{-SO}_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-O-(CH}_2\text{)}_m-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,  $\text{alkyl-O-alkyl-O-alkylová}$  skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části,  $\text{HO-alkyl-O-alkylová}$  skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $\text{aryl-O-CH}_2\text{CO-}$ , skupina  $\text{heteroaryl-O-CH}_2\text{CO-}$ , skupina  $\text{aryl-CH=CHCO-}$ , skupina  $\text{heteroaryl-CH=CHCO-}$ ,

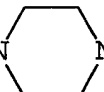
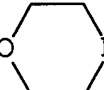
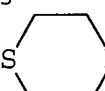
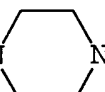
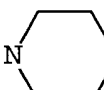
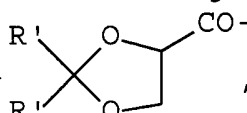
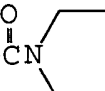
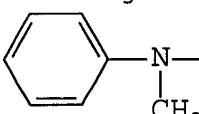
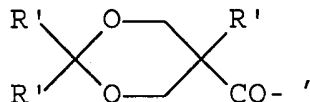
skupina alkyl-CH=CHCO- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

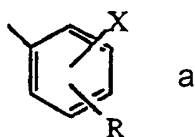


arylalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina aryl-CH=CHCH<sub>2</sub>-, skupina heteroaryl-CH=CHCH<sub>2</sub>-, skupina alkyl-CH=CHCH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části,

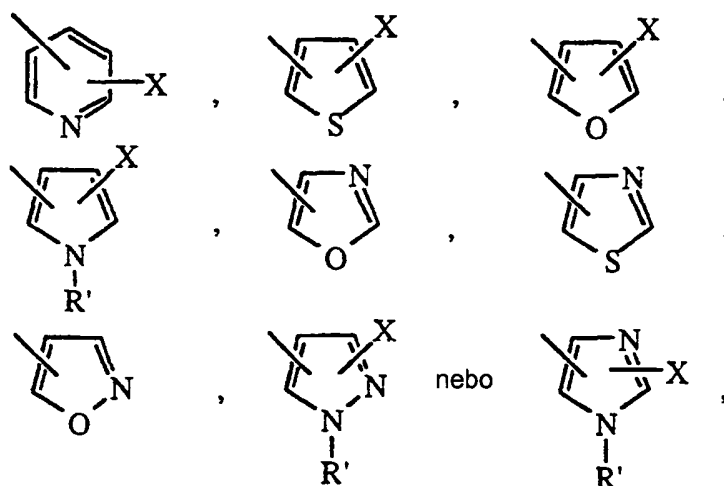


skupina R'OCH<sub>2</sub>CH(OR')CO-, skupina (R'OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(R')CO-,

skupina  $\text{CH}_3\text{N}$   N-alkyl-CH=CH-CO- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{O}$   N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{S}$   N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina alkyl-CONHCO- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{CH}_3\text{-N}$   N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina t-Boc-N  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina , skupina  $\text{EtOOCN}$   N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina , skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-N-alkyl-CO-}$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové části nebo skupina alkyl-NH-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové části, kde  $m = 1$  až 3,  $n = 0$  až 3, arylová skupina je

