

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

3740-96

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18. 12. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.12.95,
07.08.96, 04.12.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/008939, 96/022439,
96/032096**

(33) Země priority: **US, US, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 01. 97**
(Věstník č. 1/97)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 213/02
C 07 D 211/36
C 07 D 405/02
A 61 K 31/535

(71) Přihlášovatel:

F. HOFFMANN - LA ROCHE AG, Basle, CH;
AGOURON PHARMACEUTICALS, INC., La
Jolla, CA, US;

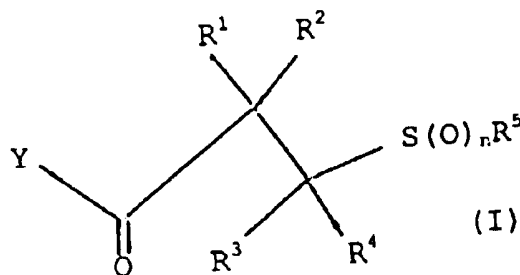
(72) Původce:

Bender Steven Lee, Oceanside, CA, US;
Broka Chris Allen, Foster City, CA, US;
Campbell Jeffrey Allen, Fremont, CA, US;
Castelhano Arlindo Lucas, New City, NY, US;
Hendricks Robert Than, Palo Alto, CA, US;
Sarma Keshab, Sunnyvale, CA, US;
Fisher Lawrence Emerson, Mountain View,
CA, US;

(74) Zástupce:

Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
10100;

alkyl nebo heterocykloskupinu; a R⁵ je
alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl,
aralkyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;
nebo jejich farmaceuticky přijatelnou
sůl nebo ester.



(54) Název přihlášky vynálezu:

Matricové metalloproteasové inhibitory

(57) Anotace:

Sloučeniny vzorce I, kde n je 0, 1 nebo 2; Y je hydroxy nebo XONH-, kde X je vodík nebo alkyl; R¹ je vodík nebo alkyl; R² je vodík, alkyl, heteroalkyl, aryl, aralkyl, arylheteroalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroarylheteroalkyl, heterocyklo, heterocyklo-alkyl, heterocyklo-heteroalkyl nebo -NR⁶R⁷ nebo R¹ a R² spolu s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny, představují cykloalkylovou nebo heterocykloskupinu; R³ je vodík, alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroalkyl nebo alkoxy; R⁴ je vodík, alkyl, cykloalkyl nebo cykloalkylalkyl; nebo R² a R³ spolu s uhlíky, ke kterým jsou připojeny představují cykloalkylovou nebo heterocykloskupinu; R³ a R⁴ spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují cyklo-

CZ 3740-96 A3

3740-96

č.j.	140217
DOŠLO	
27. V. 97	
URAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ PŘÍL.	

Matricové metalloproteasové inhibitory

Oblast techniky

Předložený vynález se týká sloučenin vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelných solí a esterů, které inhibují matricové metalloproteázy, zejména intesticiální kolagenasy a jsou proto vhodné pro léčení savců s chorobnými stavy zmírňovanými inhibicí takových matricových metalloproteás.

Dosavadní stav techniky

Matricové metalloproteázy ("MMPs") jsou rodinou proteás (enzymů), zahrnutých v degradaci a remodelování spojovacích tkání. Členové této rodiny endopeptidazových enzymů jsou přítomni v různých buněčných typech, které sídlí nebo jsou spojeny se spojovací tkání jako jsou fibroblasty, monocyty, makrofágy, endotheliální buňky a invazivní nebo metastatické tumorové buňky. MMP exprese je stimulována růstovými faktory a cytokiny v lokálním tkáňovém prostředí, kde tyto enzymy působí specifickou degradaci proteinových složek extracelulární matrice, jako je kolagen, proteoglykany (proteinové jádro), fibronektin a laminin. Tyto všude přítomné extracelulární matricové složky jsou přítomny ve výstelkách kloubů, intersticiálních spojovacích tkáních, základních membránách a chrupavkách. Nadměrná degradace extracelulární matrice pomocí MMPs je implikována v patogenezi mnoha chorob, zahrnujících reumatoidní arthritidu, osteoarthritis, sklerozu multiplex, chronickou obstruktivní plicní chorobu, mozkové krvácení spojené s mrtvicí, periodontální chorobu, aberantní angiogenesi, tumorovou invazi a metastázování, korneální ulceraci a v komplikacích

diabetu. MMP inhibice je proto uznávána jako dobrý cíl terapeutické intervence.

MMP se podílejí na mnoha vlastnostech, zahrnujících zinkovou a vápníkovou závislost, sekreci jako zymogenů, a 40 až 50% aminokyselinovou sekvenční homologii. MMP rodina v současnosti obsahuje alespoň jedenáct enzymů a zahrnuje kolagenasy, stromelysiny, gelatinasy, matrilysin, metalloelastasu a membránový typ MMP, jak je podrobněji popsáno dále.

Intersticiální kolagenasy katalyzují počáteční a rychlostně omezující štěpení nativních kolagenových typů I, II a III. Kolagen, hlavní strukturní protein savců, je podstatnou složkou matrice mnoha tkání, například, chrupavky, kosti, šlach a kůže. Intersticiální kolagenasy jsou velmi specifické matricové metalloproteasy, které štěpí tyto kolageny za získání dvou fragmentů, které spontánně denaturují při fyziologických teplotách a proto se stávají náchylnými ke štěpení méně specifickými enzymy. Štěpení kolagenasami vede ke ztrátě strukturní integrity cílové tkáně, v podstatě nevratnému procesu. V současnosti jsou tři známé lidské kolagenasy. První je kolagenasa typu lidského fibroblastu (HFC, MMP-1 nebo kolagenasa-1), která je produkována mnoha různými buňkami, zahrnujícími fibroblasty a makrofágy. Druhou je kolagenasa typu lidského neutrofilu (HNC, MMP-8 nebo kolagenasa-2), která byla pouze demonstrována jako produkována neutrofily. Nejnověji objeveným členem této skupiny MMPs je lidská kolagenasa-3 (MMP-3), která původně byla nalezena v karcinomu prsu, ale bylo zjištěno, že je produkována chondrocyty. Pouze kolagenasa, o které je známo, že existuje v hlodavcích, je homologní s lidskou kolagenasou-3.

Gelatinasy obsahují dva odlišné, ale vysoce příbuzné, enzymy: 72-kD enzym (gelatinasa A, HFG, MMP-2) secernovaný fibroblasty a velkým množstvím jiných buněčných typů a 92-kD enzym (gelatinasa B, HNG, MMP-9) uvolňovaný mononukleárními fagocyty, neutrofily, korneálními epitheliálními buňkami, tumorovými buňkami, cytotrophoblasty a keratinocyty. Tyto gelatinasy byly zjištěny jako degradující želatiny (denaturované kolageny), kolagen typ IV (základní membrány) a V, fibronektin a nerozpustný elastin.

Stromelysiny 1 a 2 byly zjištěny jako štěpící široký rozsah matricových substrátů, zahrnujících laminin, fibronektin, proteoglykany a kolagen typů IV a IX v jejich nehelikálních doménách.

Matrilysin (MMP-7, PUMP-1) byly zjištěny jako degradující široký rozsah matricových substrátů zahrnujících proteoglykany, želatiny, fibronektin, elastin a laminin. Jejich exprese byla dokumentována v mononukleárních fagocytech, krysích děložních explantech a sporadicky v tumorech. Jiné méně charakterizované MMPs zahrnují makrofagovou metalloelastasu (MME, MMP-12), membránový typ MMP (MMP-14) a stromelysin-3 (MMP-11).

Inhibitory MMPs poskytují vhodnou léčbu pro choroby spojené s nadměrnou degradací extracelulární matrice jako jsou arthritické choroby (rheumatoidní arthritida a osteoarthritis), skleroza multiplex, choroby kostní resorpce (jako je osteoporóza), zvýšená kolagenová destrukce spojená s diabetes, chronická obstruktivní pulmonární choroba, mozkové krvácení spojené s mrtvicí, periodontální choroba, korneální nebo gastrická ulcerace, ulcerace kůže, tumorová invaze a metastázy a aberantní angiogenesis. Zahrnutí individuálních kolagenů do degradace tkáňových kolagenů předvedpodobně

závisí výrazně na tkáni. Tkáňová distribuce lidských kolagenas naznačuje, že kolagenasa-3 je hlavním podínkem na degradaci kolagenové matrice chrupavky, zatímco kolagenasa-1 je pravděpodobněji zahrnuta ve tkáňovém remodelování kůže a jiných měkkých tkání. Inhibitory selektivní pro kolagenasu-3 proti kolagenase-1 jsou preferovány pro léčbu chorob spojených s erozí chrupavky, jako je arthritida atd.

Inhibitory MMP jsou také známé jako podstatně inhibující uvolňování faktoru tumorové nekrozy (tumor necrosis factor - TNF) z buněk a které proto mohou být použity při léčbě stavů zprostředkovaných TNF. Taková použití zahrnují, ale nejsou tak omezena, léčbu zánětů, horečky, kardiovaskulárních efektů, hemoragie, koagulační a akutní fáze odezvy, kachexie a anorexie, akutních infekcí, šokových stavů, restenozy, aneurysmální choroby, reakcí dárce-příjemce a autoimunitních chorob.

Navíc k těmto vlivům na uvolnění TNF z buněk, byly také MMP inhibitory zjištěny jako inhibující uvolnění jiných biologicky aktivních molekul z buněk, zahrnujících rozpustné receptory (CD30 a receptory pro TNF (p55 a p75), IL-6, IL-1 a TSH), adhezní molekuly (např. L-selection, ICAM-1, fibronectin) a jiné růstové faktory a cytokiny, zahrnující Fas ligand, TGF- α , EGF, HB-EGF, SCF a M-CSF. Inhibice uvolnění nebo odstranění takových proteinů může být přínosem pro mnoho chorobných stavů, zahrnujících reumatoidní arthritida, sklerozu multiplex, vaskulární chorobu, diabetes typ II, HIV, kachexii, psoriasis, alergii, hepatitidu, zánětlivou střevní chorobu a rakovinu.

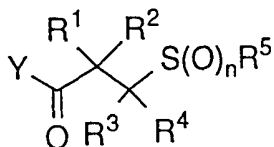
protože nespecifická inhibice "shedding" enzymů (shedase) může mít opačné farmakologické účinky, bude selektivita

zejména výhodná, např. inhibice TNF uvolnění bez současné inhibice TNF receptorového uvolnění.

Dezén a použití MMP inhibitorů je popsáno, například, v J.Enzyme Inhibition, 2, 1-22 (1987); Drugs News & Prospectives, 3(8), 453-458 (1990); Arthritis and Rheumatismus, 36(2), 181-189 (1993); Arthritis and Rheumatism, 34(9), 1073-1075 (1991); Seminars in Arthritis and Rheumatism, 19(4) Doplněk 1 (únor), 16-20 (1990); Drugs of the Future, 15(5), 495-508 (1990); a J.Enzyme Inhibition, 2, 1-22 (1987). MMP inhibitory jsou také subjektem různých patentů a patentových přihlášek, např. US patenty č. 5189178 a 5183900, evropské zveřejněné patentové přihlášky 438223, 606426 a 276436 a zveřejněné mezinárodní patentové přihlášky WO 92/21360, WO 92/06966, WO 92/09563 a WO 94/25434.

Podstata vynálezu

Jedním aspektem vynálezu jsou sloučeniny vzorce I



kde

n je 0, 1 nebo 2;

Y je hydroxy nebo XONH-, kde X je vodík nebo nižší alkyl;

R¹ je vodík nebo nižší alkyl;

R² je vodík, nižší alkyl, heteroalkyl, aryl, aralkyl, arylheteroalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroarylheteroalkyl, heterocyklo, heterocyklo-nižší alkyl, heterocyklo-nižší heteroalkyl nebo -NR⁶R⁷, kde:

R⁶ je vodík, nižší alkyl, cykloalkyl nebo

cykloalkylalkyl, aryl, heteroaryl a heteroaralkyl;

R^7 je vodík, nižší alkyl, cykloalkyl nebo cykloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2NR^8R^9$, $-SO_2R^{10}$, aryloxykarbonyl nebo alkoxykarbonyl; nebo

R^6 a R^7 spolu s dusíkovým atomem, ke kterému jsou připojeny představují heterocykloskupinu; kde

R^8 a R^9 jsou nezávisle vodík, nižší alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl nebo heteroalkyl; a

R^{10} je nižší alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroalkyl nebo heterocyklo;

nebo

R^1 a R^2 spolu s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny, představují cykloalkylovou nebo heterocykloskupinu;

R^3 je vodík, nižší alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroalkyl nebo nižší alkoxy;

R^4 je vodík, nižší alkyl, cykloalkyl nebo cykloalkylalkyl; nebo

R^2 a R^3 spolu s uhlíky, ke kterým jsou připojeny představují cykloalkylovou nebo heterocykloskupinu;

R^3 a R^4 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují cykloalkyl nebo heterocykloskupinu; a

R^5 je nižší alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl nebo ester.

Druhý aspekt tohoto vynálezu se týká farmaceutických kompozic, obsahujících terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru, smíšené s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou přísadou.

Třetí aspekt vynálezu se týká metod léčení savců, trpících chorobným stavem způsobeným inhibicí matricových metaloproteás, podáním účinného množství sloučeniny vzorce I nebo její farmaceutické kompozice, savci. Takové chorobné stavy zahrnují arthritické choroby, sklerozu multiplex, chorobu kostní resorpce (jako je osteoporosa), zvýšenou kolagenovou destrukci spojenou s diabetes, chronickou obstruktivní pulmonární chorobu, mozkové krvácení spojené v mrtvicí, periodontální chorobu, korneální nebo gastrickou ulceraci, ulceraci kůže a tumorové metastázy.

Čtvrtý aspekt tohoto vynálezu se týká způsobů přípravy sloučenin vzorce I.

Ze skupiny sloučenin podle předloženého vynálezu jak jsou definovány výše, tvoří výhodnou skupinu sloučeniny vzorce I, kde n je 0, 1 nebo 2; Y je hydroxy nebo $XONH-$, kde X je vodík nebo nižší alkyl; R^1 je vodík nebo nižší alkyl; R^2 je vodík, nižší alkyl, aralkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heterocyklo nebo $-NR^6R^7$; nebo R^1 a R^2 spolu s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny představují cykloalkylovou nebo heterocykloskupinu; kde R^6 je vodík, nižší alkyl nebo fenyl, a R^7 je vodík, nižší alkyl, benzyl, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2NR^8R^9$, $-SO_2R^{10}$, benzyloxykarbonyl nebo alkoxykarbonyl; nebo R^6 a R^7 spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, představují heterocykloskupinu; přičemž R^8 a R^9 jsou nezávisle vodík nebo nižší alkyl; a R^{10} je nižší alkyl, aryl, heteroaryl nebo heterocyklo; R^3 je vodík, nižší alkyl,

cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aralkyl, heteroaralkyl nebo nižší alkoxy; R^4 je vodík nebo nižší alkyl; nebo R^2 a R^3 spolu s uhlíky, ke kterým jsou připojeny, představují cykloalkylovou nebo heterocykloskupinu; nebo R^3 a R^4 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují cykloalkylovou nebo heterocykloskupinu a R^5 je nižší alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl.

V této skupině zahrnuje preferovaná kategorie sloučeniny, kde n je 2 a Y je $-NHOH$.

V této kategorii zahrnuje jedna preferovaná skupina sloučeniny, kde R^1 je vodík a R^5 je aryl. Jedna preferovaná podskupina v této skupině zahrnuje sloučeniny, kde R^2 je vodík a R^3 je aralkyl, zejména benzyl a R^4 je vodík a R^5 je popřípadě substituovaný fenyl nebo naftyl, zejména kde R^5 je 4-methoxyfenyl, fenylthiofenyl, fenoxifenyl nebo bifenyl.

Další preferovaná podskupina v této skupině zahrnuje sloučeniny, kde R^3 a R^4 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny tvoří cykloalkylovou skupinu, zejména cyklopentyl a cyklohexyl, zejména v kombinaci, kde R^5 je 4-methoxyfenyl nebo 4-fenoxifenyl.

Ještě další preferovaná podskupina v této skupině zahrnuje sloučeniny, kde R^3 a R^4 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny tvoří heterocykloskupinu, zejména popřípadě substituovaný piperidinyl nebo tetrahydropyranyl, zejména piperidin-4-yl, 1-methylpiperidin-4-yl, 1-(cyklopropylmethyl)piperidin-4-yl nebo tetrahydropyranyl, zvláště v kombinaci, kde R^5 je 4-fenoxifenyl, 4-(4-chlorfenoxi)fenyl, 4-(4-bromfenoxi)fenyl, nebo 4-(4-fluorfenoxi)fenyl.

Další preferovaná skupina v této kategorii zahrnuje sloučeniny, kde R^2 je $-NR^6R^7$, R^1 , R^3 a R^4 jsou vodík a R^5 je aryl. Preferovaná podskupina v této skupině zahrnuje sloučeniny, kde R^5 je 4-fenoxyfenyl, 4-(4-chlorfenoxy)fenyl nebo 4-(4-fluorfenoxy)fenyl, zvláště kde R^6 je vodík a R^7 je CBZ-valinamido, valinamido nebo dimethylaminosulfonyl.

Další preferovaná skupina v této kategorii zahrnuje sloučeniny, kde R^1 a R^2 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, tvoří heterocykloskupinu. Preferovaná podskupina v této skupině zahrnuje sloučeniny, kde R^3 a R^4 jsou vodík a R^1 a R^2 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny tvoří heterocykloskupinu, popřípadě substituovaný piperidinyl nebo tetrahydropyranyl, zejména piperidin-4-yl, 1-methylpiperidin-4-yl, 1-(cyklopropylmethyl)piperidin-4-yl, nebo nejpreferovaněji tetrahydropyranyl, zejména v kombinaci, kdy R^5 je 4-fenoxyfenyl, 4-(4-chlorfenoxy)fenyl, 4-(4-bromfenoxy)fenyl, 4-(4-fluorfenoxy)fenyl, 4-(thiofen-2-yl)fenoxy)fenyl, 4-(thiofen-3-yl)fenoxy)fenyl, 4-(thiazol-2-yl)fenoxy)fenyl, 4-(2-pyridyloxy)fenyl nebo 4-(5-chlor-2-pyridyloxy)fenyl.

Další skupina v této kategorii zahrnuje sloučeniny, kde R^1 a R^2 jsou oba alkyl, R^3 a R^4 jsou vodík. Jedna preferovaná podskupina zahrnuje sloučeniny, kde R^5 je 4-fenoxyfenyl, 4-(4-bromfenoxy)fenyl, 4-(4-chlorfenoxy)fenyl nebo 4-(4-fluorfenoxy)fenyl.

Další skupina v této kategorii zahrnuje sloučeniny, kde R^2 a R^3 spolu s uhlíky, ke kterým jsou připojeny tvoří cykloalkylovou skupinu a R^5 je aryl. Výhodně je cykloalkylová skupina cyklopentyl nebo cyklohexyl a R^5 je 4-fenoxyfenyl, 4-(4-bromfenoxy)fenyl, 4-(4-chlorfenoxy)fenyl nebo 4-(4-fluorfenoxy)fenyl.

Preferované sloučeniny jsou:

N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-tetrahydropyran-4-yl]-acetamid;
2-[4-[4-(4-chlorfenoxy)-fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl]-N-hydroxyacetamid;
2-[4-[4-(4-fluorfenoxy)-fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl]-N-hydroxyacetamid;
N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]acetamid;
2-[4-[4-(4-chlorfenoxy)-fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-N-hydroxyacetamid;
2-[4-[4-(4-fluorfenoxy)-fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-N-hydroxyacetamid;
N-hydroxy-2-[1-methyl-4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid;
N-hydroxy-2-[1-methyl-4-[4-(4-chlorfenoxy)-fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-acetamid;
N-hydroxy-2-[1-methyl-4-[4-(4-fluorfenoxy)-fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-acetamid;
2-[1-cyklopropylmethyl-4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-N-hydroxyacetamid;
2-[1-cyklopropylmethyl-4-[4-(4-chlorfenoxy)-fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-N-hydroxyacetamid;
2-[1-cyklopropylmethyl-4-[4-(4-fluorfenoxy)-fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-N-hydroxyacetamid;
N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-tetrahydropyran-4-yl]-acetamid;
2-[4-[4-(4-chlorfenoxy)-fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl]-N-hydroxyacetamid;
2-[4-[4-(4-fluorfenoxy)-fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl]-N-hydroxyacetamid;
N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylthio)-tetrahydropyran-4-yl]acetamid;

2 - {4 - [4 - (4 - chlorfenoxy) - fenylthio] - tetrahydropyran-4 - yl} - N - hydroxyacetamid;

2 - {4 - [4 - (4 - fluorfenoxy) - fenylthio] - tetrahydropyran-4 - yl} - N - hydroxyacetamid;

4 - [4 - (4 - chlorfenoxy) fenylsulfonylmethyl] - tetrahydropyran-4 - (N - hydroxykarboxamid) ;

4 - [4 - (4 - bromfenoxy) fenylsulfonylmethyl] - tetrahydropyran-4 - (N - hydroxykarboxamid) ;

4 - [4 - (4 - fluorfenoxy) fenylsulfonylmethyl] - tetrahydropyran-4 - (N - hydroxykarboxamid) ;

3 - [4 - (4 - chlorfenoxy) fenylsulfonyl] - 2,2 - dimethyl - N - hydroxypropionamid;

4 - [4 - (4 - chlorfenoxy) fenylsulfonylmethyl] - 1 - (cyklopropylmethyl) piperidin-4 - (N - hydroxykarboxamid) ;

4 - [4 - (4 - chlorfenoxy) fenylsulfonylmethyl] - 1 - (nikotinoylmethyl) piperidin-4 - (N - hydroxykarboxamid) ;

4 - [4 - (fenoxy) fenylsulfonylmethyl] - tetrahydropyran-4 - (N - hydroxykarboxamid) ;

4 - [4 - (4 - (thiofen-2 - yl) - fenoxy) fenylsulfonylmethyl] - tetrahydropyran-4 - (N - hydroxykarboxamid) ;

4 - [4 - (4 - (thiofen-3 - yl) - fenoxy) fenylsulfonylmethyl] - tetrahydropyran-4 - (N - hydroxykarboxamid) ;

4 - [4 - (4 - (furan-2 - yl) - fenoxy) fenylsulfonylmethyl] - tetrahydropyran-4 - (N - hydroxykarboxamid) ;

4 - [4 - (4 - (benzofuran-2 - yl) - fenoxy) fenylsulfonylmethyl] - tetrahydropyran-4 - (N - hydroxykarboxamid) ;

4 - [4 - (4 - (thiazol-2 - yl) - fenoxy) fenylsulfonylmethyl] - tetrahydropyran-4 - (N - hydroxykarboxamid) ;

4 - [4 - (4 - (thiazol-4 - yl) - fenoxy) fenylsulfonylmethyl] - tetrahydropyran-4 - (N - hydroxykarboxamid) ;

4 - [4 - (4 - (thiazol-5 - yl) - fenoxy) fenylsulfonylmethyl] - tetrahydropyran-4 - (N - hydroxykarboxamid) ;

4 - [4 - (4 - (imidazol-1 - yl) - fenoxy) fenylsulfonylmethyl] - tetrahydropyran-4 - (N - hydroxykarboxamid) ;

4 - [4 - (4 - (imidazol-2-yl) - fenoxi) fenylsulfonylmethyl] - tetrahydropyran-4 - (N-hydroxykarboxamid) ;
4 - [4 - (5-chlor-2-pyridyloxy) fenylsulfonylmethyl] - tetrahydropyran-4 - (N-hydroxykarboxamid) ;
3 - [4 - (5-chlor-2-pyridyloxy) fenylsulfonyl] - 2,2-dimethyl-N-hydroxykarboxamid ;
(R) - 2 - (CBZ-valinamido) - N-hydroxy-3 - (4 - fenoxifenylsulfonyl) propionamid ;
(R) - N-hydroxy-2-valinamido-3 - (4 - fenoxifenylsulfonyl) propionamid ;
(R) - 2-dimethylamino-N-hydroxy-3 - (4 - fenoxifenylsulfonyl) propionamid ;
(R) - 2-dimethylaminosulfonamido-N-hydroxy-3 - (4 - fenoxifenylsulfonyl) - propionamid
a jejich farmaceuticky přijatelné sole.

Definice

Následující definice slouží pro ilustraci a definují význam a rozsah různých výrazů používaných zde pro popis vynálezu.

"Alkyl" znamená rozvětvený nebo nerozvětvený nasycený uhlovodíkový řetězec, obsahující 1 až 8 atomů uhlíku jako je methyl, ethyl, propyl, terc.butyl, n-hexyl, n-oktyl a podobně.

"Nižší alkyl" znamená rozvětvený nebo nerozvětvený nasycený uhlovodíkový řetězec, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, terc.butyl, n-hexyl a podobně pokud není uvedeno jinak.

Výraz "heteroalkyl" znamená rozvětvený nebo nerozvětvený, cyklický nebo acyklický nasycený organický

radikál, obsahující uhlík, vodík a jeden nebo více heteroatomů, obsahující substituenty nezávisle vybrané z OR^a , NR^aR^b a $S(O)_nR^a$ (kde n je 0, 1 nebo 2) a R^a je vodík, alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl nebo acyl, R^b je vodík, alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, acyl, alkylsulfonyl, karboxamido nebo mono- nebo di-alkylkarbamoyl. Reprezentativní příklady zahrnují hydroxyalkyl, aminoalkyl, alkoxyalkyl, aryloxymethyl, N-acylaminoalkyl, thienylthiomethyl a podobně.

"Acyl" označuje skupinu $-C(O)-R'$, kde R' je nižší alkyl.

"Alkylen" označuje přímý nebo rozvětvený řezec dvojbazného radikálu, složeného pouze z uhlíku a vodíku, neobsahujícího žádné nenasycení a majícího od jednoho do šesti atomů uhlíku, např. methylen, ethylen, propylen, 2-methylpropylen, butylen, 2-ethylbutylen, hexylen a podobně.

"Nižší alkoxy" znamená skupinu $-O-R'$, kde R' je nižší alkyl.

"Alkoxykarbonyl" znamená skupinu $RO-C(O)-$ kde R je alkyl jak je zde definován.

"Alkoxykarbonylalkyl" znamená skupinu $ROC(O)(CH_2)_n-$, kde R je alkyl jak je zde definován a n je 1, 2 nebo 3.

"Aryl" označuje jednovazný aromatický karbocyklický radikál mající jeden kruh (např. fenyl) nebo dva kondenzované kruhy (např. naftyl), který může být popřípadě mono-, di- nebo trisubstituován, nezávisle, hydroxy, karboxy, nižší alkyl, cykloalkyl, cykloalkyloxy, nižší alkoxy, chlor, fluor, trifluormethyl a /nebo kyano. Kruhy (y) může(mohou) alternativně být popřípadě monosubstituovány skupinou R^a-Z- ,

kde Z je kyslík, síra, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2$, karbonyl, kovalentní vazba nebo dusík popřípadě substituovaný nižším alkylem, a R^{a} je jednovazný aromatický karbocyklický, heteroaryl nebo heterocykloradikál, nebo jejich kombinace, mající 1 nebo 2 kruhy, například fenyl, pyridyl, thienyl, imidazolyl, furanyl, pyrimidinyl, benzothiofen, azanaftalen, indolyl, fenyl-(furan-2-yl), fenyl-(thien-2-yl), fenyl-(thien-3-yl), fenyl-(imidazol-2-yl), fenyl-(thiazol-2-yl), fenyl-(morfolin-2-yl) a fenyl-(oxazol-2-yl), (kruh(y) představovaný(é) R^{a} jsou popřípadě mono- nebo disubstituovány hydroxy, karboxy, nižším alkylem, nižším alkoxyem, halogenem, trifluormethylem a/nebo kyano). Příklady arylu substituovaného $\text{R}^{\text{a}}\text{-Z}$ jsou benzoyl, difenylmethan, bifenyl, 6-methoxybifenyl, 4-(4-methylfenoxy)fenyl, 4-fenoxyfenyl, 2-thiofenoxyfenyl, 4-pyridethenylfenyl, 4-(thiofen-2-yl)fenoxyfenyl, 4-(thiofen-3-yl)fenoxyfenyl, 4-(2-pyridyloxy)fenyl, 4-(5-chlor-2-pyridyloxy)fenyl, 4-(thiazol-5-yl)fenoxyfenyl, 4-(imidazol-2-yl)fenoxyfenyl a podobně.

"Heteroaryl" se týká aromatického karbocyklického radikálu, majícího jeden nebo dva kruhy, obsahující jeden, dva nebo tři heteroatomy (zvolené z N, O nebo S) v kruhu(kruzích), jako je thiazol, oxazol, imidazol, thiofen, chinolyl, benzofuranyl, pyridyl a indolyl, který může být popřípadě mono-, di- nebo tri-substituován, nezávisle OH, COOH, nižším alkylem, nižším alkoxyem, halogenem, trifluormethylem a/nebo kyano.

"Aralkyl" označuje radikál vzorce $\text{R}^{\text{b}}\text{-R}^{\text{c}}$, R^{b} je aryl jak je definován výše a R^{c} je alkylen jak je definován výše, například benzyl, fenylethylen, 3-fenylpropyl, bifenylpropyl.

"Benzyloxykarbonyl" označuje radikál vzorce $R^dCH_2OC(O)$, kde R^d je fenyl. "Benzyloxykarbonylamino" označuje radikál vzorce $R^dCH_2OC(O(NH)-$, kde R^d je fenyl.

"Cykloalkyl" znamená nasycený jednovazný monocyklický uhlovodíkový radikál, obsahující 3 až 8 atomů uhlíku jako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a cyklooktyl.

"Cykloalkylalkyl" znamená cykloalkyl jak je definován výše připojený k alkylenovému radikálu jak je definován výše.

"Halogen" označuje brom, chlor nebo fluor.

"Heteroaralkyl" označuje radikál vzorce R^eR^c- , kde R^e je heteroaralkyl jak je definován výše a R^c je alkylen jak je definován výše.

"Heterocyklo" označuje monovalentní nasycený karbocyklický radikál, zahrnující buď 5 až 7členný nebo 9 až 14členný bicyklický kruh, substituovaný jedním, dvěma nebo třemi heteroatomy vybranými z N, O nebo S, popřípadě kondenzovaný k substituovanému nebo nesubstituovanému benzenovému kruhu. Příklady heterocykloradikálů jsou morfolino, piperaziny, piperidiny, pyrrolidiny, tetrahydrothiopyrany, tetrahydrothiopyrany-1,1-dioxid, tetrahydropyrany a podobně, které mohou být popřípadě substituovány jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými z nižšího alkyly, nižšího alkoxy, alkylamino, alkylaminoalkyl, acylvalyl, alkylsulfonyl, dialkylamino, heteroaroyl, alkoxykarbonyl a aminochráněná skupina je-li to třeba (např. CBZ, například 1-CBZ-piperidin-4-yl). Avšak definice " R^6 a R^7 spolu s dusíkem, ke kterému jsou připojeny představují heterocyklickou skupinu" mohou jasně označovat

pouze heterocykloskupinu, obsahující alespoň jeden atom dusíku.

"Hydroxylamino" označuje skupinu -NHOH.

"BOC" označuje terc.butoxykarbonyl.

"CBZ" označuje benzyloxykarbonyl.

"DCC" označuje 1,3-dicyklohexylkarbodiimid.

"Valinamid" označuje radikál $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{NH}-$.

"Případně" nebo "popřípadě" znamená, že dále uváděná skutečnost se může nebo nemusí vyskytovat a že popis zahrnuje případy, kde uvedená událost nebo okolnost se vyskytuje i ty případy, kdy se nevyskytuje. Například "popřípadě substituovaný fenyl nebo aryl" znamená, že fenylová nebo arylová skupina jsou nebo nejsou substituovány a že popis zahrnuje jak substituovaný tak nesubstituovaný fenyl. Fráze "případně farmaceutické přísady" znamená, že takto popsaná kompozice nebo dávková forma takto popsaná zahrnují nebo nezahrnují farmaceutické přísady jiné než ty, které jsou specificky uváděny jako specificky přítomné a že formulace nebo dávková forma takto popsané zahrnují případy, ve kterých případné přísady jsou přítomny a případy, kde přítomny nejsou.

"Amino-chránící skupina" jak je zde tento výraz použit, označuje ty organické skupiny, které jsou zamýšleny pro chránění dusíkových atomů proti nežádoucím reakcím během postupu syntézy a zahrnují, ale nejsou tak omezeny, benzyl, acyl, benzyloxykarbonyl (karbobenzyloxy), p-

methoxybenzyloxykarbonyl, p-nitrobenzyloxykarbonyl, terc.butoxykarbonyl, trifluoracetyl a podobně.

"Báze" jak je zde použito zahrnuje jak silné anorganické báze jako hydroxid sodný, hydroxid lithný, hydroxid amonný, uhličitan draselný a podobně, a organické báze jako je pyridin, diisopropylethylamin, 4-methylmorfolin, triethylamin, dimethylaminopyridin a podobně.

"Farmaceuticky přijatelná sůl" označuje soli, které si uchovávají biologickou účinnost a vlastnosti volných bází nebo volných kyselin a které nejsou biologicky nebo jinak nežádoucí. Jestliže sloučenina existuje jako volná báze, může být požadovaná sůl s kyselinou připravena metodami známými odborníkům v oboru, jako je zpracování sloučeniny s anorganickými kyselinami jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná a podobně; nebo s organickými kyselinami jako je kyselina octová, kyselina propionová, kyselina glykolová, kyselina pyrohroznová, kyselina šťavelová, kyselina maleinová, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina benzoová, kyselina skořicová, kyselina mandlová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina salicylová a podobně. Jestliže sloučenina existuje jako volná kyselina, může být požadovaná sůl s bází také připravena metodami známými odborníkům v oboru jako je zpracování sloučeniny s anorganickou bází nebo organickou bází. Soli získané z anorganických bází zahrnují, ale nejsou tak omezeny, soli sodíku, draslíku, lithia, amonia, vápníku, hořčíku, železa, zinku, mědi, manganu, hliníku a podobně. Soli získané s organickými bázemi zahrnují, ale nejsou tak omezeny, soli primárních, sekundárních a terciárních aminů, substituovaných

aminů, zahrnujících přirozeně se vyskytujících substituované aminy, cyklické aminy a báze iontověné pryskyřice jako je isopropylamin, trimethylamin, diethylamin, triethylamin, tripropylamin, ethanolamin, 2-dimethylaminoethanol, 2-diethylaminoethanol, trimethamin, dicyklohexylamin, lysin, arginin, histidin, kofein, prokain, hydrabamin, cholin, betain, ethylendiamin, glukosamin, methylglukamin, teobromin, puriny, piperazin, piperidin, N-ethylpiperidin, polyaminové pryskyřice a podobně.

"Farmaceuticky přijatelný ester" jak je zde použit, označuje například ty netoxické estery sloučeniny vzorce I, kde R^1 je hydroxy a jsou vytvořeny reakcí takových sloučenin způsobem známým v oboru, se vhodným alkanolem s 1 až 8 atomy uhlíku, například methanolem, ethanol, n-propanolem, isopropanolem, n-butanolem, terc.butanolem, iso-butanolem (nebo 2-methylpropanolem), n-pentanolem, n-hexanolem a podobně.

Výrazy "inertní organické rozpouštědlo" nebo "inertní rozpouštědlo" znamenají rozpouštědla inertní za podmínek popsané reakce ve souvislosti s ní, zahrnující například benzen, toluen, acetonitril, tetrahydrofuran ("THF"), N,N-dimethylformamid ("DMF"), chloroform ("CHCl₃"), methylenchlorid (nebo dichlormethan nebo "CH₂Cl₂"), diethylether, ethylacetát, aceton, methylethylketon, methanol, ethanol, propanol, isopropanol, terc.butanol, dioxan, pyridin, a podobně. Pokud není uvedeno jinak, rozpouštědla použitá v reakcích podle předloženého vynálezu jsou inertní rozpouštědla.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou obsahovat jedno nebo více asymetrických center; takové sloučeniny proto mohou být produkovány jako směsi stereoisomerů nebo jako jednotlivé

(R)- nebo (S)-stereoisomery. Jednotlivé enantiomery mohou být získány rozštěpením racemické nebo neracemické směsi meziproductu v některých vhodných stupních syntézy. Je zřejmé, že jednotlivé (R)- nebo (S) stereoisomery jakož i racemické směsi a jiné směsi stereoisomerů jsou zahrnuty v rozsahu předloženeého vynálezu.

Použití symbolu "(R)" nebo "(S)" předcházející substituentu označuje absolutní stereochemii substituentu podle pravidla Cahn-Ingold-Prelog (viz Cahn a spol., *Angew. Chem. Inter. Edit.*, 5, 385 (1966), errata str. 511; Cahn a spol., *Angew. Chem.*, 78, 413 (1966); Cahn a Ingold, *J. Chem. Soc.*, (londýn), 612 (1951); Cahn a spol., *Experientia*, 12, 81 (1956); Cahn J., *Chem. Educ.*, 41, 116 (1964)). Protože vztah mezi označeným substituentem a jinými substituenty ve sloučenině, mající β prefixy, označení absolutní konfigurace na jednom substituentu vymezuje absolutní konfiguraci všech substituentů ve sloučenině a tak absolutní konfiguraci ve sloučenině jako celku.

"Stereoisomery" jsou isomery, které se liší pouze tím, jak atomy jsou uspořádány v prostoru.

"Enantiomery" jsou pár stereoisomerů, které nepředstavují vzájemný zrcadlové obrazy. Enantiomery otáčejí rovinu polarizovaného světla v opačných směrech. Enantiomer, který otáčí rovinu doleva se nazývá levotočivý a je označen (-). Enantiomer, který otáčí rovinu doprava se nazývá dextroisomer a je označen (+).

"Diastereoisomery" jsou stereoisomery, které nejsou vzájemnými zrcadlovými obrazy.

"Racemická směs" znamená směs, obsahující stejné díly jednotlivých enantiomerů. "Neracemická směs" je směs, obsahující nestejně díly jednotlivých enantiomerů.

"Savčí" zahrnuje lidi a všechna domácí a divoká zvířata, zahrnující bez omezení hovězí dobytek, koně, prasata, ovce, kozy, psy, kočky a podobně.

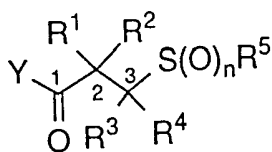
"Léčení" nebo "léčba" jak jsou zde použity, pokrývají léčení chorobného stavu savce, zejména člověka a zahrnují:

- (i) prevenci výskytu chorobného stavu u savce, zejména má-li takový savec dispozici k chorobnému stavu, ale tento ještě nebyl diagnostikován;
- (ii) inhibici chorobného stavu, tj. zabránění jeho vývoji; nebo
- (iii) odstranění chorobného stavu, tj. vyvolání regrese chorobného stavu.

Výraz "terapeuticky účinné množství" označuje množství sloučeniny vzorce I, které je dostačující k uskutečnění léčby jak je definována výše, je-li podáno savci v případě potřeby takové léčby. Terapeuticky účinné množství se bude měnit v závislosti na subjektu a léčeném stavu, obtížnosti postižení a způsobu podání a může být stanovena rutinně odborníkem v oboru.

Nomenklatura

Sloučenina vzorce I uvedeným dále, bude pojmenována za použití uvedeného systému číslování



Sloučenina vzorce I, kde Y je N-hydroxylamino; R¹ a R² jsou vodík; R³ je benzyl; R⁴ je vodík; R⁵ je 4-methoxyfenyl; a n je 2, se nazývá 3-benzyl-(4-methoxyfenylsulfonyl)-N-hydroxypropionamid.

Sloučenina vzorce I, kde Y je N-hydroxylamino, R¹ a R² jsou vodík; R³ a R⁴ spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představuje tetrahydropyran-4-yl; R⁵ je 4-(4-fluorfenoxy)fenyl; a n je 2, se nazývá jako derivát kyseliny octové, tj. 2-{4-[4-(4-fluorfenoxy)-fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl}-N-hydroxy-acetamid.

Sloučenina vzorce I, kde Y je hydroxy; R¹ je vodík; R² je methyl; R³ a R⁴ spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, představují 1-methylpiperidin-4-yl; R⁵ bifenyl a n je 1, se nazývá 2-[4-(bifenyl-4-sulfinyl)-1-methylpiperidin-4-yl]-propionová kyselina.

Sloučenina vzorce I, kde Y je N-hydroxylamino; R¹ a R² spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují tetrahydropyran-4-yl; R³ a R⁴ jsou vodík; R⁵ je 4-(4-chlorfenoxy)-fenyl a n je 2, se nazývá 4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylsulfonilmethyl]-tetrahydropyran-4-(N-hydroxykarboxamid).

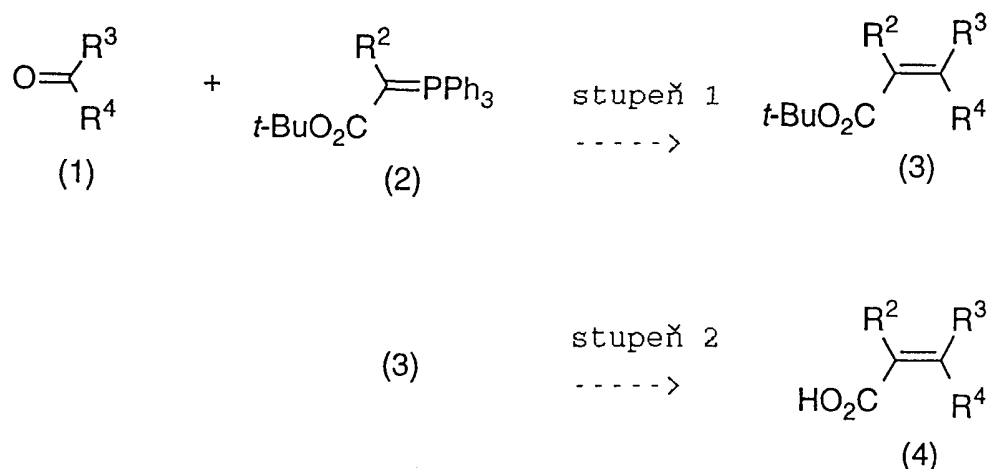
Parametry syntetické reakce

Pokud není uvedeno jinak, provádějí se reakce zde popsané při teplotním rozmezí od 5 °C do 100 °C (výhodně od

10 °C do 50 °C; nejvýhodněji při teplotě "místnosti" nebo "okolí", např. 20 °C). Dále, pokud není uvedeno jinak, jsou reakční doby a podmínky zamýšleny jako přibližné, např. provedení při přibližně atmosférickém tlaku v teplotním rozsahu asi 5 °C až asi 100 °C (výhodně od asi 10 °C do asi 50 °C; nejvýhodněji asi 20 °C) po dobu asi 1 až asi 10 hodin (výhodně asi 5 hodin). Parametry uvedené v příkladech jsou míněny jako specifické, nepřibližné.

Amidové kopulace použité pro tvorbu sloučenin vzorce I jsou obecně prováděny karbodiimidovou metodou s činidly jako je 1,3-dicyklohexylkarbodiimid nebo hydrochlorid N'-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu nebo alternativně hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDCI), za přítomnosti hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu (HOBT) v inertním rozpouštědle jako je N,N-dimethylformamid (DMF) nebo methylenchlorid (CH_2Cl_2). jiné metody tvorby amidové nebo peptidové vazby zahrnují, ale nejsou tak omezeny, syntetické způsoby přes chlorid kyseliny, acylazid, směsný anhydrid nebo aktivovaný ester jako je p-nitrofenylester. Typicky se provádějí amidové kopulace v rozpouštědlové fázi s nebo bez peptidových fragmentů.

Výběr použitých aminochránících skupin při přípravě sloučenin vzorce I je diktován částečně podmínkami jednotlivé amidové kopulace a částečně složkami zahrnutými v kopulaci. Aminochránící skupiny běžně používané zahrnují ty, které jsou dobře známé v oboru, například, benzyloxykarbonyl (karbobenzyloxy) (CBZ), p-methoxybenzyloxykarbonyl, p-nitrobenzyloxykarbonyl, N-terc.butoxykarbonyl (BOC) a podobně. Preferováno je použití buď BOC nebo CBZ jako chránící skupiny pro α -aminoskupinu pro relativní snadnost odstranění mírnými kyselinami v řadě BOC, např. kyselinou trifluoroctovou (TFA) nebo kyselinou chlorovodíkovou v



Výchozí materiály

Aldehydy a ketony vzorce 1 jsou obchodně dostupné např. od Aldrich Chemical Co., nebo mohou být připraveny jak uvedeno dále nebo připraveny metodami dobře známými odborníkům v oboru. Ylidy vzorce (2) jsou obchodně dostupné, například (terc.butoxykarbonylmethylen)trifenylfosforan je dostupný od Aldrich nebo může být připraven standardními metodami známými odborníkům v oboru, například reakcí vhodného bromderivátu vzorce $\text{R}^2\text{-CHBrCO}_2\text{-(terc.butyl)}$ s trifenylfosfinem a reakcí vzniklého trifenylfosfoniového derivátu se silnou bází.

Stupeň 1 - Příprava sloučenin vzorce (3)

Obecně reaguje roztok aldehydové nebo ketonové sloučeniny vzorce I v inertním organickém rozpouštědle, například benzenu, se sloučeninou vzorce (2) (nebo alternativně odpovídajícím fosfonátem, například trimethylfosfonoacetátem) po dobu 8 až 48 hodin při 15 °C až 30 °C (aldehydy), výhodně 20 °C, nebo 70 °C až 90 °C (ketony), výhodně 80 °C, až do spotřeby výchozího materiálu.

Reakční produkt, enoický ester vzorce (3) se izoluje a čistí běžnými prostředky.

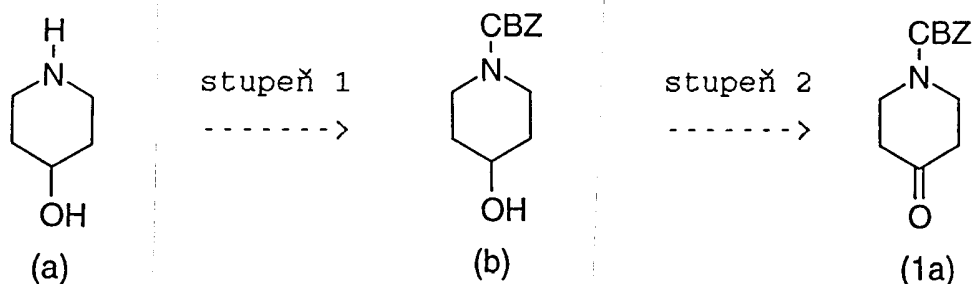
Stupeň 2 - Příprava sloučenin vzorce (4)

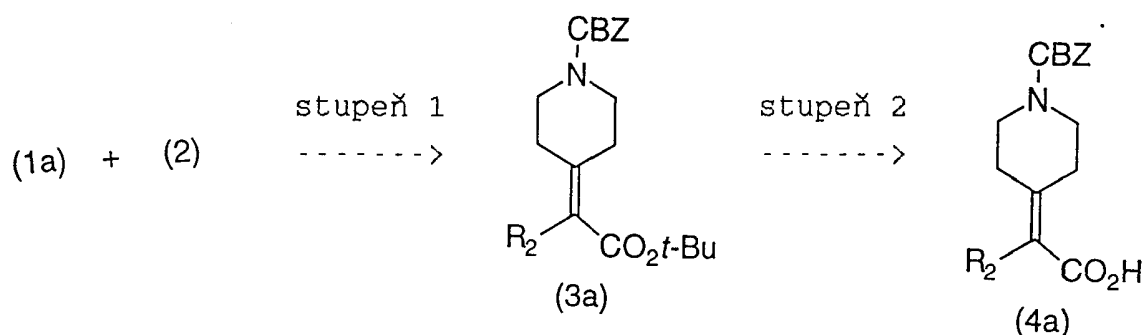
Sloučenina vzorce (3) se pak hydrolyzuje za kyselých podmínek, popřípadě za přítomnosti inertního rozpouštědla, např. zpracováním s kyselinou trifluoroctovou v methylenchloridu po asi 20 minut až 3 hodiny. Reakce se provádí při teplotě od asi 0 °C do 40 °C, výhodně asi při teplotě místnosti. V případě, kdy je použit trimethylfosfonoacetát ve stupni 1, je získán methylester, který může být hydrolyzován běžně za zásadických podmínek, například hydroxidem sodným ve vodném methanolu nebo ethanolu. Reakční produkt enoické kyseliny vzorce (4) se izoluje a čistí běžnými prostředky.

Příprava sloučenin vzorce (4), kde R³ a R⁴ spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, představují piperidinový derivát

Příprava sloučenin vzorce (4), kde R³ a R⁴ spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, představují piperidinový derivát, představovaný dále jako sloučenina vzorce (4a), obecně vyžaduje ochranu NH skupiny. Příklad je uveden dále v reakčním schématu II.

Reakční schema II





Stupeň 1 - Příprava sloučenin vzorce (b)

Obecně je roztok hydroxypiperidinové sloučeniny vzorce (a) chráněn reakcí (a) v inertním organickém rozpouštědle, například tetrahydrofuranu, za přítomnosti přebytku terciární báze, například triethylaminu, s ekvimolárním množstvím benzylochlorformiátu. Reakce se provádí v teplotním rozmezí od asi 0 °C do 40 °C, výhodně při asi 25 °C, po asi 10 až 30 hodin, výhodně asi 18 hodin. Reakční produkt vzorce (b) se izoluje a čistí obvyklými prostředky.

Stupeň 2 - Příprava sloučenin vzorce (1a)

Sloučenina vzorce (1a) je sloučenina vzorce (1), kde R³ a R⁴ spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, představuje chráněný piperidinový derivát.

Obecně se roztok sloučeniny vzorce (b) oxiduje na keton vzorce (1a) reakcí (b) v inertním organickém rozpouštědle, například methylenchloridu, s oxidačním činidlem, například pyridiniumchlorchromát, výhodně za přítomnosti inertního nosiče, například Celitu. Reakce se provádí v teplotním

rozmezí od asi 0 °C do 40 °C, výhodně při asi 25 °C, po asi 10 až 30 hodin, výhodně asi 18 hodin. Reakční produkt vzorce (1a) se izoluje a čistí běžnými prostředky.

Alternativně reakce obchodně dostupného hydrochloridu monohydrátu 4-piperidon s benzylchlorformiátem za Schotten-Baumannových podmínek poskytne sloučeninu vzorce (1a) v jediném stupni.

Příprava sloučenin vzorce (4), kde R³ a R⁴ spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, představují piperidinový derivát

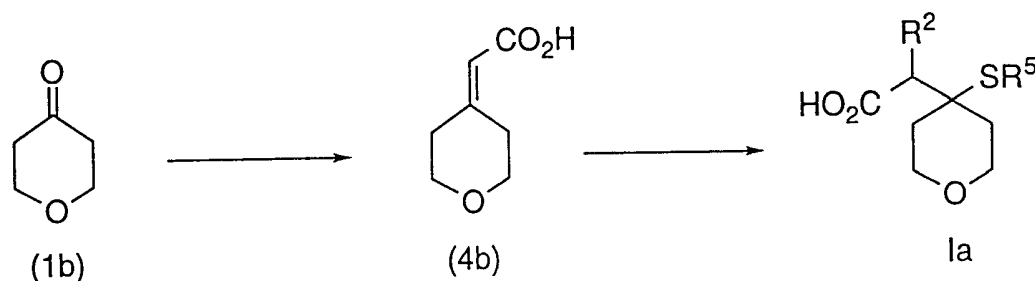
Sloučenina vzorce (4), kde R³ a R⁴ spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, představuje piperidinový derivát, je uváděna jako sloučeniny vzorce (4a).

Chráněný piperidinketon vzorce (1a) se převede na (3a), který se hydrolyzuje na (4a) jak je popsáno v reakčním schéma I, stupně 1 a 2. Sloučeniny vzorce (4a) se pak převede na sloučeninu vzorce I, kde n je 0 jak je popsáno v reakčním schématu III dále. Benzyloxykarbonylová (CBZ) chránící skupina se odstraní katalytickou hydrogenací za získání sloučeniny vzorce I, kde R³ a R⁴ spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují piperidin.

Příprava sloučenin vzorce (4), kde R³ a R⁴ spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují pyranový derivát

Sloučeniny vzorce (4), kde R³ a R⁴ spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, představují tetrahydropyranový derivát představovaný vzorcem (4b), se připraví podobně jako ve výše uvedeném postupu; vychází se z odpovídajícího 4-oxotetrahydropyranu. Reakce je uvedena dále v reakčním schématu III a popsána v příkladu 3.

Reakční schéma III



Tetrahydropyranový derivát vzorce (4b) se pak převede na odpovídající sloučeninu I, tj. sloučeninu vzorce I, kde n je 0 jak je popsáno v reakčním schématu VII.

Příprava sloučenin vzorce (4), kde R^3 a R^4 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují tetrahydrothiopyran-1,1-dioxidový derivát

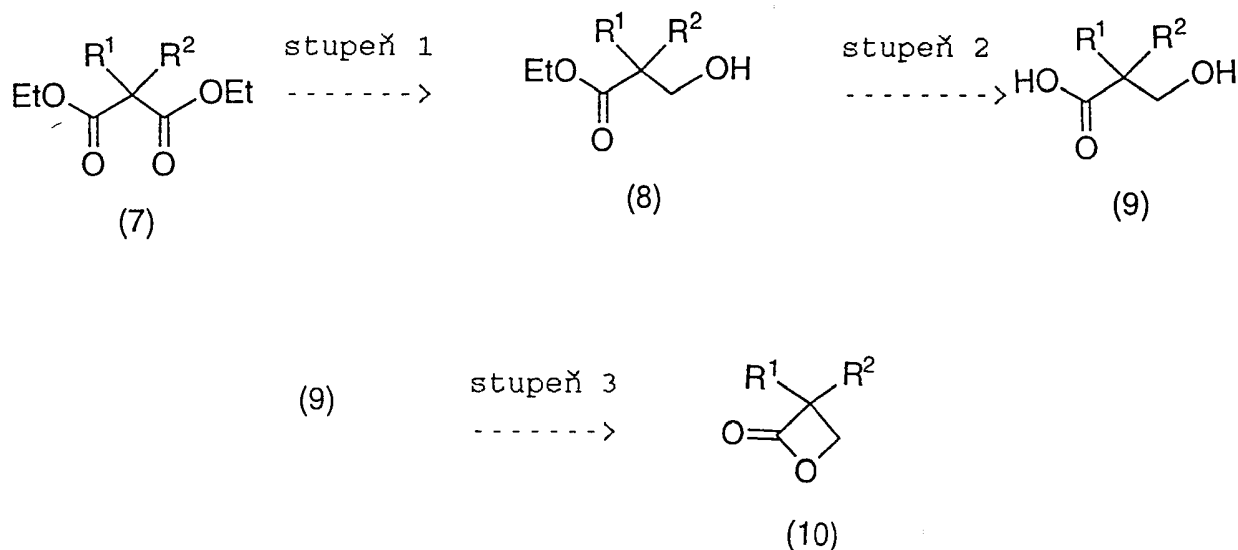
Sloučeniny vzorce (4), kde R^3 a R^4 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují tetrahydrothiopyran-1,1-dioxidový derivát, se připraví podobně jako ve výše uvedeném postupu; vychází se z odpovídajícího 4-oxotetryhydrothiopyranu.

Tetrahydrothiopyran-1,1-dioxidový derivát vzorce (4) se pak převede na odpovídající sloučeninu vzorce I, kde n je 0 jak je popsáno v reakčním schématu III.

Alternativní příprava sloučenin vzorce I

Jiná metoda pro přípravu sloučenin vzorce I, kde R^2 není $-\text{NR}^6\text{R}^7$ a R^3 a R^4 jsou oba vodík, je z odpovídajícího laktonu vzorce (10), jehož příprava je uvedena dále v reakčním schématu IV.

Reakční schema IV



Stupeň 1 - Příprava sloučenin vzorce (8)

Výchozí sloučeniny vzorce (7) jsou obchodně dostupné nebo mohou být připraveny pomocí prostředků dobře v oboru známých; vychází se z diethylmalonátu např. Gibson a Johnson, J.Chem.Soc., str.2525 (1930), (jiné diestery mohou být použity místo diethylesteru, je-li to žádoucí). Obecně se roztok sloučeniny vzorce (7) rozpustí v inertním aromatickém rozpouštědle, výhodně benzenu nebo toluenu a ochladí na asi -40 °C až -20 °C, výhodně asi -30 °C. K tomuto studenému roztoku se přidá vhodně chráněné redukční činidlo, výhodně diisobutylaluminiumhydrid v inertním aromatickém rozpouštědle při udržování teploty ne vyšší než asi 25 °C. Po ukončení přidávání se reakce udržuje při asi 15 °C dokud není

spotřebován všechny výchozí materiál. Po asi 10 minutách se reakce přeruší přidávkem protického rozpouštědla, výhodně ethanolu za udržování teploty ne vyšší než asi $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Popřípadě se přidá borohydrid sodný, ale výhodně se jednoduše reakce nechá ohřát asi na teplotu místnosti. Reakční produkt vzorce (8) se izoluje a čistí běžnými prostředky.

Stupeň 2 - Příprava sloučenin vzorce (9)

Obecně se sloučeniny vzorce (8) hydrolyzuje bází za vzniku hydroxymethylkyseliny vzorce (9).

Sloučenina vzorce (8) se rozpustí ve vodném protickém rozpouštědle, výhodně vodném methanolu s reaguje s asi 3 molárními ekvivalenty báze, například hydroxidem draselným nebo jodidem lithným a pak s kyanidem sodným. Reakce se provádí v teplotním rozmezí od asi $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ do asi $120\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodně při asi teplotě refluxu směsi rozpouštědel, po asi 8 hodin. Reakční produkt vzorce (9) se izoluje a čistí běžnými způsoby.

Stupeň 3 - Příprava sloučenin vzorce (10)

Obecně se sloučenina vzorce (9) dehydratuje za vzniku laktonu vzorce (10).

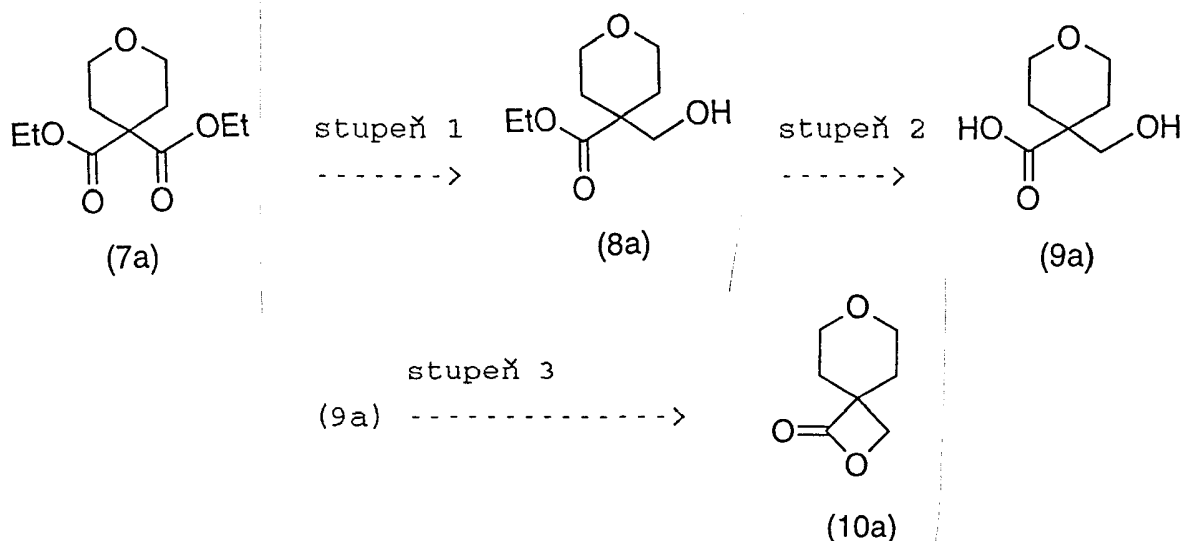
Ke směsi sloučeniny vzorce (9) a asi 2 molárním ekvivalentům terciární báze, výhodně triethylaminu, popřípadě za přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu, v inertním rozpouštědle, například diethyletheru, nebo dichlormethanu, při asi $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ se přidá asi 1 molární ekvivalent dehydratačního činidla, například anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové, anhydridu kyseliny methansulfonové, methansulfonylchloridu, p-toluensulfonylchloridu, benzensulfonylchloridu, výhodně benzensulfonylchloridu.

Reakce se provádí při asi $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ po asi 10 minut až 4 hodiny, výhodně po asi 30 minut. Reakční produkt vzorce (10) se izoluje běžnými způsoby syntézy bez dalšího čištění.

Příprava sloučenin vzorce (10), kde R^1 a R^2 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují tetrahydropyranový derivát

Pro poskytnutí specifického příkladu je uvedena příprava sloučeniny vzorce (10), kde R^1 a R^2 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují tetrahydropyranový derivát (představovaný vzorcem (10a)) dále v reakčním schématu V a popsána v příkladu 5.

Reakční schéma V



Výchozí sloučenina vzorce (7a) je buď komerčně dostupná nebo může být připravena jak je uvedena v příkladu 31A.

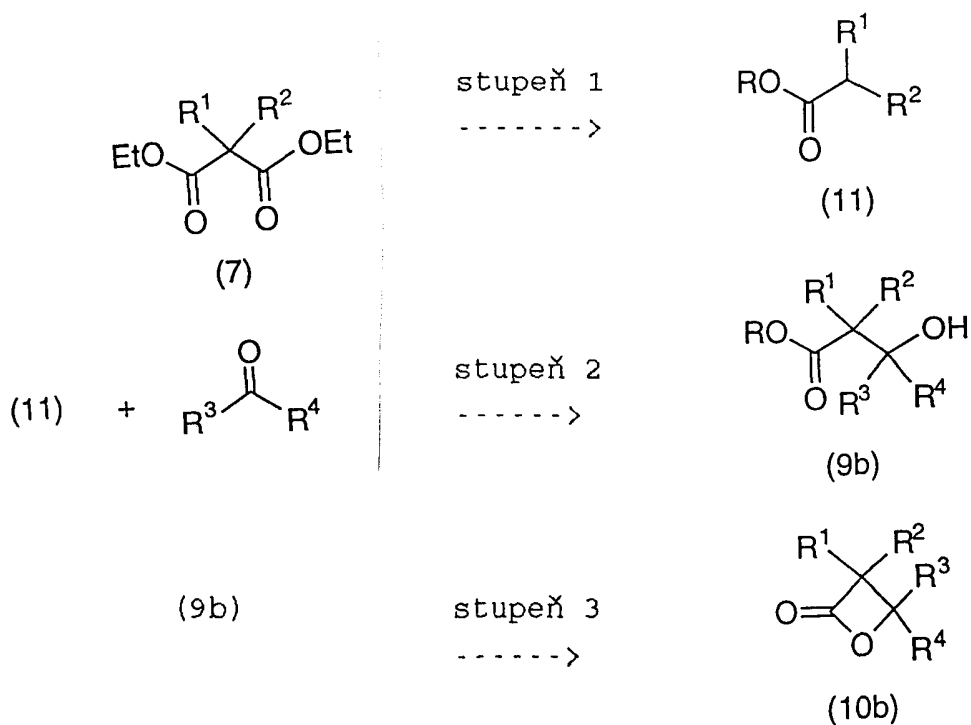
Stupně 1 až 3 se provádějí tímto způsobem jak je uvedeno v reakčním schématu IV.

Příprava sloučenin vzorce (10), kde R^3 a R^4 jsou definovány ve sloučeninách vzorce I

Příprava sloučeniny vzorce (10), kde R^3 a R^4 mají význam uvedený u sloučenin vzorce I

Příprava sloučenin vzorce (10), kde R^3 a R^4 mají význam definovaný ve sloučeninách vzorce I, představované vzorcem (10b), je uvedena v reakčním schématu VI a je popsána v příkladu 5.

Reakční schéma VI



Stupeň 1 - Příprava sloučenin vzorce (11)

Sloučenina vzorce (11), kde R je Et, může být připravena ze sloučeniny vzorce (7) dekarboxylací. Obecně, diester reaguje se směsí jodidu lithného a kyanidu sodného při asi 130 °C až 140 °C ve vhodném rozpouštědle, například N,N-dimethylformamidu, po asi 24 hodin.

Stupeň 2 - Příprava sloučenin vzorce (9b)

Obecně, anion sloučeniny vzorce (11), kde R je H nebo nižší alkyl, reaguje se sloučeninou vzorce $R^3R^4 C=O$ za vzniku hydroxykyseliny nebo hydroxyesteru, vzorce (9b).

Roztok sloučeniny vzorce (11) v bezvodém etherickém rozpouštědle, výhodně tetrahydrofuranu, se přidá k asi 1,1 molárnímu ekvivalentu (kde R je nižší alkyl) nebo asi 2 molárními ekvivalentu (kde R je vodík) bráněné báze, výhodně lithiumdiisopropylamidem, v bezvodém etherickém rozpouštědle, výhodně tetrahydrofuranu, při asi 0 °C. Po ukončení přidávání se popřípadě přidá malé množství polárního rozpouštědla, výhodně hexamethylfosforamidu. K této směsi se přidá přebytek sloučeniny vzorce $R^3R^4 C=O$. Přídavek se provádí v teplotním rozmezí asi -78 až 10 °C, výhodně asi -78 °C, jestliže R^3 a R^4 jsou vodík, nebo výhodně 0 °C u ketonů, s následující reakcí při teplotě místnosti po asi 2 až 24 hodin, výhodně asi 10 hodin. Jestliže R ve výchozím materiálu vzorce (11) je vodík, reakční produkt vzorce (9b) se izoluje a čistí obvyklými prostředky. Jestliže R ve výchozím materiálu vzorce (11) je nižší alkyl, získá se reakční produkt vzorce (9b), kde R = H, hydrolýzou esterového produktu za použití báze, výhodně hydroxidu lithného, jak je popsáno výše, potom izolací a čištěním (9b) běžnými způsoby.

kde R je vodík nebo nižší alkyl a X je halogen nebo -p-tosyl.

Stupeň 1 - Příprava sloučenin vzorce (13) z (11)

Výchozí sloučeniny vzorce (13) jsou obchodně dostupné, například, ester obchodně dostupné kyseliny chlorpivalové, mohou být připraveny obvyklým způsobem nebo sloučeniny vzorce (13) mohou být připraveny způsoby dobře známými v oboru, například Gibson a Johnson, J.Chem.Soc., str. 2525 (1930). Obecně anion sloučeniny vzorce (11) reaguje s alkyldihalogenidem za vzniku esteru halogensubstituované hydroxykyseliny vzorce (13).

Roztok sloučeniny vzorce (11) v bezvodém etherickém rozpouštědle, výhodně tetrahydrofuranu, se přidá k asi 1,1 molárnímu ekvivalentu (je-li R nižší alkyl) nebo asi 2 molárním ekvivalentům (je-li R vodík) bráněné báze, výhodně lithiumdiisopropylamidu, v bezvodém etherickém rozpouštědle. výhodně tetrahydrofuranu, při asi -100 až 0 °C, výhodně při asi -78 °C. K této směsi se přidá přebytek alkyldihalogenidu, výhodně diiodmethanu. Přidávání se provádí v teplotním rozmezí asi -5 °C až asi 50 °C po asi 1 až 5 hodin. Reakční produkt vzorce (13) se izoluje běžnými způsoby a výhodně se používá v následujícím stupni syntézy bez dalšího čištění.

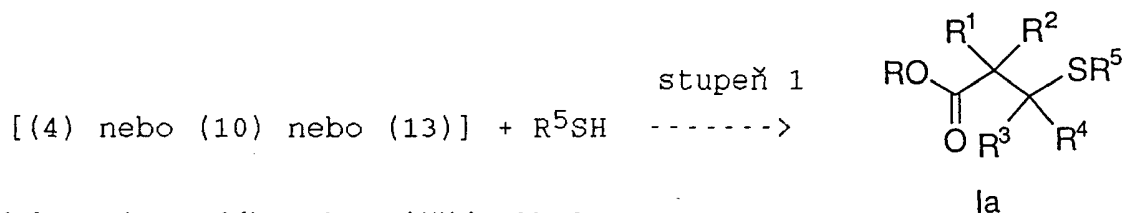
Mělo by být poznamenáno, že sloučeniny vzorce (13), kde X je p-tosyl, se získají tosylací sloučenin vzorce (8) nebo (9b) běžnými způsoby.

Příprava sloučenin vzorce I

Meziprodukty vzorce (4), (10) a (13) mohou být převedeny na sloučeniny vzorce I, kde Y je hydroxy a n je 0, označené

jako sloučeniny vzorce Ia, jak je uvedeno v reakčním schématu VII dále.

Reakční schéma VII



kde R je vodík nebo nižší alkyl.

Sloučeniny vzorce (4) jsou buď obchodně dostupné, například od fy Aldrich, nebo mohou být připraveny metodami známými odborníkům v oboru, například jak je popsáno Mannich-em a Rister-em, Chem. Ber., 57, 1116 (1924) pro kyseliny, kde R³ a R⁴ jsou každý vodík nebo mohou být připraveny jak je popsáno výše, nebo jak je popsáno v příkladu 3. Sloučeniny vzorce (5) jsou obchodně dostupné, například od Aldrich, Fluka atd.), nebo mohou být připraveny metodami známými odborníkům v oboru, např. jak je popsáno dále v příkladu 4.

Stupeň 1 - Příprava sloučenin vzorce Ia ze (4)

Sloučeniny vzorce I, kde n je 0 a Y je hydroxy, označené jako sloučeniny vzorce Ia, mohou být připraveny zahříváním enoické kyseliny vzorce (4) s ekvimolárním množstvím thiolu vzorce (5) za přítomnosti přibližně ekvimolárního množství sekundárního aminu, výhodně piperidinu. Reakce se provádí v teplotním rozmezí od asi 70 °C do 120 °C, výhodně při asi 100 °C, po asi 1 až 24 hodin, výhodně asi 3 hodiny. Sulfidový reakční produkt, sloučenina vzorce Ia, se izoluje a čistí obvyklými způsoby.

Stupeň 1 - Příprava sloučenin vzorce Ia z (10)

Sloučeniny vzorce I, kde n je 0 a Y je hydroxy, označené jako sloučeniny vzorce Ia mohou být připraveny reakcí laktonu vzorce (10) s asi 1,1 molárními ekvivalenty aniontu thiolu vzorce (5) (připraveného reakcí (5) s hydridem alkalického kovu, výhodně hydridem sodným v polárním rozpouštědle, výhodně N,N-dimethylformamidu). Reakce se provádí v polárním rozpouštědle, výhodně N,N-dimethylformamidu, v teplotním rozmezí asi 0 °C až 70 °C, výhodně při asi 0 °C. Sulfidový reakční produkt, sloučenina vzorce Ia se izoluje a čistí běžnými způsoby.

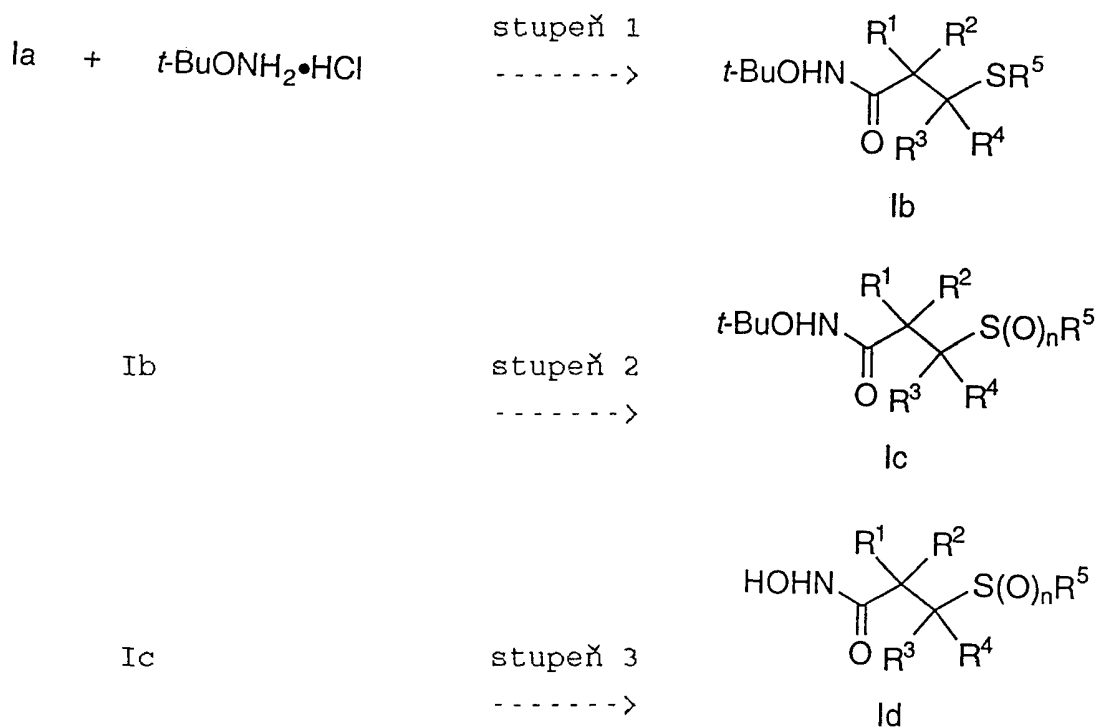
Stupeň 1 - Příprava sloučenin vzorce Ia ze (13)

Sloučeniny vzorce I, kde n je 0 a Y je hydroxy nebo nižší alkoxy, označené jako sloučeniny vzorce Ia mohou být připraveny reakcí esteru enoické kyseliny vzorce (13) s asi 1,1 molárními ekvivalenty aniontu thiolu vzorce (5) (připraveného reakcí (5) s hydridem alkalického kovu, výhodně hydridem sodným v polárním rozpouštědle, výhodně N,N-dimethylformamidu). Reakce se provádí v polárním rozpouštědle, výhodně N,N-dimethylformamidu, v teplotním rozmezí asi 30 °C až 120 °C, výhodně při asi 80 °C po asi 10 minut. Sulfidový reakční produkt, sloučenina vzorce Ia se izoluje a čistí běžnými způsoby.

Konverze sloučenin vzorce Ia na jiné sloučeniny vzorce I

Jedna metoda konvertování sloučenin vzorce Ia na jiné sloučeniny vzorce I je uvedena dále v reakčním schéma VIII.

Reakční schema VIII



Stupeň 1 - Příprava sloučenin vzorce Ib

Obecně se sloučeniny vzorce I, kde n je 0 a Y je terc. BuONH- , označené jako sloučeniny vzorce Ib, připraví reakcí sloučeniny vzorce Ia s přebytkem O -(*terc.*butyl)-hydroxylamin-hydrochloridu a N -ethyl- N' -(3-dimethylaminopropyl)-karbodiimid-hydrochloridu (nebo jiných karbodiimidových derivátů, například 1,3-dicyklohexylkarbodiimid), za přítomnosti hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu a terciární báze, například dimethylaminopyridinu, triethylaminu, 4-methylmorfolinu,

pyridinu nebo směsi takových bází. Reakce se provádí v inertním rozpouštědle, výhodně methylenchloridu, v teplotním rozmezí od asi 0 °C do 40 °C, výhodně při asi 25 °C, po asi 10 až 30 hodin, výhodně asi 18 hodin. N-terc.Butoxy-reakční produkt, sloučenina vzorce Ib, se izoluje a čistí běžnými způsoby.

Stupeň 2 - Příprava sloučenin vzorce Ic, kde n je 1

Obecně se sloučeniny vzorce I, kde n je 1 a Y je terc.BuONH-, (tj. sulfoxidy), označené jako sloučeniny vzorce Ic, se připraví ze sloučenin vzorce Ib reakcí s mírným oxidačním činidlem, například jodistanem sodným nebo jedním ekvivalentem "OXONE"TM (peroxymonosíran draselný, Aldrich Chemical Co.), až již není dále detegovatelný žádný výchozí materiál. Reakce se provádí v inertním rozpouštědle, výhodně vodném acetonu, za teplotního rozmezí od asi 0 °C do 40 °C, výhodně při asi 25 °C, po asi 10 minut až 4 hodiny, výhodně po asi 30 minut. Sulfoxidový produkt, sloučenina vzorce Ic, kde n je 1 se izoluje a čistí běžnými prostředky.

Stupeň 2 - Příprava sloučenin vzorce Ic, kde n je 2

Obecně, sloučeniny vzorce I, kde n je 2, Y je terc.BuONH- a R¹ je vodík (tj. sulfony), označené jako sloučeniny vzorce Ic, se připraví ze sloučenin vzorce Ib reakcí s asi 1 až 3 molárními ekvivalenty, výhodně asi 1,5 molárními ekvivalenty, silného oxidačního činidla, například, kyseliny -chlorperbenzoové nebo OXONE. Reakce se provádí v inertním rozpouštědle, výhodně protickém rozpouštědle, výhodně vodném methanolu, v teplotním rozmezí od asi 0 °C do 40 °C, výhodně při asi 25 °C, po asi 10 minut až 4 hodiny, výhodně asi 2 hodiny. Sulfonový produkt, sloučenina vzorce Ic, kde n je 2, se izoluje a čistí běžnými prostředky.

výhodně asi 3,5 molárními ekvivalenty, N,O-bis(trimethylsilyl)-hydroxylaminu, nebo výhodněji vodného hydroxylaminu rozpuštěného ve vhodném rozpouštědle, například směsi terc.butanolu/tetrahydrofuranu. Reakce se provádí v inertním rozpouštědle, výhodně methylenchloridu, v teplotním rozmezí od asi 0 °C do 25 °C, výhodně asi 25 °C, po asi 1 až 10 hodin, výhodně asi 3 hodiny pro N,O-bis(trimethylsilyl)hydroxylamin, nebo asi 1,5 hodiny pro vodný hydroxylamin. Produkt - N-hydroxamová kyselina - sloučenina vzorce Iba, se izoluje a čistí běžnými způsoby.

Stupeň 3 - Příprava sloučenin vzorce Id

Sloučenina vzorce Iba se převede na sloučeninu vzorce Id, kde n je 1 nebo 2 stejným způsobem jak je uvedeno v reakčním schéma VIII, stupně 2 nebo 3 výše.

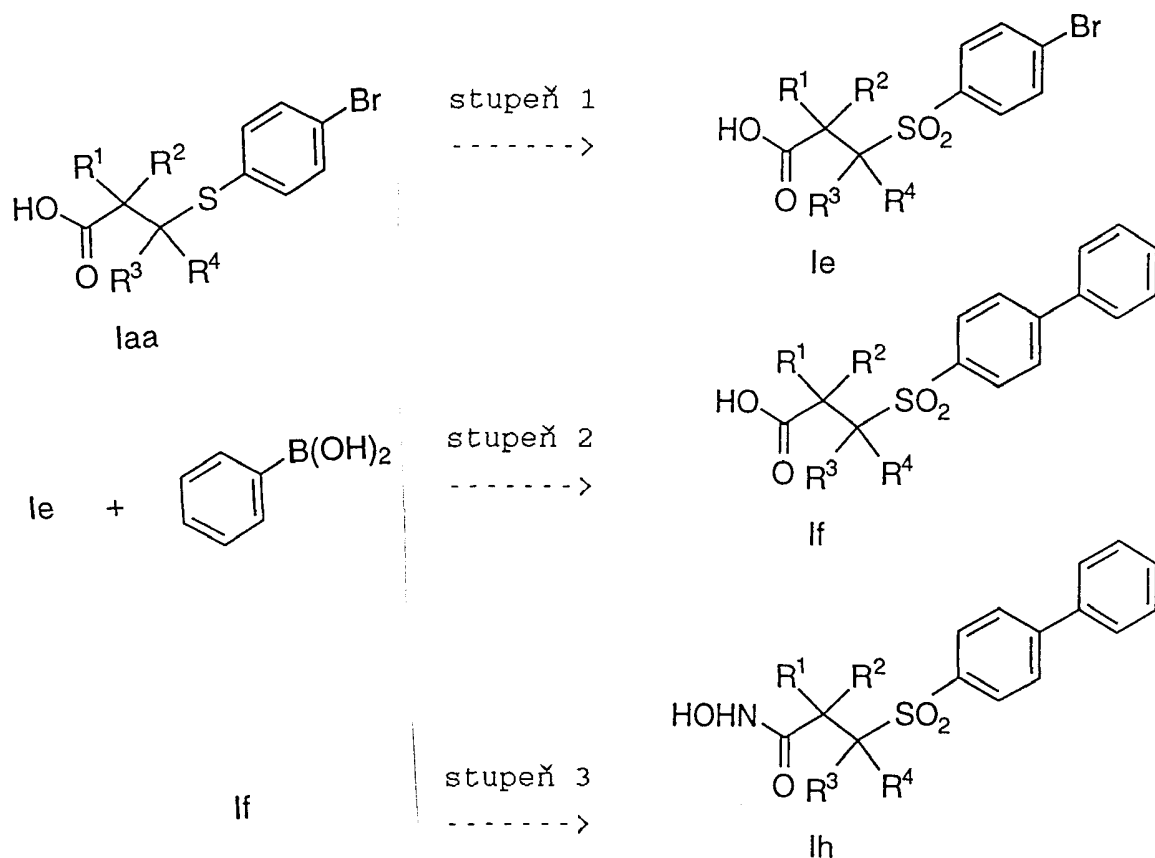
Alternativní příprava sloučenin vzorce I

Mělo by být uvedeno, že sled stupňů ve výše uvedeném reakčním schématu pro přípravu sloučenin vzorce Id může být změněn. To znamená že sloučenina vzorce Ia může být oxidována nejprve na sulfon, potom být provedena konverze karboxyskupiny na hydroxyamino jak je uvedeno výše, je-li to žádoucí.

Příprava sloučenin vzorce I, kde R⁵ je bifenyl

Sloučeniny vzorce I, kde R⁵ je popřípadě substituovaný bifenyl, se výhodně připraví ze sloučenin vzorce Ia, kde R⁵ je popřípadě substituovaný bromfenyl. Například sloučeniny, kde R⁵ je 4-fenyl, mohou být připraveny ze sloučenin vzorce Ia, kde R⁵ je 4-bromfenyl, představený dále jako sloučenina vzorce Iaa, jak je uvedeno v reakčním schématu X.

Reakční schéma X



Stupeň 1 - Příprava sloučenin vzorce Ie

Obecně se sloučeniny vzorce I, kde n je 2, Y je hydroxy, R^5 je 4-bromfenyl a R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou definovány ve sloučeninách vzorce I, označené jako sloučeniny vzorce Ie, jsou připraveny ze sloučenin vzorce Iaa reakcí se silným oxidačním činidlem stejným způsobem jak je popsáno výše v reakčním schématu VIII, stupeň 2.

Stupeň 2 - Příprava sloučenin vzorce If

Obecně, sloučeniny vzorce I, kde n je 2, Y je hydroxy, R^5 je bifenyl, a R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají význam definovaný ve sloučeninách vzorce I označených jako sloučeniny vzorce If, se připraví reakcí sloučeniny vzorce Ie s kyselinou fenyloboritou a palladiovými katalyzátory s palladiem v nulovém mocenství, výhodně tetrakis(trifenylfosfin)palladiem. Reakce se provádí v protickém rozpouštědle, výhodně směsi ethanolu a benzenu, v teplotním rozmezí od asi 30 °C do 100 °C, výhodně při asi 80 °C. Jakmile se dosáhne požadované teploty, přidá se vodný 2M uhličitan sodný a v refluxování se pokračuje asi 1 až 8 hodin, výhodně asi 2 hodiny. Reakční produkt, sloučenina vzorce If, se izoluje běžnými způsoby a výhodně se čistí za použití preparativní TLC.

Stupeň 3 - Příprava sloučenin vzorce Ih

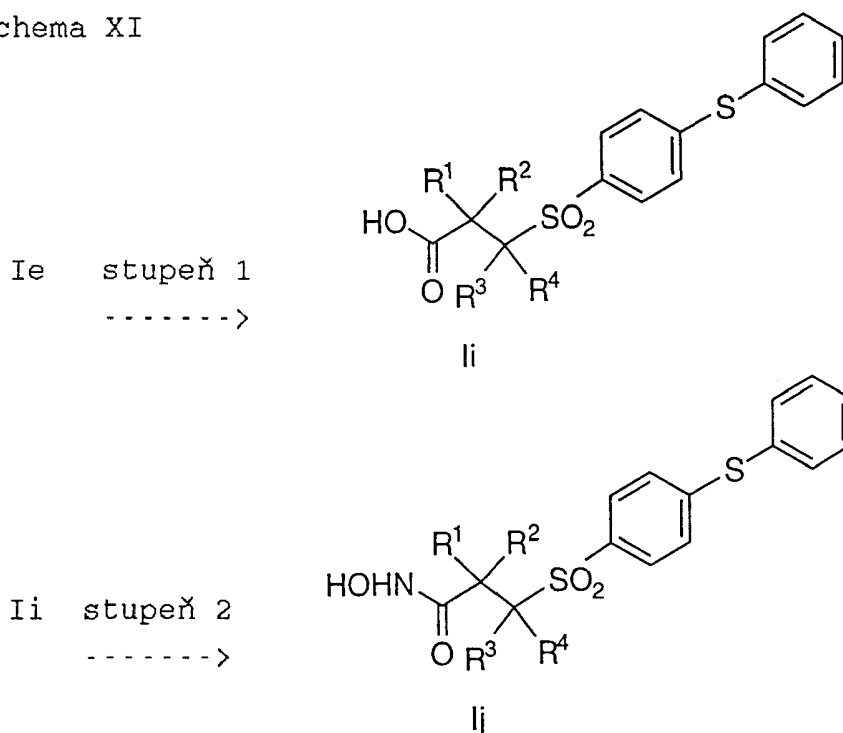
Obecně mohou být sloučeniny vzorce I, kde n je 2, Y je HONH-, R^5 je bifenyl a R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají význam definovaný u sloučenin vzorce I, označených jako sloučeniny vzorce Ih, připraveny z odpovídajících sloučenin vzorce If stejným způsobem jak je uvedeno výše v reakčním schéma VIII, nebo výhodně jak je uvedeno v reakčním schématu IX nebo X.