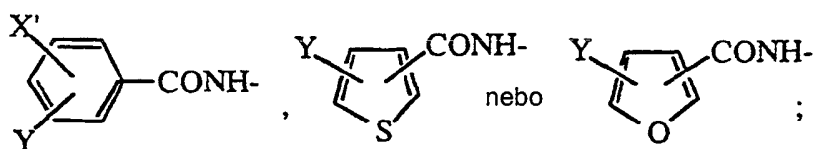


heteroarylová skupina je

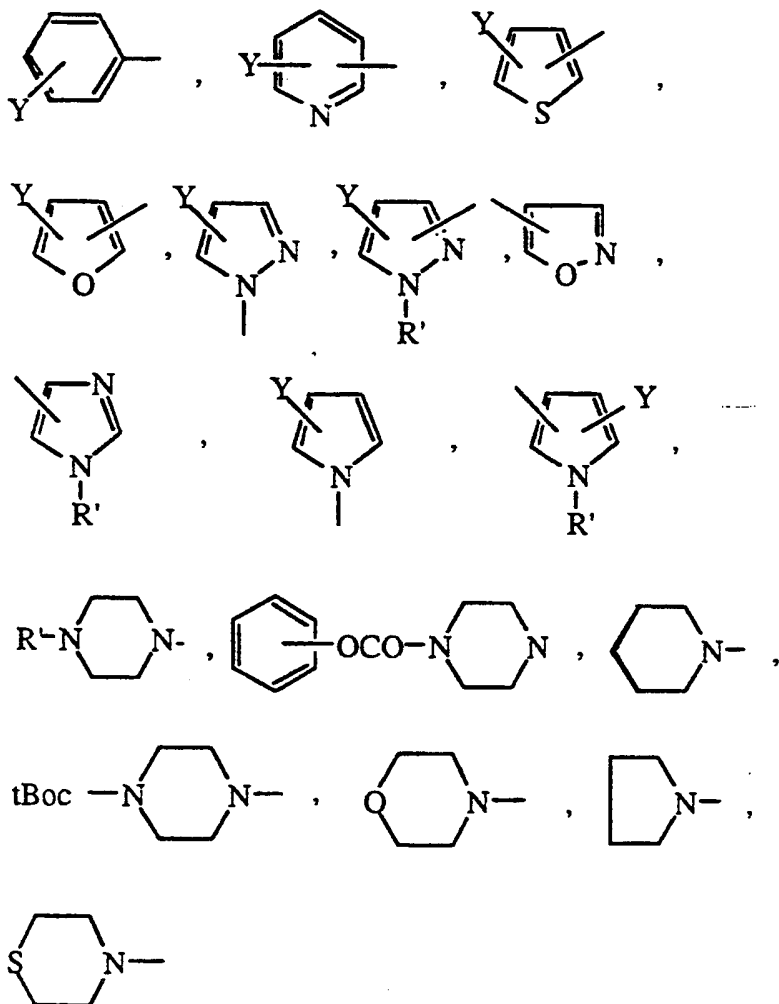


kde X je vodík, halogen, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupina  $-OCH_3$  a R a R' jsou, jak je definováno výše,

L je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina  $-CN$ , skupina  $-OR'$ , skupina  $-SR'$ , skupina  $-CF_3$ , skupina  $-OCF_3$ , Cl, F, skupina  $NH_2$ , NH-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,  $-N(R')CO$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $-N(R')(R')$ , skupina  $NO_2$ , skupina  $-CONH_2$ , skupina  $-SO_2NH_2$ , skupina  $-SO_2N(R')(R')$ ,  $-N(R')COCH_2O$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,



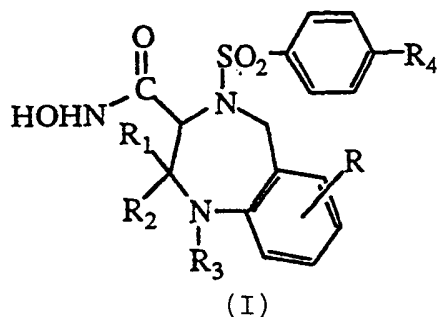
M je



nebo skupina  $N(R')(R')$  kde  $R'$  je, jak je definováno výše,  
 $W$  je O, S, skupina NH nebo N-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,  
 $Y$  je vodík, F, Cl, skupina  $CF_3$  nebo skupina  $OCH_3$  a  $X'$  je halogen, vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, O-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupina  $-CH_2OH$ ,  
a její farmaceuticky přijatelné soli.

54. Způsob léčení chorobných stavů zprostředkovaných metaloproteinázami mezibuněčné hmoty u savce, který to potřebuje, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje

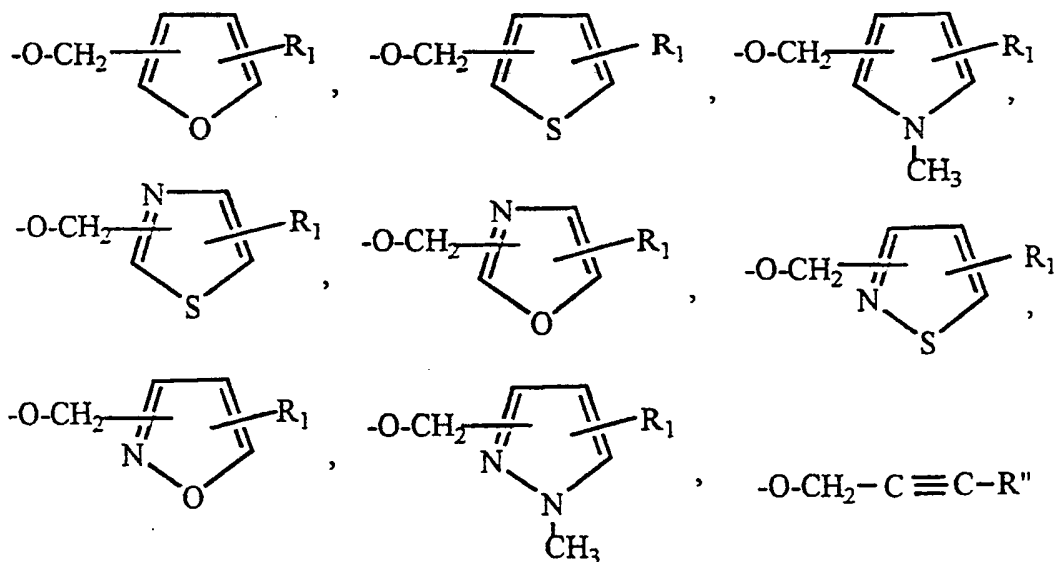
podávání savci terapeuticky účinného množství sloučeniny  
vzorce I:



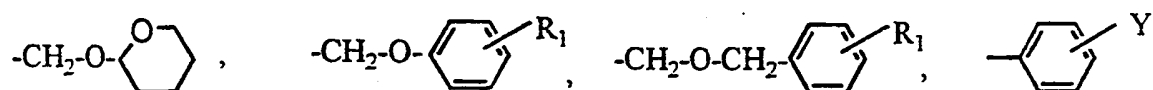
kde

R je vybrán ze skupiny, kterou tvoří: vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina -CN, skupina -OR', skupina -SR', skupina -CF<sub>3</sub>, skupina -OCF<sub>3</sub>, Cl, F, skupina NH<sub>2</sub>, NH-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, -N(R')CO-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina -N(R')(R'), skupina NO<sub>2</sub>, skupina -CONH<sub>2</sub>, skupina -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, skupina -SO<sub>2</sub>N(R')(R'), -N(R')COCH<sub>2</sub>O-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, kde R' je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo vodík,

R<sub>4</sub> je skupina alkyl-O- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části obsahující jednu trojnou vazbu,



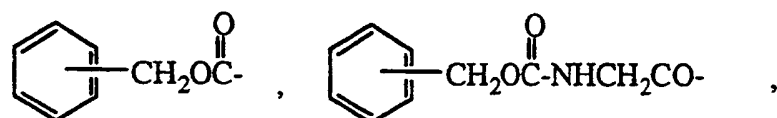
kde R" je vodík, skupina  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina  $\text{alkyl-O-CH}_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-S-CH}_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-NH-CH}_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-NCH}_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $\text{cykloalkyl-O-CH}_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové části, skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-N-(CH}_2\text{)}_{2-4}\text{NHCH}_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-N-(CH}_2\text{)}_{2-4}\text{N(CH}_3\text{)CH}_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části,



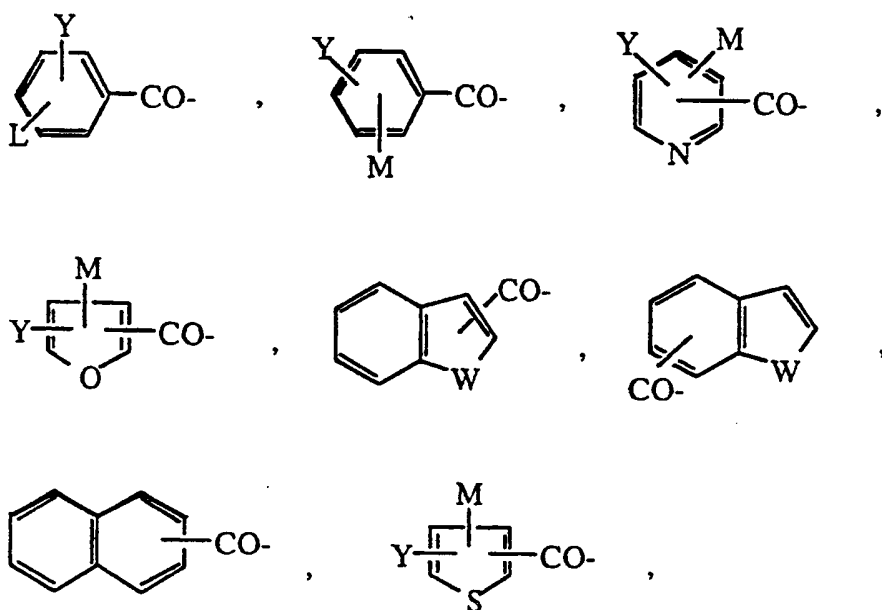
R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> jsou každý, nezávisle, vodík nebo skupina CH<sub>3</sub>,