Pro přípravu sloučenin vzorce I, kde R^5 je substituovaný bifenyl, reaguje sloučenina vzorce Iaa popřípadě substituovaná na 4-bromfenylovém kruhu s popřípadě substituovanou boritou kyselinou stejným způsobem jak je popsáno výše.

Příprava sloučenin vzorce I, kde R^5 je difenylsulfid

Sloučeniny vzorce I, kde R^5 je popřípadě substituovaný difenylsulfid se výhodně připraví z odpovídajících sloučenin vzorce Ie, tj. sloučenin vzorce I, ve kterém R^5 je popřípadě substituovaný 4-bromfenyl, připravených jako v reakčním schematu X. Například sloučeniny, kde R^5 je 4-difenylsulfid, mohou být připraveny ze sloučenin vzorce Ie jak je uvedeno dále v reakčním schematu XI.

Reakční schema XI



Stupeň 1 - Příprava sloučenin vzorce Ii

Obecně se sloučeniny vzorce I, kde n je 2, Y je hydroxy, R^5 je 4-difenylsulfid a R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají význam definovaný ve sloučeninách vzorce I, označených jako sloučeniny vzorce Ii, jsou připraveny ze sloučenin vzorce Ie zahříváním aniontu thiofenolu (výhodně připraveným in situ, například, zpracováním thiofenolu s hydridem sodným nebo draselným, výhodně hydridem draselným, v polárním

rozpouštědle, výhodně N,N-dimethylformamidu. Reakce se provádí v polárním rozpouštědle, výhodně N,N-dimethylformamidu, při teplotním rozmezí od asi 30 °C do 100 °C, výhodně při asi 75 °C, po asi 4 až 48 hodin, výhodně asi 18 hodin. Reakční produkt, sloučenina vzorce Ii, se izoluje běžnými způsoby a výhodně se čistí za použití preparativní TLC.

Stupeň 2 - Příprava sloučenin vzorce Ij

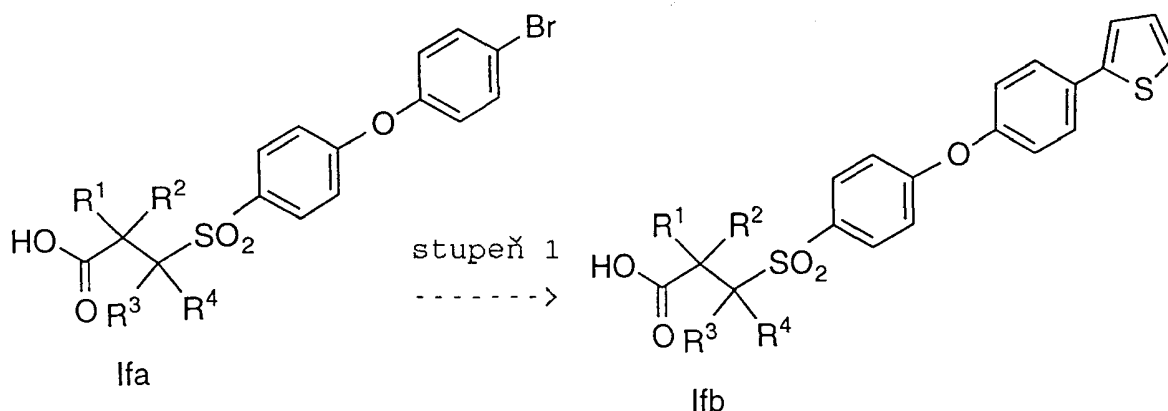
Obecně, sloučeniny vzorce I, kde n je 2, Y je HONH-, R⁵ je 4-difenylsulfid a R¹, R², R³ a R⁴ mají význam uvedený u sloučenin vzorce I, označené jako sloučeniny vzorce Ij, se připraví z odpovídajících sloučenin vzorce Ii stejným způsobem jak je uvedeno výše v reakčním schématu VIII nebo výhodně jak je uvedeno v reakčním schématu IX nebo X.

Pro přípravu sloučenin vzorce I, kde R⁵ je substituovaný 4-difenylsulfid, reaguje sloučenina vzorce Ie popřípadě substituovaná na 4-bromfenylovém kruhu s popřípadě substituovaným thiofenolem stejným způsobem jak je uveden výše.

Příprava sloučenin vzorce I, kde R⁵ je 4-[4-(thiofen-2-yl)fenoxy]fenyl

Sloučeniny vzorce I, kde R⁵ je popřípadě substituovaný 4-[4-(4-thiofen-2-yl)fenoxy]fenyl se připraví z odpovídajících sloučenin vzorce I, kde R⁵ je popřípadě substituovaný 4-(4-bromfenoxy)fenyl. Tato reakce je uvedena v reakčním schématu XIA.

Schema XIA



Příprava sloučenin vzorce Ifb

4-Bromskupina sloučeniny vzorce Ifa, která může být připravena metodami analogickými metodám uvedeným výše, nebo jak je popsáno v příkladu 16D, se nahradí za získání sloučeniny vzorce Ifb za použití stejného postupu jak je popsán v reakčním schématu X, stupeň 2.

Sloučenina vzorce Ifa reaguje podobně pro zavedení jiných arylových nebo heteroarylových skupin.

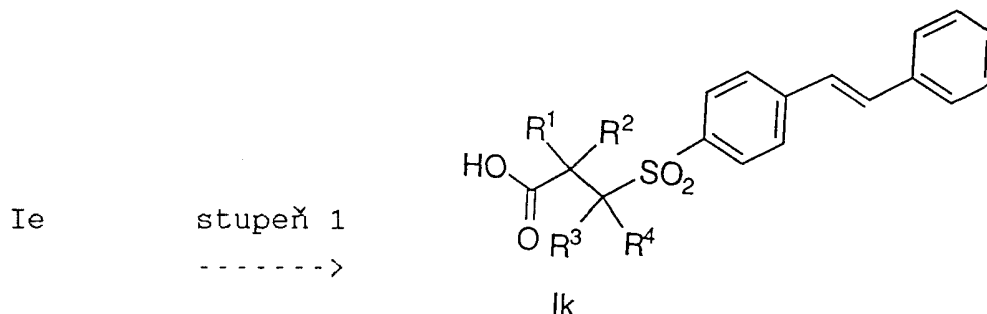
Redukce sloučeniny vzorce Ifa s palladiem a hydrogenem nahradí bromskupinu vodíkem.

Příprava sloučenin vzorce I, kde R^5 je 1,2-difenylethen

Sloučeniny vzorce I, kde R^5 je popřípadě substituovaný 1,2-difenylethen se výhodně připraví z odpovídajících sloučenin vzorce I, kde R^5 je popřípadě substituovaný 4-bromfenyl, podle reakčního schématu X. Například sloučeniny,

kde R^5 je 4-difenylethen mohou být připraveny ze sloučenin vzorce Ie jak je uvedeno dále v reakčním schématu XII.

Reakční schéma XII



Stupeň 1 - Příprava sloučenin vzorce Ik

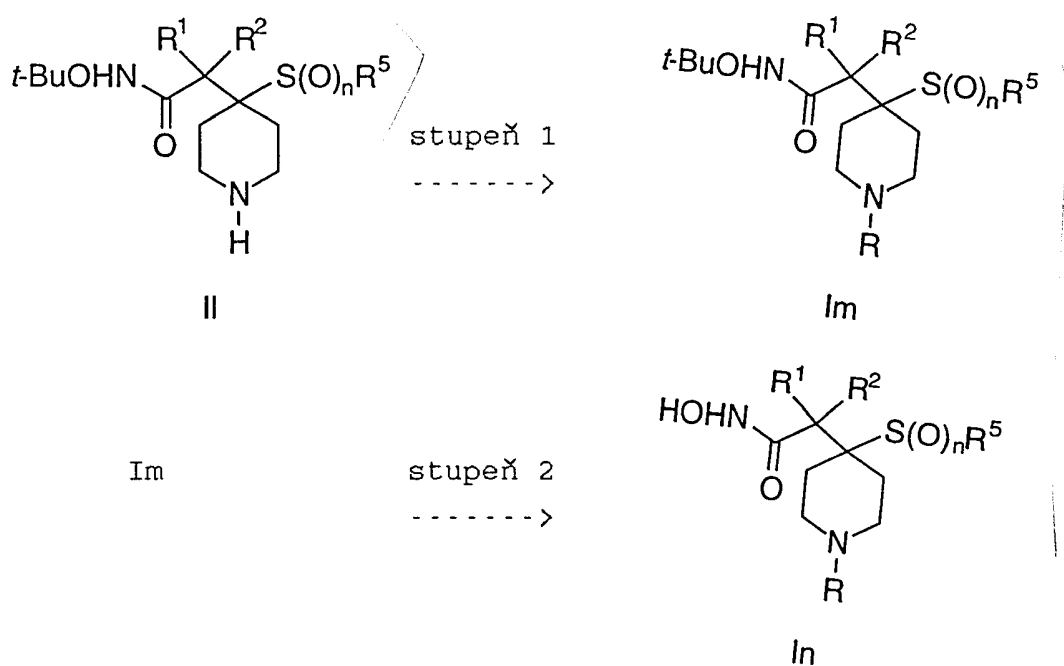
Obecně, sloučeniny vzorce I, kde n je 2, Y je hydroxy, R^5 je 4-(1,2-difenylethen) a R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají význam uvedený u sloučenin vzorce I, označené jako sloučeniny vzorce Ik, se připraví reakcí sloučeniny vzorce Ie s popřípadě substituovaným styrenem za přítomnosti bráněné terciární organické báze, například diisopropylethylaminu, a octanu palladnatého, a trimethylfenylfosfinu nebo jiných trifenylfosfinových derivátů, výhodně trimethylfenylfosfinu nebo tetrakis(trifenylfosfin)-palladia(0). Reakce se provádí za nepřítomnosti rozpouštědla, v teplotním rozmezí od asi 30 °C do 100 °C, výhodně při asi 80 °C, po asi 4 až 48 hodin, výhodně asi 16 hodin. Reakční produkt, sloučenina vzorce Ik, se izoluje běžnými způsoby a výhodně se čistí za použití preparativní TLC.

Konverze karboxylové kyseliny vzorce Ik na její hydroxyaminoekvivalent se provede stejným způsobem jak je uvedeno výše v reakčním schématu VIII nebo výhodně jak je uvedeno v reakčním schématu IX nebo X.

Příprava sloučenin vzorce I, kde R^3 a R^4 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, představují N-substituovaný piperidinový derivát

Příprava sloučenin vzorce I, kde R^1 a R^2 nebo R^3 a R^4 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují N-substituovaný piperidinový derivát, se provede z odpovídajících nesubstituovaných piperidinových derivátů. Příklad tohoto postupu je proveden odkazem na sloučeninu vzorce I, kde R^3 a R^4 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují N-substituovaný piperidinový derivát, označené jako sloučeniny vzorce II, jak je uvedeno v reakčním schématu XIII.

Reakční schéma XIII



Stupeň 1 - Příprava sloučenin vzorce Im

Sloučeniny vzorce I, kde Y je terc. BuONH- , R^1 a R^2 mají význam definovaný ve sloučeninách vzorce I a R^3 a R^4 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, představují N-substituovaný piperidinový derivát, jsou označeny jako sloučeniny vzorce Im.

Obecně, sloučeniny vzorce Im se připraví reakcí sloučeniny vzorce II se sloučeninou vzorce RX, kde R je nižší alkyl, cykloalkylalkyl, acyl, alkoxykarbonylalkyl, pikolyl, $\text{-SO}_2\text{R}^a$, kde R^a je nižší alkyl nebo $\text{-NR}^b\text{R}^c$, kde R^b a R^c jsou nezávisle vodík nebo nižší alkyl; a podobně a X je chlor, brom nebo jod; například RX může být methyljodid, cyklopropylmethylbromid, 3-pikolylchlorid, ethylbromacetát, bromacetamid, acetylchlorid, dimethylaminosulfonylchlorid, za přítomnosti báze, například triethylaminu nebo uhličitanu draselného. Reakce se provádí v polárním rozpouštědle, výhodně N,N-dimethylformamidu, v teplotním rozmezí od asi 0°C do 50°C , výhodně při asi 25°C , po asi 4 až 48 hodin, výhodně asi 16 hodin. Reakční produkt, sloučeniny vzorce Im se izoluje běžnými způsoby a výhodně se použije bez dalšího čištění.

Alternativně může být redukční alkylace provedena na sloučenině vzorce II za získání sloučeniny vzorce Im, například redukcí sloučeniny vzorce II v acetonu za přítomnosti katalyzátoru, například palladia na uhlí, pod vodíkem, se získá N-isopropylderivát vzorce Im.

Stupeň 2 - Příprava sloučenin vzorce In

Sloučeniny vzorce I, kde Y je HONH- , R^1 a R^2 jsou definovány u sloučenin vzorce I a R^3 a R^4 spolu s uhlíkem, ke

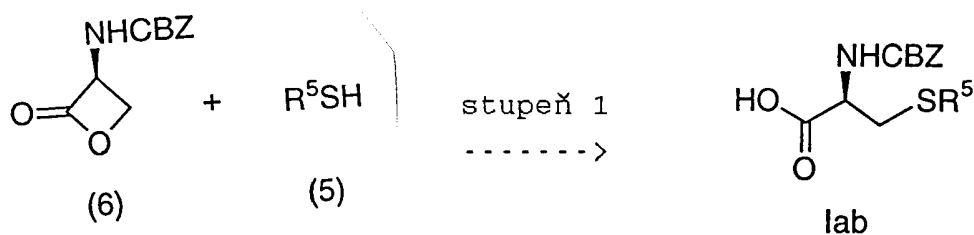
kterému jsou připojeny představují N-substituovaný piperidinový derivát, jsou označeny jako sloučeniny vzorce In.

Obecně se sloučeniny vzorce In připravují ze sloučeniny vzorce Im reakcí silné kyseliny, výhodně kyseliny chlorovodíkové. Reakce se provádí v zatavené trubici v inertním rozpouštědle, výhodně 1,2-dichlorethanu, v teplotním rozmezí od asi 0 °C do 45 °C, výhodně při asi 20 °C po asi 10 až 72 hodin, výhodně asi 48 hodin. Reakční produkt, sloučeniny vzorce In, se izoluje a čistí běžnými způsoby, výhodně chromatografií.

Příprava sloučenin vzorce I, kde R^2 je $-NR^6R^7$

Sloučeniny vzorce I, kde R^2 je $-NR^6R^7$, ve kterých R^6 je vodík a R^7 je CBZ, kde CBZ představuje benzyloxykarbonyl a R^1 , R^3 a R^4 jsou vodík, uvedené dále například jako vzorce Ip a Iq, se připraví různými způsoby, jak je uvedeno v reakčních schemech XIV, XV a XVI. Tento způsob poskytuje sloučeniny vzorce Iab, popřípadě čisté nebo jako racemické směsi v závislosti na chiralitě výchozího laktonu.

Reakční schema XIV



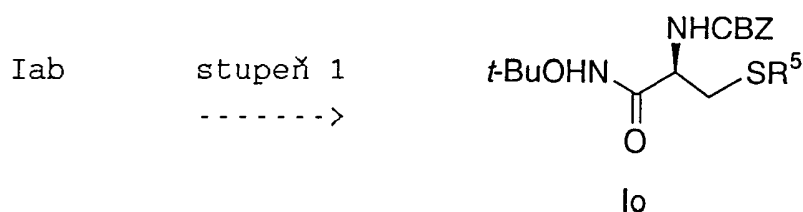
Stupeň 1 - Příprava sloučenin vzorce Iab

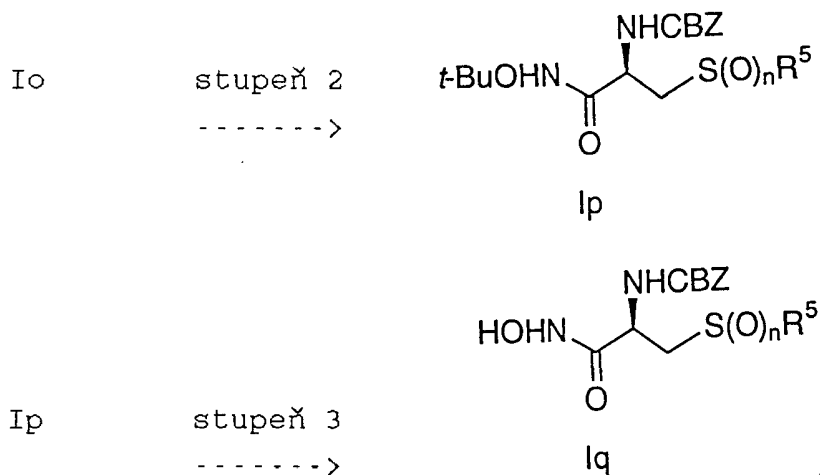
Obecně, sloučeniny vzorce Ia, Y je hydroxy, R^2 je $-NR^6R^7$, kde R^6 je vodík a R^7 je CBZ, kde CBZ znamená benzyloxykarbonyl a R^1 , R^3 a R^4 jsou vodík, označené jako sloučeniny vzorce Iab, se připraví zpracováním aniontu thiolu vzorce (5) (výhodně připravený in situ, například zpracováním sloučeniny vzorce (5) s hydridem sodným nebo draselným, výhodně hydridem draselným, v polárním rozpouštědle, výhodně N,N-dimethylformamidu) s laktonem vzorce (6). Reakce se provádí v polárním rozpouštědle, výhodně N,N-dimethylformamidu, v teplotním rozmezí od asi 0 °C do 40 °C, výhodně při asi 25 °C po asi 5 minut až 10 hodin, výhodně asi 25 °C, po asi 5 minut až 10 hodin, výhodně asi 30 minut až 6 hodin. Sulfidový reakční produkt, sloučenina vzorce Iab, se izoluje běžnými způsoby a výhodně se použije přímo v následujícím stupni.

Příprava sloučenin vzorce I, kde R^2 je $-NR^6R^7$

Obecně, sloučeniny vzorce I, kde R^2 je $-NR^6R^7$, kde R^6 je vodík a R^7 je CBZ, kde CBZ představuje benzyloxykarbonyl a R^1 , R^3 a R^4 jsou vodík se připraví ze sloučenin vzorce Iab jak je uvedeno dále v reakčním schématu XV.

Reakční schéma XV





Stupeň 1 - Příprava sloučenin vzorce Io

Sloučeniny vzorce I, kde Y je *terc.*BuONH-, R^2 je -NHCBZ, kde CBZ představuje benzyloxykarbonyl a R^1 , R^3 a R^4 jsou vodík, označené jako sloučeniny vzorce Io, se připraví stejným způsobem jak je uvedeno v reakčním schématu VIII nebo výhodně jak je uvedeno v reakčním schématu IX nebo X.

Stupeň 2 - Příprava sloučenin vzorce Ip

Sloučeniny vzorce Ip, kde n je 2, Y je *terc.*BuONH-, R^2 je -NHCBZ, kde CBZ představuje benzyloxykarbonyl a R^1 , R^3 a R^4 jsou vodík, označené jako sloučeniny vzorce Ip, se připraví stejným způsobem jak je uvedeno v reakčním schématu VIII nebo výhodně jak je uvedeno v reakčním schématu IX nebo X.

Stupeň 3 - Příprava sloučenin vzorce Iq

Sloučeniny vzorce I, kde n je 2, Y je HONH-, R^2 je -NHCBZ, kde CBZ představuje benzyloxykarbonyl a R^1 , R^3 a R^4 jsou definovány u sloučenin vzorce I, označené jako sloučeniny vzorce Iq, se připraví hydrolýzou sloučeniny vzorce Ip stejným způsobem jak je uvedeno výše v reakčním schématu VIII nebo výhodně jak je uvedeno v reakčním schématu IX nebo X.

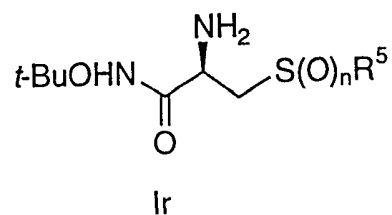
Příprava sloučenin vzorce I, kde R^2 je $-NR^6R^7$

Sloučeniny vzorce I, kde R^2 je $-NR^6R^7$ jsou oba vodík a R^1 , R^3 a R^4 jsou vodík, se připraví ze sloučenin vzorce Ip jak je uvedeno dále v reakčním schématu XVI.

Reakční schéma XVI

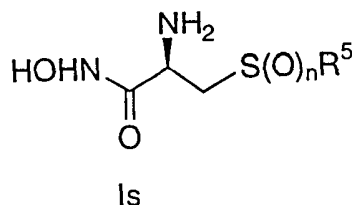
Ip stupeň 1

----->



Ir stupeň 2

----->



Stupeň 1 - Příprava sloučenin vzorce Ir

Sloučeniny vzorce I, kde n je 2, Y je terc. BuONH- , R^2 je $-\text{NH}_2$ a R^1 , R^3 a R^4 jsou vodík, označené jako sloučeniny vzorce Ir, se připraví redukcí sloučeniny vzorce Ip za použití kovového katalyzátoru, výhodně palladia na uhlí. Reakce se provádí pod vodíkem při asi 1 atmosféře, v protickém rozpouštědle, výhodně ethanolu, v teplotním rozmezí od asi $0\text{ }^\circ\text{C}$ do $40\text{ }^\circ\text{C}$, výhodně při asi $25\text{ }^\circ\text{C}$, po asi 4 až 48 hodin, výhodně po asi 18 hodin. N-terc.Butoxy-reakční produkt, sloučenina vzorce Ir, se izoluje a čistí běžnými způsoby.

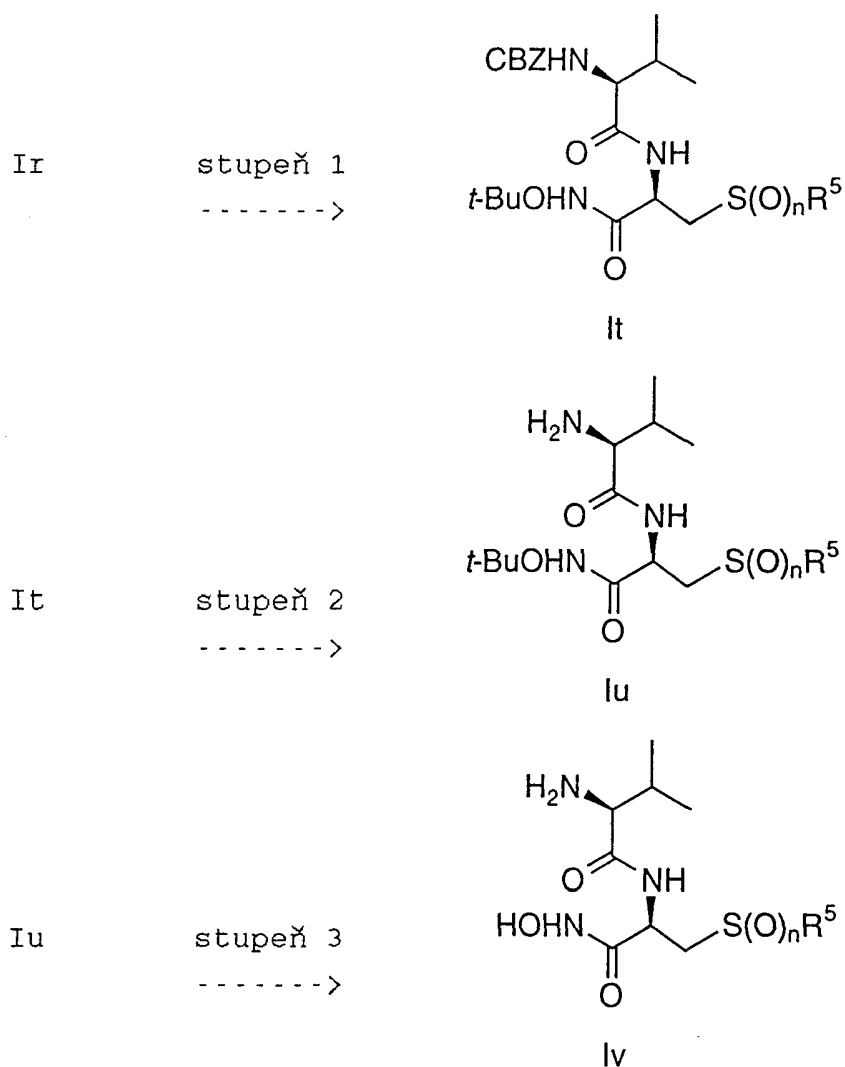
Stupeň 2 - Příprava sloučenin vzorce Is

Obecně sloučeniny vzorce I, kde n je 2, Y je HONH- , R^2 je $-\text{NH}_2$ a R^1 , R^3 a R^4 jsou vodík, označené jako sloučeniny vzorce Is, se připraví reakcí sloučenin vzorce Ir se silnou kyselinou, výhodně kyselinou chlorovodíkovou. Reakce se provádí v zatavené trubici v inertním rozpouštědle, výhodně 1,2-dichlorethanu, v teplotním rozmezí od asi $-10\text{ }^\circ\text{C}$ do $40\text{ }^\circ\text{C}$, výhodně při asi $25\text{ }^\circ\text{C}$, po asi 4 až 48 hodin, výhodně asi 18 hodin. Hydroxyaminoreakční produkt, sloučenina vzorce Is, se izoluje a čistí běžnými způsoby, výhodně jako svá hydrochloridová sůl.

Příprava sloučeniny vzorce I, kde R^2 je $-\text{NR}^6\text{R}^7$

Alternativně může být sloučenina vzorce Ir použita pro výrobu jiných sloučenin vzorce I, kde R^6 a/nebo R^7 mají význam uvedený v podstatě vynálezu, ale nejsou oba vodík. Například příprava sloučenin vzorce I, kde R^2 je valinamid je uvedena dále v reakčním schéma XVII.

Reakční schema XVII



Stupeň 1 - Příprava sloučenin vzorce It

Obecně sloučeniny vzorce I, kde n je 2, Y je *terc.*BuONH, R^2 je 2-(*S*)-CBZ-valinamid, tj. kde R^6 je vodík a R^7 je 2-(*S*)-CBZ-3-methyl-1-butanoyl, kde CBZ představuje benzyloxykarbonyl a R^1 , R^3 a R^4 jsou vodík, označené jako sloučeniny vzorce It, se připraví reakcí sloučenin vzorce Ir s CBZ-(*S*)-valinem za přítomnosti *N*-ethyl-*N'*-(3-

dimethylaminopropyl)-karbodiimidu a 1-hydroxybenzotriazolu a slabého přebytku terciárního aminu, výhodně triethylaminu. reakce se provádí v inertním rozpouštědle, výhodně methylenchloridu, v teplotním rozmezí od asi 0 °C do 40 °C, výhodně při asi 25 °C, po asi 6 až 48 hodin, výhodně asi 16 hodin. Reakční produkt, sloučenina vzorce It, se izoluje běžnými způsoby a výhodně se použije v následujícím stupni bez dalšího čištění.

Stupeň 2 - Příprava sloučenin vzorce Iu

Obecně sloučeniny vzorce I, kde n je 2, Y je terc.BuONH, R² je 2-(S)-amino-valinamid, tj. kde R⁶ je vodík a R⁷ je 2-(S)-amino-3-methyl-1-butanoyl, a R¹, R³ a R⁴ jsou vodík, označené jako sloučeniny vzorce It, se připraví reakcí sloučenin vzorce It za použití kovového katalyzátoru, výhodně palladia na uhlí. Reakce se provádí pod vodíkem při asi 1 atmosféře, v protickém rozpouštědle, výhodně směsi methanolu a ethanolu, v teplotním rozmezí od asi 0 °C do 40 °C, výhodně při asi 25 °C, po asi 1 až 8 hodin, výhodně asi 3 hodiny. Reakční produkt, sloučenina vzorce Iu, se izoluje a čistí běžnými způsoby, výhodně chromatograficky.

Stupeň 3 - Příprava sloučenin vzorce Iv

Obecně sloučeniny vzorce I, kde n je 2, Y je HONH-, R² je 2-(S)-amino-valinamid, tj. kde R⁶ je vodík a R⁷ je 2-(S)-amino-3-methyl-1-butanoyl a R¹, R³ a R⁴ jsou vodík, označené jako sloučeniny vzorce Iv, se připraví reakcí sloučenin vzorce Iu se silnou kyselinou, výhodně kyselinou chlorovodíkovou. Reakce se provádí v zatavené trubce v inertním rozpouštědle, výhodně 1,2-dichlorethanu, v teplotním rozmezí od asi -20 °C do 40 °C, výhodně při asi 25 °C, po asi 4 až 48 hodin, výhodně asi 24 hodin. Hydroxyaminový reakční

produkt, sloučenina vzorce Iv, se izoluje a čistí běžnými prostředky, výhodně jako svá hydrochloridová sůl.

Příprava sloučenin vzorce I kde R^2 je $-NR^6R^7$

Způsobem podobným výše uvedenému, sloučeniny vzorce I, kde R^2 je $-NR^6R^7$, kde R^6 je vodík a R^7 je $-NHSO_2N(CH_3)_2$ se připraví reakcí sloučeniny vzorce Ir s asi ekvivalentem dimethylsulfamoylchloridu v inertním rozpouštědle, výhodně methylenchloridu, za přítomnosti báze, výhodně pyridinu, pak zpracováním produktu s kyselinou chlorovodíkovou jak je uvedeno výše ve stupni 3.

Podobně může být sloučenina vzorce Ir použita pro přípravu jiných sloučenin vzorce I, kde R^6 a/nebo R^7 mají význam definovaný v podstatě vynálezu, ale nejsou oba vodík, stejným způsobem jak je uvedeno výše v reakčním schématu XVII.

Izolace a čištění sloučenin

Izolace a čištění sloučenin a meziproduktů zde popsaných může být uskutečněno, je-li to žádoucí, jakýmkoliv vhodnými oddělovacími nebo čistícími postupy, jako je, například filtrace, extrakce, krystalizace, sloupcová chromatografie, chromatografie na tenké vrstvě, preparativní nízko nebo vysokotlaková kapalinová chromatografie nebo kombinace těchto postupů. Specifické ilustrace vhodných dělicích a izolačních postupů lze nalézt v příkladech uvedených zde dále. Mohou však samozřejmě být použity i jiné ekvivalentní dělicí nebo izolační postupy.

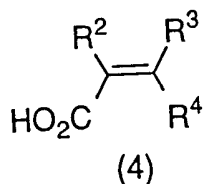
Soli sloučenin vzorce I

Některé ze sloučenin vzorce I mohou být převedena na odpovídající adiční soli s kyselinami díky přítomnosti bázičkových dusíkových atomů. Konverze se provede zpracováním s alespoň stechiometrickým množstvím vhodné kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná a podobně a organické kyseliny jako je kyselina octová, kyselina propionová, kyselina glykolová, kyselina hroznová, kyselina štavelová, kyselina jablečná, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina maleinová, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina benzoová, kyselina skořicová, kyselina mandlová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina salicylová a podobně. Typicky se volná báze rozpustí v inertním organickém rozpouštědle jako je diethylether, ethylacetát, chloroform, ethanol nebo methanol a podobně, a v podobném rozpouštědle se přidá kyselina. Teplota se udržuje na 0 až 50 °C. Výsledná sůl se sráží spontánně nebo může být z roztoku vyloučena méně polárním rozpouštědlem.

Souhrnně se sloučeniny podle předloženého vynálezu vyrobí postupy popsány dále:

1. Způsob přípravy sloučenin vzorce I, kde R^1 je vodík, zahrnuje:

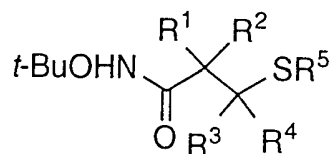
reakci sloučeniny vzorce (4)



kde R^2 , R^3 a R^4 mají význam definovaný ve sloučeninách vzorce I s tou výjimkou, že R^2 nemůže být $-NR^6R^7$;

se sloučeninou vzorce R^5SH , kde R^5 má význam definovaný ve sloučeninách vzorce I, za přítomnosti sekundární báze.

2. Alternativně, způsob přípravy sloučenin vzorce I zahrnuje: reakci sloučeniny vzorce



kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají význam definovaný ve sloučeninách vzorce I,

s mírným oxidačním činidlem, například jodistatem sodný.

3. Alternativně, způsob přípravy sloučenin vzorce I zahrnuje: reakci sloučeniny vzorce

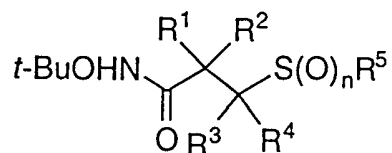


kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají význam definovaný ve sloučeninách vzorce I,

se silným oxidačním činidlem, například OXONE nebo m-chlorperbenzoovou kyselinou.

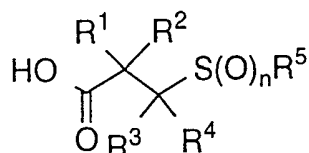
4. Alternativně, způsob přípravy sloučenin vzorce I, kde n je 2, zahrnuje:

reakci sloučeniny vzorce



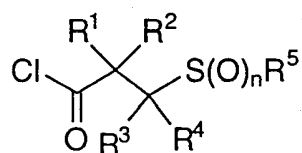
kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají význam definovaný ve sloučeninách vzorce I, se silným oxidačním činidlem, například OXONE nebo m-chlorperbenzoovou kyselinou.

5. Alternativně, způsob přípravy sloučenin vzorce I zahrnuje: reakci sloučeniny vzorce



kde n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají význam definovaný ve sloučeninách vzorce I, s hydrochloridem O-(terc.butyl)hydroxylaminu za přítomnosti karbodiimidu, například hydrochloridu N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu a terciárního aminu.

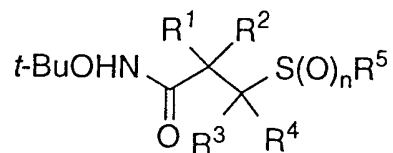
6. Alternativně, způsob přípravy sloučenin vzorce I zahrnuje: reakci sloučeniny vzorce



kde n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají význam definovaný ve sloučeninách vzorce I, s hydroxylaminem nebo N,O-bistrimethylsilylhydroxylaminem.

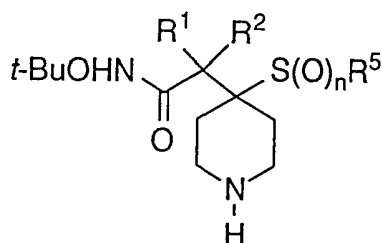
7. Alternativně, způsob přípravy sloučenin vzorce I zahrnuje:

hydrolyzu sloučeniny vzorce



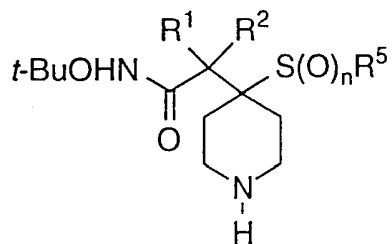
kde n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají význam definovaný ve sloučeninách vzorce I, za kyselých podmínek, například s kyselinou chlorovodíkovou nebo kyselinou trifluoroctovou.

8. Alternativně, způsob přípravy sloučenin vzorce I zahrnuje: reakci sloučeniny vzorce:



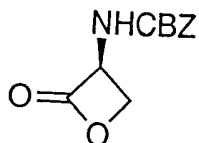
kde n , R^1 , R^2 a R^5 mají význam definovaný ve sloučeninách vzorce I, stou výjimkou, že R^2 nemůže být $-NR^6R^7$; se sloučeninou vzorce RX, kde R je nižší alkyl, cykloalkylalkyl, acyl, alkoxykarbonylalkyl, acetamido, pikolyl, $-SO_2R^a$, kde R^a je nižší alkyl nebo $-NR^bR^c$, kde R^b a R^c jsou nezávisle vodík nebo nižší alkyl a X je chlor, brom nebo jod.

9. Alternativně, způsob přípravy sloučenin vzorce I zahrnuje: reakci sloučeniny vzorce



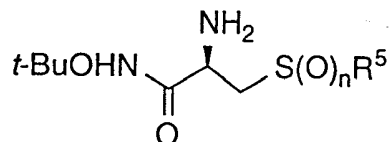
kde n , R^1 , R^2 a R^5 mají význam definovaný ve sloučeninách vzorce I, s výjimkou, že R^2 nemůže být $-NR^6R^7$; s acetonem pod vodíkem za přítomnosti katalyzátoru, například palladia na uhlí, za získání N-isopropylového derivátu.

10. Alternativně, způsob přípravy sloučenin vzorce I zahrnuje: reakci sloučeniny vzorce



s aniontem sloučeniny vzorce R^5SH , kde R^5 je definováno ve sloučeninách vzorce I.

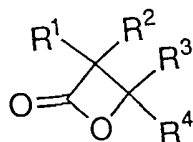
11. Alternativně způsob přípravy sloučenin vzorce I zahrnuje: reakci sloučeniny vzorce:



kde R^5 má význam definovaný ve sloučeninách vzorce I, s acylačním činidlem, například CBZ-(S)-valinem za přítomnosti N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-karbodiimidu a 1-hydroxybenzotriazolu a terciárního aminu, nebo alkylačního činidla, například methyljodidem za přítomnosti báze nebo sulfamoylhalogenidu, jako je dimethylsulfamoylchlorid za přítomnosti báze.

12. Alternativně, způsob přípravy sloučenin vzorce I zahrnuje:

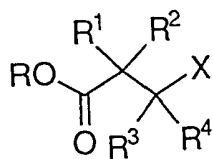
reakci sloučeniny vzorce:



kde R¹, R², R³ a R⁴ mají význam definovaný ve sloučeninách vzorce I, s výjimkou, že R² nemůže být -NR⁶R⁷; se sloučeninou vzorce R⁵SH, kde R⁵ je definován ve sloučeninách vzorce I, za přítomnosti sekundární báze.

13. Alternativně, způsob přípravy sloučenin vzorce I zahrnuje:

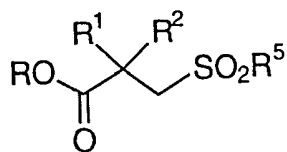
reakci sloučeniny vzorce



s aniontem sloučeniny vzorce R⁵SH, kde R⁵ je definován ve sloučeninách vzorce I.

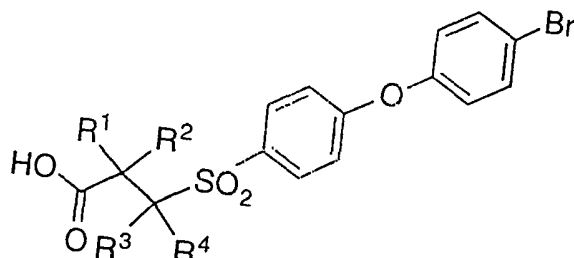
14. Alternativně, způsob přípravy sloučenin vzorce I zahrnuje:

reakci sloučeniny vzorce



s alkyl nebo aralkylhalogenidem za přítomnosti bráněné báze.

15. Alternativně způsob přípravy sloučenin vzorce I zahrnuje: reakci sloučeniny vzorce



se sloučeninou vzorce $R^{11}B(OH)_2$ nebo $R^{11}SnMe_3$ kde R^{11} je aryl nebo heteroaryl, za přítomnosti tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0).

Sloučeniny vzorce I inhibují savčí matricové metaloproteasy, jako jsou stromelysiny, gelatinasy, matrilysin a kolagenasy, a jsou proto použitelné jako terapeuticky aktivní substance, zejména pro léčení chorob spojených s MMP-indukovanou nadměrnou degradací matricové a spojovací tkáně u savce, například artritických chorob (reumatoidní arthritida a osteoarthritis), skleróza multiplex, choroba kostní resorpce (jako je osteoporosa), zvýšená kolagenová destrukce spojená s diabetes, chronická obstruktivní pulmonární choroba, mozkové krvácení spojené s mrtvicí, periodontální choroba, korneální ulcerace kůže, ulcerace kůže, tumorová invaze a metastázy a aberantní angiogeneze.

Sloučenin vzorce I v podstatě inhibují uvolnění faktoru tumorové nekrozy (tumor necrosis factor - TNF) z buněk a jsou proto vhodné pro léčení stavů zprostředkovaných TNF, například zánětu, horečky, kardiovaskulárních účinků, hemorrhagie, koagulace a akutní fázové odpovědi, kachexie a

aneurysmální choroby, reakční transplantát versus hostitel a autoimunitní choroby.

Sloučeniny vzorce I také inhibují uvolnění jiných biologicky aktivních molekul z buněk, zahrnujících rozpustné receptory (CD30 a receptory pro TNF (p55 a p75), IL-6, IL-1 a TSH), adhezní molekuly (např. L-selection, ICAM-1, fibronektin) a jiné růstové faktory a cytokiny, zahrnující Fas ligand, TGF- α , EGF, HB-EGF, SCF a m-CSF. Inhibují uvolnění nebo potlačení takových proteinů a jsou proto vhodné pro léčení mnoha chorobných stavů, například rheumatoidní arthritidy, sklerozy multiplex, vaskulární choroby, diabetu typu II, HIV, kachexie, psoriasis, alergie, hepatitidy, zánětlivé střevní choroby a rakoviny.

Schopnost sloučenin vzorce I inhibovat aktivitu metalloproteasové aktivity, jako je aktivita kollagenasy-1, -2 a -3, stromelysinu-1, gelatinasy A a B a matrilysinu může být demonstrována různými in vitro esejemi známými odborníkům v oboru, jako je esej popsáná v MMP Enzymatic Assay popsáná ve FEBS, 296, 263 (1992) nebo jeho modifikace. Schopnost sloučenin vzorce I inhibovat MMP zprostředkované procesy in vivo může být testována za použití interleukin-1 stimulovaného chrupavkového explantového eseje a eseje implantace chrupavkového výřezu.

Schopnost sloučenin vzorce I inhibovat uvolnění TNF je uvedena v příkladech 45 až 47.