R<sub>3</sub> je alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupina  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CO-}$ , skupina  $\text{alkyl-NHCH}_2\text{CO-}$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{HO(CH}_2\text{)}_m\text{CO-}$ , skupina  $\text{HCO-}$ , skupina  $\text{aryl(CH}_2\text{)}_n\text{CO-}$ , skupina  $\text{heteroaryl(CH}_2\text{)}_n\text{CO-}$ , skupina  $\text{alkyl-O-(CH}_2\text{)}_n\text{CO-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-CO-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-CO-NHCH}_2\text{CO-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{cykloalkyl-CO-}$  obsahující 3 až 7 atomů uhlíku v cykloalkylové části, skupina  $\text{alkyl-SO}_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{aryl(CH}_2\text{)}_n\text{SO}_2-$ , skupina  $\text{heteroaryl(CH}_2\text{)}_n\text{SO}_2-$ , skupina  $\text{alkyl-O(CH}_2\text{)}_m\text{-SO}_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-O-(CH}_2\text{)}_m-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,  $\text{alkyl-O-alkyl-O-alkylová}$  skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části,  $\text{HO-alkyl-O-alkylová}$  skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $\text{aryl-O-CH}_2\text{CO-}$ , skupina  $\text{heteroaryl-O-CH}_2\text{CO-}$ , skupina  $\text{aryl-CH=CHCO-}$ , skupina  $\text{heteroaryl-CH=CHCO-}$ ,

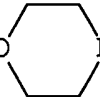
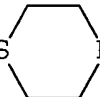
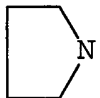
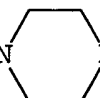
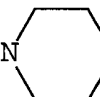
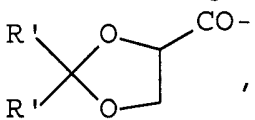
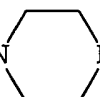
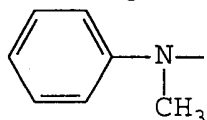
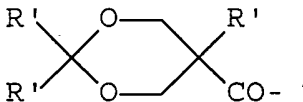
skupina alkyl-CH=CHCO- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

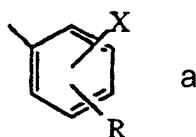


arylalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina aryl-CH=CHCH<sub>2</sub>-, skupina heteroaryl-CH=CHCH<sub>2</sub>-, skupina alkyl-CH=CHCH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části,

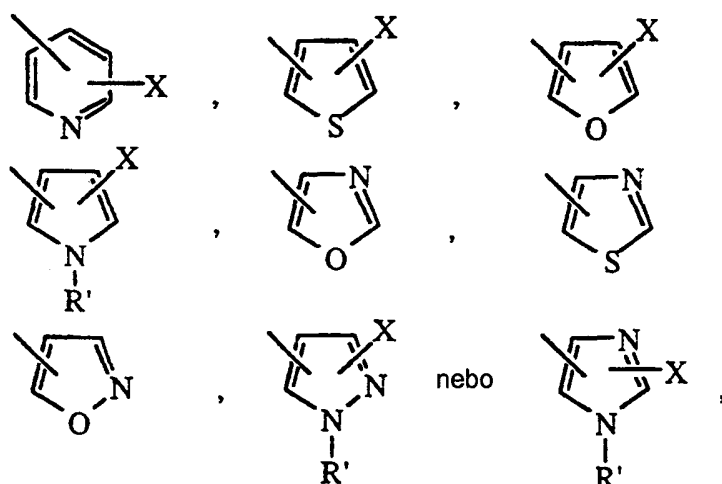


skupina R'OCH<sub>2</sub>CH(OR')CO-, skupina (R'OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(R')CO-,

skupina  $\text{CH}_3\text{N}$   N-alkyl-CH=CH-CO- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{O}$   N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{S}$   N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-CONHCO-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{CH}_3\text{-N}$   N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{t-Boc-N}$   N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina , skupina  $\text{EtO} \overset{\text{O}}{\parallel} \text{CN}$   N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina , skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-N-alkyl-CO-}$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové části nebo skupina  $\text{alkyl-NH-alkyl-CO-}$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové části, kde  $m = 1$  až 3,  $n = 0$  až 3, arylová skupina je

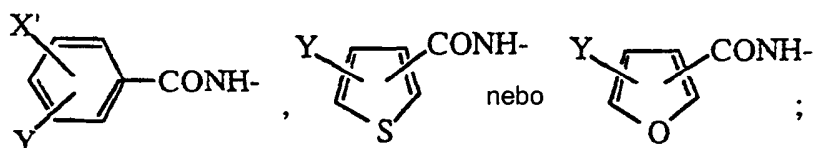


heteroarylová skupina je

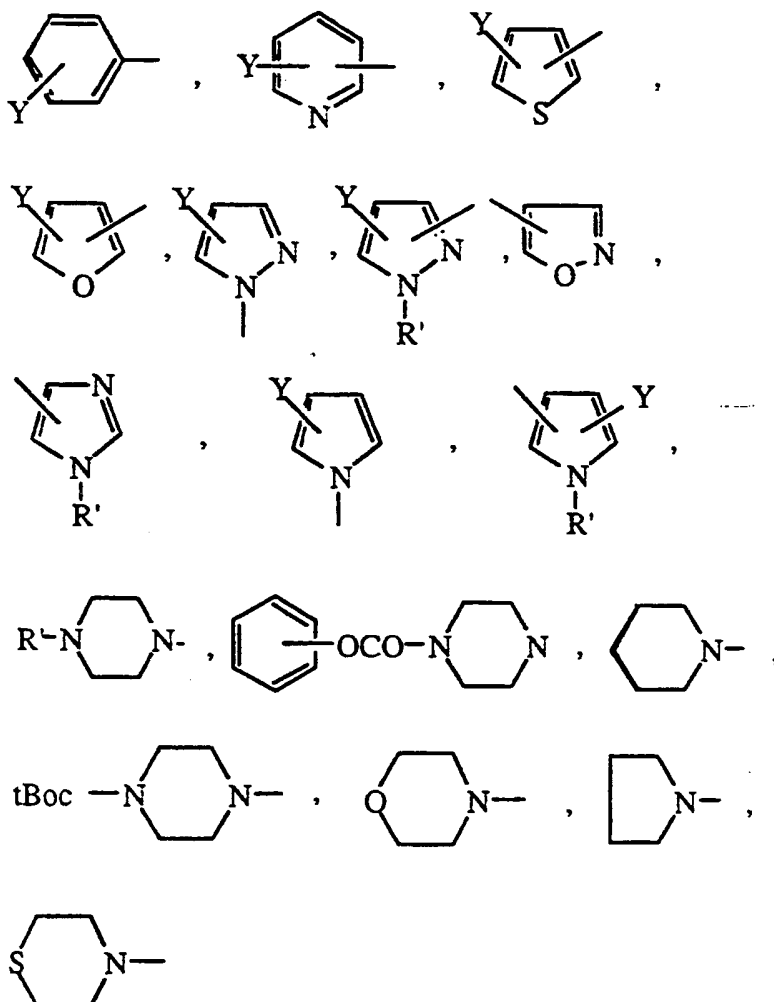


kde X je vodík, halogen, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupina  $-OCH_3$  a R a R' jsou, jak je definováno výše,

L je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina  $-CN$ , skupina  $-OR'$ , skupina  $-SR'$ , skupina  $-CF_3$ , skupina  $-OCF_3$ , Cl, F, skupina  $NH_2$ , NH-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,  $-N(R')CO$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $-N(R')(R')$ , skupina  $NO_2$ , skupina  $-CONH_2$ , skupina  $-SO_2NH_2$ , skupina  $-SO_2N(R')(R')$ ,  $-N(R')COCH_2O$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,



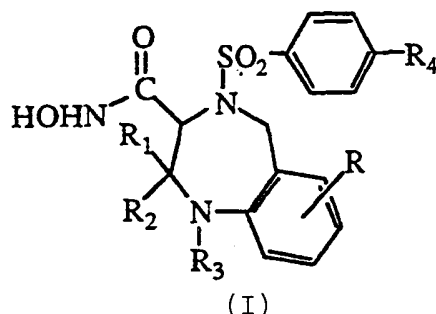
M je



nebo skupina  $N(R')(R')$  kde  $R'$  je, jak je definováno výše,  
 $W$  je O, S, skupina NH nebo N-alkylová skupina obsahující 1 až  
 3 atomy uhlíku v alkylové části,  
 $Y$  je vodík, F, Cl, skupina  $CF_3$  nebo skupina  $OCH_3$  a  $X'$  je  
 halogen, vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy  
 uhlíku, O-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku  
 v alkylové části nebo skupina  $-CH_2OH$ ,  
 a její farmaceuticky přijatelné soli.