Předložený vynález se také týká farmaceutické kompozice, obsahující farmaceuticky přijatelnou netoxickou přísadu a terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce I.

Podání sloučenin vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, v čisté formě nebo ve vhodném farmaceutickém přípravku, může být provedeno jakýmkoliv vhodným přijatelným způsobem podání nebo činidly poskytujícími podobné využití. Podání může tak například být orální, nasální, parenterální, transdermální nebo rektální ve formě pevného, polopevného, lyofilizovaného prášku, nebo v kapalných dávkových formách jako jsou například tablety, čípky, pilule, měkké elastické a tvrdé želatinové kapsle, prášky, roztoky, suspenze nebo aerosoly nebo podobně, výhodně v jednotkových dávkových formách vhodných pro jediné podání přesných dávek. Kompozice budou zahrnovat běžný farmaceutický nosič nebo přísadu a sloučeninu vzorce I jako účinné činidlo a dále může zahrnovat jiná medicínální činidla, farmaceutická činidla, nosiče, přísady atd.

Obecně, v závislosti na zamýšleném způsobu podání budou farmaceuticky přijatelné kompozice obsahovat asi 1 % až asi 99 % hmotnostních sloučeniny(nin) vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli a 99 % až 1 % hmotnostní vhodné farmaceutické přísady. Výhodně bude složení činit asi 5 % až 75 % hmotnostních sloučeniny(nin) vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli a zbytek tvoří vhodné farmaceutické přísady.

Preferovaný způsob podání je orální, za použití běžného denního dávkovacího režimu, který může být upraven podle stupně obtížnosti chorobného stavu, který je léčen. Pro takové orální podání se připraví farmaceuticky přijatelná kompozice, obsahující sloučeninu(y) vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, inkorporováním jakýchkoliv normálně používaných přísad, jako je například mannitol, laktoza, škrob, předželatinovaný škrob, stearát hořečnatý, sacharin sodný, talek, celuloza-ether deriváty, glukóza

želatina, sacharoza, citrát, propylgalát a podobně, vždy stupně čistoty pro farmaceutika. Takové kompozice mohou mít formu roztoků, suspenzí, tablet, pilulek, kapslí, přípravků s řízeným uvolňováním a podobně.

Výhodně budou takové kompozice mít formu kapsle, kapletu nebo tablety a budou proto také obsahovat ředidlo jako je laktoza, sacharoza, dikalciumfosfát a podobně; dezintegrant jako je sodná kroskarmeloza nebo její deriváty; lubrikant jako je stearát hořečnatý a podobně; a pojivo jako je škrob, akáciová guma, polyvinylpyrrolidon, želatina, deriváty ether celulozy a podobně.

Sloučeniny vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli mohou být také formulovány do čípků za použití například asi 0,5 % až asi 50 % aktivní složky umístěné v nosiči, který se pomalu rozpouští v těle, např. polyoxyethylenglykolech a polyethylenglykolech (PEG), např. PEG 1000 (96 %) a PEG 4000 (4 %).

Kapalné farmaceuticky podávané kompozice mohou, například, být připraveny rozpuštěním, dispergací, atd, sloučeniny(nin) vzorce I (asi 0,5 % až asi 20 %) nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí a popřípadě farmaceutické pomocné látky v nosiči jako je například voda, salinický roztok, vodná dextroza, glycerin, ethanol a podobně, za tvorby roztoku nebo suspenze.

Je-li to žádoucí, může farmaceutická kompozice podle vynálezu také obsahovat malé množství pomocných složek jako jsou smáčecí nebo emulgační činidla, činidla pufující pH, antioxidanty a podobně, jako je například kyselina citronová, sorbitanmonolaurát, triethanolaminoleát, butylatovaný hydroxytoluen atd.

Aktuální metody přípravy takových dávkových forem jsou známé nebo budou zřejmě odborníkům v oboru; viz například Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. vydání, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania (1990)). Kompozice, které budou podávány, budou v každém případě obsahovat terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, pro léčení chorobného stavu zmírněného inhibicí matricové metaloproteasové aktivity podle poznatků vynálezu.

Sloučeniny vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, jsou podávány v terapeuticky účinném množství, které se bude měnit v závislosti na mnoha faktorech, zahrnujících aktivitu specifické použité sloučeniny, metabolickou stabilitu a délku působení sloučeniny, věku, tělesné hmotnosti, celkovém zdraví, pohlaví, potravě, způsobu a době podání, rychlosti vylučování, kombinace léčiva, obtížnosti jednotlivého chorobného stavu a hostiteli, kterému je podávána terapie. Obecně je terapeuticky účinná dávka od asi 0,014 mg do asi 14,3 mg/kg tělesné hmotnosti na den sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli; výhodně od asi 0,07 mg do asi 5 mg/kg tělesné hmotnosti na den; a nejvýhodněji od asi 0,14 mg až asi 1,4 mg/kg tělesné hmotnosti na den. Na příklad pro podání 70kg osobě by dávkové rozmezí mělo být od asi 1 mg do asi 1,0 gramu na den sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, výhodně od asi 5 mg do asi 300 mg na den a nejvýhodněji od asi 10 mg do asi 100 mg na den.

Příklady provedení vynálezu

Následující přípravy a příklady jsou uváděny pro to, aby odborníci snadněji pochopili a mohli provést předložený

vynález. Neměly by být považovány za omezující rozsah vynálezu ale spíše za ilustrativní a reprezentativní.

Příklad 1

Příprava sloučenin vzorce (1)

1A. Příprava (1), kde R^3 a R^4 tvoří spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny N-CBZ-piperidin

1. Roztok benzylchlorformiátu (35 ml, 247 mmol) v tetrahydrofuranu (70 ml) se přidá k ledově studenému roztoku 4-hydroxypiperidinu (25 g, 247 mmol) a triethylaminu (45 ml, 321 mmol) v tetrahydrofuranu (350 ml). Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi 5% kyselinu chlorovodíkovou a ethylacetát a organická vrstva se promyje solankou, suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, získá se 4-hydroxy-N-CBZ-piperidin jako světležlutý olej.

2. Celit (66 g) se přidá k roztoku 4-hydroxy-N-CBZ-piperidinu (18 g, 76,5 mmol) v methylenchloridu (500 ml) s následujícím přídatkem pyridiniumchlorchromátu (33 g, 153 mmol). Směs se míchá přes noc a pak se během 3 hodin přidá isopropylalkohol (12 ml). Reakční směs se filtruje přes silikagel a filtrační koláč se opakovaně promývá methylenchloridem a ethylacetátem. Spojené filtráty se odpaří za sníženého tlaku. Chromatografie na silikagelu za použití 50% ethylacetátu/hexanu poskytne 4-oxo-N-CBZ-piperidin jako žlutý olej.

Příklad 2

Příprava sloučenin vzorce (3)

2A. Příprava (3), kde R^2 je vodík a R^3 a R^4 tvoří spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny N-CBZ-piperidin

terc.- (Butoxykarbonylmethylen)trifenylfosforan (28 g, 74,4 mmol) se přidá ke 4-oxo-N-CBZ-piperidinu (14,2 g, 61,3 mmol) v benzenu (150 ml) a roztok se míchá pod refluxem přes noc. Roztok se zahustí a zbytek se trituruje s hexanem (500 ml). Filtruje se a koncentrací filtrátu se získá 4-terc.butoxykarbonyl-methylen-N-CBZ-piperidin jako bezbarvý olej.

2B. Příprava (3) za změny R², R³ a R⁴

Podobně podle postupu uvedeného v příkladu 2A výše, ale nahrazením 4-oxo-N-CBZ-piperidinu s:

formaldehydem;

acetonem;

propionaldehydem;

cyklopentanonem;

cyklohexanonem;

1,4-cyklohexanondion-mono-ethylenketalem;

4-methylcyklohexanonem;

fenylacetaldehydem;

4-(bifen-4-yl)butyraldehydem;

cyklopentylacetaldehydem;

tetrahydropyranonem a

tetrahydrothiopyranem;

a popřípadě nahrazením terc.-

(butoxykarbonylmethylen)trifenylfosforanu s:

terc.butyl-3-fenylpropionát-2-trifenylfosforanem;

terc.butylpropionát-2-trifenylfosforanem a

terc.butyl-3-methylpropionát-2-trifenylfosforanem;

byly připraveny následující sloučeniny vzorce (3):

1-(terc.butoxykarbonyl)-1-benzylethen;

1-(terc.butoxykarbonyl)-2,2-dimethylethen;

1-(terc.butoxykarbonyl)-1-methyl-2-ethylethen;

terc.butoxykarbonylmethylencyklopentan;

terc.butoxykarbonylmethylencyklohexan;
 terc.butoxykarbonylmethylen-4-methylcyklohexan;
 1-(terc.butoxykarbonyl)-2-benzylethen;
 1-(terc.butoxykarbonyl)-1-isopropyl-2-benzylethen;
 1-(terc.butoxykarbonyl)-2-[3-(bifen-4-yl)]propylethen;
 1-(terc.butoxykarbonyl)-2-cyklopentylmethylethen;
 4-(terc.butoxykarbonylmetylen)-tetrahydropyran a
 4-(terc.butoxykarbonylmetylen)-tetrahydrothiopyran.

2C. Příprava (3), měnící se R^2 , R^3 a R^4

Podobně podle postupů z příkladu 2A výše, ale popřípadě nahrazením 4-oxo-N-CBZ-piperidinu jinými sloučeninami vzorce I a popřípadě nahrazením

(terc.butoxykarbonylmetylen)trifenyl-fosforanu jinými sloučeninami vzorce 2 se připraví jiné sloučeniny vzorce 3.

Příklad 3

Příprava sloučenin vzorce (4)

3A. Příprava (4), kde R^2 je vodík a R^3 a R^4 spolu spojeny tvoří s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny N-CBZ-piperidin, sloučeninu vzorce (4a)

Kyselina trifluoroctová (10 ml) se přidá ke 4-terc.butoxykarbonylmetylen-N-CBZ-piperidinu (20 g, 60,3 mmol) v methylenchloridu (30 ml) a roztok se míchá při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Po odpaření rozpouštědla se zbytek trituruje s diethyletherem a získá se 4-karboxymetylen-N-CBZ-piperidin jako krystalická bílá látka.

3B. Příprava (4), kde R^2 je vodík a R^3 a R^4 jsou-li spojeny s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, představují tetrahydropyran, sloučeniny vzorce (4b)

Methanol (204 ml) se pomalu přidá k suspenzi hydridu sodného (5,48 g, 228,2 mmol) v tetrahydrofuranu (204 ml) při 0 °C. Po ukončení přidávání se ke směsi přidává trimethylfosfonoacetát (34,22 ml, 211,4 mmol) takovou rychlostí, aby se teplota udržovala pod 12 °C. V míchání se pokračuje dalších 10 minut. K této reakční směsi se přidá roztok 2,3,5,6-tetrahydropyran-4-on (16,28 g, 163,0 mmol) v tetrahydropyranu (20 ml) při udržování teploty pod 30 °C. Po ukončení přidávání se v míchání pokračuje 30 minut při teplotě místnosti, potom se přidá methanol (100 ml) a 2M hydroxid sodný (326 ml) a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Výsledný roztok se zahustí na polovinu původního objemu a okyselí na pH 1,2 6M kyselinou chlorovodíkovou (108 ml). Reakční směs se rozdělí mezi ethylacetát a vodu, spojené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku za získání 4-(karboxymethylen)-2,3,5,6-tetrahydropyran (22,62 g), který se použije bez dalšího čištění.

3C. Příprava (4), měnící se R², R³ a R⁴

Podobně podle postupů z příkladu 3A výše, ale nahrazením 4-(terc.butoxykarbonylmethylen)-N-CBZ-piperidinu s jinými sloučeninami vzorce (3) se připraví následující sloučeniny vzorce (4):

- 1-benzyl-1-karboxyethen;
- 1-karboxy-2,2-dimethylethen;
- 1-karboxy-2-ethyl-1-methylethen;
- karboxymethylencyklopentan;
- karboxymethylencyklohexan;
- karboxymethylen-(4-methylcyklohexan);
- 4-karboxymethylencyklohexanon mono-ethylenketal;
- 2-benzyl-1-karboxyethen;

2-[3-(bifen-4-yl)propyl]-1-karboxyethen;
 2-benzyl-1-karboxy-1-isopropylethen;
 1-karboxy-2-cyklopentylmethylethen;
 4-karboxymethylen-tetrahydrothiopyran a
 4-karboxymethylen-(tetrahydrothiopyran-1,1-dioxid).

3D. Příprava (4), měnící se R^2 , R^3 a R^4

Podobně, podle postupu z příkladu 3A výše, ale nahrazením 4-(terc.butoxykarbonylmethylen)-N-CBZ-piperidinu jinými sloučeninami vzorce (3) se připraví jiné sloučeniny vzorce (4), nebo mohou být připraveny pomocí metod známých odborníkům. Alternativně jsou komerčně dostupné, například kyselina 1-cyklopentenkarboxylová a kyselina 1-cyklohexenkarboxylová jsou dostupné od Lancaster Synthesis Inc.

Příklad 4

Příprava sloučenin vzorce (5)

4A. Příprava (5), kde R^5 je 4-fenoxyfenyl

Roztok thiomethoxidu sodného (25 g) a 4-bromdifenyletheru (25 g) v N,N-dimethylformamidu (DMF) (150 ml) se refluxuje přes noc. Směs se ochladí a přidá se vodný hydroxid sodný. Vodná vrstva se promyje etherem pro odstranění vedlejších produktů a okyselí se kyselinou chlorovodíkovou. Produkt, 4-(fenoxy)thiofenol, se extrahuje etherem a etherová vrstva se suší a odpařením se získá 4-(fenoxy)thiofenol (19 až 20 g) jako červený olej. Tento materiál může být použit bez dalšího čištění.

4B. Alternativní příprava (5), kde R^5 je 4-(4-bromfenoxy)fenyl

Roztok 4-bromdifenyletheru (50 g, 200,7 mmol) v methylenchloridu (118 ml) se ochladí na 0 °C a přikape se kyselina chlorsulfonová (14,7 ml, 220,8 mmol) během 20 minut. Roztok se míchá dalších 10 minut, zahřeje na teplotu místnosti a míchá se další 1 hodinu. K této směsi se přidá oxalylchlorid (23,6 ml, 270,9 mmol), potom N,N-dimethylformamid (1,5 ml) jako katalyzátor a směs se refluxuje 2 hodiny. Směs se ochladí na teplotu místnosti a přidá se další oxalylchlorid (23,6 ml, 270,9 mmol), směs se 3 hodiny refluxuje, ochladí se na teplotu místnosti a míchá se dalších 12 hodin. Roztok se zahustí na olej, azeotropně oddestiluje několikrát za použití methylenchloridu a za vysokého vakua (1 torr) několik hodin až je směs plně solidifikována. Tato směs se ihned rozpustí v methylenchloridu (160 ml), který se přikape k roztoku trifenylofosfinu (157,0 g, 602 mmol) v methylenchloridu (160 ml), obsahujícím N,N-dimethylformamid (4 ml, 52,2 mmol). Směs se míchá 2 hodiny, zředí se 1M vodnou kyselinou chlorovodíkovou (300 ml) a míchá 1 hodinu. Vodná vrstva se oddělí, extrahuje methylenchloridem (200 ml) a organické vrstvy se spojí, promyjí 200 ml solanky, suší (MgSO₄) a zahustí ve vakuu. Výsledná pevná látka se dále čistí triturací se 750 ml hexanu. Pevná látka se pak rozpustí v 750 ml diethyletheru, extrahuje 2M vodným hydroxidem sodným (2 x 350 ml) a zásadická vodná vrstva se opět extrahuje za použití diethyletheru (2 x 400 ml). Vodná vrstva se upraví na pH 2, extrahuje diethyletherem (3 x 200 ml) a spojené organické vrstvy se suší (MgSO₄) a zahuštěním se získá 4-(4-bromfenoxy)thiofenol (45,6 g, 81 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,43 (s, 1H), 6,86 (d, J= 8,9 Hz, 2H), 6,89 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,28 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,43 (d, J= 8,9 Hz, 2H).

Podobným způsobem se získají odpovídající 4-chlor a 4-fluor analogy z odpovídajících komerčně dostupných 4-halogendifenyletherů.

4-(4-Chlorfenoxy)thiofenol: ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,43 (s, 1H), 6,90 (m_C , 4H), 7,27 (m_C , 4H).

4-(4-Fluorfenoxy)thiofenol: ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,41 (s, 1H), 6,85 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,00 (m_C , 4H), 7,26 (d, $J=8,7$ Hz, 2H).

4-(4-Pyridyloxy)thiofenol: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,05 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 8,70 (d, $J=7,3$ Hz, 2H); EIMS (M^+): 203

4-(5-Chlor-2-pyridyloxy)thiofenol: ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,87 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J=2,8$ Hz, 1H).

Příklad 5

Příprava sloučenin vzorce (10)

5A. Příprava sloučeniny vzorce (8), kde R^1 a R^2 tvoří spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny tetrahydropyran, sloučenina vzorce (8a)

Roztok 1,5M diisobutylaluminiumhydridu (DIBAL-H) (419 ml, 629 mmol) v toluenu se vloží do 3-l Mortonovy lahve opatřené přívodem dusíku, mechanickým míchadlem, teploměrem pro nízkou teplotu, 500ml tlakovou vyrovnávací kapačkou a obsahující diethylester kyseliny tetrahydropyran-4,4-dikarboxylové (70,78 g, 307,4 mmol) v toluenu (600 ml) při -40 °C rychlostí, kdy se vnitřní teplota udržuje pod -25 °C. Směs se míchá dalších 10 minut a přidá se bezvodý ethanol (595 ml) po kapkách během 20 minut při udržování vnitřní teploty ne vyšší než -15 °C. Během 15 minut se natřikrát přidá pevný borohydrid sodný (11,6 g, 307,4 mmol), chladicí lázeň se odstraní, směs se nechá ohřát na teplotu místnosti

během 1 hodiny a během 15 minut se přidá nasycený vodný síran sodný (325 ml). Směs se ochladí na $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, přidá se ethylacetát (250 ml) a vločkovitá bílá sraženina se odfiltruje přes sloupeček celitu. Celitový sloupeček se promyje ethylacetátem (7 x 450 ml), filtrát se promyje solankou (200 ml), suší se nad síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Zbytek se rozpustí v minimálním množství ethylacetátu, filtruje přes sintrovanou skleněnou nálevku, obsahující silikagel (40 g), za eluce ethylacetátem a filtrát se zahustí ve vakuu a získá se hydroxyester, 4-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-4-karboxylová kyselina jako světle žlutý olej.

5B. Alternativní příprava sloučeniny vzorce (8), kde R^1 a R^2 tvoří spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, tetrahydropyran.

1. K roztoku diethylesteru kyseliny tetrahydropyran-4,4-dikarboxylové (400 mg, 1,74 mmol) v N,N-dimethylformamidu (4 ml), se přidá jodid lithný (1,16 g, 8,66 mmol) a pak kyanid sodný (94 mg, 1,91 mmol). Směs se zahřívá na $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ 7 hodin. $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ 25 hodin a pak je reakce podle GC analýzy $> 95\%$ kompletní. Směs se rozdělí mezi 33% diethylether/hexany (100 ml) a solanku (25 ml). Organická vrstva se promyje další solankou (25 ml), suší (síran hořečnatý) a zahustí ve vakuu za získání ethylesteru kyseliny tetrahydropyran-4-karboxylové (253 mg, 92 %). Poznámka: Nahrazení 2 ekvivalentů acetátu sodného za 1,1 ekvivalentu kyanidu sodného a zahřívání o 12 hodin delší poskytne stejné výsledky.

2. Diisopropylamid lithný se připraví přidávkem 2,5M N-butyllithia (30,3 ml, 75,6 mmol) v hexanech k roztoku diisopropylaminu (10,6 ml, 75,6 mmol) v tetrahydrofuranu (244 ml) při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a míchá se 20 minut. Potom se k roztoku lithium

diisopropylamidu přidá během 15 minut při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ roztok ethylesteru kyseliny tetrahydropyran-4-karboxylové (10 g, 63,2 mmol). Výsledný roztok se míchá dalších 50 minut, přidá se najednou pevný paraformaldehyd (10 g). Směs se pomalu nechá ohřát na teplotu místnosti během 9 hodin, zředí se 2M vodnou kyselinou chlorovodíkovou (100 ml) a filtruje přes sloupeček celitu, který se promyje diethyletherem (2 x 200 ml). Vodná vrstva filtrátu se promyje dalšími podíly diethyletheru (2 x 200 ml). Spojené organické vrstvy se jednou promyjí 2M vodnou kyselinou chlorovodíkovou (100 ml), nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným (100 ml), suší se nad síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu a získá se slabě znečištěný produkt ethylester kyseliny 4-

(hydroxymethyl)tetrahydropyran-4-karboxylové (11,5 g, 97 %), který se použije pro další reakci bez čištění. IR (čistý) 3433 (š) , 1726 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 1,30 (t, $J=7,1\text{ Hz}$, 3H), 1,57 (ddd, $J=13,8, 10,1, 4,4\text{ Hz}$, 2H), 2,07 (dm, $J=13,8\text{ Hz}$, 2H), 2,30 - 2,45 (š s, 1H), 3,56 (ddd, $J=11,9, 10,3, 2,7\text{ Hz}$, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,82 (dt, $J=11,9, 4,2\text{ Hz}$, 2H), 4,24 (q, $J=7,2\text{ Hz}$, 2H); $^{13}\text{C NMR (CDCl}_3)$ δ 14,25 (q), 30,54 (t), 46,63 (s), 61,04 (t), 64,79 (t), 69,02 (t), 175,24 (s); HRMS vypočteno pro $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4$: 188,1049, nalezeno 188,1053.

5C. Příprava sloučeniny vzorce (8), kde R^1 a R^2 tvoří spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, piperidin, sloučeniny vzorce (8)

Lithiumdiisopropylamid se připraví přidávkem 1,6M N-butyllithia (29,1 ml, 46,6 mmol) v hexanech k roztoku diisopropylaminu (6,5 ml, 46,6 mmol) v tetrahydrofuranu (150 ml) při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ za míchání 20 minut při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Potom se během 5 minut přidá roztok čistého ethylesteru kyseliny N-(terc.butoxykarbonyl)-piperidin-4-karboxylové (10 g, 38,9 mmol) a výsledný roztok se míchá dalších 50 minut. Najednou

se přidá pevný paraformaldehyd (13,5 g, 155,4 mmol) a směs se pomalu nechá ohřát na teplotu místnosti během 9 hodin. Směs se zředí 2M vodnou kyselinou chlorovodíkovou (100 ml), filtruje se přes sloupeček celitu, promyje diethyletherem (2 x 200 ml). Spojené organické vrstvy se jednou promyjí 2M vodnou kyselinou chlorovodíkovou (100 ml), nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným (100 ml), suší se nad síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Chromatografií na silikagelu a elucí 50% ethylacetátem/hexanem, se získá mírně znečištěný ethylester kyseliny N-(terc.butoxykarbonyl)-4-

(hydroxymethyl)piperidin-4-karboxylové (10,57 g, 95 %) jako světležlutý olej, který se ihned použije pro následující reakci (LiOH): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,26 (t, $J=7,4$ Hz, 3H), 1,40-1,53 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 2,00 - 2,12 (m, 2H), 3,05 - 3,16 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,70 - 3,83 (m, 2H), 4,23 (q, $J=7,2$ Hz, 2H).

5D. Příprava sloučeniny vzorce (9), kde R^1 a R^2 tvoří spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, tetrahydropyran, sloučenina vzorce (9a)

Monohydrát hydroxidu lithného (16,7 g, 398,5 mmol) se přidá k roztoku ethylesteru kyseliny 4-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-4-karboxylové (25,0 g, 132,8 mmol) ve 4,5:1 methanolu/vodě (220 ml). Směs se zahřívá pod refluxem 40 minut a methanol se odstraní ve vakuu při zahuštění za použití teploty lázně ne vyšší než 45 °C. Vodná vrstva se pak extrahuje do diethyletheru (4 x 100 ml) a spojené etherové vrstvy se promyjí dvakrát 2M hydroxidem sodným (15 ml). Spojené vodné bázecké vrstvy se ochladí na 0 °C, okyselí na pH 3,0 s 8M vodnou kyselinou chlorovodíkovou, nasycenou pevným chloridem sodným a extrahuje ethylacetátem (8 x 250 ml). Spojené organické vrstvy se suší nad síranem hořečnatým, zahustí se ve vakuu. Bílý chmýřovitý práškový

zbytek se rekrystaluje z minimálního množství methylenchloridu/hexanů a získá se čistá kyselina 4-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-4-karboxylová (17,05 g, 80 %).

5E. Alternativní příprava sloučeniny vzorce (9), kde R¹ a R² spolu tvoří s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, tetrahydropyran

Disopropylamid lithný se připraví přidávkem 2,45M N-butyllithia (16,5 ml) v hexanech k roztoku diisopropylaminu (5,80 ml, 41,4 mmol) v tetrahydrofuranu (40 ml) při 0 °C za míchání 20 minut. Potom se přidá roztok kyseliny tetrahydropyran-4-karboxylové (2,5 g, 19,2 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidá k roztoku diisopropylamidu lithného během 15 minut za vzniku kaše, následovaný hexamethylfosforamidem (2 ml). Výsledný roztok se 25 minut míchá, pak se ihned ohřeje na teplotu místnosti po průchodu proudy plynného formaldehydu (připravený zahříváním 4 g paraformaldehydu na 175 až 200 °C po 5 až 10 minut). Kaše se opatrně zahustí na teplotu okolí, okyselí se na pH 3 8M kyselinou chlorovodíkovou, nasycenou pevným chloridem sodným a extrahuje se ethylacetátem (8 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se suší nad síranem sodným, zahustí se ve vakuu. Chromatografií na silikagelu (80 g) a elucí 10% methanolem/metylenchloridem, se získá kyselina 4-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-4-karboxylová jako bílá pevná látka (1,80 g, 58 %). T.t. 113,7 až 115 °C; IR (KBr) 3420 (š) 1724 cm⁻¹, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,43 (ddd, J = 13,5, 11,0, 4,4 Hz, 2H), 1,85 (dm, J= 13,4 Hz, 2H), 3,37 (td, J= 11,3, 3,0 Hz), 3,43 (s, 2H), 3,71 (dt, J= 11,6, 3,9 Hz, 2H), 4,81 (š s, 1H); 12,24 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 30,42 (t), 46,38 (s), 64,35 (t), 68,15 (t), 69,02 (t), 176,08 (s); HRMS vypočteno pro C₇H₁₂O₄: 160,0735. Nalezeno 160,0731.

Elementární analýza pro $C_7H_{12}O_3$:

vypočteno 52,49 % C, 7,55 % H

nalezeno 52,50 % C, 7,62 % H.

5F. Příprava sloučeniny vzorce (9), kde R^1 a R^2 představují spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, piperidin, sloučeniny vzorce (9b)

Monohydrát hydroxidu lithného (6,95 g, 165,6 mmol) se přidá k roztoku ethylesteru kyseliny N-(terc.butoxykarbonyl)-4-(hydroxymethyl)piperidin-4-karboxylové (9,52 g, 33,1 mmol) ve 2:1 methanolu/vodě (100 ml). Směs se zahřívá pod refluxem 30 minut, methanol se odstraní ve vakuu zahuštěním na vodní lázni při teplotě ne vyšší než 45 °C. Vodná vrstva se ochladí na 0 °C, okyselí na pH 3,0 použitím 6M kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem (4 x 75 ml). Spojené organické vrstvy se suší nad síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu a rekrystalují z dichlormethanu/hexanů a získá se N-(terc.butoxykarbonyl)-4-(hydroxymethyl)piperidin-4-karboxylová kyselina (8,59 g, 100 %).

5G. Alternativní příprava sloučeniny vzorce (9), kde R^1 a R^2 společně s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, představují piperidin

Diisopropylamid lithný se připraví přidávkem 2,45M N-butyllithia (69 ml, 168,8 mmol) v hexanech k roztoku diisopropylaminu (24 ml, 171,2 mmol) v tetrahydrofuranu (40 ml) při 0 °C za míchání po 20 minut. Potom se přidá roztok kyseliny N-(terc.butoxykarbonyl)-piperidin-4-karboxylové (18 g, 78,5 mmol) v tetrahydrofuranu (35 ml) k roztoku diisopropylamidu lithného během 15 minu za vzniku kaše s následujícím přidávkem hexamethylfosforamidu (2 ml). Výsledný roztok se 25 minut míchá, potom se nechá projít plynný

formaldehyd (připravený zahříváním paraformaldehydu (16,4 g, 189 mmol) na 175 až 200 °C po 5 až 10 minut) roztokem, který byl okamžitě ponechán ohřát na teplotu místnosti. Kaše se zahustí za teploty okolí, okyselí na pH 4 6M kyselinou chlorovodíkovou, nasycenou pevným chloridem sodným, a extrahuje se ethylacetátem (8 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se suší nad síranem hořečnatým, zahustí ve vakuu. Chromatografií přes silikagel a elucí 1% methanolem/methylenchloridem a získá se kyselina N-(terc.butoxykarbonyl)-4-(hydroxymethyl)piperidin-4-karboxylová jako bílá pevná látka (4 g, 20 %), t.t. 156,6 až 157,3 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,25-1,37 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,85 (dm, J= 13,7 Hz, 2H), 2,78-2,94 (š m, 2H), 3,41 (s, 1H), 3,70 (dm, J= 12,8 Hz, 2H), 4,87 (š s, 1H), 12,34 (s, 1H); Elementární analýza pro $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_5$:
 vypočteno 55,58 % C, 8,16 % H, 5,40 % N
 nalezeno 55,72 % C, 8,10 % H, 5,53 % N.

5H. Příprava (10), kde R^1 a R^2 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, představují tetrahydropyran, sloučenina vzorce (10a)

Anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (11,1 ml, 66,2 mmol), ke kaši se přidá triethylamin (17,8 ml, 127,4 mmol) kyseliny 4-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-4-karboxylové (10,20 g, 63,68 mmol) v bezvodém diethyletheru ochlazeném na 0 °C (115 ml). Dvojfázový roztok se míchá 20 hodin, ohřeje se na teplotu místnosti, míchá se další 2 hodiny. Vrstvy se oddělí dekantací a spodní vrstva se ředí 2% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a extrahuje se methylenchloridem (4 x 200 ml). Spojené organické extrakty se promyjí dalším 2% vodným hydrogenuhličitanem sodným (100 ml), suší se nad síranem hořečnatým a zahuštěním ve vakuu poskytne 2,7-dioxa-spiro[3.5]nonan-1-on jako světle žlutý olej (10,8

g). IR (KBr) 1821 cm^{-1} ; ^1H NMR (CD_3Cl_3) δ 1,92 (ddd, $J=$ 13,4, 8,1, 4,0 Hz, 2H), 2,10 (dddd, $J=$ 13,4, 6,1, 3,4, 0,8 Hz, 2H), 3,70 (ddd, $J=$ 11,8, 6,3, 3,9 Hz, 2H), 3,92 (ddd, $J=$ 11,8, 7,9, 3,4 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H); ^{13}C NMR (CD_3Cl_3) δ 30,78 (t), 55,78 (s), 64,46 (t), 71,50 (t), 173,42 (s), MS(EI) $m/e = 142$, MS (CI) $M^+ = \text{H } m/e = 143$, $M^+ + \text{H}_4\text{NH}^+$ $m/e = 160$.

51. Příprava sloučeniny vzorce (10), kde R^1 a R^2 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, představují piperidin, sloučeniny vzorce (10b)

Anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (2,60 ml, 15,39 mmol), následovaný triethylaminem (4,30 ml, 30,78 mmol) se přidá ke kaši kyseliny *N*-(terc.butoxykarbonyl)-4-hydroxymethylpiperidin-4-karboxylové (3,80 g, 14,65 mmol) v bezvodém diethyletheru (27 ml) ochlazenému na $0\text{ }^\circ\text{C}$.

Dvojfázový roztok se míchá 23 hodin, ohřeje se na teplotu místnosti, míchá se další 1 hodinu a horní diethyletherová vrstva se oddělí dekantací. Spodní vrstva se extrahuje dalšími podíly diethyletheru (2 x 100 ml) a spojené organické extrakty se promyjí vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 50 ml), suší se nad síranem hořečnatým a zahuštěním ve vakuu za poskytnutí 7-(butoxykarbonyl)-2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-1-onu jako světle žlutý olej (2,88 g, 82 %). ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,48 (s, 9H), 1,79-1,89 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 2H), 3,48-3,66 (m, 4H), 4,13 (s, 2H).

Příklad 6

Příprava sloučeniny vzorce (13)

6A. Příprava (13), kde R^1 a R^2 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, představují tetrahydropyran a X je jod

Diisopropylamid lithný se připraví přidavkem 2,5M N-butyllithia (5,6 ml, 13,9 mmol) v hexanech k roztoku diisopropylaminu (1,95 ml, 13,9 mmol) v tetrahydrofuranu (30 ml) při 0 °C za míchání po 20 minut. Potom se během 15 minut při -78 °C přidá k roztoku lithiumdiisopropylamidu roztok ethylesteru kyseliny tetrahydropyran-4-karboxylové (2 g, 12,7 mmol) v tetrahydrofuranu (8 ml). Výsledný roztok se míchá dalších 50 minut a přidá se diiodmethan (1,14 ml, 14,2 mmol). Výsledná směs se míchá dalších 50 minut, zahřeje na teplotu místnosti na 30 minut, potom se znovu ochladí na 0 °C. Směs se zředí vodnou 1M kyselinou chlorovodíkovou (25 ml), extrahuje se diethyletherem (2 x 100 ml) a promyje dalšími podíly diethyletheru (2 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se jednou promyjí 1M vodnou kyselinou chlorovodíkovou (100 ml), nasyceným hydrogensířičitanem sodným (100 ml), nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným (100 ml) a suší se nad síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Zbytek se filtruje přes sloupeček silikagelu, posupně se eluuje hexany a ethylacetátem, odstraní se přebytek alkylačního činidla promytím hexanem a získá se čistý ethylester kyseliny 4-(jodmethyl)tetrahydropyran-4-karboxylová kyselina jako světležlutý olej, který se použije přímo v následující reakci bez dalšího čištění (3,20 g, 85 %). IR (KBr) 1732 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,31 (q, J= 7,3 Hz, 3H), 1,56 (ddd, J= 14,6, 10,9, 4,5, 2H), 2,17 (ddd, J= 14,6, 5,7, 3,3, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,51 (ddd, J= 11,7, 11,1, 2,5 Hz, 2H), 3,51 (td, J= 11,7, 4,3 Hz, 2H), 4,24 (q, J= 7,1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14,33 (q), 15,04 (t), 34,70 (t), 45,26 (s), 61,34 (t), 65,22 (t), 172,89 (s); EIHRMS vypočteno pro $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{IO}_3$ (M^+): 298,0066, nalezeno 298,0066.

Elementární analýza pro $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{IO}_3$:

vypočteno 36,26 % C, 5,07 % H

nalezeno 36,56 % C, 5,09 % H.

6B. Příprava (13), kde R¹ a R² spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, představují tetrahydropyran, a mění se X

Podobně, nahrazením diiodmethanu dibrommethanem nebo bromchlormethanem, byly připraveny následující sloučeniny:

ethylester kyseliny 4-(brommethyl)tetrahydropyran-4-karboxylové kyseliny: IR (čistý) 1732 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,30 (q, J= 7,1 Hz, 3H), 1,59 (ddd, J= 14,6, 10,9, 4,5, 2H), 2,17 (dm, J= 14,7, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,53 (dt, J= 11,9, 4,5 Hz, 2H), 3,84 (dt, J= 11,9, 4,5 Hz, 2H), 4,23 (q, J= 7,1 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14,27 (q), 33,17 (t), 40,16 (t), 46,05 (s), 61,29 (t), 64,97 (t), 172,91 (s); CIMS (M⁺+H): 251, (M⁺+NH₄⁺) 268.

ethylester kyseliny 4-(chlormethyl)tetrahydropyran-4-karboxylové kyseliny: IR (čistý) 1734 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,30 (q, J= 7,1 Hz, 3H), 1,59 (ddd, J= 14,6, 10,9, 4,5, 2H), 2,16 (dm, J= 14,7, 2H), 3,53 (dt, J= 11,9, 4,5 Hz, 2H), 3,61 (s, J= 11,7, 4,3 Hz, 2H), 4,24 (q, J= 7,1 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14,24 (q), 32,14 (t), 46,69 (s), 51,40 (t), 61,29 (t), 64,85 (t), 173,01 (s); CIMS (M⁺+H): 207.

Elementární analýza pro C₉H₁₅ClO₃:

vypočteno 52,31 % C, 7,32 % H

nalezeno 52,51 % C, 7,30 % H.

6C. Alternativní příprava sloučeniny vzorce (13), kde R¹ a R² spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, představují tetrahydropyran a X je p-tosyl

K roztoku ethylesteru kyselina tetrahydropyran-4-karboxylové (820 mg, 4,356 mmol) v pyridinu (10 ml) při 0 °C se přidá p-toluensulfonylchlorid (997 mg, 5,23 mmol) a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti během 1 hodiny. Směs se

míchá 36 hodin a rozdělí se mezi methylenchlorid (150 ml) a 3N vodnou kyselinu chlorovodíkovou (50 ml). Organická vrstva se promyje 25 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, suší (MgSO_4), zahustí a zbytek se chromatografuje přes 45 g silikagelu za eluce se 30% ethylacetátem/hexany a získá se tosylát jako bílá pevná látka (1,03 g, 69 %), t.t. 87,7 až 88,6 °C; IR (KBr) 1717 cm^{-1} ; ethylester kyseliny 4-(brommethyl)tetrahydropyran-4-karboxylové kyseliny: IR (čistý) 1732 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,21 (q, $J=17,1\text{ Hz}$, 3H), 1,52 (ddd, $J=13,4, 10,6, 4,1\text{ Hz}$, 2H), 2,00 (dm, $J=13,4\text{ Hz}$, 2H), 2,46 (s, 3H), 3,49 (ddd, $J=11,7, 10,6, 2,5\text{ Hz}$, 2H), 3,76 (dt, $J=11,9, 4,1\text{ Hz}$, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,13 (q, $J=7,1\text{ Hz}$, 2H), 7,35; ; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 14,10 (q), 21,67 (q), 30,43 (t), 44,93 (s), 61,37 (t), 64,43 (t), 74,65 (t), 127,95 (d), 129,89 (d), 132,67 (s), 145,05 (s), 172,57 (s); HRMS vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_6$: 343,1215, nalezeno 343,1217.

Elementární analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_6$:
vypočteno 56,12 % C, 6,48 % H
nalezeno 56,22 % C, 6,46 % H.

Příklad 7

Příprava sloučenin vzorce Ia

7A. Příprava Ia, kde R^1 a R^2 jsou vodík, R^3 a R^4 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, představují piperidin a R^5 je difenylether, ze sloučeniny vzorce (4)

1. 4-Fenoxythiofenol (7,4 g, 36,3 mmol), 4-karboxymethylen-N-CBZ-piperidin (10 g, 36,3 mmol) a piperidin (1,8 ml, 36,3 mmol) se míchá přes noc při 100 až 110 °C v zatavené lahvi. Po ochlazení se surová reakční směs rozdělí mezi ethylacetát a 1N kyselinu chlorovodíkovou, organická vrstva se promyje solankou, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje a

zahuštěním ve vakuu poskytne žlutou pevnou látku. Pevná látka se trituruje v 1:1 (obj./obj.) ethyletheru/hexanu (500 ml) a získá se kyselina 2-[4-(4-fenoxyfenylthio)-N-CBZ-piperidin-4-yl]-octová jako bílá pevná látka.

2. Roztok kyseliny 2-[4-(4-fenoxyfenylthio)-N-CBZ-piperidin-4-yl]-octové (150 mg, 0,29 mmol) v suchém 1,2-dichlorethanu (3 ml) pod dusíkem se ochladí na -10 °C a sytí se plynným chlorovodíkem 15 minut. Reakční nádoba se pak uzavře a roztok se míchá dva dny při 25 °C. Trubka se ochladí na -10 °C před otevřením pro uvolnění plynné kyseliny chlorovodíkové a pak se nechá ohřát na 25 °C. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a produkt se trituruje s ethylacetátem a získá se hydrochlorid kyseliny 2-[4-(4-fenoxyfenylthio)-piperidin-4-yl]-octové jako bílý rášek. ethylester kyseliny 4-

(brommethyl)tetrahydropyran-4-karboxylové kyseliny: ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,93 (d, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,14 (t, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,35 (m, 4H).

7B. Příprava Ia, kde R^1 a R^2 jsou vodík, R^3 a R^4 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují cyklopentyl a R^5 je difenylether, ze sloučeniny vzorce (4)

Směs kyseliny cyklopentylidenoctové (2 mmol) s p-(fenoxy)-thiofenolu (2 mmol) se zahřívá na 110 °C pod dusíkem za přítomnosti piperidinu (100 μl) 24 hodin. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a promyje se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Organická vrstva se oddělí, suší a odpaří za sníženého tlaku za získání surové kyseliny 2-[1-(4-fenoxyfenylthio)-cyklopent-1-yl]-octové, která může být použita v následující reakci bez dalšího čištění.

7C. Příprava Ia, kde R^1 , R^2 a R^3 jsou vodík, R^4 je benzyl a R^5 je 4-bromfenyl

Směs kyseliny E-2-benzylakrylové (1 g) a p-bromthiofenolu (1,12 g) se míchá přes noc při 110 °C za přítomnosti piperidinu (300 μ l). Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a zředěnou kyselinu chlorovodíkovou. Organická vrstva se oddělí, suší a odpaří za sníženého tlaku. Získá se kyselina 3-benzyl-3-(4-bromfenylthio)-propionová (Iaa), která se použije v následující reakci bez dalšího čištění.

7D. Příprava Ia, kde R¹ a R² spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, představují tetrahydropyran, R³ a R⁴ jsou vodík a R⁵ je 4-(4-chlorfenoxy)fenyl, ze sloučeniny vzorce (10)

2,7-Dioxa-spiro[3.5]nonan-1-on (10,8 g), získaný jak popsáno v příkladu 5H, se ihned rozpustí v N,N-dimethylformamidu (95 ml) a pomalu se přidá k roztoku, obsahujícímu sodnou sůl 4-(4-chlorfenoxy)thiofenolu připravená přidávkem prášku hydridu sodného (2,14 g, 89,2 mmol) k roztoku 4-(4-chlorfenoxy)thiofenolu (15,83 g, 66,8 mmol) v N,N-dimethylformamidu (19 ml) při 0 °C a míchání 30 minut) během 10 až 15 minut a pak se míchá dalších 15 minut. Výsledná kaše se zahřívá na 40 °C, míchá se 5 minut, přidá se terc.butanol (2 ml) a směs se ochladí na teplotu místnosti během 20 minut. Většina N,N-dimethylformamidu se odstraní ve vakuu, pH se upraví na 9,2, výsledná kaše se zředí 30% diethyletherem-hexany (120 ml) a filtruje. Filtrační koláč se promyje dalšími podíly etheru (3 x 70 ml), okyselí se na pH 3,5 2N vodnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se do methylenchloridu (4 x 350 ml). Spojené organické vrstvy se suší nad síranem hořečnatým, zahustí se ve vakuu. Pevný zbytek se rekrystaluje z minimálního množství methylenchloridů/hexanů za získání čisté kyseliny 4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové jako bílé krystalické pevné látky (19,50 g). T.t. 140,6 až 141,9 °C; IR (KBr) 3429 (šs), 1732 cm^{-1} ; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ

1,54 (ddd, $J = 14,2, 10,0, 4,2$ Hz, 2H), 1,95 (dm, $J = 14,2$ Hz, 2H), 3,56 (ddd, $J = 11,8, 10,0, 4,2$ Hz, 2H), 3,70 (dt, $J = 11,8, 4,2$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 8,9, 2H$), 7,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 33,06 (t), 43,56 (t), 45,03 (s), 64,13 (t), 119,43 (d), 120,11 (d), 110,43 (d), 127,35 (s), 129,80 (d), 131,09 (s), 131,59 (d), 154,90 (s), 155,50 (s), 175,25 (s); HRMS vyp. pro $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{SO}_4\text{Cl}$: 378,0693, nalezeno: 378,0685.
 Elementární analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{SO}_4\text{Cl} \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$:
 vypočteno 59,53 % C, 5,13 % H
 nalezeno 59,53 % C, 5,07 % H.

Podobně, nahrazením 4-(4-chlorfenoxy)thiofenolu 4-(4-bromfenoxy)thiofenolem a 4-(4-fluorfenoxy)thiofenolem byly připraveny následující sloučeniny:

kyselina 4-[4-(4-bromfenoxy)fenylthiomethyl]tetrahydropyran-4-karboxylová: t.t. 143,7 až 144,5 °C; IR (Kbr) 3434 (š), 1732 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,54 (ddd, $J = 13,8, 10,1, 4,3$ Hz, 2H), 1,4 (dm, $J = 13,5$ Hz, 2H), 3,19 (s, 2H), 3,37 (ddd, $J = 11,8, 10,1, 2,5$ Hz, 2H), 3,70 (dt, $J = 11,8$ Hz, 4,0 Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 12,68 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 33,04 (t), 43,3 (t), 45,00 (s), 64,10 (t), 115,14 (s), 119,59 (d), 120,53 (d), 131,15 (s), 131,51 (d), 132,77 (s), 154,71 (s), 156,06 (s), 175,28 (s); EIMS (M^+): 424.

Elementární analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{SO}_4\text{Br}$:

vypočteno 53,91 % C, 4,52 % H

nalezeno 53,53 % C, 4,54 % H

kyselina 4-[4-(4-fluorfenoxy)fenylthiomethyl]tetrahydropyran-4-karboxylová: t.t. 143,0 až 143,4 °C; IR (KBr) 3436 (š), 1721 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- D_6) δ 1,54 (ddd, $J = 13,5, 10,1, 4,0$ Hz, 2H), 1,94 (dm, $J = 13,5$ Hz, 2H), 3,17 (s, 2H), 3,38 (td, $J = 11,8, 2,5$ Hz, 2H), 3,70 (dt, $J = 11,8$ Hz, 4,0 Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,05 (dd, $J = 9,2, 4,6$ Hz, 2H), 7,21 (dd, $J = 9,1, 8,4$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 12,65 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 33,05 (t), 43,65 (t), 45,49 (s), 64,12 (t), 116,53 (dd, $J_{\text{C-F}} = 23,2$ Hz), 118,71 (d), 120,63 (dd, $J_{\text{C-F}} = 8,5$ Hz), 130,31 (s), 131,69 (d), 152,38 (s), 155,85 (s), 158,29 (d, $J_{\text{C-F}} = 239,9$ Hz), 175,28 (s); EIMS (M^+): 362.

Elementární analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{SO}_4\text{F}$:

vypočteno 62,97 % C, 5,28 % H

nalezeno 62,79 % C, 5,26 % H.

7E. Alternativní příprava Ia, kde R^1 a R^2 jsou oba methyl, R^3 a R^4 jsou vodík a R^5 je 4-(4-chlorfenoxy)fenyl

Prášek hydridu sodného (0,86 g, 35,8 mmol) se přidá ke směsi 4-(4-chlorfenoxy)thiofenolu (3,55 g, 15 mmol) v N,N-dimethylformamidu (12 ml při 0 °C. Směs se zahřívá na teplotu místnosti 5 min, míchá se dalších 20 minut a najednou se přidá pevná kyselina chlorpivalová (1,64 g, 12,0 mmol). Tato směs se zahřívá na 80 °C 18 hodin, ochladí na teplotu místnosti a přidá se voda (1 ml). Zbytek se rozdělí mezi methylenchlorid (50 ml) a 2N kyselinu chlorovodíkovou (25 ml). Vodná vrstva se oddělí a promyje se dalším methylenchloridem (2 x 25 ml). Spojené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým, zahustí se ve vakuu.

Chromatografií na silikagelu a elucí 5%

methanolem/methylenchloridem se získá mírně znečištěná kyselina 3-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthio]-2,2-dimethylpropionová (4 g, 99 %). Tento materiál se rekrystaluje z

minimálního množství diethyletheru/hexanů a poskytne analyticky čistou kyselinu jako bílou pevnou látku (3,20 g, 80 %), t.t. 84,4 až 84,9 °C; IR (KBr) 3433 (š), 1732 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,19 (s, 6H), 3,14 (s, 2H), 6,97 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,9, 2H), 7,40 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 12,36 (š s, 1H). EIMS(M⁺): 378.

Elementární analýza pro C₁₇H₁₇SO₃Cl:

vypočteno 60,62 % C, 5,09 % H

nalezeno 60,31 % C, 4,96 % H.

7F. Příprava Ia, kde R¹ a R², jsou-li spojeny s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, představují N-BOC-piperidin, R³ a R⁴ jsou vodík a R⁵ je 4-(4-chlorfenoxy)fenyl, ze sloučeniny vzorce (10b)

7-(terc.Butoxykarbonyl)-2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-1-on získaný v příkladu 51 výše se ihned rozpustí v N,N-dimethylformamidu (4 ml), přidá se pomalu k roztoku, obsahujícímu sodnou sůl 4-(4-chlorfenoxy)thiofenolu (vyrobená přísadkou prášku hydridu sodného (340 mg, 14,17 mmol) k roztoku 4-(4-chlorfenoxy)thiofenolu (3,00 g, 12,7 mmol) v N,N-dimethylformamidu (19 ml) při °C a mícháním po 30 minut) během 10 až 15 minutové periody a míchá se dalších 15 minut. Výsledná kaše se zahřeje na 80 °C, míchá se 5 min, přidá se terc.butanol (2 ml) a směs se ochladí na teplotu místnosti během 20 min. Většina N,N-dimethylformamidu se odstraní ve vakuu, pH se upraví na 3,5 použitím 2M vodné kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se do ethyl acetátu (4 x 150 ml). Spojené organické vrstvy se suší nad síranem hořečnatým, zahustí se ve vakuu a zbytek se chromatografuje na silikagelu za eluce 1% až 10% methanol/methylenchloridem, získá se piperidinová kyselina, 4-[4-(4-chlorfenoly)fenylthiomethyl]-N-(terc.butoxykarbonyl)-piperidin-4-yl-karboxylová kyselina jako světležlutý olej (5 g, 89 %). ¹H NMR (OH nepozorováno;

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 1,37 (s, 9H), 1,55 (m_c , 2H), 2,10 (m_c , 2H), 3,05 (m_c , 2H), 3,06 (s, 2H), 3,72 (m_c , 2H), 6,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,7$ Hz, 4H).

7G. Příprava Ia, kde R^1 a R^2 společně s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují tetrahydropyran, R^3 a R^4 jsou vodík, R^5 je 4-(4-chlorfenoxy)fenyl, ze sloučeniny vzorce Ia, kde R je ethyl

K roztoku ethylesteru 4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové kyseliny (70 mg, 0,17 mmol) v ethanolu (2 ml), obsahujícím dvě kapky vody, se přidá hydroxid draselný (58,3 mg, 1,04 mmol). Směs se refluxuje 13 hodin, ochladí na teplotu místnosti, okyselí se na pH 4 a extrahuje se ethylacetátem (4 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se suší nad síranem hořečnatým a zahuštěním se získá kyselina 4-[4-(4-chlorfenoxy)-fenylthiomethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylová kyselina (66 mg, 100 %), která je spektroskopicky shodná s látkou izolovanou při předchozím postupu z příkladu 7D.

7H. Příprava Ia, kde R^1 a R^2 společně s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují tetrahydropyran, R^3 a R^4 jsou vodík, R^5 je 4-(4-bromfenoxy)fenyl, ze sloučeniny vzorce Ia, kde R je ethyl

Podobně podle postupu z příkladu 7G výše byly připraveny kyselina 4-[4-(4-bromfenoxy)fenylthiomethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylová a kyselina 4-[4-(4-fluorfenoxy)fenylthiomethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylová.

7I. Příprava Ia, kde R^1 a R^2 společně s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují tetrahydropyran, R^3 a R^4 jsou

vodík, R⁵ je 4-(4-chlorfenoxy)fenyl a R je methyl z odpovídající karboxylové kyseliny

K roztoku kyseliny 4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové (580 mg, 1,53 mmol) a N,N-dimethylformamidového katalyzátoru (22 μ l) v methylenchloridu (15 ml) při 0 °C se přidá oxalylchlorid (0,33 ml, 3,83 mmol) po kapkách během 10 minut. Směs se ohřeje na teplotu místnosti během 1 hodiny, kaše se dalších 12 hodin míchá a zahustí se ve vakuu až do získání teoretické hmotnosti chloridu kyseliny. Zbytek se suspenduje v tetrahydrofuranu (7,5 ml) a přidá se methanol (0,19 ml, 4,59 mmol), následovaný triethylaminem (0,64 ml, 4,59 mol). Směs se zahřívá pod refluxem 14 hodin, zahustí se a výsledný zbytek se rozdělí mezi methylenchlorid (150 ml) a 1M vodnou kyselinu chlorovodíkovou (50 ml). Vodná vrstva se zpětně extrahuje dalšími podíly methylenchloridu (2 x 30 ml), spojené extrakty se suší nad síranem hořečnatým a zahuštěním se získá surový methylester kyseliny 4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové, který se použije v následujícím stupni bez dalšího čištění. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,62 (m_c, 2H), 2,15 (dm, J = 13,6 Hz, 2H), 3,13 (s, 2H), 3,47 (td, J = 11,9, 2,4 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,81 (dt, J = 12,0, 4,1 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

7J. Příprava Ia, kde R¹ a R² společně s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují tetrahydropyran, R³ a R⁴ jsou vodík, R⁵ je 4-(4-chlorfenoxy)fenyl a R je ethyl, ze sloučeniny vzorce (13)

Ethylester kyseliny 4-(jodmethyl)tetrahydropyran-4-karboxylové (300 mg, 1 mmol) se přidá k roztoku, obsahujícímu sodnou sůl 4-(4-chlorfenoxy)thiofenolu (připravená přísadkou)

prášku hydridu sodného (35 mg, 1,5 mmol) k roztoku 4-(4-chlorfenoxy)thiofenolu (262 mg, 1,1 mmol) v N,N-dimethylformamidu (2 ml) při 0 °C a mícháním po 30 minut). Směs se ohřeje na teplotu místnosti během 5 minut, míchá se dalších 20 minut, ochladí se na teplotu místnosti a přidá se 1M vodná kyselina chlorovodíková (5 ml). Směs se pak rozdělí mezi ethylacetát (100 ml) a 2M kyselinu chlorovodíkovou (25 ml). Vodná vrstva se oddělí a promyje se dalším ethylacetátem (2 x 50 ml). Organické extrakty se spojí, promyjí 1M hydroxidem sodným (2 x 30 ml), suší nad síranem hořečnatým, zahustí ve vakuu. Chromatografií na silikagelu a elucí 20% ethylacetátem/hexany se získá čistý ethylester kyseliny 4-(4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové (370 mg, 91), následovaný nečistotým ethylesterem kyseliny 4-(4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové (40 mg). IR (KBr) 1728 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) 1,23 (q, J = 7,1 Hz, 3H), 1,56 (ddd, J = 14,6, 10,9, 4,4, 2H), 1,63 (ddd, J = 14,6, 5,7, 3,3, 2H), 3,13 (s, 2H), 3,51 (ddd, J = 11,8, 11,1, 2,4 Hz, 2H), 3,80 (dt, J = 11,8, 4,1 Hz, 2H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14,20, 33,72 (t), 45,72 (t), 46,07 (s), 60,92 (t), 65,06 (t), 119,29 (d), 120,20 (d), 128,43 (s), 129,85 (d), 130,57 (s), 133,05 (s), 155,40 (s), 156,21 (s), 174,02 (s); EIHRMS vypočteno pro C₂₁H₂₃SO₄Cl (M⁺) 406,1006. Nalezeno: 406,1008, Elementární analýza pro C₂₁H₂₃SO₄Cl: vypočteno 61,98 % C, 5,70 % H nalezeno 61,86 % C, 5,68 % H.

7J. Příprava Ia, kde R¹ a R² společně s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují tetrahydropyran, R³ a R⁴ jsou vodík, R⁵ je 4-(4-chlorfenoxy)fenyl a R je ethyl, ze sloučeniny vzorce (13)

Ethylester kyseliny 4-(jodmethyl)tetrahydropyran-4-karboxylové (300 mg, 1 mmol) se přidá k roztoku, obsahujícímu sodnou sůl 4-(4-chlorfenoxy)thiofenolu (připravená přidavkem prášku hydridu sodného (36 mg, 1,5 mmol) k roztoku 4-(4-chlorfenoxy)thiofenolu (262 mg, 1,1 mmol) v N,N-dimethylformamidu (2 ml) při 0 °C s mícháním po 30 minut). Směs se ohřeje během 5 minut na teplotu místnosti, míchá se dalších 20 minut, ochladí se na teplotu místnosti a přidá se 1M vodný roztok kyseliny chlorovodíkové. Směs se rozdělí mezi ethylacetát (100 ml) a 2M kyselinu chlorovodíkovou (25 ml). Vodná vrstva se oddělí a promyje se dalším ethylacetátem (2 x 50 ml). Organické extrakty se spojí, promyjí 1M hydroxidem sodným (2 x 30 ml), suší se nad síranem hořečnatým, zahustá ve vakuu. Chromatografií přes silikagel a elucí 20% ethylacetátem(hexany se získá čistý ethylester kyseliny 4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové (370 mg, 91 %), následovaný nečistým ethylesterem kyseliny 4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové (40 mg). IR (KBr) 1728 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,23 (q, J = 7,1 Hz, 3H), 1,56 (ddd, J = 14,6, 10,9, 4,4, 2H), 1,63 (ddd, J = 14,6, 5,7, 3,3, 2H), 3,13 (s, 2H), 3,51 (ddd, J = 11,8, 11,1, 2,4 Hz, 2H), 3,80 (dt, J = 11,8, 4,1 Hz, 2H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14,20 (q), 33,72 (t), 45,72 (t), 46,07 (s), 60,92 (t), 65,06 (t), 119,29 (d), 120,20 (d), 128,43 (s), 129,85 (d), 130,57 (s), 133,05 (s), 155,40 (s), 156,21 (s), 174,02 (s); EIHRMS vypočteno pro C₂₁H₂₃SO₄Cl (M⁺): 406,1006, nalezeno 406,1008.

Elementární analýza pro C₂₁H₂₃SO₄Cl:
vypočteno 61,98 % C, 5,70 % H
nalezeno 61,86 % C, 5,68 % H.

7K. Příprava Ia, kde R^1 a R^2 společně s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují tetrahydropyran, R^3 a R^4 jsou vodík, R^5 je 4-(4-bromfenoxy)fenyl a R je ethyl, ze sloučeniny vzorce (13)

Podobně, nahrazením 4-(4-chlorfenoxy)thiofenolu 4-(4-bromfenoxy)thiofenolem a postupem podle příkladu 7J se připraví ethylester kyseliny 4-[4-(4-bromfenoxy)fenylthiomethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové (2,10 g, 93 %). IR (KBr) $17,28 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,22 (q, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 3H), 1,60 (ddd, $J = 14,6, 10,9, 4,5, 2\text{H}$), 2,14 (ddd, $J = 14,6, 5,7, 3,3, 2\text{H}$), 3,13 (s, 2H), 3,81 (ddd, $J = 11,8, 11,1, 2,4 \text{ Hz}$, 2H), 4,07 (q, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 2H), 6,87 (d, $J = 9,0 \text{ Hz}$, 2H), 6,92 (d, $J = 9,0 \text{ Hz}$, 2H), 7,37 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H), 7,43 (d, $J = 9,0 \text{ Hz}$, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 14,20 (q), 33,71 (t), 45,69 (t), 46,05 (s), 60,92 (t), 65,05 (t), 116,06 (s), 119,40 (d), 120,59 (d), 130,69 (s), 132,81 (d), 133,03 (s), 156,04 (s), 156,16 (s), 174,01 (s); EIHRMS vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{SO}_4\text{Br}$ (M^+): 450,0500, nalezeno: 450,0505.

Elementární analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{SO}_4\text{Br}$:

vypočteno 55,88 % C, 5,14 % H,
nalezeno 55,52 % C, 5,09 % H.

Provedením podobných reakcí za použití výchozích sloučenin vzorce (13), kde X je jod, brom a chlor a řízeným provedením se získají ve všech případech dobré výtěžky.

7L. Příprava Ia, měnící se R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5

Podobně, popřípadě nahrazením 4-karboxymethylen-N-CBZ-piperidinu jinými N-chráněnými sloučeninami vzorce (4) a postupy podle příkladu 7A (1) a (2) výše nebo popřípadě nahrazením kyseliny cyklopentylidenkarboxylové jinými sloučeninami vzorce (4) a postupy podle příkladu 7B výše a

popřípadě nahrazením p-fenoxythiofenolu jinými sloučeninami vzorce (5) se získají následující sloučeniny vzorce Ia:

kyselina 2-[4-(4-methoxyfenylthio)-N-CBZ-piperidin-4-yl]-octová;
 kyselina 2-[4-(4-methoxyfenylthio)-piperidin-4-yl]-octová;
 kyselina 2-benzyl-3-(3-methoxyfenylthio)-propionová;
 kyselina 2-benzyl-3-(4-methoxyfenylthio)-propionová;
 kyselina 3-benzyl-3-(4-methoxyfenylthio)-propionová;
 kyselina 3,3-dimethyl[4(4-chlorfenoxy)fenylthio]-propionová;
 kyselina 4-[4-(4-fluorfenoxy)fenylthio]-piperidin-4-yl]-octová;
 kyselina 4-[4-(4-fluorfenoxy)fenylthio]-N-CBZ-piperidin-4-yl]-octová;
 kyselina 3-benzyl-3-[(4-fenylthiofenyl)thio]propionová;
 kyselina 3-benzyl-3-(3-fenylthio)-propionová;
 kyselina 3-benzyl-3-(4-fenoxyfenylthio)propionová;
 kyselina 3-benzyl-3-[(4-bifenyl)thio]propionová;
 kyselina 3-benzyl-3-(2-naftylthio)-propionová;
 kyselina 3-benzyl-3-(4-methoxystyrylfenylthio)-propionová;
 kyselina 3-cyklopentylmethyl-3-(4-methoxyfenylthio)-propionová;
 kyselina 3-cyklopentylmethyl-2-isopropyl-3-(4-methoxyfenylthio)-propionová;
 kyselina 2-ethyl-2-methyl-3-(4-methoxyfenylthio)-propionová;
 kyselina 3,3-dimethyl-(4-methoxyfenylthio)-propionová;
 kyselina 2-[1-(4-methoxyfenylthio)-cyklopent-1-yl]-octová;
 ketal kyseliny 2-[4-(4-methoxyfenylthio)-cyklohexanon-4-yl]-octové;
 kyselina 2-[1-(4-methoxyfenylthio)-(4-methylcyklohex-1-yl)]-octová;
 kyselina 2-[1-(4-fenoxyfenylthio)-cyklohex-1-yl]-octová;
 kyselina 2-[4-(4-fenoxyfenylthio)-tetrahydroyran-4-yl]-octová;

kyselina {4-[(4-benzo[b]thiofen-2-yl-fenoxy)fenylthio]-tetrahydropyran-4-yl}-octová;

kyselina 2-{4-[(4-(fenylmethyl)fenylthio)-tetrahydropyran-4-yl]-octová};

kyselina 2-{4-[(4-(fluorfenoxy)fenylthio)-tetrahydropyran-4-yl]-octová};

kyselina 2-{4-[(4-(4-chlorfenoxy)fenylthio)-tetrahydropyran-4-yl]-octová}; t.t. 138,5 až 138,8 °C; ¹H NMR (CDCl₃, OH neviditelné) δ 1,73 (d, J = 14,7, 2H), 1,91 (ddd, J = 14,7, 10,1, 4,3 Hz, 2H), 2,58 (s, 2H), 3,76 (dt, J = 11,8, 4,1 Hz, 2H), 4,02 (dt, J = 11,8, 2,6 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, 8,9 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 4H); FABMS (M⁺): 379,2.

Elementární analýza pro C₁₉H₁₉SO₄Cl:

vypočteno 60,23 % C, 5,05 % H,

nalezeno 60,39 % C, 5,01 % H.

kyselina 2-{4-[(4-(4-chlorfenoxy)fenylthio)-tetrahydropyran-4-yl]-octová};

kyselina 2-[4-(4-fenoxyfenylthio)-tetrahydrothiopyran-1,1-dioxid-4-yl]-octová;

kyselina trans-2-(4-methoxyfenylthio)-cyklopentankarboxylová
a

kyselina 2-(4-methoxyfenylthio)-cyklohexankarboxylová.

7M. Příprava Ia, měnící se R¹, R², R³, R⁴ a R⁵

Podobně, popřípadě nahrazením 2,7-dioxa-spiro[3.5]nonan-1-onu jinými sloučeninami vzorce 7D výše a popřípadě nahrazením 4-(4-chlorfenoxy)thiofenolu jinými sloučeninami vzorce (5) se připraví následující sloučeniny vzorce Ia:
kyselina 4-[4-(4-fluorfenoxy)fenylthiomethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylová;

kyselina 4-[4-(4-bromfenoxy)fenylthiomethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylová;

kyselina 3-(4-benzoylfenylthio)-2,2-dimethylpropionová;

kyselina 3-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]-2,2-dimethylpropionová;

kyselina 4-[(4-fenoxypyrid-4-yl)thiomethyl]tetrahydropyran-4-karboxylová: $^1\text{HNMR}$ (OH nepozorováno; CDCl_3) δ 1,65 (m_c , 2H), 2,16 (dm, $J = 14,2$ Hz, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,57 (tm, $J = 11,4$ Hz, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,57 (tm, $J = 11,4$ Hz, 2H), 3,84 (dm, $J = 12,0$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 8,43 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H).

7N. Příprava Ia, měnící se R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5

Podobně podle postupů z příkladu 7 výše se připraví jiné sloučeniny vzorce Ia.

Příklad 8

Příprava sloučenin vzorce Iba

8A. Příprava Iba, kde R^1 a R^2 společně s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují tetrahydropyran, R^3 a R^4 jsou vodík, R^5 je 4-(4-chlorfenoxy)fenyl

Oxalylchlorid (37,5 ml, 429,5 mmol) se přikape během 10 minut k suspenzi kyseliny 4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové (65,1 g, 171,8 mmol) a N,N-dimethylformamidového katalyzátoru (2 ml) v methylenchloridu (1 litr) při 0 °C. Směs se během 1 hodiny zahřeje na teplotu místnosti a výsledná parviální suspenze se dalších 20 hodin míchá, zahustí se za sníženého tlaku až do získání teoretického množství chloridu kyseliny. Tato směs se rozpustí v methylenchloridu (600 ml), ochladí se

na 0 °C a během 10 minut se přikape N,O-bis(trimethylsilyl)hydroxylamin (109,1 ml, 510,45 mmol). Směs se ihned ohřeje na teplotu místnosti, míchá se 3 hodiny a znovu se ochladí na 0 °C. K roztoku se přidá vodný roztok 2,4M kyseliny chlorovodíkové (400 ml, 960 mmol), což vyvolá vysrážení produktu kyseliny hydroxamové během několika minut po přidání. Suspenze se míchá dalších 30 minut a filtruje. Filtrační koláč se promyje vodou (3 x 30 ml) a 50% diethyletherem-hexany (2 x 25 ml) a sušením při 70 °C se získá 4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]-tetrahydropyran-4-(N-hydroxykarboxamid) (61,8 g, 92 %), t.t. 146,6 až 148,0 °C; IR (Kbr) 3426 (š), 1636 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,54 (ddd, J = 13,8, 10,2, 4,0 Hz, 2H), 2,00 (dm, J = 13,8 Hz, 2H), 3,16 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,66 (dt, J = 11,7, 3,8 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,78 (s, 1H), 10,63 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 32,79 (t), 43,60 (s), 43,70 (t), 63,93 (t), 119,56 (d), 120,07 (d), 127,19 (s), 129,85 (d), 131,24 (d), 131,34 (s), 154,62 (s), 155,59 (s), 169,69 (s); FABNRMS vypočteno pro C₁₉H₂₁NSO₄Cl (M⁺ + H): 394,0880, nalezeno: 378,0872.

Elementární analýza pro C₁₉H₂₁NSO₄Cl:

vypočteno 57,94 % C, 5,12 % H, 3,56 % N

nalezeno 57,98 % C, 5,04 % H, 3,68 % N.

8B. Alternativní příprava Iba, kde R¹ a R² společně s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují tetrahydropyran, R³ a R⁴ jsou vodík, R⁵ je 4-(4-chlorfenoxy)fenyl

Oxalylchlorid (37,5 ml, 429,5 mmol) se přikape během 10 minut k suspenzi kyseliny 4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové (65,1 g, 171,8 mmol) a N,N-dimethylformamidového katalyzátoru (2 ml) v methylenchloridu (1 litr) při 0 °C. Směs se během 1

hodiny zahřeje na teplotu místnosti a výsledná parciální suspenze se dalších 20 hodin míchá, zahustí se za vakua až do získání teoretického množství chloridu kyseliny. Během 2 minut se přikape roztok směsi chloridu kyseliny (650 mg, 1,68 mmol) v methylenchloridu k roztoku 50% vodného hydroxylaminu (556 mg) ve 2:1 tetrahydrofuranu/terc.butanolu (5,1 ml). Směs se míchá 1,5 hodiny a zahustí až na zbytek přibližně 1 ml vodného roztoku. Suspenze se filtruje, promyje se 1:1 diethyletherem-hexany (3 x 15 ml) a pevná látka se suší přes noc při 70 °C ve vakuové sušárně za získání 4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]-tetrahydropyran-4-(N-hydroxykarboxamid) (584 mg, 91 %), t.t. 146,6 až 148,0 °C; IR (Kbr) 3426 (š), 1636 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,54 (ddd, J = 13,8, 10,2, 4,0 Hz, 2H), 2,00 (dm, J = 13,8 Hz, 2H), 3,16 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,66 (dt, J = 11,7, 3,8 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,78 (s, 1H), 10,63 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 32,79 (t), 43,60 (s), 43,70 (t), 63,93 (t), 119,56 (d), 120,07 (d), 127,19 (s), 129,85 (d), 131,24 (d), 131,34 (s), 154,62 (s), 155,59 (s), 169,69 (s); FABHNRMS vypočteno pro C₁₉H₂₁NSO₄Cl (M⁺ + H): 394,0880, nalezeno: 378,0872.

Elementární analýza pro C₁₉H₂₁NSO₄Cl:
vypočteno 57,94 % C, 5,12 % H, 3,56 % N
nalezeno 57,98 % C, 5,04 % H, 3,68 % N.

8C. Příprava Iba, měnící se R¹, R², R³, R⁴ a R⁵

Podobně, nahrazením kyseliny 4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové kyseliny jinými sloučeninami vzorce Ia a provedením postupů z příkladu 8A výše se připraví následující sloučeniny vzorce Iba:
4-[4-(4-fluorfenoxy)fenylthiomethyl]tetrahydropyran-4-(N-hydroxykarboxamid): t.t. 146,2 až 146,5 °C; IR (Kbr) 3431

(š), 1628 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 ; NH a OH nepozorovány) δ 1,35 (ddd, $J = 13,8, 10,2, 4,0$ Hz, 2H), 1,83 (dm, $J = 13,8$ Hz, 2H), 2,85 (s, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,46 (dt, $J = 11,9, 3,9$ Hz, 2H), 6,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,65-6,78 (m, 4H), 7,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 32,99 (t), 44,27 (s), 45,49 (t), 64,63 (t), 116,28 (dd, $J_{\text{C-F}} = 23,2$ Hz), 118,64 (d), 120,49 (dd, $J_{\text{C-F}} = 8,5$ Hz), 130,41 (s), 132,49 (d), 152,46 (s), 156,49 (s), 160,29 (d, $J_{\text{C-F}} = 241,9$ Hz), 170,23 (s); FABMS ($\text{M}^+ + \text{H}$): 378.

Elementární analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NSO}_4\text{F}$:

vypočteno 60,46 % C, 5,34 % H, 3,71 % N

nalezeno 60,08 % C, 5,29 % H, 3,65 % N.

4-[4-(4-Bromfenoxy)fenylthiomethyl]tetrahydropyran-4-(N-hydroxykarboxamid): t.t. 153,1 až 154,0 $^{\circ}\text{C}$; IR (Kbr) 3434(š), 1634 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 ; NH a OH nepozorovány) δ 1,68 (ddd, $J = 14,0, 10,0, 4,0$ Hz, 2H), 2,13 (dm, $J = 14,0$ Hz, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,55 (ddd, $J = 12,0, 10,2, 2,5$ Hz, 2H), 3,76 (dt, $J = 12,0$ Hz, 4,1 Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 33,01 (t), 44,32 (s), 45,40 (t), 64,65 (t), 115,95 (s), 119,50 (d), 120,53 (d), 130,67 (s), 132,76 (d), 132,80 (d), 155,92 (s), 156,16 (s), 170,60 (s); FABMS ($\text{M}^+ + \text{H}$): 438.

Elementární analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NSO}_4\text{Br}$:

vypočteno 52,06 % C, 4,60 % H, 3,20 % N

nalezeno 51,84 % C, 4,52 % H, 3,54 % N.

3-(4-Benzoylfenylthio)-2,2-dimethyl-N-hydroxypropionamid;

4-[4-(4-Chlorfenoxy)fenylthio]-2,2-dimethyl-N-hydroxypropionamid: t.t. 114,7 až 115,3 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,30 (s, 6H), 3,14 (s, 2H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J =$

8,8 Hz, 1H); FABHRMS vypočteno pro $C_{17}H_{18}NSO_3Cl$ ($M^+ + H$):
352,0772, nalezeno 352,0774.

Elementární analýza pro $C_{17}H_{18}NSO_3Cl$:

vypočteno 58,03 % C, 5,16 % H, 3,98 % N

nalezeno 57,85 % C, 5,10 % H, 4,12 % N.

3,3-Dimethyl-3-[(4-chlorfenoxy)fenylthio]-N-
hydroxypropionamid;

{4-[4-(4-Benzo[b]thiofen-2-yl-
fenoxy)fenylthio]tetrahydropyran-4-yl]-N-hydroxyacetamid;

2-{4-[4-(fenylmethyl)fenylthio]tetrahydropyran-4-yl}-N-
hydroxyacetamid;

2-{4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthio]tetrahydropyran-4-yl}-N-
hydroxyacetamid a

2-{4-[4-(bromfenoxy)fenylthio]tetrahydropyran-4-yl}-N-
hydroxyacetamid.

8D. Příprava Iba, měnící se R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5

Podobně, nahrazením 4-[4-(4-
chlorfenoxy)fenylthiomethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové
kyselina jinými sloučeninami vzorce Ia a podle postupů z
příkladu 8A výše se připraví jiné sloučeniny vzorce Iba,
například:

4-(4-fenoxyfenylthiomethyl)tetrahydropyran-4-(N-
hydroxykarboxamid);

4-[4-(4-fluorfenoxy)fenylthiomethyl]tetrahydropyran-4-(N-
hydroxykarboxamid);

4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]piperidin-4-(N-
hydroxykarboxamid);

4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]-1-methylpiperidin-4-(N-
hydroxykarboxamid);

4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]-1-
(cyklopropylmethyl)piperidin-4-(N-hydroxykarboxamid);

4-[4-(4-chlorfenoxy) fenylthiomethyl]-1-acetylpiperidin-4-(N-hydroxykarboxamid);

4-[4-(4-chlorfenoxy) fenylthiomethyl]-1-(3-pyridyl)piperidin-4-(N-hydroxykarboxamid);

4-[4-(4-chlorfenoxy) fenylthiomethyl]-1-(3-pyridoyl)-piperidin-4-(N-hydroxykarboxamid);

2-[4-(4-methoxyfenylthio)-N-CBZ-piperidin-4-yl]-N-hydroxyacetamid);

2-[4-(4-methoxyfenylthio)-piperidin-4-yl]-N-hydroxyacetamid);

2-benzyl-3-(3-methoxyfenylthio)-N-hydroxyacetamid;

2-benzyl-3-(4-methoxyfenylthio)-N-hydroxypropionamid;

3-benzyl-3-(4-methoxyfenylthio)-N-hydroxypropionamid;

2-{4-[4-(4-fluorfenoxy) fenylthio]piperidin-4-yl}-N-hydroxyacetamid;

2-{4-[4-(4-fluorfenoxy) fenylthio]-N-CBZ-piperidin-4-yl}-N-hydroxyacetamid;

3-benzyl-3-[(4-fenylthiofenyl) thio]-N-hydroxypropionamid;

3-benzyl-3-(fenylthio)-N-hydroxypropionamid;

3-benzyl-3-(4-fenoxfenyl) thio]-N-hydroxypropionamid;

3-benzyl-3-[(4-bifenyl) thio]-N-hydroxypropionamid;

3-benzyl-3-(2-naftylthio)-N-hydroxypropionamid;

3-benzyl-3-(4-methoxystyrylfenylthio)-N-hydroxypropionamid;

3-cyklopentylmethyl-3-(4-methoxyfenylthio)-N-hydroxypropionamid;

3-cyklopentylmethyl-2-isopropyl-3-(4-methoxyfenylthio)-N-hydroxypropionamid;

3-ethyl-2-methyl-3-(4-methoxyfenylthio)-N-hydroxypropionamid;

3,3-dimethyl-(4-methoxyfenylthio)-N-hydroxypropionamid;

2-[1-(4-methoxyfenylthio)-cyklopent-1-yl]-N-hydroxyacetamid;

2-[4-(4-methoxyfenylthio)-cyklohexanon-4-yl]-N-hydroxyacetamid-ethylenketal;

2-[1-(4-methoxyfenylthio)-(4-methylcyklohex-1-yl)-N-hydroxyacetamid;

2-[1-(4-fenoxyfenylthio)-cyklohex-1-yl]-N-hydroxyacetamid;
 2-[4-(4-fenoxyfenylthio)-tetrahydropyran-4-yl]-N-
 hydroxyacetamid;
 2-{4-[4-(4-fluorfenoxy) fenylthio]-tetrahydropyran-4-yl}-N-
 hydroxyacetamid;
 2-[4-(4-fenoxyfenylthio)-tetrahydrothiopyran-1,1-dioxid-4-
 yl]-N-hydroxyacetamid;
 kyselina trans-2-(4-methoxyfenylthio)-cyklopentankarboxylová
 a
 kyselina 2-(4-methoxyfenylthio)-cyklohexankarboxylová.

Příklad 9

Příprava sloučenin vzorce Ib

9A. Příprava Ib, kde R¹ a R² jsou vodík, R³ a R⁴ jsou spolu s
 uhlíkem, ke kterému jsou připojeny cyklopentyl a R⁵ je 4-
 fenoxyfenyl

Kyselina 2-[1-(4-fenoxyfenylthio)-cyklopent-1-yl]-octová
 získaná v příkladu 5 se rozpustí v methylenchloridu (8 ml) a
 zpracuje se se 4-dimethylaminopyridinem (180 mg), O-
 (terc.butyl)-hydroxylaminhydrochloridem (360 mg),
 triethylaminem (540 µl), pyridinem (400 µl) a 1-(3-
 dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridem (750
 mg). Po míchání přes noc se reakční směs rozdělí mezi
 ethylacetát a vodu, organická vrstva se oddělí a rozpouštědlo
 se odstraní za sníženého tlaku. Preparativní TLC zbytku a
 elucí 2:1 hexanem/ethylacetátem se získá N-(terc.butoxy)-2-
 [1-(4-fenoxyfenylthio)-cyklopent-1-yl]-acetamid (270 mg) jako
 bílá pěna, který může být použit v následující reakci bez
 dalšího čištění.

9B. Příprava Ib, kde R¹ a R² jsou vodík, R³ a R⁴ jsou spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny tetrahydropyran a R⁵ je 4-fenoxyfenyl

Hydrochlorid O-(terc.butyl)hydroxylaminu (9,57 g), 4-methylmorfolin (15,64 ml), hydroxybenzotriazol (6,87 g) a hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (19,5 g) se přidá k roztoku kyseliny 2-[4-(4-fenoxyfenylthio)-tetrahydropyran-4-yl]-octové (17,5 g) v methylenchloridu (200 ml). Po 3 hodinách míchání při teplotě místnosti se ke směsi přidá 0,5M kyselina chlorovodíková (200 ml) a směs se extrahuje methylenchloridem. Rozpouštědlo se odstraní ze spojených extraktů za sníženého tlaku. Chromatografií zbytku přes silikagel a elucí 35%-80% ethylacetátem/hexanem se získá N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylthio)tetrahydropyran-4-yl]-acetamid (15,3 g) jako olej, který může být použit v následující reakci bez dalšího čištění.

9C. Příprava Ib, kde R³ a R⁴ jsou vodík, R¹ a R² jsou spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny N-BOC-piperidin a R⁵ je 4-(4-chlorfenoxy)fenyl

4-Methylmorfolin (2,60 ml, 23,68 mmol) se přikape k roztoku kyseliny 2-{4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]-N-BOC-piperidin-4-yl]-karboxylové získané v příkladu 6 (2,83 g, 5,92 mmol), O-(terc.butyl)hydroxylamin-hydrochloridu (2,23 g, 17,76 mmol) a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu (2,27 g, 11,84 mmol) v bezvodém methylenchloridu (25 ml) ochlazeném na 0 °C. Po ohřátí směsi na teplotu místnosti během 1 hodiny a míchání dalších 12 hodin se směs rozdělí mezi diethylether/1N vodnou kyselinu chlorovodíkovou (300 ml). Kyselá vrstva se zpětně extrahuje za použití diethyletheru (2 x 100 ml) a spojené etherové

extrakty se suší nad síranem hořečatým a zahustí.

Chromatografií přes silikagel a elucí 25%

ethylacetátem/hexany se získá N-(terc.butoxy)-2-{4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]-N-BOC-piperidin-4-yl}-karboxamid (2,88 g, 89 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,31 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,58 (m_c , 2H), 2,10 (š d, $J = 14,2$ Hz, 2H), 3,13 (m_c , 2H), 3,73 (m_c , 2H), 6,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,15 (š s, 1H).

9D. Příprava Ib, měnící se R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5

Podobně se podle postupů z příkladu 9A výše, ale za nahrazení kyseliny 2-[1-(4-fenoxyfenylthio)-cyklpent-1-yl]octové kyseliny jinými sloučeninami vzorce Ia, připraví následující sloučeniny vzorce Ib:

N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylthio)-N-CBZ-piperidin-4-yl]-acetamid;

N-terc.butoxy-2-[4-(4-methoxyfenylthio)-N-CBZ-piperidin-4-yl]-acetamid;

N-terc.butoxy-2-{4-[4-(4-fluorfenoxy)fenylthio]-N-CBZ-piperidin-4-yl]-acetamid;

N-terc.butoxy-2-{4-[4-(4-fluorfenoxy)fenylthio]-piperidin-4-yl]-acetamid;

N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylthio)-piperidin-4-yl]-acetamid;

N-terc.butoxy-2-[4-(3-methoxyfenylthio)-piperidin-4-yl]-acetamid;

N-terc.butoxy-2-[4-(4-methoxyfenylthio)-piperidin-4-yl]-acetamid;

N-terc.butoxy-2-benzyl-3-(fenylthio)-propionamid;

N-terc.butoxy-3-benzyl-3-(fenylthio)-propionamid;

N-terc.butoxy-3-benzyl-3-(4-methoxyfenylthio)-propionamid;

N-terc.butoxy-3-benzyl-3-[(4-fenylthiofenyl)thio]-
 propionamid;
 N-terc.butoxy-3-benzyl-3-(4-fenoxyfenylthio)-propionamid;
 N-terc.butoxy-3-benzyl-3-[(4-bifenyl)thio]-propionamid;
 N-terc.butoxy-3-benzyl-3-(2-naftylthio)-propionamid;
 N-terc.butoxy-3-benzyl-3-(4-metoxystyryfenylthio)-
 propionamid;
 N-terc.butoxy-3-cyklopentylmethyl-3-(4-metoxifenylthio)-
 propionamid;
 N-terc.butoxy-3-cyklopentylmethyl-2-isopropyl-3-(4-
 metoxifenylthio)-propionamid;
 N-terc.butoxy-3-ethyl-2-methyl-3-(4-metoxifenylthio)-
 propionamid;
 N-terc.butoxy-3,3-dimethyl-(4-metoxifenylthio)-propionamid;
 N-terc.butoxy-2-[1-(4-metoxifenylthio)-cyklopent-1-yl]-
 acetamid;
 N-terc.butoxy-2-[1-(4-metoxifenylthio)-(4-methylcyklohex-1-
 yl)]-acetamid;
 N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylthio)-cyklohexanon-4-yl]-
 acetamid-ethylenketal;
 N-terc.butoxy-2-[1-(4-fenoxyfenylthio)-cyklohex-1-yl]-
 acetamid;
 N-terc.butoxy-2-[4-(4-metoxifenylthio)-N-CBZ-piperidin-4-
 yl]-acetamid;
 N-terc.butoxy-2-[4-(4-metoxifenylthio)-piperidin-4-yl]-
 acetamid;
 N-terc.butoxy-2-{4-[4-(4-fluorfenoxy)fenylthio]-
 tetrahydropyran-4-yl]-acetamid;
 N-terc.butoxy-2-{4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthio]-
 tetrahydropyran-4-yl]-acetamid;
 N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylthio)-tetrahydrothiopyran-
 1,1-dioxid-4-yl]-acetamid;
 N-terc.butoxy-4-[4-(4-pyridyloxy)fenylthio]-
 tetrahydrothiopyran-karboxamid: $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 1,31 (s, 9H),

1,70 (m_c, 2H), 2,14 (dm, J = 11,8 Hz, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,63 (m_c, 2H), 3,82 (m_c, 2H), 6,84 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,8 Hz, 2H).