55. Způsob léčení pacienta trpícího chorobným stavem vybraným  
 ze skupiny, kterou tvoří osteoartritida, revmatoidní  
 artritida, degenerativní poškození chrupavky a růst nádorů,

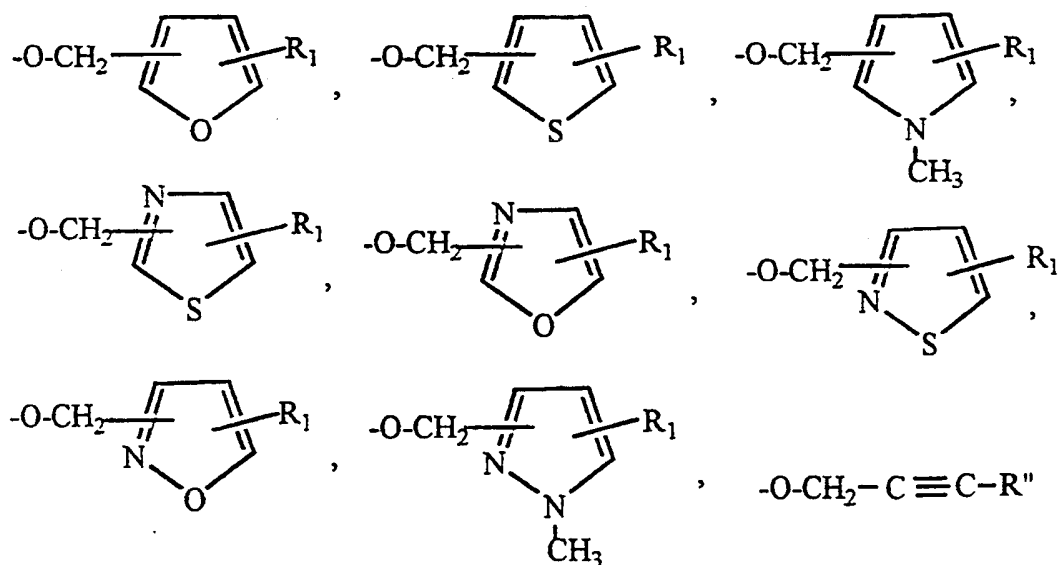
v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podávání pacientovi účinného množství sloučeniny vzorce I:



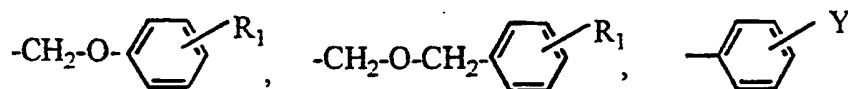
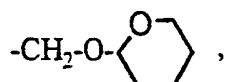
kde

R je vybrán ze skupiny, kterou tvoří: vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina -CN, skupina -OR', skupina -SR', skupina -CF<sub>3</sub>, skupina -OCF<sub>3</sub>, Cl, F, skupina NH<sub>2</sub>, NH-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, -N(R')CO-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina -N(R')(R'), skupina NO<sub>2</sub>, skupina -CONH<sub>2</sub>, skupina -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, skupina -SO<sub>2</sub>N(R')(R'), -N(R')COCH<sub>2</sub>O-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, kde R' je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo vodík,

R<sub>4</sub> je skupina alkyl-O- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části obsahující jednu trojnou vazbu,

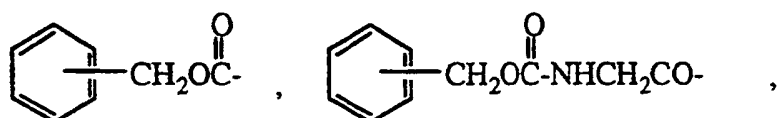


kde R" je vodík, skupina  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina  $\text{alkyl-O-CH}_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-S-CH}_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-NH-CH}_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-NCH}_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $\text{cykloalkyl-O-CH}_2-$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové části, skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-N-(CH}_2\text{)}_{2-4}\text{NHCH}_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-N-(CH}_2\text{)}_{2-4}\text{N(CH}_3\text{)CH}_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části,