N-terc.butoxy-2-[4-(5-chlor-2-pyridyloxy)fenylthiomethyl]-tetrahydrothiopyran-karboxamid: t.t. 100,5 až 102,7 °C; IR (Kbr) 3438 (š), 1657 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,19 (s, 9H), 1,57 (ddd, J = 13,5, 10,1, 4,0 Hz, 2H), 2,05 (dm, J = 13,5 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,42 (m_c, 2H), 3,65 (dm, J = 11,6 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,95 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 10,37 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 26,66 (q), 33,03 (t), 43,20 (t), 44,25 (s), 64,10 (t), 80,78 (s), 113,00 (d), 121,88 (d), 124,88 (s), 130,43 (d), 132,67 (s), 139,93 (d), 145,51 (d), 151,89 (s), 161,58 (s), 171,64 (s); FABHRMS vypočteno pro C₂₂H₂₈N₂SO₄Cl (M⁺ + H): 451,1458, nalezeno 451,1461,

Elementární analýza pro C₂₂H₂₈N₂SO₄Cl:

vypočteno 58,59 % C, 6,03 % H, 6,21 % N,
nalezeno 58,70 % C, 6,05 % H, 6,43 % N.

N-terc.butoxy-3-[4-(5-chlor-2-pyridyloxy)fenylthio)fenylthio]-2,2-dimethyl-N-hydroxypropionamid: t.t. 90,8 až 91,9 °C; IR (Kbr) 3438 (š), 1651 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,18 (s, 9H), 1,21 (s, 6H), 3,20 (s, 2H), 7,08 (m_c, 3H), 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,93 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 10,17 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 24,67 (q), 26,48 (q), 42,54 (s), 44,31 (t), 80,62 (s), 112,95 (d), 121,79 (d), 125,28 (s), 130,32 (d), 133,31 (s), 139,31 (s), 139,86 (d), 145,48 (d), 151,77 (s), 161,58 (s), 173,77 (s); FABHRMS vypočteno pro C₂₀H₂₆N₂SO₃Cl (M⁺ + H): 409,1353, nalezeno 409,1354.

Elementární analýza pro $C_{20}H_{26}N_2SO_3Cl$:

vypočteno 58,74 % C, 6,16 % H, 6,85 % N

nalezeno 58,91 % C, 6,13 % H, 7,07 % N.

N-terc.Butoxy-2-(4-methoxyfenylmerkaptó)-cyklohexan-
karboxamid a

N-terc.butoxy-trans-2-(4-methoxyfenylmerkaptó)-
cyklopentankarboxamid.

9E. Příprava Ib, měnící se R^2 , R^3 , R^4 a R^5

Podobně, podle postupů z příkladu 9A výše, ale nahrazením
kyseliny 2-[1-(4-fenoxyfenylthio)-cyklopent-1-yl]-octové
kyseliny jinými sloučeninami vzorce Ia, se připraví jiné
sloučeniny vzorce Ib.

Příklad 10

Příprava sloučenin vzorce Id

10A. Příprava Id, kde n je 0, R^1 a R^2 jsou vodík, R^3 a R^4 jsou
spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny cyklopentyl a R^5
je 4-fenoxyfenyl

N-terc.Butoxy-2-[1-(4-fenoxyfenylthio)-cyklopent-1-yl]-
acetamid se rozpustí v kyselině trifluorooctové (6 ml) a
ponechá se stát 24 hodin. Kyselina se odpaří za sníženého
tlaku a produkt se čistí preparativní TLC, elucí 6,5%
methanolem/methylenchloridem se získá N-hydroxy-2-[1-(4-
fenoxyfenylthio)-cyklopent-1-yl]-acetamid (100 mg).

10B. Příprava Id, kde n je 0, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 se mění

Podobně se podle postupů z příkladu 10A výše, ale nahrazením N-terc.butoxy-2-[1-(4-fenoxyfenylthio)-cyklopent-1-yl]-acetamidu jinými sloučeninami vzorce Ib, se připraví následující sloučeniny vzorce Id, kde n je 0:

N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylthio)-N-CBZ-piperidin-4-yl]-acetamid;

N-hydroxy-2-[4-(4-methoxyfenylthio)-N-CBZ-piperidin-4-yl]-acetamid;

2-{4-[4-(4-fluorfenoxy)fenylthio]-N-CBZ-piperidin-4-yl}-N-hydroxy-acetamid;

2-{4-[4-(4-fluorfenoxy)fenylthio]-piperidin-4-yl}-N-hydroxy-acetamid;

3-benzyl-N-hydroxy-3-(3-methoxyfenylthio)-propionamid;

N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylthio)-piperidin-4-yl]-acetamid;

N-hydroxy-2-[4-(4-methoxyfenoxyfenylthio)-piperidin-4-yl]-acetamid;

2-benzyl-N-hydroxy-3-(fenylthio)-propionamid;

3-benzyl-N-hydroxy-3-(fenylthio)-propionamid;

3-benzyl-N-hydroxy-3-(4-methoxyfenylthio)-propionamid;

3-benzyl-N-hydroxy-3-[(4-fenylthiofenyl)thio]-propionamid;

3-benzyl-N-hydroxy-3-(4-fenoxyfenylthio)-propionamid;

3-benzyl-N-hydroxy-3-[(4-bifenyl)thio]-propionamid;

3-benzyl-N-hydroxy-3-(2-naftylthio)-propionamid;

3-benzyl-N-hydroxy-3-(4-methoxystyrylfenylthio)-propionamid;

3-cyklopentylmethyl-N-hydroxy-3-(4-methoxyfenylthio)-propionamid;

3-cyklopentylmethyl-N-hydroxy-2-isopropyl-3-(4-methoxyfenylthio)-propionamid;

3-ethyl-N-hydroxy-2-methyl-3-(4-methoxyfenylthio)-propionamid;

3,3-dimethyl-N-hydroxy-(4-methoxyfenylthio)-propionamid;

N-hydroxy-2-[1-(4-methoxyfenylthio)-cyklopent-1-yl]-acetamid;

N-hydroxy-2-[1-(4-methoxyfenylthio)-(4-methylcyklohex-1-yl)]-acetamid;

N-hydroxy-2-[1-(4-fenoxyfenylthio)-cyklohex-1-yl]-acetamid;
 N-hydroxy-2-[4-(4-methoxyfenylthio)-N-CBZ-piperidin-4-yl]-
 acetamid;
 N-hydroxy-2-[4-(4-methoxyfenylthio)-piperidin-4-yl]-acetamid;
 N-hydroxy-2-[4-[4-(4-fenoxyfenylthio)-tetrahydropyran-4-yl]-
 acetamid;
 2-[4-[4-(4-chlorfenoxy)-fenylthio]-tetrahydropyran-4-yl]-N-
 hydroxy-acetamid;
 2-[4-[4-(4-fluorfenoxy) fenylthio]-tetrahydropyran-4-yl]-N-
 hydroxy-acetamid, t.t. 50 až 55 °C a
 N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylthio)-tetrahydropyran-4-yl]-N-
 hydroxy-acetamid.

10C. Příprava Id, kde n je 0, R¹, R², R³, R⁴ a R⁵ se mění

Podobně podle postupů z příkladu 10A výše, ale nahrazením N-terc.butoxy-2-[1-(4-fenoxyfenylthio)-cyklopent-1-yl]-acetamidu jinými sloučeninami vzorce Ib se připraví jiné sloučeniny vzorce Id, kde n je 0.

Příklad 11

Příprava sloučenin vzorce Id

11A. Příprava Id, kde n je 1, R¹ a R² jsou vodík, R³ a R⁴ jsou spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny cyklopentyl a R⁵ je 4-fenoxyfenyl

Roztok N-hydroxy-2-[1-(4-fenoxyfenylthio)-cyklopent-1-yl]acetamidu (45 mg) v acetonu (4 ml) se zpracuje s jodistanem sodným (260 mg) ve vodě (2 ml). Během 24 hodin se přidají dva další podíly jodistanu sodného (260 mg). Po úplném vymizení výchozího materiálu se roztok zředí methylenchloridem, filtruje, suší a rozpouštědlo se odpaří za

sníženého tlaku. Preparativní TLC na silikagelu a elucí 10% methanolem/methylenchloridem se získá N-hydroxy-2-[1-(4-fenoxyfenylsulfinyl)-cyklopent-1-yl]-acetamid (15 mg), ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,64 (d, 2H), 7,44 (t, 2H), 7,30-7,05 (m, 5H), 2,97 (d, 1H), 2,53 (d, 1H), 2,15-1,65 (m, 8H).

11B. Příprava Id, kde n je 1, R^1 a R^2 jsou vodík, R^3 a R^4 jsou spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny tetrahydropyran-4-yl a R^5 je 4-(4-fluorfenoxy)fenyl

2-{4-[4-(4-Fluorfenoxy)fenylthio]tetrahydropyran-4-yl}-N-hydroxyacetamid (500 mg) se rozpustí v methanolu (25 ml). Přidá se OXONE (400 mg) ve vodě (5 ml). Po 30 minutách se směs rozdělí mezi methylenchlorid a vodu. Preparativní TLC na silikagelu a elucí 10% methanolem/methylenchloridem se získá 2-{4-[4-(4-fluorfenoxy)fenylsulfinyl]-tetrahydropyran-4-yl}-N-hydroxyacetamid (402 mg, t.t. 120 °C).

11C. Příprava Id, kde n je 1 s měnicími se R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5

Podobně podle postupů z příkladu 11a nebo 11B výše, ale nahrazením N-hydroxy-2-[1-(4-fenoxyfenylthio)-cyklopent-1-yl]-acetamidu jinými sloučeninami vzorce Id, kde n je 0 se připraví jiné sloučeniny vzorce Id, kde n je 1, například:
 N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfinyl)-N-CBZ-piperidin-4-yl]-acetamid;
 N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfinyl)-piperidin-4-yl]-acetamid;
 N-hydroxy-2-[4-(4-methoxyfenylsulfinyl)-N-CBZ-piperidin-4-yl]-acetamid;
 2-{4-[4-(4-fluorfenoxy)fenylsulfinyl]-piperidin-4-yl}-N-hydroxyacetamid;
 N-hydroxy-2-[4-(4-methoxyfenylsulfinyl)-piperidin-4-yl]-acetamid;

2-benzyl-N-hydroxy-3-(4-methoxyfenylsulfinyl)-propionamid;
 3-benzyl-N-hydroxy-3-(3-methoxyfenylsulfinyl)-propionamid;
 3-benzyl-N-hydroxy-3-(4-methoxyfenylsulfinyl)-propionamid;
 3-benzyl-N-hydroxy-3-[(4-fenylthiofenyl)sulfinyl]-
 propionamid;
 3-benzyl-N-hydroxy-3-(4-fenoxyfenylsulfinyl)-propionamid;
 3-benzyl-N-hydroxy-3-[(4-bifenyl)sulfinyl]-propionamid;
 3-benzyl-N-hydroxy-3-(2-naftylsulfinyl)-propionamid;
 3-benzyl-N-hydroxy-3-(4-methoxystyrylsulfinyl)-propionamid;
 3-cyklopentylmethyl-N-hydroxy-3-(4-methoxyfenylsulfinyl)-
 propionamid;
 3-cyklopentylmethyl-N-hydroxy-2-isopropyl-3-(4-
 methoxyfenylsulfinyl)-propionamid;
 3-ethyl-N-hydroxy-2-methyl-3-(4-methoxyfenylsulfinyl)-
 propionamid;
 3,3-dimethyl-N-hydroxy-(4-methoxyfenylsulfinyl)-propionamid;
 N-hydroxy-2-[1-(4-methoxyfenylsulfinyl)-cyklopent-1-yl]-
 acetamid;
 N-hydroxy-2-[1-(4-methoxyfenylsulfinyl)-(4-methylcyklohex-1-
 yl)]-acetamid;
 N-hydroxy-2-[1-(4-fenoxyfenylsulfinyl)-cyklohex-1-yl]-
 acetamid;
 N-hydroxy-2-[4-(4-methoxyfenylsulfinyl)-N-CBZ-piperidin-4-
 yl]-acetamid a
 N-hydroxy-2-[4-(4-methoxyfenylsulfinyl)-piperidin-4-yl]-
 acetamid.

N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfinyl)-tetrahydropyran-4-yl]-
 acetamid;
 4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylsulfinylmethyl]-tetrahydropyran-4-
 (N-hydroxykarboxamid): t.t. 141,3 až 142,1 °C; IR (Kbr) 3436
 (š), 1649 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,67 (dm, $J = 13,9$ Hz, 1H),
 1,79 (dm, $J = 13,9$ Hz, 1H), 1,97 (dm, $J = 13,9$ Hz, 1H), 2,24
 (dm, $J = 13,9$ Hz, 1H), 2,97 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,07 (d, J

= 13,7 Hz, 1H), 3,33-3,54 (m_c, 2H), 3,69 (m_c, 2H), 7,12 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,87 (š s, 1H), 10,6 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 32,43 (t), 33,71 (t), 42,69 (s), 63,65 (t), 67,12 (t), 118,90 (d), 121,07 (d), 126,11 (d), 128,9 (s), 130,07 (d), 139,51 (s), 154,62 (s), 158,72 (s); FABHRMS vypočteno pro C₁₉^H₂₁NSO₅Cl (M⁺ + H): 410,0829, nalezeno 426,0825.

Elementární analýza pro C₁₉^H₂₁NSO₅Cl:

vypočteno 55,68 % C, 4,92 % H, 3,42 % N

nalezeno 55,70 % C, 4,93 % H, 3,64 % N.

2-{4-[4-(4-chlorfenoxy)-fenylsulfinyl]-tetrahydropyran-4-yl}-N-hydroxyacetamid a
N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfinyl)-tetrahydrothiopyran-1,1-dioxid-4-yl]-acetamid.

Příklad 12

Příprava sloučenin vzorce Id

12A. Příprava Id, kde n je 2, R¹ a R² jsou vodík, R³ a R⁴ jsou spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny cyklopentyl a R⁵ je 4-fenoxyfenyl

Roztok N-hydroxy-2-[1-(4-fenoxyfenylthio)-cyklopent-1-yl]-acetamidu (45 mg) v methanolu (4 ml) se zpracuje s roztokem OXONU (260 mg) ve vodě (2 ml). Směs se míchá 1 hodinu, pak se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu. Organická vrstva se oddělí a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Preparativní TLC na silikagelu a elucí 10% methanolem/metylenchloridem se získá N-hydroxy-2-[1-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-cyklopent-1-yl]-acetamid (20 mg), m/e = 393 (MNH₄⁺, CIMS).

12B. Příprava Id, kde n je 2, R¹ a R² jsou vodík, R³ a R⁴ jsou spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny tetrahydropyran a R⁵ je 4-(4-chlorfenoxy)fenyl

K mechanicky míchané suspenzi 4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]tetrahydropyran-4-(N-hydroxykarboxamidu) (59,8 g, 151,8 mmol) ve 20% tetrahydrofuranu-methanolu (1570) ochlazeném na 5 °C se přikape roztok OXONu (152 g, 247 mmol) ve vodě (1 litr) za udržování vnitřní teploty 15 až 20 °C. Směs se míchá 5,5 hodiny a pak se směs rozdělí mezi 30% ethylacetát/vodu (3 litry). Vodná vrstva se promyje ethylacetátem (2 x 300 ml), spojené ethylacetátové vrstvy se suší nad síranem hořečnatým, zahustí se za sníženého tlaku a zbytek se krystaluje z minimálního množství methylenchloridu/hexanů, získá se analyticky čistý 4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylsulfonylmethyl]-tetrahydropyran-4-(N-hydroxykarboxamidu) jako bílého prášku (54,2 g, 84 %). T.t. 17,7 až 148,9 °C; IR (Kbr) 3429 (š), 1636 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,70 (dm, J = 13,9, 2H), 1,96 (dm, J = 13,9 Hz, 2H), 3,38 - 3,48 (m, 2H), 3,58-3,68 (m, 2H), 3,58-3,68 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 7,19 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H); ¹³C NMR (DMSO₆) δ 32,83 (t), 41,70 (s), 61,02 (t), 63,19 (t), 118,01 (d), 121,71 (d), 128,73 (s), 130,08 (d), 130,19 (d), 135,20 (s), 153,83 (s), 160,86 (s), 168,96 (s); FABHRMS vypočteno pro C₁₉H₂₀NSO₆Cl: 426,0778, nalezeno 426,0774.

Elementární analýza pro C₁₉H₂₀NSO₆Cl:

vypočteno 53,59 % C, 4,73 % H, 3,29 % N

nalezeno 53,58 % C, 4,70 % H, 3,40 % N.

12B. Příprava Id, kde n je 2, R^1 a R^2 jsou spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny tetrahydropyran, R^3 je vodík, R^4 je benzyl a R^5 je 4-(4-chlorfenoxy)fenyl

K roztoku kyseliny 3-benzyl-4-[4-(4-chlorfenoxy)-fenylsulfonylmethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové (316 mg, 0,63 mmol) a N,N-dimethylformamidového katalyzátoru (10 μ l) v methylenchloridu (6 ml) při 0 °C se během 10 minut přikape oxalylchlorid (200 μ l, 2,20 mmol). Směs se zahřeje během 1 hodiny na teplotu místnosti, kaše se míchá dalších 8 hodin a zahušťuje ve vakuu až do získání teoretického množství chloridu kyseliny. Tato směs se rozpustí v methylenchloridu (8 ml), ochladí se na 0 °C a po kapkách se během 5 minut přidá roztok N,O-bis(trimethylsilyl)hydroxylaminu (0,56 g, 3,15 mmol). Směs se ihned ohřeje na teplotu místnosti, míchá se 48 hodin a znovu se ochladí na 0 °C. K tomuto roztoku se přidá vodná 1M kyselina chlorovodíková (5 ml, 150 mmol) a roztok se míchá dalších 30 minut, rozdělí se mezi ethylacetát (150 ml) a solanku (50 ml). Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, zahustí ve vakuu, chromatografií přes silikagel, eluce 45% methanolem/methylenchloridem) se získá 280 mg (86 %) 3-benzyl-4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylsulfonylmethyl]-tetrahydropyran-4-(N-hydroxykarbamid)hydroxamová kyselina, t.t. 108 až 113 °C; IR /Kbr) 3422 (š), 1653 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,76-1,86 (m, 1H), 2,08-2,27 (m, 2H), 2,34 (dm, $J = 13,8$ Hz, 1H), 2,91 (dd, $J = 16,5, 7,2$ Hz, 1H), 3,17 (dd, $J = 16,4, 4,0$ Hz, 1H), 3,19-3,23 (tm, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,43 (td, $J = 11,9, 2,4$ Hz, 2H), 6,65-6,72 (m, 2H), 6,76 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,98-7,04 (m, 3H), 7,30 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 31,76 (t), 47,30 (s), 64,07 (t), 64,66 (t), 72,68 (d), 117,50 (d), 121,64 (d), 126,47 (d), 127,96 (d), 128,53 (d), 130,31 (d), 130,69 (d), 132,91

(s), 137,83 (s), 153,34 (s), 162,12 (s), 171,30 (s); FABMS ($M^+ + H$): 516.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{26}NSO_6Cl$:

vypočteno 60,52 % C, 5,08 % H, 2,71 % N

nalezeno 60,45 % C, 5,10 % H, 2,55 % N.

12D. Příprava ID, kde n je 2 s měnicími se R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5

Podobně podle postupů z příkladu 12C výše, ale nahrazením 4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]-tetrahydropyran-4-(N-hydroxykarboxamidu) jinými sloučeninami vzorce Iba, se připraví následující sloučeniny Id, kde n je 2:

4-[4-(4-fluorfenoxy)fenylsulfonylmethyl]tetrahydropyran-4-(N-hydroxykarboxamid): t.t. 153,1 až 153,9 °C; IR (Kbr) 3434 (š), 1636 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,87 (ddd, $J = 13,6, 8,8, 4,0$ Hz, 2H), 2,22 (dm, $J = 13,6$ Hz, 2H), 3,52-3,78 (m, 4H), 7,00-7,16 (m, H), 7,84 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 33,12 (t), 42,19 (s), 62,52 (t), 63,96 (t), 116,88 (dd, $J_{C-F} = 21,3$ Hz), 117,30 (d), 121,97 (dd, $J_{C-F} = 8,4$ Hz), 130,18 (s), 134,21 (d), 150,66 (d), $J_{C-F} = 2,6$ Hz), 159,73 (d, $J_{C-F} = 243,8$ HZ), 161,61 (s), 169,73 (s); FABMS ($M^+ + H$): 410.

Elementární analýza pro $C_{19}H_{20}NSO_6F$:

vypočteno 55,74 % C, 4,92 % H, 3,42 % N

nalezeno 55,45 % C, 4,91 % H, 3,38 % N.

4-[4-(4-Bromfenoxy)fenylsulfonylmethyl]tetrahydropyran-4-(N-hydroxykarboxamid): t.t. 150,1 až 151,0 °C; IR (Kbr) 3432 (š), 1636 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$): NH a OH nepozorovány) δ 1,87 (ddd, $J = 13,6, 8,7, 3,9$ Hz, 2H), 2,12 (dm, $J = 13,6$ Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,62-3,80 (m, 4H), 6,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 33,10 (t), 42,16 (s), 62,49 (t), 63,93 (t), 117,66 (s), 117,83 (d), 121,93 (d), 130,20

(d), 133,17 (d), 134,61 (s), 154,13 (s), 161,79 (s), 169,53 (s); FABHMRS vypočteno pro $C_{19}H_{20}NSO_6Br$ ($M^+ + H$): 470,0273, nalezeno: 470,0268.

Elementární analýza pro $C_{19}H_{20}NSO_6Br$:
vypočteno 48,51 % C, 4,28 % H, 2,98 % N
nalezeno 48,29 % C, 4,02 % H, 2,94 % N.

3-(4-benzoylfenylsulfonyl)-2,2-dimethyl-N-hydroxypropionamid;
3-[4-(4-chlorfenoxy)fenylsulfonyl]-2,2-dimethyl-N-hydroxypropionamid: t.t. 154,9 až 156,1 °C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,45 (s, H), 3,48 (s, 2H), 7,02 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); FABMS ($M^+ + H$): 384,0.

Elementární analýza pro $C_{17}H_{18}NSO_5Cl$:
vypočteno 53,19, 4,73 % H, 3,65 % N,
nalezeno 52,98 % C, 4,69 % H, 3,73 % N.

4-(4-Fenoxifyfenylsulfonylmethyl)-tetrahydropyran-4-(N-hydroxykarboxamid): t.t. 141 až 142,9 °C; IR (KBr) 3432 (š), 1636 cm^{-1} ; 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 1,74 (ddd, $J = 13,8, 10,0, 3,9$ Hz, 2H), 1,98 (dm, $J = 13,8$ Hz, 2H), 3,45 (m_c , 2H), 3,64 (m_c , 2H), 3,65 (s, 2H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,47 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,68 (s, 1H), 10,52 (s, 1H); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$) δ 32,87 (t), 41,76 (s), 61,19 (t), 63,28 (t), 117,71 (d), 119,99 (d), 124,91 (d), 130,04 (d), 130,04 (d), 134,85 (s), 154,85 (s), 161,39 (s), 168,97 (s); FABHMRS vypočteno pro $C_{19}H_{22}NSO_6$ ($M^+ + H$): 392,1168, nalezeno 392,1162.

Elementární analýza pro $C_{19}H_{22}NSO_6$:
vypočteno 56,99 % C, 5,54 % H, 3,50 % N,
nalezeno 57,06 % C, 5,35 % H, 3,93 % N.

4-[4-(4-Thiofen-2-yl)fenoxifyfenylsulfonylmethyl]-tetrahydropyran-4-(N-hydroxykarboxamid): t.t. 172,2 až 176,5

°C; IR (Kbr) 3428 (š), 1636 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,72 (dm, $J = 14,5$ Hz, 2H), 1,99 (dm, $J = 14,5$ Hz, 2H), 3,46 (m_c , 2H), 3,66 (s, 2H), 7,14 (dd, $J = 4,9, 3,6$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,48 (dd, $J = 3,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,68 (s, 1H), 12,58 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 32,89 (t), 41,78 (s), 61,20 (t), 63,28 (t), 117,88 (d), 120,55 (d), 123,66 (d), 125,56 (d), 127,34 (d), 128,45 (d), 130,07 (d), 130,62 (s), 135,04 (s), 142,45 (s), 154,30 (s), 161,16 (s), 169,03 (s); FABHRMS vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NS}_2\text{O}_6$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 474,1045, nalezeno 474,1050.

Elementární analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NS}_2\text{O}_6$:

vypočteno 58,33 % C, 4,90 % H, 3,00 % N,

nalezeno 58,18 % C, 4,84 % H, 3,19 % N.

4-[4-(4-Thiofen-3-yl)fenoxyfenylsulfonylemethyl]-
tetrahydropyran-4-(N-hydroxykarboxamid): t.t. 183,5 až 184,4
°C; IR (Kbr) 3432 (š), 1636 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,72 (m_c ,
2H), 1,98 (m_c , 2H), 3,48 (m_c , 2H), 3,65 (m_c , 4H), 7,55 (dd, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 4,9, 3,7$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,86 (m_c , 3H), 8,69 (s, 1H), 10,58 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 32,88 (t), 41,79 (s), 61,19 (t), 63,28 (t), 117,71 (d), 120,42 (d), 120,81 (d), 126,09 (d), 127,10 (d), 130,06 (d), 132,10 (s), 134,89 (s), 140,54 (s), 153,86 (s), 168,85 (s); FABHRMS vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{MS}_2\text{O}_6$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 474,1045, nalezeno 474,1049.

Elementární analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{MS}_2\text{O}_6$:

vypočteno 56,72 % C, 5,07 % H, 2,88 % N,

nalezeno 56,74 % C, 4,78 % H, 3,22 % N.

3,3-Dimethyl-3-[(4-chlorfenoxy)fenylsulfonyl]-N-
hydroxypropionamid;

{4-[4-(4-benzo[b]thiofen-2-yl-

fenoxy)fenylsulfonyl]tetrahydropyran-4-yl}-N-hydroxyacetamid;

2-{4-[4-(4-fenylmethyl) fenylsulfonyl] tetrahydropyran-4-yl}-N-hydroxyacetamid;

2-{4-[4-(4-chlorfenoxy) fenylsulfonyl] tetrahydropyran-4-yl}-N-hydroxyacetamid a

2-{4-[4-(4-bromfenoxy) fenylsulfonyl] tetrahydropyran-4-yl}-N-hydroxyacetamid.

12E. Příprava Id, kde n je 2 s měnicími se R¹, R², R³, R⁴ a R⁵

Podobně se postupy podle příkladu 12A nebo 12B výše, ale nahrazením N-hydroxy-2-[1-(4-fenoxifenylthio)-cyklopent-1-yl]-acetamidu jinými sloučeninami vzorce Id, kde n je 0, připraví následující sloučeniny vzorce Id, kde n je 2, například:

4-(4-fenoxifenylsulfonylemethyl) tetrahydropyran-4-(N-hydroxykarboxamid);

4-[4-(4-fluorfenoxy) fenylsulfonylemethyl] tetrahydropyran-4-(N-hydroxykarboxamid);

4-[4-(4-chlorfenoxy) fenylsulfonylemethyl] piperidin-4-(N-hydroxykarboxamid);

4-[4-(4-chlorfenoxy) fenylsulfonylemethyl]-1-methylpiperidin-4-(N-hydroxykarboxamid);

4-[4-(4-chlorfenoxy) fenylsulfonylemethyl]-1-cyklopropylemethylpiperidin-4-(N-hydroxykarboxamid);

4-[4-(4-chlorfenoxy) fenylsulfonylemethyl]-1-acetyl piperidin-4-(N-hydroxykarboxamid);

4-[4-(4-chlorfenoxy) fenylsulfonylemethyl]-1-(3-pyridyl)-piperidin-4-(N-hydroxykarboxamid);

4-[4-(4-chlorfenoxy) fenylsulfonylemethyl]-1-(3-pyridoyl)-piperidin-4-(N-hydroxykarboxamid);

N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxifenylsulfonyl)-N-CBZ-piperidin-4-yl]-acetamid;

2-[4-(4-methoxyfenylsulfonyl)-N-CBZ-piperidin-4-yl]-N-hydroxyacetamid;

2-{4-[4-(4-fluorfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]}-N-hydroxyacetamid;
N-hydroxy-2-[4-(4-methoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid;
N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid;
2-benzyl-N-hydroxy-3-(4-methoxyfenylsulfonyl)-propionamid;
3-benzyl-N-hydroxy-3-(3-methoxyfenylsulfonyl)-propionamid;
3-benzyl-N-hydroxy-3-(4-methoxyfenylsulfonyl)-propionamid;
3-benzyl-N-hydroxy-3-[(4-fenylthiofenyl)sulfonyl]-propionamid;
3-benzyl-N-hydroxy-3-(fenylsulfonyl)-propionamid;
3-benzyl-N-hydroxy-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-propionamid;
3-benzyl-3-[(4-bifenyl)sulfonyl]-N-hydroxypropionamid;
3-benzyl-N-hydroxy-3-(2-naftylylsulfonyl)-propionamid;
3-benzyl-N-hydroxy-3-(4-methoxystyrylfenylsulfonyl)-propionamid;
3-(cyklopentylmethyl)-N-hydroxy-3-(4-methoxyfenylsulfonyl)-propionamid;
3-(cyklopentylmethyl)-N-hydroxy-2-isopropyl-3-(4-methoxyfenylsulfonyl)-propionamid;
3-ethyl-N-hydroxy-3-(4-methoxyfenylsulfonyl)-2-methylpropionamid;
3,3-dimethyl-N-hydroxy-(4-methoxyfenylsulfonyl)-propionamid;
N-hydroxy-2-[1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-cyklopent-1-yl]-acetamid;
N-hydroxy-2-[1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-(4-methylcyklohex-1-yl)]-acetamid;
N-hydroxy-2-[1-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-cyklohex-1-yl]-acetamid;
N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-tetrahydropyran-4-yl]-acetamid;
2-{4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl}-N-hydroxyacetamid;

2-{4-[4-(4-fluorfenoxy) fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl}-
N-hydroxyacetamid; a
N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-tetrahydrothiopyran-
1,1-dioxid-4-yl]-acetamid.

12F. Příprava ID, kde n je 2 s měnicími se R¹, R², R³, R⁴ a R⁵

Podobně se podle postupů v příkladu 12A výše, ale za
nahrazení N-hydroxy-2-[1-(4-fenoxyfenylthio)-cyklopent-1-yl]-
acetamidu jinými sloučeninami vzorce Id kde n je 0, se
připraví jiné sloučeniny vzorce Id, kde n je 2.

Příklad 13

Příprava sloučenin vzorce I, kde Y je terc.BuONH-

13A. Příprava Ic, kde n je 2, R¹ a R² jsou vodík, R³ a R⁴
společně s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny jsou
tetrahydropyran a R⁵ je 4-fenoxyfenyl

K ochlazenému roztoku N-terc.butoxy-2-[4-(4-
fenoxyfenylthio)-tetrahydropyran-4-yl]-acetamidu (14,1 g,
33,9 mmol) v methanolu (340 ml) se přidá roztok OXONu (33,9
g) ve vodě (170 ml). Reakční směs se míchá 5 hodin při teplotě
místnosti, zahustí za sníženého laku na polovinu původního
objemu a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu.
Rozpouštědlo se odstraní z ethylacetátových extraktů za
sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje přes silikagel, za
eluce 10% methanolem/methylenchloridem a získá se N-
terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-tetrahydropyran-4-
yl]-acetamid jako bílá pěna.

13B. Příprava Ic, kde n je 2, R³ a R⁴ jsou vodík, R¹ a R² společně s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny jsou N-BOC-piperidin a R⁵ je 4-(4-chlorfenoxy)fenyl

K roztoku N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylthiomethyl)-N-BOC-piperidin-4-yl]-karboxamidu (4,96 g, 9,03 mmol) v bezvodém methylenchloridu (70 ml) ochlazenému na 0 °C se přidá 60% kyselina 3-chlorperoxybenzoová (4,96 g). Po ohřátí výsledné směsi na teplotu místnosti během 30 minut a míchání 5 minut, se přidá najednou 13,6M vodný methylsulfid (1 ml, 13,62 mmol). Směs se 10 minut míchá, zpracuje s nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným (2 x 50 ml), suší se nad síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Chromatografií přes silikagel a elucí 25% ethylacetátem/hexany se získá N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonylmethyl)-N-BOC-piperidin-4-yl]-karboxamid jako bílá pěna (4,70 g, 90 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,31 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,59 (m_c, 2H), 2,18 (m_c, 2H), 3,42 (m_c, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,62 (m_c, 2H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,44 (š s, 1H).

13C. Příprava Ic, kde n je 2 a Y je terc.BuONH-, s měnicími se R¹, R², R³, R⁴ a R⁵

Podobně podle postupů z příkladu 13B výše, ale nahrazením N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylthiomethyl)-N-BOC-piperidin-4-yl]-karboxamidu jinými sloučeninami vzorce Ib se získají následující sloučeniny vzorce Ic, kde n je 2 a Y je terc.BuONH-:

N-terc.butoxy-4-[4-(4-pyridyloxy)fenylsulfonylmethyl]-tetrahydropyran-karboxamid: IR (KBr) 3434 (š), 1684 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 9H), 2,01 (m_c, 2H), 2,24 (m_c, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,79 (m_c, 4H), 6,93 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H),

8,57 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H); FABHRMS vypočteno pro $C_{22}H_{28}N_2SO_6$ ($M^+ + H$) 449,1746, nalezeno 449,1757.

N-terc.butoxy-4-[4-(5-chlor-2-pyridyloxy)fenylsulfonylemethyl]-tetrahydropyran-karboxamid: t.t. (široký) 100,8 až 135,8 °C; IR (KBr) 3436 (š), 1684 cm^{-1} ; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,20 (s, 9H), 1,72 (m_c , 2H), 2,03 (m_c , 2H), 3,48 (m_c , 2H), 3,67 (m_c , 2H), 3,76 (s, 2H), 7,23 (dd, $J = 8,8, 0,5$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,03 (dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 2,7, 0,5$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,32 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 26,66 (q), 33,09 (t), 42,37 (s), 61,03 (t), 63,36 (t), 80,64 (s), 113,89 (d), 121,38 (d), 126,33 (s), 129,53 (d), 137,00 (s), 140,34 (d), 145,74 (d), 157,87 (s), 160,66 (s), 171,25 (s); FABHRMS vypočteno pro $C_{22}H_{28}N_2SO_6Cl$ ($M^+ + H$): 483,1357, nalezeno 483,1354.

Elementární analýza pro $C_{22}H_{28}N_2SO_6Cl$:
vypočteno 54,71 % C, 5,63 % H, 5,80 % N,
nalezeno 54,46 % C, 5,60 % H, 5,98 % N.

N-terc.Butoxy-3-[4-(5-chlor-2-pyridyloxy)fenylsulfonyl]-2,2-dimethyl-propionamid: t.t. (široká) 64,5 až 70,5 °C; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,19 (s, 9H), 1,29 (s, 6H), 3,65 (s, 2H), 7,24 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,04 (dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 10,17 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 25,01 (q), 26,47 (q), 40,74 (s), 63,03 (t), 80,9 (s), 113,91 (d), 121,38 (d), 126,32 (s), 129,35 (d), 130,66 (s), 140,36 (d), 145,75 (d), 157,72 (s), 160,68 (s), 173,14 (s); FABHRMS vypočteno pro $C_{20}H_{26}N_2SO_5Cl$ ($M^+ + H$): 441,1251, nalezeno 441,1248.

Elementární analýza pro $C_{20}H_{26}N_2SO_5Cl$:
vypočteno 54,48 % C, 5,71 % H, 6,35 % N
nalezeno 54,37 % C, 5,69 % H, 6,57 % N.

13D. Příprava Ic, kde n je 2 a Y je terc.BuONH-, s měnicími se R¹, R², R³, R⁴ a R⁵

Podobně podle postupů z příkladu 13A výše, ale za nahrazení N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylthio)-tetrahydro-pyran-4-yl]-acetamidu jinými sloučeninami vzorce Ib se připraví následující sloučeniny vzorce Ic, kde n je 2 a Y je terc.BuONH-:

N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-N-CBZ-piperidin-4-yl]-acetamid;

N-terc.butoxy-2-[4-(4-methoxyfenylsulfonyl)-N-CBZ-piperidin-4-yl]-acetamid;

N-terc.butoxy-2-[4-[4-(4-fluorfenoxy)fenylsulfonyl]-N-CBZ-piperidin-4-yl]-acetamid;

N-terc.butoxy-2-[4-(4-methoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid;

N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid;

2-benzyl-N-terc.butoxy-3-(4-methoxyfenylsulfonyl)-propionamid;

3-benzyl-N-terc.butoxy-3-(3-methoxyfenylsulfonyl)-propionamid;

3-benzyl-N-terc.butoxy-3-(4-methoxyfenylsulfonyl)-propionamid;

3-benzyl-N-terc.butoxy-3-[(4-fenylthiofenyl)sulfonyl]-propionamid;

3-benzyl-N-terc.butoxy-3-(fenylsulfonyl)-propionamid;

3-benzyl-N-terc.butoxy-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-propionamid;

3-benzyl-N-terc.butoxy-3-[(4-bifenyl)sulfonyl]-propionamid;

3-benzyl-N-terc.butoxy-3-(2-naftylsulfonyl)-propionamid;

3-benzyl-N-terc.butoxy-3-(4-methoxystyrylfenylsulfonyl)-propionamid;

N-terc.butoxy-3-(cyklopentylmethyl)-3-(4-methoxyfenylsulfonyl)-propionamid;

N-terc.butoxy-3-(cyklopentylmethyl)-2-isopropyl-3-(4-methoxyfenylsulfonyl)-propionamid;
 N-terc.butoxy-3-ethyl-2-methyl-3-(4-methoxyfenylsulfonyl)-propionamid;
 N-terc.butoxy-3,3-dimethyl-(4-methoxyfenylsulfonyl)-propionamid;
 N-terc.butoxy-2-[1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-cyklopent-1-yl]-acetamid;
 N-terc.butoxy-2-[1-(4-methoxyfenylsulfonyl)-(4-methylcyklohex-1-yl)]-acetamid;
 N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-cyklohexanon-4-yl]-acetamid-ethylenketal;
 N-terc.butoxy-2-[1-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-cyklohex-1-yl]-acetamid;
 N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-tetrahydropyran-4-yl]-acetamid;
 N-terc.butoxy-2-{4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl}-acetamid;
 N-terc.butoxy-2-{4-[4-(4-fluorfenoxy)fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl}-acetamid;
 N-terc.butoxy-2-{4-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-tetrahydropyran-1,1-dioxid-4-yl]-acetamid;
 N-terc.butoxy-2-(4-methoxyfenylsulfonyl)-cyklohexankarboxamid; a
 N-terc.butoxy-trans-2-(4-methoxyfenylsulfonyl)-cyklohexankarboxamid.

13E. Příprava Ic, kde n je 2 s měnicími se R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5

Podobně podle postupů z příkladu 13A výše, ale

nahrazením N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylthio)-N-CBZ-

piperidin-4-yl)]-acetamidu s jinými sloučeninami vzorce Ib, se připraví jiné sloučeniny vzorce Ic, kde n je 2 a Y je terc. BuONH- .

Příklad 14

Příprava sloučenin vzorce Ic, kde Y je terc. BuONH-

14A. Příprava Ic, kde n je 2, R^1 a R^2 jsou vodík, R^3 a R^4 společně s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny jsou piperidin a R^5 je 4-fenoxyfenyl

K roztoku N - $\text{terc. butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-N-CBZ-piperidin-4-yl)]-acetamidu}$ (1,2 g, 2,1 mmol) v ethanolu (21 ml) se přidá 10% palladium na uhlí (1 g) a mravenčan amonný (6,7 g) a směs se refluxuje 1 hdinu. Směs se filtruje přes Celite, filtrační koláč se promyje ethanolem (150 ml) a pak 10% methanolem v methylenchloridu (150 ml). Rozpouštědlo se z filtrátu odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v horkém ethylacetátu. Filtrací, zahuštěním filtrátu, následující chromatografií přes silikagel a elucí 10% methanol/metylenchloridem se získá N - $\text{terc. butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid}$ jako bezbarvý olej.

14B. Příprava Ic, kde n je 2 s měnicími se R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5

Podobně se postupy podle příkladu 14A výše za nahrazení N - $\text{terc. butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-N-CBZ-piperidin-4-yl)]-acetamidu}$ jinými N -CBZ chráněnými sloučeninami vzorce I se připraví jiné sloučeniny vzorce I, kde n je 2 a Y je terc. BuONH- .

Příklad 15

Příprava sloučenin vzorce Id, kde Y je HONH-

15A. Příprava Id, kde n je 2, R¹ a R² jsou vodík, R³ a R⁴ společně s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny jsou piperidin a R⁵ je 4-fenoxyfenyl

Roztok N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperid-4-yl]]-acetamidu (27 mg, 0,05 mmol) v dichlorethanu (2 ml) se ochladí na -20 °C a sytí se plynným chlorovodíkem 30 minut. Reakční nádoba se pak uzavře a roztok se míchá dva dny při 25 °C. Rozpouštědlo se odstraní z reakční směsi za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v 50% methanolu v methylenchloridu. Přídavkem hexanu se vysráží N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]]-acetamid, m/e = 391 (MH⁺, FAB).

15B. Příprava Id, kde n je 2 s měnicími se R¹, R², R³, R⁴ a R⁵

Podobně podle postupů z příkladu 15A výše, ale nahrazením N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]]-acetamidu jinými sloučeninami vzorce Ic, kde Y je terc.BuONH-, se připraví následující sloučeniny vzorce Id, kde n je 2 a Y je HONH-:

N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-N-CBZ-piperidin-4-yl]]-acetamid, m/e = 525 (MH⁺);

N-hydroxy-2-[4-(4-methoxyfenylsulfonyl)-N-CBZ-piperidin-4-yl]]-acetamid, m/e = 463 (MH⁺, FAB);

2-[4-[4-(4-fluorfenoxy)fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-N-hydroxyacetamid, t.t. 196 až 197 °C;

2-[4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-N-hydroxyacetamid, t.t. 200 až 201 °C;

2-{4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl}-N-hydroxyacetamid, t.t. 135,7 až 136,1 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,60 (m_c , 2H), 1,83 (m_c , 2H), 3,00 (s, 2H), 3,66 (m_c , 2H), 7,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), FABHRMS vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NSO}_6\text{Cl}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 426,0778, nalezeno: 426,0775.