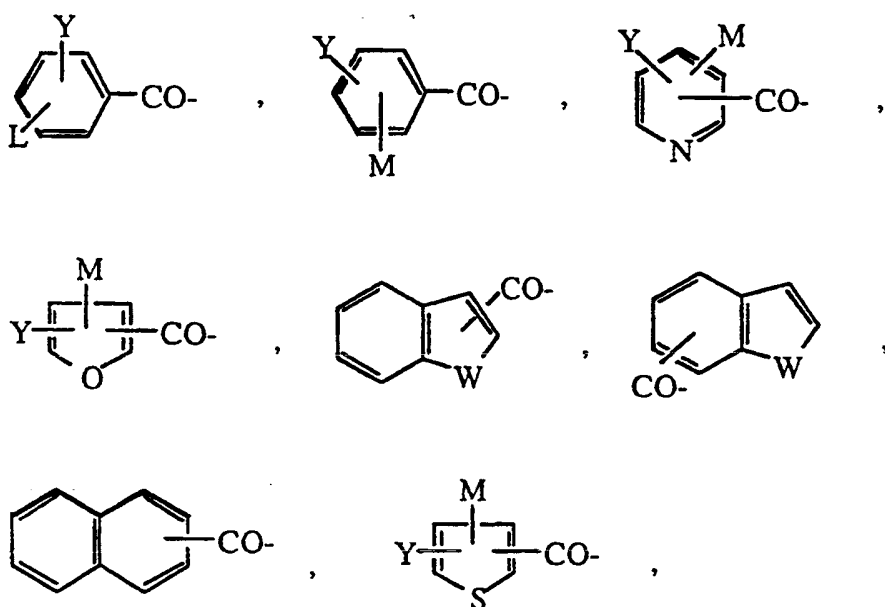


$\text{R}_1$  a  $\text{R}_2$  jsou každý, nezávisle, vodík nebo skupina  $\text{CH}_3$ ,  $\text{R}_3$  je alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupina  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CO-}$ , skupina  $\text{alkyl-NHCH}_2\text{CO-}$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{HO(CH}_2\text{)}_m\text{CO-}$ , skupina  $\text{HCO-}$ , skupina  $\text{aryl(CH}_2\text{)}_n\text{CO-}$ , skupina  $\text{heteroaryl(CH}_2\text{)}_n\text{CO-}$ , skupina  $\text{alkyl-O-(CH}_2\text{)}_n\text{CO-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-CO-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-CO-NHCH}_2\text{CO-}$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{cykloalkyl-CO-}$  obsahující 3 až 7 atomů uhlíku v cykloalkylové části, skupina  $\text{alkyl-SO}_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{aryl(CH}_2\text{)}_n\text{SO}_2-$ , skupina  $\text{heteroaryl(CH}_2\text{)}_n\text{SO}_2-$ , skupina  $\text{alkyl-O(CH}_2\text{)}_m\text{-SO}_2-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{alkyl-O-(CH}_2\text{)}_m-$  obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,  $\text{alkyl-O-alkyl-O-alkylová}$  skupina obsahující

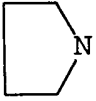
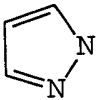
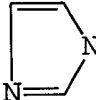
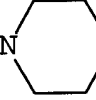
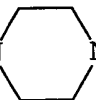
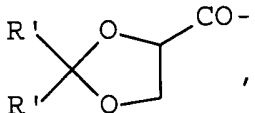
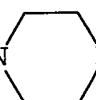
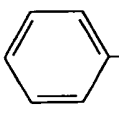
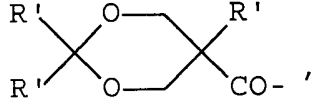
1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, HO-alkyl-O-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupina aryl-O-CH<sub>2</sub>CO-, skupina heteroaryl-O-CH<sub>2</sub>CO-, skupina aryl-CH=CHCO-, skupina heteroaryl-CH=CHCO-, skupina alkyl-CH=CHCO- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

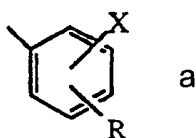


arylalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina aryl-CH=CHCH<sub>2</sub>-, skupina heteroaryl-CH=CHCH<sub>2</sub>-, skupina alkyl-CH=CHCH<sub>2</sub>- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části,

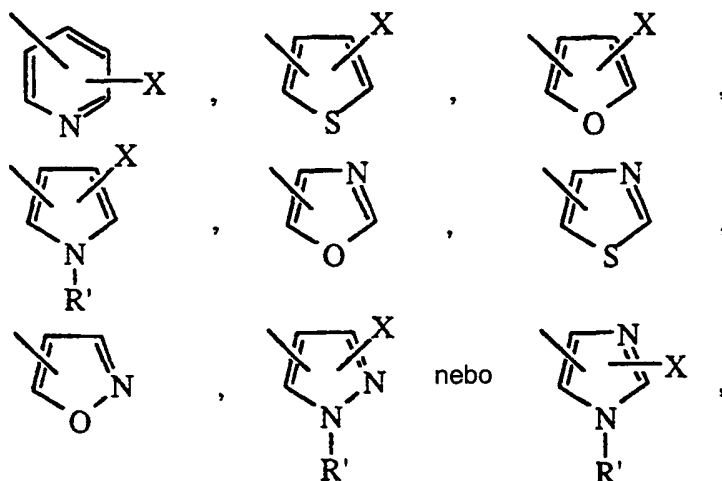


skupina R'OCH<sub>2</sub>CH(OR')CO-, skupina (R'OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(R')CO-,

skupina  $\text{CH}_3\text{N}$   N-alkyl-CH=CH-CO- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina alkyl-CONHCO- obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  $\text{CH}_3\text{-N}$   N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina t-Boc-N  N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  , skupina  $\text{EtOCN}$   N-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  -alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina  , skupina  $[\text{alkyl}]_2\text{-N-alkyl-CO-}$  obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové části nebo skupina alkyl-NH-alkyl-CO- obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové části, kde  $m = 1$  až 3,  $n = 0$  až 3, arylová skupina je