Elementární analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NSO}_6\text{Cl}$:

vypočteno 53,59 % C, 4,73 % H, 3,29 % N

nalezeno 53,30 % C, 4,67 % H, 3,35 % N.

2-[4-(4-cyklohexyloxyfenylsulfonyl)-tetrahydropyran-4-yl]-N-hydroxyacetamid, t.t. 77 až 78 °C;

N-hydroxy-2-[4-(4-methoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid, $m/e = 329$ (MH^+);

N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxifenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid, $m/e = 391$ (MH^+);

2-benzyl-N-hydroxy-3-(4-methoxyfenylsulfonyl)-propionamid, $m/e = 350,2$ (MH^+);

3-benzyl-N-hydroxy-3-(3-methoxyfenylsulfonyl)-propionamid, $m/e = 350,2$ (MH^+);

3-benzyl-N-hydroxy-3-(4-methoxyfenylsulfonyl)-propionamid, $m/e = 350,2$ (MH^+);

3-benzyl-N-hydroxy-3-[(4-fenylthiofenyl)sulfonyl]-propionamid, $m/e = 427$ (MH^+);

3-benzyl-N-hydroxy-3-(fenylsulfonyl)-propionamid, $m/e = 320$ (MH^+);

3-benzyl-N-hydroxy-3-(4-fenoxifenylsulfonyl)-propionamid, $m/e = 412,2$ (MH^+);

3-benzyl-N-hydroxy-3-[(4-bifenyl)sulfonyl]-propionamid, $m/e = 395$ (MH^+);

3-benzyl-N-hydroxy-3-(2-naftylsulfonyl)-propionamid, $m/e = 370,1$ (MH^+);

3-benzyl-N-hydroxy-3-[(4-methoxystyrylphenyl)sulfonyl]-propionamid, $m/e = 395$ (MH^+);
 3-(cyklopentylmethyl)-N-hydroxy-3-(4-methoxyfenylsulfonyl)-propionamid, $m/e = 342$ (MH^+);
 3-(cyklopentylmethyl)-N-hydroxy-2-isopropyl-3-(4-methoxyfenylsulfonyl)-propionamid;
 3-ethyl)-N-hydroxy-3-(4-methoxyfenylsulfonyl)-propionamid, $m/e = 301$ (MH^+);
 3,3-dimethyl-3-(4-methoxyfenylsulfonyl)-N-hydroxy-3-propionamid, elementární analýza: $C_{11}H_{17}N$;
 N-hydroxy-2-[4-(4-methoxyfenylsulfonyl)-cyklopent-1-yl]-acetamid, $m/e = 313$ (MH^+);
 N-hydroxy-2-[4-(4-methoxyfenylsulfonyl)-(4-methylcyklohex-1-yl)]-acetamid, $m/e = 341$ (MH^+);
 N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-cyklohex-1-yl]-acetamid, $m/e = 389$ (MH^+);
 N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-tetrahydropyran-4-yl]-acetamid, t.t. 88,5 až 90 °C, $m/e = 391$ (MH^+);
 2-{4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl}-N-hydroxyacetamid;
 2-{4-[4-(4-fluorfenoxy)fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl}-N-hydroxyacetamid, t.t. 91 až 95 °C;
 N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-tetrahydropyran-1,1-dioxid-4-yl]-acetamid, $m/e = 440,1$ (MH^+);
 N-hydroxy-trans-2-(4-methoxyfenylsulfonyl)-cyklopentankarboxamid, $m/e = 313$ (MH^+);
 N-hydroxy-trans-2-(4-methoxyfenylsulfonyl)-cyklohexankarboxamid, $m/e = 327$ (MH^+); a
 2-benzyl-N-hydroxy-trans-2-(4-methoxyfenylsulfonyl)-cyklopentankarboxamid, $m/e = 390$ (MH^+ , FABMS).

15C. Příprava Id, kde n je 2 s měnicími se R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5

Podobně podle postupů z příkladu 15A výše, ale za nahrazení N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamidu jinými sloučeninami vzorce Ic, kde Y je terc.BuONH- se připraví jiné sloučeniny vzorce Id, kde n je 2 a Y je HONH-, například:

2-{4-[4-(4-fluorfenoxy)fenylsulfonyl]-N-CBZ-piperidin-4-yl}-N-hydroxyacetamid;

2-{1-methyl-4-[4-(4-chlorfenoxy)-fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl}-N-hydroxyacetamid;

N-hydroxy-2-{1-methyl-4-[4-(4-fluorfenoxy)-fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl}-acetamid; a

2-{4-[4-(4-bromfenoxy)-fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl}-N-hydroxyacetamid.

15D. Příprava Id, kde n je 2, R¹ a R² jsou vodík, R³ a R⁴ společně s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny jsou cyklohexanon a R⁵ je 4-fenoxyfenyl

Podle postupu popsaného v příkladu 15A se připraví N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-cyklohexanon-4-yl]-acetamid-ethylenketal (400 mg) z odpovídajícího N-terc.butoxyprekurzoru. Výše uvedený produkt se rozpustí v 1:1 směsi acetonu a 1M kyseliny chlorovodíkové (40 ml) a míchá se při teplotě místnosti 18 hodin. Reakce se zahustí za sníženého tlaku a extrahuje se ethylacetátem. Chromatografií přes silikagel a elucí za použití 10% methanolu/methylenchloridu se získá 2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)cyklohexanon-4-yl]-N-hydroxyacetamid jako bílá pevná látka: t.t. 106 °C (rozkl.), m/e = 404 (MH⁺, FABMS).

15E. Příprava Id, kde n je 2, R³ a R⁴ jsou vodík, R¹ a R² společně s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny jsou piperidin a R⁵ je 4-(4-chlorfenoxy)fenyl

Do uzavřené trubky, obsahující volnou bázi N-terc.butoxy-2-{-4[4-(4-fenoxy)fenylsulfonylemethyl]-piperidin-4-yl}-karboxamid (780 mg, 1,62 mmol) v 1,2-dichlorethanu (35 ml) při -30 °C se probublává plynný chlorovodík až do dosažení nasycení. Reakční nádoba se pak uzavře a roztok se míchá dva dny. Po znovu ochlazení nádoby na -30 °C a otevření se roztokem probublává proud plynného dusíku a roztok se pak ohřeje na teplotu místnosti. Směs se zahustí a získá se 2-{-4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylsulfonylemethyl]-piperidin-4-yl}-N-hydroxykarboxamid (747 mg, 100 %). T.t. 166,7 až 176,2 °C; ¹H NMR (CD₃OD) δ 2,39 (m_c, 2H), 3,12 (m_c, 2H), 3,36 (m_c, 2H), 3,63 (s, 2H), 7,12 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H); FABMS (M⁺ + H): 425,0.

Elementární analýza pro C₁₉H₂₁N₂SO₅.HCl.1,5H₂O:

vypočteno 46,73 % C, 4,33 % H, 5,74 % N

nalezeno 46,83 % C, 4,66 % H, 5,71 % N.

15F. Příprava Id, kde n je 2 s měnicími se R¹, R², R³, R⁴ a R⁵

Podobně podle postupů z příkladu 15E výše, ale nahrazením N-terc.butoxy-2-{-4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylsulfonylemethyl]-piperidin-4-yl}-karboxamidu jinými sloučeninami vzorce Ic, kde Y je terc.BuONH-, se připraví jiné sloučeniny vzorce Id, kde n je 2 a Y je HONH-, například:

hydrochlorid 2-{-4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylsulfonylemethyl]-1-(cyklopropylemethyl)piperidin-4-yl}-N-hydroxykarboxamidu (1,30 g, 84 %). T.t. 120,5 až 124,0 °C; IR (KBr) 3429 (š), 1582 cm⁻¹; ¹H NMR (CD₃OD) δ 0,40-0,50 (m, 2H), 0,73-0,81 (m, 2H), 1,12 (m_c, 1H), 2,18 (m_c, 2H), 2,41 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 2,63 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 3,03 (m_c, 2H), 3,10 (m_c, 2H), 3,60 (m_c, 3H), 7,13 (m_c, 3H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,89 (d, J

= 8,8 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H); FABMS ($M^+ + H$): 479,1.

Elementární analýza pro $C_{23}H_{27}N_2SO_5Cl \cdot H_2O$:
 vypočteno 51,77 % C, 5,09 % H, 5,25 % N
 nalezeno 51,90 % C, 5,53 % H, 5,26 % N.

Hydrochlorid 2-{4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylsulfonylmethyl]-N-hydroxy-1-nikotinylmethylpiperidin-4-yl}-karboxamidu (590 mg, 89 %), t.t. 160,5 °C (efervescence); IR (Kbr) 3425 (š), 1638 cm^{-1} ; 1H NMR (CD_3OD) δ 1,97 (m_c , 2H), 2,25 (m_c , 2H), 3,55 (m_c , 4H), 3,64 (s, 2H), 7,10 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,12 (m_c , 1H), 8,61 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,92 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 8,98 (š s, 1H); FABMS ($M^+ + H$): 530,0.

Elementární analýza pro $C_{25}H_{29}N_3SO_6Cl \cdot HCl \cdot 5H_2O$:
 vypočteno 51,38 % C, 4,14 % H, 7,19 % N
 nalezeno 51,80 % C, 4,46 % H, 7,25 % N.

Hydrochlorid 2-{4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylsulfonylmethyl]-N-hydroxy-1-methansulfonylpiperidin-4-yl}-karboxamidu (682 mg, 69 %). T.t. 107,3 až 112,3 °C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,95 (m_c , 2H), 2,40 (m_c , 2H), 2,79 (s, 3H), 3,12 (m_c , 2H), 3,42 (s, 2H), 3,51 (m_c , 2H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,9 Hz, 2H); FABMS ($M^+ + H$): 503,2.

Elementární analýza pro $C_{20}H_{23}N_2S_2O_7Cl$:
 vypočteno 47,76 % C, 4,61 % H, 5,57 % N,
 nalezeno 47,32 % C, 4,56 % H, 5,52 % N.

Hydrochlorid 4-[4-(4-pyridyloxy)fenylsulfonylmethyl]-tetrahydropyran-4-(N-hydroxykarboxamidu): t.t. 188 až 197 °C; IR (Kbr) 3431, 1638 cm^{-1} ; 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 1,73 (m_c , 2H), 2,01 (dm, J = 14,7 Hz, 2H), 3,43 (m_c , 2H), 3,65 (m_c , 2H), 3,65 (m_c , 2H), 7,56 (m_c , 4H), 8,02 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,82 (d, J

= 6,6 Hz, 2H), 10,64 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 33,01 (t), 39,78 (t), 61,13 (s), 63,26 (t), 114,48 (d), 121,81 (d), 130,87 (d), 138,41 (s), 144,92 (d), 156,14 (s), 168,4 (s), 168,8 (s).

Elementární analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{SO}_6\text{Cl}\cdot\text{HCl}\cdot 0,6 \text{H}_2\text{O}$:

vypočteno 49,17 % C, 5,09 % H, 6,37 % N,

nalezeno 49,16 % C, 5,03 % H, 6,27 % N.

4-[4-(5-Chlor-2-pyridyloxy)fenylsulfonylemethyl]-

tetrahydropyran-4-(N-karboxamidu): t.t. 141,9 až 142,7 °C; IR

(Kbr) 3432, 1636 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,73 (m_c , 2H), 2,01 (dm, $J = 14,7$ Hz, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,46 (m_c , 2H), 3,64 (m_c , 2H), 7,23 (dd, $J = 8,7, 0,4$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,03 (d, $J = 8,7, 2,7$ Hz, 2H), 8,26 (dd, $J = 2,7, 0,4$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,62 (s, 1H);

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 32,89 (t), 41,81 (s), 60,96 (t), 63,26 (t), 113,88 (d), 121,32 (d), 126,31 (s), 129,58 (d), 136,93 (s), 140,33 (s), 145,74 (d), 157,82 (s), 160,69 (s), 169,02 (s); FABHRMS vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{SO}_6\text{Cl}$ ($M^+ + \text{H}$): 427,0731, nalezeno 427,0726.

Elementární analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{SO}_6\text{Cl}$:

vypočteno 49,49 % C, 4,61 % H, 6,41 % N,

nalezeno 49,54 % C, 4,35 % H, 6,47 % N.

3-[4-(5-Chlor-2-pyridyloxy)fenylsulfonyl]-2,2-dimethyl-N-

hydroxypropionamid: t.t. 115,8 až 116,6 °C; IR (Kbr) 3412

(š), 1644 cm^{-1} ; ^1H NMR (CD_3OD) δ 1,38 (s, 6H), 3,58 (s, 2H), 7,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,89 (dd, $J = 8,7, 2,7$ Hz, 2H), 7,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 25,55 (q), 41,76 (s), 65,06 (t), 114,91 (d), 122,35 (d), 128,40 (s), 130,98 (d), 138,21 (s), 141,44 (d), 146,88 (d), 159,89 (s), 162,32 (s), 174,51 (s); FABHRMS vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{SO}_5\text{Cl}$ ($M^+ + \text{H}$): 385,0625, nalezeno: 383,0625.

Elementární analýza pro $C_{16}H_{18}N_2SO_5Cl$:

vypočteno 49,94 % C, 4,48 % H, 7,28 % N,

nalezeno 49,58 % C, 4,42 % H, 7,30 % N.

15G. Příprav Id, kde n je 2, R^3 a R^4 jsou vodík, R^1 a R^2 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny jsou 1-pikolylpiperidin a R^5 je 4-(4-chlorfenoxy-fenyl

Roztok, obsahující N-terc.butoxy-2-[[4-[4-(4-chlorfenoxy)-fenylsulfonylmethyl]-1-pikolylpiperidin-4-yl]-karboxamid (324 mg, 0,566 mmol) v kyselině trifluoroctové (5 ml) se zahřívá na 30 °C 1,5 hodiny, ochladí se na teplotu místnosti a zahustí ve vakuu. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu (100 ml), promyje se nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (2 x 30 ml), suší se nad síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Chromatografií přes silikagel a elucí 6% methanolem/methylenchloridem se získá 2-{4-[4-(4-chlorfenoxy)-fenylsulfonylmethyl]-1-pikolylpiperidin-4-yl}-N-hydroxykarboxamid-hydrochlorid: t.t. 222,5 až 223,9 °C; IR (Kbr) 3435 (š), 1645 cm^{-1} ; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,15 (m_c , 3H), 2,40 (m_c , 2H), 3,32 (m_c , 2H), 3,57 (m_c , 2H), 3,97 (m_c , 2H), 4,44 (m_c , 2H), 4,51 (m_c , 2H), 7,19 (m_c , 4H), 7,50 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,87 (m_c , 3H), 8,49 (m_c , 1H), 8,85 (m_c , 1H), 8,99 (š s, 1H); FABMS ($M^+ + H$): 516,1.

Elementární analýza pro $C_{29}H_{34}N_3SO_5Cl \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$:

vypočteno 50,22 % C, 4,89 % H, 7,03 % N

nalezeno 50,17 % C, 4,65 % H, 7,00 % N.

Příklad 16

Příprava sloučenin vzorce 1h

16A. Příprava 1e, kde R^1 , R^2 a R^3 jsou vodík a R^4 je benzyl

K ochlazenému roztoku 3-benzyl-3-(4-bromfenylthio)propionové kyseliny v methanolu (50 ml) se přidá roztok OXONu (8 g) ve vodě (50 ml). Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu. Rozpouštědlo se odstraní z organické vrstvy za sníženého tlaku, získá se 3-benzyl-3-(4-bromfenylsulfonyl)-propionová kyselina jako krystalická pevná látka.

16B. Příprava If, kde R^1 , R^2 a R^3 jsou vodík a R^4 je benzyl

1. Rozto kyseliny 3-(4-bromfenyl)sulfonyl-4-benzylpropionové (200 mg, 0,52 mmol), kyseliny fenylborité (127 mg, 1,04 mmol) a tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) (24 mg, 0,021 mmol) v 1:1 směsi ethanolu a benzenu (5 ml) se zahřívá pod refluxem za míchání. K reakční směsi se přidá roztok 2M uhličitanu sodného (1 ml) a v míchání se pokračuje pod refluxem přibližně 2 hodiny. Směs se ochladí a pak rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Vrstva rozpouštědla se promyje solankou, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje, eluuje 7% methanol/methylenchloridem a získá se kyselina 3-(4-bifenyl)-sulfonyl-4-benzoová. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,75 ppm (m, 14H); 3,42 ppm (dd, 1H); 2,82 ppm (dd, 1H); 2,77 ppm (dd, 1H); 2,51 ppm (dd, 1H).

16C. Příprava Ih, kde R^1 , R^2 a R^3 jsou vodík a R^4 je benzyl

Kyselina 3-(4-bifenyl)sulfonyl-4-benzylpropionová úřipravená jak uvedeno výše, se pak převede na 3-(4-bifenyl)sulfonyl-4-benzyl-N-hydroxypropionamid, t.t. 65 °C (smrštění s rozkladem) jak je popsáno v příkladu 10A.

16D. Příprava Ifb, kde R¹ a R² spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují tetrahydropyran-4-yl, R³ a R⁴ jsou vodík, R⁵ je 4-(thiofen-2-yl)fenoxifenyl

1. K mechanicky míchané suspenzi kyseliny 4-[4-(4-bromfenoxy)fenylthiomethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové (5,50 g, 13,0 mmol) ve 20% tetrahydrofuran/methanolu (135 ml), ochlazené na 15 °C se přidá roztok OXONu (13 g, 21,2 mmol) ve vodě (86 ml) po kapkách za udržování vnitřní teploty na 15 až 20 °C. Směs se míchá 12 hodin a rozpustí se ve 40% ethylacetátu/vodě (1200 ml). Vrstvy se rozdělí a vodná vrstva se zpětně extrahuje ethylacetátem (2 x 300 ml). Spojené ethylacetátové vrstvy se suší (MgSO₄), zahustí a zbytek se krystaluje z minimálního množství methylenchloridu/hexanů za získání kyseliny 4-[4-(4-bromfenoxy)fenylsulfonylemethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové jako bílého prášku, který se použije bez dalšího čištění (5,00 g, 84 %).

2. K roztoku kyseliny 4-[4-(4-bromfenoxy)fenylsulfonylemethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové (1,10 g, 2,42 mmol) v N,N-dimethylformamidu (15 ml) se přidá tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(0) (108 mg), kyselina 2-thiofenboritá (857 mg, 6,70 mmol), a pak 2M vodný uhličitán sodný (2,7 ml, 5,4 mmol). Reakční směs se zahřívá pod refluxem 10 hodin, ochladí se na teplotu místnosti a směs se rozdělí mezi methylenchlorid (100 ml) a 1N kyselinu chlorovodíkovou (20 ml). Vodná vrstva se zpětně extrahuje methylenchloridem (100 ml) a spojené organické vrstvy se suší (MgSO₄), zbytek se chromatografuje přes 100 g silikagelu (eluze methylenchloridem až 10% methanolem/methylenchloridem) a zbývající pěna krystaluje z minimálního množství methylenchloridu/hexanů za získání kyseliny 4-[4-(4-(thiofen-2-yl)fenoxy)fenylsulfonylemethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové (1,04 g, 94 %). T.t. 181,2 až 193,3 °C; IR (Kbr)

3432 (š), 1718,9 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,67 (ddd, $J = 13,8, 9,4, 4,0$ Hz, 2H), 1,95 (dm, $J = 13,8$ Hz, 2H), 3,47 (m_c , 2H), 3,67 (m_c , 2H), 3,68 (s, 2H), 7,14 (dd, $J = 4,9, 3,6$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,50 (dd, $J = 3,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 12,80 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 32,92 (t), 42,25 (s), 61,73 (t), 63,26 (t), 117,82 (d), 123,75 (d), 125,66 (d), 127,39 (d), 128,50 (d), 130,08 (d), 130,74 (s), 134,90 (s), 142,42 (s), 154,13 (s), 161,33 (s), 174,39 (s); FABMHS vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{S}_2\text{O}_6$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 459,0936, nalezeno: 459,0936.

Elementární analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{S}_2\text{O}_6$:

vypočteno 60,24 % C, 4,83 % H,

nalezeno 60,57 % C, 4,90 % H.

16E. Příprava Ifb, kde R^{1*} a R^2 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují tetrahydropyran-4-yl, R^3 a R^4 jsou vodík, R^5 je 4-(thiofen-2-yl)fenoxifenyl

Podobně se podle výše uvedeného postupu připraví jiné sloučeniny vzorce Ifb, například nahrazením kyseliny 2-thiofenborité kyselinou 3-thiofenboritou kyselina 4-[4-(4-thiofen-3-yl)fenoxy]-fenylsulfonmethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylová: t.t. 206,6 až 212,4 $^{\circ}\text{C}$; IR (Kbr) 3430 (š), 1719 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,67 (m_c , 2H), 1,95 (m_c , 2H), 3,47 (m_c , 2H), 3,66 (m_c , 2H), 3,67 (s, 2H), 7,20 (m_c , 4H), 7,56 (dd, $J = 5,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 5,0, 2,9$ Hz, 2H), 7,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,87 (m_c , 2H), 7,96 (s, 1H), 12,77 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 32,92 (t), 40,38 (s), 61,19 (t), 63,26 (t), 117,66 (d), 120,54 (d), 120,87 (d), 126,04 (d), 127,07 (d), 127,96 (d), 130,02 (d), 132,0 (s), 134,66 (s), 140,45 (s), 160,80 (s), 174,32 (s); FABMHS vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{S}_2\text{O}_6$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 459,0936, nalezeno 459,0934.

Elementární analýza pro $C_{23}H_{23}S_2O_6$:

vypočteno 59,08 % C, 4,96 % H

nalezeno 58,82 % C, 4,69 % H.

16F. Katalytická redukce kyseliny 4-[4-(4-bromfenoxy)-fenylsulfonylemethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové

Roztok kyseliny 4-[4-(4-bromfenoxy)-fenylsulfonylemethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové v 80% ethanolu/tetrahydropyranu (40 ml) se hydrogenuje při atmosférickém tlaku 14 hodin za použití palladia na uhlí jako katalyzátoru, filtruje se přes celitový sloupeček za promývání methylenchloridem a zahustí se ve vakuu za získání kyseliny 4-[4-fenoxifenylsulfonylemethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové jako světle oranžové pevné látky (546 mg, 100 %), která se bez dalšího čištění použije v následující reakci:

t.t. 162,5 až 165,3 °C; IR (Kbr) 3431 (š), 1727 cm^{-1} ; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,67 (ddd, $J = 14,1, 10,0, 4,0$ Hz, 2H), 1,95 (dm, $J = 14,1$ Hz, 2H), 3,47 (m_c , 2H), 3,65 (m_c , 2H), 3,66 (s, 2H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,27 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 12,74 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 32,88 (t), 42,26 (s), 61,75 (t), 63,26 (t), 117,64 (d), 120,11 (d), 125,03 (d), 130,04 (d), 130,39 (s), 134,69 (s), 154,69 (s), 161,53 (s), 174,39 (s); FABHRMS vypočteno pro $C_{19}H_{21}SO_6$ ($M^+ + H$): 377,1059, nalezeno 378,1064.

Elementární analýza pro $C_{19}H_{21}SO_6$:

vypočteno 58,52 % C, 5,56 % H,

nalezeno 58,54 % C? 5,19 % H.

Příklad 17

Příprava sloučenin vzorce Ij

17A. Příprava Ii, kde R^1 , R^2 a R^3 jsou vodík a R^4 je benzyl

Thiofenol (80 mg) se míchá 45 min s hydridem draselným (40 mg) v N,N-dimethylformamidu (1 ml) za získání homogenního roztoku thiofenolátu draselného. K této směsi se přidá kyselina 3-benzyl-3-(4-bromfenylsulfonyl)-propionová (100 mg) rozpuštěná v N,N-dimethylformamidu (1 ml) při teplotě místnosti. Po 16 hodinách míchání při 75 °C se směs rozdělí mezi vodnou kyselinu citronovou a vodu a získá se produkt, který se čistí preparativní TLC za získání kyseliny 3-benzyl-3-(4-fenylthiofenylsulfonyl)-propionové (30 mg).

17B. Příprava Ij, kde R¹, R² a R³ jsou vodík a R⁴ je benzyl

Kyselina 3-benzyl-3-(4-fenylthiofenylsulfonyl)-propionová, připravená jak uvedeno výše, se převede na 3-benzyl-3-(4-fenylthiofenylsulfonyl)-N-hydroxypropionamid jak popsáno v příkladu 10A.

Příklad 18

Příprava sloučenin vzorce Ik

18A. Příprava Ik, kde R¹, R² a R³ jsou vodík a R⁴ je benzyl

Směs kyseliny 3-benzyl-3-(4-bromfenoxysulfonyl)-propionové (250 mg), p-methoxystyrenu (0,1 ml), diisopropylethyleniminu (0,25 ml), octanu palladia (5 mg) a tri(o-methylfenyl)fosfinu (16 mg) se míchá přes noc při 80 °C. Reakční směs se rozpustí v methylenchloridu a promyje se vodnou kyselinou citronovou. Rozpouštědlo se odstraní z methylenchloridového roztoku a zbytek se chromatografuje na silikagelu (preparativní TLC, eluce 10% methanolem/methylenchloridem) za získání kyseliny 3-benzyl-3-(4-styrylfenylsulfonyl)-propionové (21 mg).

18B. Příprava Ik, kde R¹, R² a R³ jsou vodík a R⁴ je benzyl

Kyselina 3-benzyl-3-(4-styrylphenylsulfonyl)-propionová, připravená jak uvedeno výše, se pak převede na 3-benzyl-3-(4-styrylphenylsulfonyl)-N-hydroxypropionamid, LSIMS m/e = 452,2 (M+H)⁺, jak popsáno v příkladu 10A.

Příklad 19

Příprava sloučenin vzorce II, kde n je 2, R¹ a R² jsou spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny piperidin, R² a R³ jsou vodík a R⁵ je 4-(4-chlorfenoxy)fenyl

Kyselina trifluoroctová (4 ml) se přidá k roztoku N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonylmethyl)-N-BOC-piperidin-4-yl]-karboxamidu (2 g, 3,64 mmol) rozpuštěného v methylenchloridu (4 ml). Reakční směs se míchá 1,3 hodiny a zahustí ve vakuu. Zbytek surové soli se rozpustí v ethylacetátu (150 ml), promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným (2 x 50 ml), suší se nad síranem hořečnatým, zahustí se ve vakuu a získá se volná báze N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonylmethyl)-piperidin-4-yl]-karboxamid (1,57 g, 90 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,28 (s, 9H), 2,23 (m_c, 2H), 2,56 (m_c, 2H), 3,30 (m_c, 2H), 3,44 (m_c, 2H), 3,53 (m_c, 2H), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,25 (š s, 1H), 8,48 (š s, 1H).

Příklad 20

20A. Příprava Im, kde n je 2, R je ethoxykarbonylmethyl, R¹ a R² jsou vodík a R⁵ je 4-fenoxyfenyl

Roztok N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]]-acetamidu (750 mg) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se zpracuje s ethylbromacetátem (0,2 ml) a uhličitanem draselným (600 mg). Směs se míchá přes noc při telotě místnosti a pak se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Po sušení se rozpouštědlo odstraní z organické vrstvy za sníženého tlaku N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-1-ethoxykarbonylmethyl)-piperidin-4-yl]-acetamid, který se v následujícím stupni použije bez čištění.

20B. Příprava Im, kde n je 2, R je isopropyl, R¹ a R² jsou vodík a R⁵ je 4-fenoxyfenyl

K roztoku N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-1-ethoxykarbonylmethyl)-piperidin-4-yl]-acetamidu (500 mg) v acetonu (20 ml) se přidá 10% palladium na uhlí (100 mg) a směs se míchá pod vodíkem tři dny. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se z filtrátu odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu, eluuje 10% methanolem/methylenchloridem a získá se N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-1-(isopropyl)-piperidin-4-yl]-acetamid (300 mg).

20C. Příprava Im, kde n je 2 s měnícím se R

Podobně podle postupů z příkladu 20A výše, ale s nahrazením ethylbromacetátu 3-pikolylochlorem se připraví N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-1-(3-pikolyl)-piperidin-4-yl]-acetamid.

Podobně podle postupů z příkladu 20A výše, ale nahrazením N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamidu N-terc.butoxy-2-[4-[4-(4-fluorfenoxy)fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-acetamidem a

nahrazením ethylbromacettu cyklopropylmethylbromidem se získá N-terc.butoxy-2-{4-[4-(4-fluorfenoxy)-fenylsulfonyl]-1-(cyklopropylmethyl)-piperidin-4-yl}-acetamid.

Podobně se připraví N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-1-(acetamidokarbonylmethyl)-piperidin-4-yl]-acetamid.

20D. Příprava Im, kde n je 2 s měnícím se R

Podobně podle postupů z příkladu 20A výše, ale s případným nahrazením N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperid-4-yl]-acetamidu jinými sloučeninami vzorce Iy a popřípadě nahrazením ethylbromacetátu jinými sloučeninami vzorce RX, kde R je nižší alkyl, cykloalkyl, acyl, alkoxykarbonylalkyl, pikolin, $-SO_2R^a$, kde R^a je nižší alkyl nebo $-NR^bR^c$, kde R^b a R^c jsou nezávisle vodík nebo nižší alkyl a podobně a X je chlor, brom nebo jod, se připraví další sloučeniny vzorce Im:

N-terc.butoxy-2-[1-ethyl-4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid;

N-terc.butoxy-2-[1-methyl-4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid, t.t. 152 až 155 °C;

N-terc.butoxy-2-[1-(2-methylpropyl)-4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid;

N-terc.butoxy-2-[1-cyklopropylmethyl-4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid;

N-terc.butoxy-2-[1-cyklopropylmethyl-4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-acetamid; a

N-terc.butoxy-2-[1-acetyl-4-[4-(4-fluorfenoxy)fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-acetamid.

20E. Příprava Ic, kde n je 2, R^3 a R^4 jsou vodík, R^1 a R^2 společně s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny jsou 1-cyklopropylmethylpiperidin a R^5 je 4-(4-chlorfenoxy)fenyl

K roztoku volné báze N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonylemethyl)-piperidin-4-yl]-karboxamidu (1,28 g, 2,66 mmol) rozpuštěnému v N,N-dimethylformamidu (17 ml) se přidá cyklopropylmethylbromid (0,26 ml, 2,66 mmol) a pak uhličitan draselný (1,84 g, 13,3 mmol). Po 20 hodinách míchání reakční směsi se přidá voda (100 ml) a vodný roztok se extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml) Spojené organické extrakty se promyjí solankou (2 x 50 ml), suší se nad síranem hořečnatým, zahustí za vakua. Chromatografií přes silikagel a elucí 25% ethylacetátem/hexany se získá N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonylemethyl)-1-(cyklopropyl)piperidin-4-yl]-karboxamid (1,30 g, 92 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0,10 (ddd, $J = 5,6, 4,7, 4,6$ Hz, 2H), 0,53 (ddd, $J = 8,7, 4,7, 4,5$ Hz, 2H), 0,85 (m_c , 1H), 1,31 (s, 3H), 1,64 (m_c , 2H), 2,06 (m_c , 2H), 2,24 (m_c , 2H), 2,28 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,67 (m_c , 4H), 3,50 (m_c , 2H), 7,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,33 (š s, 2H); FABMS ($M^+ + H$): 535,2.

20F. Příprava Ic, kde n je 2, R^3 a R^4 jsou vodík, R^1 a R^2 společně s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny jsou 1-(3-pikolylyl)piperidin a R^5 je 4-(4-chlorfenoxy)fenyl

Podobně se podle postupů z příkladu 20E výše, ale nahrazením cyklopropylmethylbromidu 1,25 ekvivalenty hydrochloridu 3-pikolyolchloridu se připraví N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonylemethyl)-1-(3-pikolylyl)piperidin-4-yl]-karboxamid: t.t. 83,3 až 93,8 °C; IR (Kbr) 3435, 1661 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,31 (s, 9H), 2,00 (m_c , 2H), 2,24 (m_c , 2H), 2,55 (m_c , 4H), 3,4 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 7,01 (d, $J =$

8,9 Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,25 (dd, $J = 7,6, 4,6$ Hz, H), 7,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,64 (šd, $J = 7,8, 2H$), 7,85 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 8,36 (š s, 1H), 8,52 (m, 2H): FAMBS ($M^+ + H$): 572,0.

Elementární analýza pro $C_{29}H_{34}N_3SO_5Cl \cdot 0,5H_2O$:

vypočteno 59,03 % C, 5,81 % H, 7,12 % N,

nalezeno 59,37 % C, 6,15 % H, 7,98 % N.

20G. Příprava Ic, kde n je 2, R^3 a R^4 jsou vodík, R^1 a R^2 společně s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny jsou 1-(nikotinoyl)piperidin a R^5 je 4-(4-chlorfenoxy)fenyl

K roztoku volné báze N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonylemethyl)-piperidin-4-yl]-karboxamidu (491 mg, 1,02 mmol) a N,N-diisopropylethylaminu (444 mg, 2,55 mmol) v methylenchloridu (2 ml) ochlazenému na 0 °C se najednou přidá hydrochlorid nikotinylnchloridu (219 mg, 1,27 mmol). Po 3 hodinách míchání reakční směsi se přidá voda (30 ml) a vodný roztok se extrahuje ethylacetátem (2 x 60 ml). Spojené organické extrakty se promyjí solankou (2 x 50 ml), suší se nad síranem hořečnatým, zahustí ve vakuu.

Chromatografií přes silikagel a elucí 6%

methanolem/metylenchloridem se získá N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonylemethyl)-1-(nikotinoyl)piperidin-4-yl]-karboxamid (233 mg, 39 %). 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,33 (s, 9H), 1,95 (m_c , 2H), 2,35 (m_c , 2H), 3,45 (m_c , 2H), 3,49 (s, 2H), 3,55 (m_c , 4H), 7,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,41 (m_c 2H), 7,79 (m_c , 2H), 7,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,69 (š s, 1H), 8,52 (m_c , 2H).

20H. Příprava Ic, kde n je 2, R^3 a R^4 jsou vodík, R^1 a R^2 společně s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny jsou 1-(methansulfonyl)piperidin a R^5 je 4-(4-chlorfenoxy)fenyl

K roztoku volné báze N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonylemethyl)-piperidin-4-yl]-karboxamidu (1,57 g, 3,26 mmol) v 67% methylenchloridu/pyridinu (16,5 ml) ochlazenému na -78 °C se přidá roztok methansulfonylemchloridu (0,51 ml, 6,53 mmol) v methylenchloridu (2 ml). Po 4 hodinách míchání reakční směsi se přidá 3N vodná kyselina chlorovodíková (25 ml) a vodný roztok se extrahuje ethylacetátem (2 x 60 l). Spojené organické extrakty se promyjí solankou (2 x 50 ml), suší se nad síranem hořečnatým, zahustí se ve vakuu. Chromatografií přes silikagel a elucí 45% ethylacetátem/hexany se získá N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonylemethyl)-1-(methansulfonylem)piperidin-4-yl]-karboxamid (1,16 g, 64 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 9H), 2,05 (m_c, 2H), 2,37 (m_c, 2H), 2,79 (s, 3H), 3,23 (m_c, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,47 (m_c, 2H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,9 Hz, 2H); FABMS (M⁺ + H): 559,1.

Příklad 21

Příprava sloučenin vzorce In

21A. Příprava In, kde n je 2, R je ethoxykarbonylemethyl, R¹ a R² jsou vodík a R⁵ je 4-fenoxyfenyl

Produkt z příkladu 20A, N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonylemethyl)-1-(ethoxykarbonylemethyl)piperidin-4-yl]-karboxamid, se rozpustí v dichlorethanu (10 ml) ochlazenému na 0 °C a nasytí se plynným chlorovodíkem. Reakční nádoba se pak uzavře a roztok se míchá dva dny při 25 °C. Rozpouštědlo se odstraní z reakční směsi za sníženého tlaku a zbytek se čistí preparativní TLC za eluce 10% methanolem/methylenchloridem a získá se N-hydroxy-2-[4-(4-

fenoxyfenylsulfonylemethyl)-1-(ethoxykarbonylemethyl)piperidin-4-yl]-acetamid (420 mg), $m/e = 477,1$ (MH^+ , FABMS).

21B. Příprava In, kde n je 2, R je isopropyl, R^1 a R^2 jsou vodík a R^5 je 4-fenoxyfenyl

Produkt z příkladu 20B, N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonylemethyl)-1-(isopropyl)piperidin-4-yl]-acetamid, se nechá reagovat s plynným chlorovodíkem jak je popsáno výše a získá se N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonylemethyl)-1-(isopropyl)piperidin-4-yl]-acetamid (155 mg), t.t. 128 °C, $m/e = 432$ (MH^+ , EIMS).

21C. Příprava In, kde n je 2 s měnícím se R

Podobně podle postupů z příkladu 21A výše, ale nahrazením bromacetátu 3-pikolylochlorem, se připraví N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonylemethyl)-1-(3-pikolyl)piperidin-4-yl]-acetamid, t.t. 185 až 192 °C (rozkl.).

Podobně se postupy podle příkladu 19A výše, ale nahrazením N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonylemethyl)-1-(3-pikolyl)piperidin-4-yl]-acetamidu N-terc.butoxy-2-[4-(4-fluorfenoxyl)fenylsulfonylemethyl]-piperidin-4-yl]-acetamidem a nahrazením ethylbromacetátu cyklopropylemethylbromidem, se připraví N-hydroxy-2-[4-(4-(4-fluorfenoxyl)fenylsulfonylemethyl)-1-cyklopropylemethylpiperidin-4-yl]-acetamid, t.t. 104 až 105 °C.

Podobně se připraví N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonylemethyl)-1-acetamidokarbonylemethylpiperidin-4-yl]-acetamid.

21D. Příprava In, kde n je 2 s měnicím se R

Podobně se podle postupů z příkladu 21A výše, ale za nahrazení N-terc.butoxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperid-4-yl]-acetamidu jinými sloučeninami vzorce Iy a popřípadě nahrazením ethylbromacetátu jinými sloučeninami vzorce RX, kde R je nižší alkyl, cykloalkylalkyl, acyl, alkoxykarbonylalkyl, pikolin, $-SO_2R^a$, kde R^a je nižší alkyl nebo $-NR^bR^c$, kde R^b a R^c jsou nezávisle na sobě vodík nebo nižší alkyl; a podobně a X je chlor, brom nebo jod, připraví jiné sloučeniny vzorce In:

2-[1-ethyl-4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-N-hydroxyacetamid, t.t. 182 až 183 °C;
 N-hydroxy-2-[1-methyl-4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid, t.t. 152 až 155 °C;
 N-hydroxy-2-[1-(2-methylpropyl)-4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid, t.t. 226 až 227 °C;
 2-[1-cyklopropylmethyl-4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid, t.t. 210 až 211 °C;
 2-[1-cyklopropylmethyl-4-(4-chlorfenoxy)-fenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-N-hydroxyacetamid, t.t. 110 až 112 °C; a
 2-[1-acetyl-4-[4-(4-fluorfenoxy)fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-N-hydroxyacetamid, m/e = 450 (MH⁺).

Příklad 22

Příprava sloučenin vzorce Iab

Příprava Iab, kde R^5 je 4-fenoxyfenyl

4-Fenoxythiofenol (4,8 g) se míchá 45 min s hydridem draselným (0,98 g) v N,N-dimethylformamidu (100 ml) do vzniku homogenního roztoku 4-fenoxythiofenolátu draselného. Lakton, (S)-3-karbобенzyl-oxyamino-2-oxetanon (5,3 g) (Arnold L.D. a

spol., J.Am.Chem.Soc., 107, 7105 (1985)), rozpuštěný v N,N-dimethylformamidu (50 ml) se pak přidá při teplotě místnosti. Po 30 min míchání se směs nalije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Spojené extrakty se suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a získá se kyselina (R)-2-(benzyloxykarbonylamino)-3-(4-fenoxyfenylthio)-propionová (9,2 g). Tato může být použita přímo v následujícím stupni.

Příklad 23

Příprava sloučenin vzorce Io

Příprava Io, kde R⁵ je 4-fenoxyfenyl

Výše připravená kyselina (R)-2-(benzyloxykarbonylamino)-3-(4-fenoxyfenylthio)-propionová se rozpustí v methylenchloridu (175 ml) ochlazeném na 0 °C a zpracuje se s hydrochloridem O-(terc.butyl)hydroxylaminu (7,7 g), 4-methylmorfolinem (9,4 ml), 1-hydroxybenzotriazolem (2,8 g) a N-ethyl--N'-(3-dimethylaminopropyl)-karbodiimidem (7,9 g). Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, míchá se 1,5 hodiny, potom se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu. Rozpouštědlo se odstraní z organické fáze za sníženého tlaku a zbytek se čistí rychlou chromatografií přes silikagel a elucí 0 až 50% ethylacetátem/hexanem za získání (R)-2-(benzyloxykarbonylamino)-N-terc.butoxy-3-(4-fenoxyfenylthio)-propionamidu (7,4 g) jako bílé pěny.

Příklad 24

Příprava sloučenin vzorce Ip

Příprava Ip, kde n je 2 a R⁵ je 4-fenoxyfenyl

(R)-N-terc.Butoxy-2-(benzyloxykarbonylamino)-3-(4-fenoxyfenylthio)-propionamid (1,5 mmol) se rozpustí v methanolu (140 ml) a za intenzivního míchání se přidá roztok OXONu (15 g) ve vodě (50 ml). Oxidace je obvykle úplná během 2 hodin. Směs se pak rozdělí mezi methylenchlorid a vodu. Rozpouštědlo se odstraní sušené organické fáze za sníženého tlaku a získá se (R)-2-(benzyloxykarbonylamino)-N-terc.butoxy-3-(4-fenoxyfenylthio)-propionamid (8,3 g) v téměř kvantitativním výtěžku.

Příklad 25

Příprava sloučenin vzorce Iq

Příprava Iq, kde n je 2, R¹ je vodík, R² je -NR⁶R⁷, kde R⁶ je vodík a R⁷ je benzyloxykarbonylamino a R⁵ je 4-fenoxyfenyl

Roztok (R)-2-(benzyloxykarbonylamino)-N-terc.butoxy-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-propionamidu (1,2 g) získaného v příkladu 16 v methylenchloridu (5 ml) se zředí kyselinou trifluoroctovou (30 ml). Roztok se nechá stát přes noc a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Tento roztok chromatografií na silikagelu, elucí s 10% methanole/methylenchloridem poskytne (R)-2-(benzyloxykarbonylamino)-N-hydroxy-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-propionamid (400 mg), t.t. 195 až 202 °C.