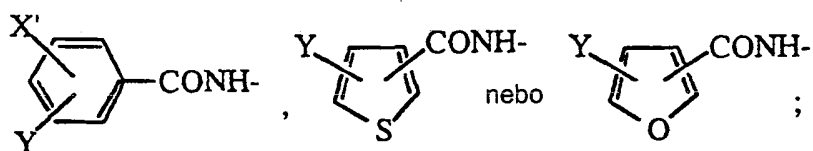


heteroarylová skupina je

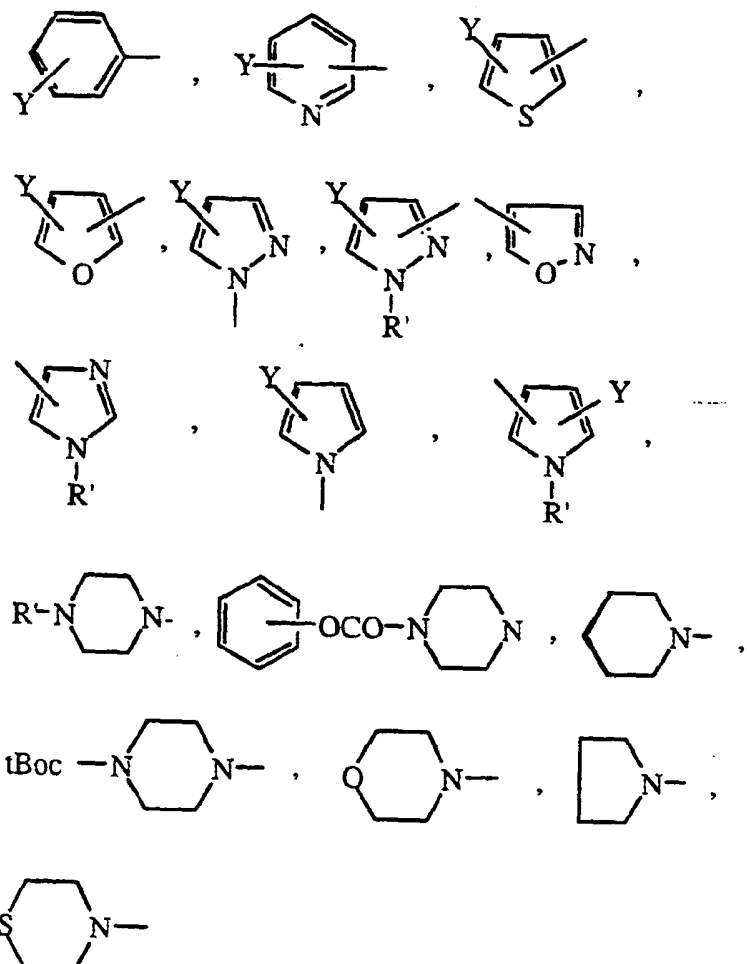


kde X je vodík, halogen, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupina  $-OCH_3$  a R a R' jsou, jak je definováno výše,

L je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina  $-CN$ , skupina  $-OR'$ , skupina  $-SR'$ , skupina  $-CF_3$ , skupina  $-OCF_3$ , Cl, F, skupina  $NH_2$ , NH-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,  $-N(R')CO$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, skupina  $-N(R')(R')$ , skupina  $NO_2$ , skupina  $-CONH_2$ , skupina  $-SO_2NH_2$ , skupina  $-SO_2N(R')(R')$ ,  $-N(R')COCH_2O$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,



M je



nebo skupina N(R')(R') kde R' je, jak je definováno výše,  
 W je O, S, skupina NH nebo N-alkylová skupina obsahující 1 až  
 3 atomy uhlíku v alkylové části,  
 Y je vodík, F, Cl, skupina CF<sub>3</sub> nebo skupina OCH<sub>3</sub> a X' je  
 halogen, vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy  
 uhlíku, O-alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku  
 v alkylové části nebo skupina -CH<sub>2</sub>OH,

a její farmaceuticky přijatelné soli.