Příklad 26

Příprava sloučenin vzorce Ir

Příprava Ir, kde n je 2 a R⁵ je 4-fenoxyfenyl

(R)-2-(Benzyloxykarbonylamino)-N-terc.butoxy-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-propionamid (6,0 g) získaný z příkladu 17 se rozpustí v ethanolu (100 ml) a hydrogenuje se při 1 atmosféře za přítomnosti 10% palladia na uhlí (6 g) po dobu 18 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní z filtrátu za sníženého tlaku a získá se (R)-2-amino-N-terc.butoxy-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-propionamid jako sklo.

Příklad 27

Příprava sloučenin vzorce Is

Příprava Is, kde n je 2, R^1 je vodík, R^2 je $-NR^6R^7$, kde R^6 a R^7 jsou oba vodík a R^5 je 4-fenoxyfenyl

Podobně jako v příkladu 25 se (R)-2-amino-N-terc.butoxy-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-propionamid (6,0 g) rozpustí v 1,2-dichlorethanu (5 ml) a ochladí se na $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a probublává se 20 minut plynným chlorovodíkem v tlakové trubici. Nádoba se pak uzavře a směs se míchá přes noc. Trubice se ochladí, odtlakuje a nechá ohřát. Roztok se vymyje methanolem, rozpouštědlo se odstraní z filtrátu za sníženého tlaku, trituruje se s 1:1 hexanem/ethylacetátem (4 ml). Zbytek se filtruje a sušením se získá hydrochlorid (R)-2-amino-N-hydroxy-3-(4-fenoxyfenylthio)-propionamidu, t.t. 178 až 180 $^\circ\text{C}$ (rozkl.).

Příklad 28

Příprava sloučenin vzorce Iu

Příprava Iu, kde n je 2, R^1 je vodík, R^2 je $-NR^6R^7$, kde R^6 je vodík a R^7 je CBZ-(S)-valinamido a R^5 je 4-fenoxyfenyl

K roztoku (R)-2-amino-N-terc.butoxy-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-propionamidu (1,9 g) v methylenchloridu (30 ml) se přidá CBZ-(S)-valin (1,6 g), 1-hydroxybenzotriazol (0,9 g), triethylamin (1 ml) a N'-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-karbodiimid (1,3 g). Po míchání přes noc při teplotě místnosti se roztok rozdělí mezi methylenchlorid a vodu a po sušení organické vrstvy nad síranem hořečnatým se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a získá se (R)-N-terc.butoxy-2-(CBZ-valinamido)-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-propionamid, který se použije dále bez čištění.

Příklad 29

Příprava sloučenin vzorce Iu

Příprava Iu, kde n je 2, R^1 je vodík, R^2 je $-NR^6R^7$, kde R^6 je vodík a R^7 je (S)-valinamido a R^5 je 4-fenoxyfenyl

Rožtok (R)-N-terc.butoxy-2-(CBZ-valinamido)-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-propionamidu (připravený výše) ve směsi methanolu (300 ml) a ethanolu (100 ml) se míchá pod atmosférou vodíku při 1 atmosféře s palladiem na uhlí jako katalyzátorem (10% Pd, 4 g) 3 hodiny. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje přes silikagel a elucí 0 až 3 % methanolu v methylenchloridu se získá (R)-N-terc.butoxy-2-valinamido-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-propionamid (1,6 g).

Příklad 30

Příprava sloučenin vzorce Iv

Příprava Iv, kde n je 2, R^1 je vodík, R^2 je $-NR^6R^7$, kde R^6 je vodík a R^7 je (S)-valinamido a R^5 je 4-fenoxyfenyl

Roztok (R)-N-terc.butoxy-2-valinamido-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-propionamidu (1,6 g) v 1,2-dichlorethanu (50 ml) se ochladí na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a probublává se 15 až 20 minut plynným chlorovodíkem ve tlakové trubici. Nádoba se pak uzavře a směs se 24 hodin míchá. Po ochlazení se trubice opatrně odtlakuje a její obsah se odpaří za získání gúy, která po trituraci s ethylacetátem poskytne produkt jako bílý prášek. Tento produkt se míchá přes noc s 10% methanolem/methylenchloridem (20 ml) a filtrací se odstraní nečistoty. Toto se opakuje třikrát a získá se hydrochlorid (R)-N-hydroxy-2-valinamido-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-propionamidu (760 mg), t.t. 214 až 217 $^{\circ}\text{C}$.

Příklad 31

Příprava sloučenin vzorce Iw

Příprava Iw, kde n je 2, Y je hydroxy nebo nižší alkoxy, R^1 a R^2 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny tvoří tetrahydropyran-4-yl, R^3 je vodík a R^4 je benzyl a R^5 je 4-(4-chlorfenoxy)fenyl

1. K roztoku methylesteru kyseliny 4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové ve 20% tetrahydrofuranu-methanolu (9,5 ml) se přikape roztok OXONu (1,53 g, 2,49 mmol) ve vodě (8 ml) při udržování vnitřní teploty na 15 až 20 $^{\circ}\text{C}$. Směs se míchá 2 hodiny a směs se rozpustí ve 40% ethylacetátu/vodě (200 ml). Vrstvy se rozdělí a vodná vrstva se zpětně extrahuje za použití ethylacetátu (2 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se suší nad síranem hořečnatým, zahustí a zbytek se čistí preparativní chromatografií (20 x 40-1000 μm desky), eluce 50% ethylacetátem/hexany) a získá se methylester kyseliny 4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylsulfonylethyl]-tetrahydropyran-4-

karboxylové (460 mg, 71 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,71-1,82 (m, 2H), 2,23 (dm, $J = 13,6$ Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,58-3,67 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,73-3,81 (m, 2H), 6,97-7,10 (m, 4H), 7,39 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

2. Lithiumdiisopropylamid se připraví přidavkem 2,5M N-butyllithia (610 μl , 1,53 mmol) v hexanech k roztoku diisopropylaminu (200 μl , 1,53 mmol) v tetrahydrofuranu (3 ml při 0 °C a 20 minutách míchání. Potom se přidá při -78 °C k roztoku lithiumdiisopropylamidu roztok methylesteru kyseliny 4-[4-(4-chlorfenoxy)-fenylsulfonylemethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové (540 mg, 1,27 mmol) v tetrahydrofuranu (1 ml) a míchá se dalších 60 minut. Ke směsi se přidá benzylbromid (181 μl , 1,53 mmol), míchá se 50 minut, ohřeje na teplotu místnosti během 30 minut a míchá se další 3 hodiny. Směs se pak zředí 0,1M vodnou kyselinou chlorovodíkovou (25 ml) a extrahuje se methylenchloridem (2 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se suší nad síranem hořečnatým, zahustí se ve vakuu, chromatografují přes silikagel, eluují 20% ethylacetátem/hexany a získá se methylester kyseliny 3-benzyl-4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylsulfonylemethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové (440 mg, 67 %). IR (Kbr) 1736 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,78 (dm, $J = 13,5$ Hz, 1H), 2,02-2,17 (m, 2H), 2,39 (dm, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,19-3,23 (m, 2H), 3,37-3,45 (td, $J = 11,9, 2,4$ Hz, 2H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,88-3,98 (m, 2H), 4,07-4,17 (m, 2H), 6,83-6,90 (m, 4H), 6,94 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,08-7,15 (m, 3H), 7,37 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); FABMS ($\text{M}^+ + \text{H}$): 515.

Příklad 31

Příprava sloučenin vzorce Ix

Příprava IX, kde n je 2, Y je hydroxy, R^1 a R^2 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny tvoří tetrahydropyran-4-yl, R^3 je vodík a R^4 je benzyl a R^5 je 4-(4-chlorfenoxy)fenyl

K roztoku methylesteru kyseliny 3-benzyl-4-[4-(4-chlorfenoxy)-fenylsulfonylmethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové (410 mg, 0,80 mmol) v N,N -dimethylformamidu (4 ml) se přidá jodid lithný (1,06 g, 7,96 mmol), potom kyanid sodný (78 mg, 1,59 mmol). Směs se zahřívá na 120 °C 8 hodin, ochladí na teplotu místnosti, N,N -dimethylformamidové rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát (150 ml) a nasycený vodný hydrogensířičitan sodný (50 ml). Ethylacetátová vrstva se suší nad síranem hořečnatým, zahustí se ve vakuu, čistí preparativní chromatografií (20 x 40-1000 μm deskách), eluuje 8% methanolem/methylenchloridem) a získá se 317 mg (80 %) kyseliny 3-benzyl-4-[4-(4-chlorfenoxy)-fenylsulfonylmethyl]-tetrahydropyran-4-karboxylové ^1H NMR (N,N -dimethylformamidová nečistota, CDCl_3) δ 1,74 (dm, $J = 13,5$ Hz, 1H), 2,05-2,18 (m, 2H), 2,42 (dm, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,22-3,26 (m, 2H), 3,48-3,58 (m, 2H), 3,78-4,18 (m, 5H), 6,83-6,88 (m, 4H), 6,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,08-7,13 (m, 3H), 7,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); CIMS (NH_3 , $\text{M}^+ + \text{NH}_4^+$): 518.

Příklad 33

Příprava sloučenin vzorce I

Příprava I kde n je 2, R^2 je $-\text{NR}^6\text{R}^7$, kde R^6 a R^7 jsou oba methyl a R^5 je 4-fenoxyfenyl

K roztoku (R)-2-amino-N-terc.butoxy-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-propionamidu (1,6 g) v N,N-dimethylformamidu (5 ml) se přidá uhličitan draselný (0,5 g) a methyljodid (550 μ l). Po 2,5 hodinách míchání se směs rozdělí mezi ethylacetát a vodu, organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za eluce 50% ethylacetátem/hexanem a získá se (R)-N-terc.butoxy-2-dimethylamino-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-propionamid (0,6 g).

Tato sloučenina (R)-N-terc.butoxy-2-dimethylamino-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-propionamid, se rozpustí v 1,2-dichlorethanu (50 ml), ochladí se na $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a probublává 15 až 20 minut plynným chlorovodíkem v tlakové trubce. Nádoba se pak uzavře a směs se míchá přes noc. Po ochlazení se trubka opatrně odplyní a její obsah se odpaří, získá se guma, která po trituraci s 2:1 hexanem/ethylacetátem poskytne bílý prášek hydrochlorid (R)-2-dimethylamino-N-hydroxy-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-propionamidu (0,43 g), t.t. $65\text{ až }70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Příklad 34

Příprava sloučenin vzorce I

Příprava I, kde n je 2, R^2 je $-\text{NR}^6\text{R}^7$, kde R^6 je vodík a R^7 je dimethylaminosulfonyl a R^5 je fenoxyfenyl

K roztoku (R)-2-amino-N-terc.butoxy-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-propionamidu (1,5 g) v methylenchloridu

(20 ml) a pyridinu (1,2 ml) se přidá dimethylsulfamoylchlorid (1 ml) a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Směs se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu a po sušení organické vrstvy nad síranem hořečnatým se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za eluce 0-45% ethylacetátem/hexanem a získá se (R)-N-terc.butoxy-2-dimethylaminosulfonylamido-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-propionamid (1,6 g).

Tato sloučenina (R)-N-terc.butoxy-2-dimethylaminosulfonylamido-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-propionamid se rozpustí v kyselině trifluoroctové (30 ml) a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Kyselina trifluoroctová se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na silikagelu za eluce 10% methanolem/methylenchloridem a získá se hydrochlorid (R)-2-dimethylaminosulfonamido-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-N-hydroxypropionamidu (550 mg). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,90 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,13 (m, 4H), 3,95 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,6 (s, 6H).

Příklad 35

Příklad výroby sloučenin vzorce I ve velkém měřítku

Příprava I, kde n je 2, R^1 a R^2 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují tetrahydropyran, R^3 a R^4 jsou vodík a R^5 je 4-(4-chlorfenoxy)fenyl

1. Příprava sloučeniny vzorce 7a

Ke směsi N,N-dimethylformamidu (56 kg) a diethylmalonátu (22 kg) se přidá 21% roztok ethoxidu sodného v ethanolu (45 kg), potom 2-chlorethylether (19 kg). Směs se zahřívá na 85 °C, čímž se ethanol oddestiluje ze směsi. Teplota se zvýší na 120 °C až do odstranění veškerého vzniklého ethanolu (3 hodiny) a pak se směs nechá vychladnout na 25 °C. Směs se znovu ohřeje na 120 °C a přidá se dalších 45 kg 21% roztoku ethoxidu sodného v ethanolu takovou rychlostí, že je vyvoláno oddestilování vzniklého ethanolu. Po ukončení oddestilování se směs ochladí na 100 °C a po stanovení, že reakce je kompletní, se ochladí na 25 °C. Směs se rozdělí mezi toluen (80 kg) a vodu (216 kg) a rozpouštědlo se odstraní z organické vrstvy ydestilací. Produkt se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.

2. Příprava sloučeniny vzorce 8a, kde R¹ a R² spolu s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny představují tetrahydropyran

Roztok diethyl-tetrahydro-4H-pyran-4,4-dikarboxylátu, sloučenina vzorce 7a (12 kg) v toluenu (104 kg) se ochladí na teplotu mezi -30 °C až -35°C a přidá se diisobutylaluminiumhydrid (69 kg) takovou rychlostí, že se teplota reakce udržuje na -25 °C. Po ukončení přidávání se teplota zvýší na 15 °C během 3 hodin a reakce se míchá do spotřebování veškerého výchozího materiálu. Směs se pak znovu ochladí na -15 °C a nechá se stát přes noc. Produkt se rozdělí mezi ethylacetát (54 kg), ethanol (48 kg) a nasycený

roztok síranu sodného (60 ltrů a směs se míchá přes noc při 25 °C. Vysráené soli se odfiltrují, promyjí se tetrahydrofuranem a filtrát se promyje solankou a oddělí. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, získá se 4-hydroxymethyltetrahydropyran-4-karboxylát (3,8 kg), sloučenina vzorce 8a.

3. Příprava sloučenina vzorce 9a, kde R^1 a R^2 tvoří spolu s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny tetrahydropyran

K roztoku monohydrátu hydroxidu lithného (4,46 kg) v methanolu (44 litrů) a vodě (11 kg) se přidá ethyl-4-hydroxymethyl-tetrahydropyran-4-karboxylát (8,0 kg). Směs se refluxuje 30 minut, pak se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku. Směs se ochladí na 20 °C, přidá se methyl terc.butylether (14,8 kg), míchá se 10 minut a nechá usadit. Oddělí se horní organická vrstva. Toto se opakuje vícekrát, pak se zbylá směs ochladí na -10 °C a přidá se roztok kyseliny chlorovodíkové (13 kg) se vodě (3 kg) za udržování teploty pod 5 °C. Směs se extrahuje několikrát tetrahydrofuranem a spojené organické fáze se suší nad síranem hořečnatým. Odstraní se přibližně 90 % tetrahydrofuranu a zbývající roztok se přidá ke směsi hexanu (64,5 kg) a methyl-terc.butyletheru (23,7 kg) za míchání. Vysrážená pevná látka se odfiltruje a suší se za sníženého tlaku při 60 °C, získá se 4-hydroxymethyl-tetrahydropyran-4-karboxylová kyselina (3,7 kg), sloučenina vzorce 9a.

4. Příprava sloučenina vzorce Ia, kde R¹ a R² tvoří spolu s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny tetrahydropyran

Ke směsi kyseliny 4-hydroxymethyl-tetrahydropyran-4-karboxylové (3,84 kg), 4-dimethylaminopyridinu (0,6 kg) v dichlormethanu (32 litrů) se přidá triethylamin (4,88 kg). Směs se ochladí na -20 °C a během 35 minut se přidá roztok benzensulfonylchloridu (4,66 kg) v dichlormethanu (5 litrů) při udržování teploty pod -10 °C. Směs se míchá při -10 °C 30 minut, pak se za míchání přidá 3N kyselina chlorovodíková (10 litrů) a voda, potom se vrstvy ponechají oddělit. Organická vrstva se odloží, vodná vrstva se promyje dichlormethanem (16 litrů), spojené organické podíly se promyjí vodným roztokem 5% hydrogenuhlíčitanu sodného (12 litrů), potom vodou (12 litrů) a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, získá se 2,7-dioxaspiro[3,5]nonan-1-on, sloučenina vzorce 10a.

Ke směsi 60% hydridu sodného (0,92 kg) v tetrahydrofuranu (26 litrů) při 0 °C se přidá roztok 4-(4-chlorfenoxy)thiofenolu (4,37 kg) v tetrahydrofuranu (15 litrů) při udržování teploty pod 10 °C. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti za 30 minut, pak se znovu ochladí na 0 °C. Výšezískaný zahuštěný roztok 2,7-dioxaspiro[3,5]nonan-1-onu se pak pomalu přidá k této směsi při udržování teploty pod 10 °C. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 30 minut. Směs se pak zpracuje s 3N kyselinou chlorovodíkovou (16 litrů) a dichlormethanem (30 litrů). Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dvakrát dichlormethanem (20 litrů). Spojené organické podíly

se promyjí vodou (20 litrů), filtrují a za atmosférického tlaku se odstraní 100 litrů rozpouštědla. Ke zbývajícimu reakčnímu produktu se přidá acetonitril (60 litrů) a po odstranění dalších 60 litrů rozpouštědla destilací se přidá acetonitril (40 litrů) a celkový objem zbytku se sníží na 30 litrů destilací. Tato směs se pak zahřívá pod mírným refluxem (80 °C) a pak se pomalu ochladí na 0 °C. Produkt se odfiltruje, promyje se hexanem a seší za sníženého tlaku, získá se kyselina 4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]tetrahydropyran-4-karboxylová (5,61 kg).

5. Příprava sloučenina vzorce Iba, kde R¹ a R² tvoří spolu s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny tetrahydropyran

K roztoku kyseliny 4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]tetrahydropyran-4-karboxylové (5,5 kg) a N,N-dimethylformamidu (27 ml) v dichlormethanu (27,5 litru) ochlazenému na 5 °C se oxalylchlorid (1,4 litrů) se přidá pomalu za míchání. Po přidávání se směs nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 2 hodiny, vytvoří se tak sloučenina vzorce 12. Roztok se pak znovu ochladí na 10 °C a pomalu se přidá směs 50% vodného hydroxylaminu (5,4 litry), terc.butanolu (12,1 litru) a tetrahydrofuranu (30,5 litrů) při udržování teploty pod 21 °C. Směs se pak pomalu nechá ohřát na teplotu místnosti až je reakce kompletní. Rozpouštědlo se pak odpaří za sníženého tlaku až je odstraněno 90 % a v tomto bodě se přidá acetonitril (42,5 litrů) a zbylý dichlormethan se odstraní destilací za

sníženého tlaku. Zbývající roztok se zahřívá pod refluxem a přidává se voda (126 kg) takovou rychlostí, že se udržuje reflux. Roztok se pak ochladí na 5 °C na 12 hodin a takto získaná pevná látka se odfiltruje. Tento produkt se promyje vodou a suší se za vakua při 50 °C, získá se 4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]tetrahydropyran-4-(N-hydroxykarboxamid) (5,06 kg), sloučenina vzorce Iba.

6. Příprava sloučenina vzorce Id, kde R¹ a R² tvoří spolu s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny tetrahydropyran

K roztoku 4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylthiomethyl]tetrahydropyran-4-(N-hydroxykarboxamidu) (5,06 kg) v tetrahydrofuranu (28 litrů) a methanolu (112 litrů) při 15 °C se přidá roztok OXONE (14,23 kg) ve vodě (72 litrů) za míchání tak, aby teplota nepřestoupila 16 °C. Po ukončení přidávání se teplota zvýší na 20 °C a směs se 3 hodiny míchá, pak se nalije do studené směsi (5 °C) toluenu (60 litrů) a ethylacetátu (98 litrů). Výsledná směs se filtruje, organické a vodné vrstvy takto získané se oddělí a vodná vrstva se promyje směsí ethylacetátu (25 litrů) a toluenu (10 litrů). Promývání se vícekrát opakuje. Spojené extrakty a organická vrstva se promyjí dvakrát vodou (25 litrů) a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku na objem 30 litrů. Roztok se ochladí na 5 °C a pevná látka se odfiltruje, promyje se ethylacetátem/vodou a suší za vakua při 50 °C, získá se 4-[4-(4-chlorfenoxy)fenylsulfonmethyl]-tetrahydropyran-4-(N-hydroxykarboxamid) (4,3 kg).

7. Podobně mohou být připraveny jiné sloučeniny vzorce I.

Příklad 36

Tento příklad ilustruje přípravu reprezentativních farmaceutických kompozic pro orální podání, obsahujících sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, např. N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl)]-acetamid:

A. Složky:	% hmotn./hmotn.
sloučenina vzorce I	20,0 %
laktoza	79,5 %
stearát hořečnatý	0,5 %

Výše uvedené složky se smísí a rozdělí do tvrdých želatinových kapslí, obsahujících každá 100 mg, jedna kapsle by měla představovat přibližnou denní dávku.

B. Složky	% hmotn./hmotn.
sloučenina vzorce I	20,0%
stearát hořečnatý	0,9 %
škrob	8,6 %
laktoza	79,6 %
PVP (polyvinylpyrrolidon)	0,9 %

Výše uvedené složky se s výjimkou stearátu hořečnatého spojí a granulují za použití vody jako granulační kapaliny.

Přípravek se pak suší, smísí se se stearátem hořečnatým a formují se do tablet pomocí vhodného tabletovacího zařízení.

C. Složky

sloučenina vzorce I	0,1 g
propylenglykol	20,0 g
polyethylenglykol 400	20,0 g
Polysorbate 80	1,0 g
voda	q.s. 100 ml

Sloučenina vzorce I se rozpustí v propylenglykolu, polyethylenglykolu 400 a polysorbátu 80. Potom se přidá dostatečné množství vody za míchání za získání 100 ml roztoku, který se filtruje a rozplní do lahviček.

D. Složky	% hmotn./hmotn.
sloučenina vzorce I	20,0 %
podzemnicový olej	78,0 %
Span 60	2,0 %

Výše uvedené složky se taví, smísí a naplní do měkkých elastických kapslí.

Příklad 37

Tento příklad ilustruje přípravu reprezentativních farmaceutických kompozic pro parenterální podání, obsahujících sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky

přijatelnou sůl, např. N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl)]-acetamid:

Složky

sloučenina vzorce I	0,02 g
propylenglykol	20,0 g
polyethylenglykol 400	20,0 g
Polysorbate 80	1,0 g
0,9% salinický roztok	q.s. 100 ml

Sloučenina vzorce I se rozpustí v propylenglykolu, polyethylenglykolu a polysorbátu 80. Přidá se pak za míchání dostačující množství 0,9% salinického roztoku pro získání 100 ml I.V. roztoku, který se filtruje přes 0,2 μm membránový filtr a balí za sterilních podmínek.

Příklad 38

Tento příklad ilustruje přípravu reprezentativních farmaceutických kompozic v čípcích, obsahujících sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, např. N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl)]-acetamid:

Složky:	% hmotn./hmotn.
sloučenina vzorce I	1,0 %
polyethylenglykol 1000	74,5 %
polyethylenglykol 4000	24,5 %

Složky se společně roztaví a smísí na parní lázni a nalijí se do forem o obsahu 2,5 g celkové hmotnosti.

Příklad 39

Tento příklad ilustruje přípravu reprezentativních farmaceutických kompozic pro vdechování, obsahujících sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, např. N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl)]-acetamid:

Složky:	% hmotn./hmotn.
mikronizovaná sloučenina vzorce I	1,0 %
mikronizovaná laktoza	99,0 %

Složky se melou, smísí a balí do insuflátoru opatřeného dávkovací pumpou.

Příklad 40

Tento příklad ilustruje přípravu reprezentativních farmaceutických kompozic v nebulizované formě, obsahujících sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, např. N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl)]-acetamid:

Složky:	% hmotn./hmotn.
sloučenina vzorce I	0,005 %
voda	89,995 %
ethanol	10,000 %

Sloučenina vzorce I se rozpustí v ethanolu a smísí se s vodou. Přípravek se pak balí do nebulizéru opatřeného dávkovací pumpou.

Příklad 41

Tento příklad ilustruje přípravu reprezentativních farmaceutických kompozic v aerosolové formě, obsahujících sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, např. N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl)]-acetamid:

Složky:	% hmotn./hmotn.
sloučenina vzorce I	0,10 %
propelant 11/12	98,90 %
kyselina oleová	1,00 %

Sloučenina vzorce I se disperguje v kyselině oleové a propelantech. Výsledná směs se pak nalije do aerosolového kontejneru s dávkovacím ventilem.

Příklad 42

In vitro esej

42A. Izolace MMP pro eseje

Katalytická doména lidské kolagenasy-1 byla exprimována jako fuzní protein s ubiquitinem v *E.coli* (Gehring E.R. a spol., *J-Biol.Chem.*, 270, 22507 (1995)). Po čištění fuzního proteinu byla fibroblast kolagenasa-1 katalytická doména uvolněna zpracováním s 1 mM aminofenylrtuťnatým acetátem (APMA) po 1 h při 37 °C a čištěna zinkovou chelátovou chromatografií.

Lidská kolagenasa-2 a gelatinasa B byly izolovány v aktivní formě z leukocytových povlaků (Mookhtiar K.A. a spol., *Biochemistry*, 29, 10620 (1990)).

Propeptid a část katalytické domény lidské kolagenasy-3 byly exprimovány v *E.coli* jako N-terminální fuzní protein s ubiquitintm, Po čištění byla katalytické doména získána zpracováním s 1 mM APMA po 1 hodinu při 37 °C a čištěna zinkovou chelátovou chromatografií.

Kryší kolagenasa-3 byla čištěna v aktivní formě z kultivačního media buněk děložních hladkých svalů (Roswit W.T. a spol., *Arch. Biochem. Biophys.*, 225, 285-295 (1983)).

Katalytická a fibronektinu podobná část lidské progelatinasy A byly exprimovány jako fuzní protein s ubiquitinem v *E.coli*. Eseje byly provedeny na autolyticky aktivovaném materiálu. Krysí progelatinasa A byla čištěna z kultivačního media interleukinem-1 stimulovaných keratinocytů a aktivována zpracováním s 1 mM APMA po 1 hodinu při 37 °C a následně dialyzována pro odstranění přebytku APMA.

Lidský prostromyelysin-1 byl čištěn z kultivačního media synoviálních fibroblastů afinitní chromatografií za použití imobilizované monoklonální protilátky. Zymogen byl aktivován zpracováním s trypsinem (1,5 µg/ml) 1 hodinu při 23 °C za získání směsi 45 a 28 kD druhů, Katalytická doména lidského stromelysinu byla připravena expresí a čištěním prostomyelosinu-1 z *E.coli* a aktivována 1 mM APMA po 1 hodinu při 37 °C s následující dialýzou. Krysí prostromyelysin-1 byl exprimován v buňkách vaječníků čínského křečka a čištěn z kultivačního media. Byl aktivován 1 mM APMA po 1 hodinu při 37 °C.

Lidský promatrilysin byl exprimován a čištěn z buněk vaječbiků čínského křečka (Barnett J. a spol., *Prot.Express.Pur.*, 5, 27, (1994)). Zymogen byl aktivován zpracováním s 1 mM APMA po 1 hodinu při 37 °C a čištěn zinkovou chelátovou chromatografií.

Sloučeniny vzorce I vykazují svhopnost inhibovat kolagenasy při testu v této eseji.

42B. In vitro esejový postup

Eseje byly provedeny v esejovém pufru (50 mM Tricine pH 7,5, 200 mM chlorid sodný, 10 mM chlorid vápenatý, 0,005 % Brij-35), obsahujícím 2,5 % methylsulfoxidu (DMSO) na substrátu a inhibitor byl do něj naředěn. Zásobní roztoky inhibitorů byly připraveny ve 100% DMSO. Zásobní roztoky substrátu byly připraveny ve 100% DMSO při koncentraci 2 mM.

Esejová metoda byla založena na hydrolyze MCA-Pro-Leu-Gly-Leu-DPA-Ala-Arg-NH₂ (Bachem, Inc.) při 37 °C (Knight C.G. a spol., FEBS, 296, 263-266(1992)). Změny fluorescence byly monitorovány pomocí Perkin-Elmer LS-50B fluorimetru za použití excitační vlnové délky 328 nm a emisní vlnové délky 393 nm. Použitá koncentrace substrátu v esejích byla 10 μmol. Inhibitor byl ředěno esejí z roztoku ve 100% DMSO, a v kontrolách byl stejný objem DMSO nahrazen tak, že konečná DMSO koncentrace z inhibitoru a substrátová ředění ve všech esejích byly 2,5 %. Výsledky inhibice jsou vyjádřeny jako koncentrace inhibitoru, která produkuje 50% inhibici (IC₅₀) aktivity v kontrolní (neinhibované) reakci.

Příklad 43

In vitro esej

Tato esej stanoví schopnost sloučenin vzorce I inhibovat degradaci kolagenové matrice (hodnoceno podle uvolnění

hydroxyprolinu) a proteoglykanu (hodnoceno uvolněním ^{35}S -značených glykosaminoglykanů) z chrupavkových explantů.

Malé chrupavkové explanty (průměr 3 mm) byly připraveny z kolenních spojů čerstvě usmrčeného hovězího dobytka a značeny $^{35}\text{SO}_4$. ^{35}S -značené glykosoaminoglykany (GAG) a kolagenové fragmenty jsou uvolňovány do kultivačního media v odpovědi na přidavek rhIL-1-alfa, který indukuje expresi chondrocytových matricových metaloproteas (MMP), zahrnujících stromelysin a kolagenasu. Procento inhibice uvolnění hydroxyprolinu a GAG bylo korigováno vzhledem ke spontánnímu uvolnění za nepřítomnosti rhIL-1-alfa.

Sloučeniny vzorce I při testu v tomto eseji, vykazují schopnost inhibovat uvolnění obou kolagenových fragmentů a ^{35}S -značených GAG z chrupavkových explantů.

Příklad 44

In vivo esej

Esej s implantací chrupavkového čepu měří destrukci kolagenové matrice chrupavkového čepu implantovaného do krysy (Bishop J. a spol., J.Pharm.Toxicol.Methods, 30, 19 (1993)).

Předembyly zmrazené čepy hovězí nosní chrupavky o hmotnosti přibližně 20 mg umístěny do polyvinylových hub impregnovaných Mycobacterium tuberculosis a implantovány subkutánně do samic Lewis krysy. Dávkování začalo 9 dnů po

implantaci a čepy byly shromážděny asi o týden později. Čepy byly zváženy, hydrolyzovány a změřen obsah hydroxyprolinu. Účinnost byla stanovena porovnáním skupiny ošetřené sloučeninou s kontrolami ošetřenými vehikulem.

Sloučeniny vzorce I vykazují schopnost inhibovat degradaci chrupavkových čepů v této eseji.

Příklad 45

Postup eseje in vivo

45A. Stanovení produkce TNF po LPS stimulaci

Byly použity samice myši Balb/c 6 až 8 týdnů staré (Jackson Labs nebo Harlan). Myši byly injektovány I.P. LPS (Sigma, 13129, 10-20 $\mu\text{g}/\text{myš}$) po ošetření se sloučeninou vzorce I. Sloučenina vzorce I nebo vehikulum byly podávány subkutánně (S.C.) jednou, 30 až 60 minut před LPS podnětem. Kontrolní zvířata dostala CMC vehikulum samotné nebo CMC + 2-5 % DMSO. Zvířata byla vykrváčena 1,5 hodiny po LPS injekci pod anestézi metofanem z retro-orbitálního plexu za použití Pasteurovy pipety. Krev byla shromážděna v mikrotainerové serové separátorové zkumavce (Beckton Dickinson #5960). Sera byla oddělena a buď testována další den nebo uchovávána při $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až do provedení testu na TNF- α .

45B. ELISA esej na myši TNF- α

Endogenní (EM-TNF kit) myší fektor alfa nádorové nekrozy (mTNF- α) je in vitro esej s imunosorbentem s navázaným enzymem pro kvantitativní něření myšího TNF- α (kodové označení: EM-TNFA; Endogen, 30 Commerce Way, Woburn, MA 01801-1059, USA). Standardy (lyofylizovaný rekombinantní E.coli odvozený myší TNF- α) nebo vzorky sera (50 μ l každý) byly přidány dvojmo dokaždé jamky předem potažené anti-mTNF- α plotny. Biotinylovaná protilátka (50 μ l) byla přidána, plotny byly inkubovány 2 až 3 hodiny při teplotě místnosti. Jamky byly promyty pětkrát promývacím pufrem a 100 μ l zředěného strepavidin HRP bylo přidáno do každé jamky a pak byly inkubovány při teplotě místnosti 30 minut. Po promývání (5X) bylo přidáno do každé jamky 100 μ l předem smíseného TMB substrátového roztoku a plotny byly vyvíjeny při teplotě místnosti ve tmě po 30 minut. Reakce byla ukončena přidavkem 100 μ l stop-roztoku. Byla měřena absorbance při 450 až 575 nm v plotnové čtečce (ThermoMax, Molecular Devices). Výsledky jsou vypočteny při pg/ml TNF- α porovnáním se standardní křivkou za použití softwaru Immunofit Beckman. Jsou vyjádřeny jako průměr pg/ml TNF- α a jako procenta inhibice v porovnání s kontrolami (zvířata injektována s LPS samotným), považovanými za 100 % TNF- α produkce.

Sloučeniny vzorce I, jsou-li testovány v této esej, vykazují schopnost inhibovat produkci TNF- α .

Příklad 46

TNF konjugátová imunoesej

Lidské Monomac 6 buňky byly kultivovány při 37 °C v RPMI1640 mediu doplněném 10% fetálního telecího sera na hustotu 1×10^5 buněk/ml. Všechny následné inkubace byly provedeny při 37 °C. 230 μ l těchto buněk bylo umístěno do každé jamky 96-jamkové plotny pro tkáňovou kulturu a buňky byly inkubovány 15 minut. 10 μ l požadované koncentrace sloučenin vzorce I ve výše uvedeném mediu bylo přidáno ke vhodným jamkám a inkubováno dalších 15 minut. Do každé jamky bylo přidáno 10 μ l LPS/PMA směsi a tím získána konečná koncentrace LPS 10 ng/ml a konečná PMA koncentrace 30 ng/ml. Buňky byly pak inkubovány 2 hodiny, pak byly proltny odstředěny a medium odstraněno a analyzováno na obsah TNF. Analýza byla provedena za použití R & D Systems TNF Quantikine Immunoassay a podle návodu výrobce (R & D Systems, 614 McKinley Place N.E., Minneapolis, MN 55413, USA; katalogové číslo č. DTA50). IC_{50} byla vypočtena z procent inhibice TNF uvolněného do media.

Sloučeniny vzorce I, jsou-li testovány v tomto eseji, vykazují schopnost inhibovat TNF produkci.

Příklad 47


TNFR stanovující imunoesej

Lidské Monomac 6 buňky se kultivují na hustotu 1×10^6 buněk/ml. Všechny následující inkubace se provádějí při 37

°C. 230 μ l těchto buněk se umístí do každé jamky 96-jamkové plotny a buňky se inkubují 15 minut. 10 μ l požadované koncentrace sloučenin vzorce I ve výše uvedeném mediu se přidá do vhodných jamek a inkubuje dalších 15 minut. Do každé jamky se přidá 10 μ l PMA při konečné koncentraci 30 ng/ml. Buňky se pak inkubují 16 hodin, plotny se odstředí a medium se odstraní a analyzuje na obsah TNF receptoru. Analýza se provádí za použití R & D Systems TNF receptor Quantikine Immunoassay podle návodu výrobce. Měření každého TNF receptoru (receptor I a receptor II) se provádějí tímto způsobem. IC_{50} se vypočte z procent inhibice TNF uvolněného do media.

Sloučeniny vzorce I, jsou-li testovány v této eseji, vykazují schopnost selektivně inhibovat TNF produkci.

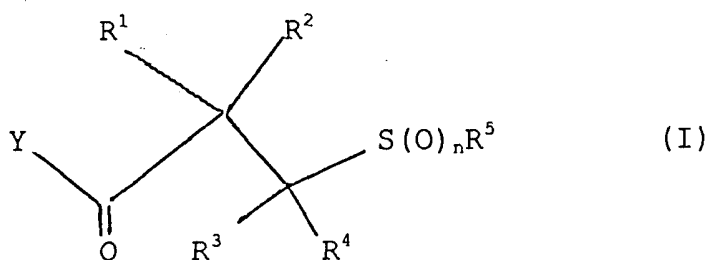
Vynález byl popsán pomocí jeho specifických provedení, ale je třeba chápat, že odborník může provést různé změny a náhrady ekvivalenty aniž by vybočil z rozsahu vynálezu, Všechny takové modifikace jsou míněny jako spadající do rozsahu připojených nároků.



178	URAD PRŮMYŠLOVÉHO VLASTNICTVÍ PŘÍL.	č.j. 140217
	27. V. 97	DOŠLO

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina vzorce I



kde

n je 0, 1 nebo 2;

Y je hydroxy nebo $XONH-$, kde X je vodík nebo nižší alkyl;

R^1 je vodík nebo nižší alkyl;

R^2 je vodík, nižší alkyl, heteroalkyl, aryl, aralkyl, arylheteroalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroarylheteroalkyl, heterocyklo, heterocyklo-nižší alkyl, heterocyklo-nižší heteroalkyl nebo $-NR^6R^7$, kde:

R^6 je vodík, nižší alkyl, cykloalkyl nebo cykloalkylalkyl, aryl, heteroaryl a heteroaralkyl;

R^7 je vodík, nižší alkyl, cykloalkyl nebo cykloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2NR^8R^9$,

$-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, aryloxykarbonyl nebo alkoxykarbonyl;
nebo

R^6 a R^7 spolu s dusíkovým atomem, ke kterému
jsou připojeny představují heterocykloskupinu;
kde

R^8 a R^9 jsou nezávisle vodík, nižší
alkyl, cykloalkyl,
cykloalkylalkyl, aryl, aralkyl,
heteroaryl, heteroaralkyl nebo
heteroalkyl; a

R^{10} je nižší alkyl, cykloalkyl,
cykloalkylalkyl, aryl, aralkyl,
heteroaryl, heteroaralkyl,
heteroalkyl nebo heterocyklo;

nebo

R^1 a R^2 spolu s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny,
představují cykloalkylovou nebo heterocykloskupinu;

R^3 je vodík, nižší alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl,
aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroalkyl nebo
nižší alkoxy;

R^4 je vodík, nižší alkyl, cykloalkyl nebo cykloalkylalkyl;
nebo

R^2 a R^3 spolu s uhlíky, ke kterým jsou připojeny představují
cykloalkylovou nebo heterocykloskupinu;

R^3 a R^4 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny
představují cykloalkyl nebo heterocykloskupinu; a

R^5 je nižší alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl,
aralkyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl;

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl nebo ester.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde R^2 je $-\text{NR}^6\text{R}^7$.

3. Sloučenina podle nároku 1, kde n je 2 a Y je $XONH-$, kde X je vodík.
4. Sloučenina podle nároku 3, kde R^1 je vodík a R^5 je aryl nebo heteroaryl.
5. Sloučenina podle nároku 4, kde R^2 je vodík a R^3 je aralkyl a R^3 je vodík.
6. Sloučenina podle nároku 5, kde R^3 je benzyl a R^5 je popřípadě substituovaný fenyl nebo naftyl.
7. Sloučenina podle nároku 6, kde R^5 je fenyl, 4-methoxyfenyl, 1-(4-methoxyfenyl)-2-fenylethen, fenylthiofenyl, fenoxifenyl nebo bifenyl.
8. Sloučenina podle nároku 7, kde R^5 je 4-fenylthiofenyl, 4-fenoxifenyl nebo 4-bifenyl.
9. Sloučenina podle nároku 4, kde R^3 a R^4 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny tvoří cykloalkylskupinu.
10. Sloučenina podle nároku 9, kde R^5 je 4-metoxifenyl nebo 4-fenoxifenyl a cykloalkylová skupina je cyklopentyl, cyklohexyl nebo 4-methylcyklohexyl.
11. Sloučenina podle nároku 4, kde R^3 a R^4 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny tvoří heterocykloskupinu.

12. Sloučenina podle nároku 11, kde heterocykloskupina je popřípadě substituovaný piperidin nebo tetrahydropyranyl.
13. Sloučenina podle nároku 12, kde heterocykloskupina je piperidin-4-yl a R^5 je 4-fenoxyfenyl, 4-(4-bromfenoxy)fenyl, 4-(4-chlorfenoxy)fenyl nebo 4-(4-fluorfenoxy)fenyl.
14. Sloučenina podle nároku 12, kde heterocykloskupina je 1-methyl-piperidin-4-yl a R^5 je 4-fenoxyfenyl, 4-(4-bromfenoxy)fenyl, 4-(4-chlorfenoxy)fenyl nebo 4-(4-fluorfenoxy)fenyl.
15. Sloučenina podle nároku 12, kde heterocykloskupina je 1-(cyklopropylmethyl)piperidin-4-yl a R^5 je 4-fenoxyfenyl, 4-(4-bromfenoxy)fenyl, 4-(4-chlorfenoxy)fenyl nebo 4-(4-fluorfenoxy)fenyl.
16. Sloučenina podle nároku 12, kde heterocykloskupina je tetrahydropyran-4-yl a R^5 je 4-fenoxyfenyl, 4-(4-bromfenoxy)fenyl, 4-(4-chlorfenoxy)fenyl nebo 4-(4-fluorfenoxy)fenyl.
17. Sloučenina podle nároku 3, kde R^2 a R^3 spolu s uhlíky, kterým jsou připojeny tvoří cykloalkylovou skupinu a R^5 je aryl.
18. Sloučenina podle nároku 17, kde cykloalkylová skupina je cyklopentyl nebo cyklohexyl, R^4 je vodík a R^5 je 4-methoxyfenyl.

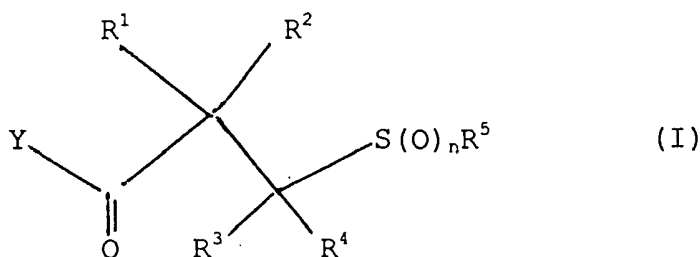
19. Sloučenina podle nároku 3, kde R^2 je $-NR^6R^7$, R^1 , R^3 a R^4 jsou vodík a R^5 je aryl.
20. Sloučenina podle nároku 19, kde R^5 je 4-fenoxyfenyl, 4-(4-chlorfenoxy)fenyl nebo 4-(4-fluorfenoxy)fenyl.
21. Sloučenina podle nároku 3, kde R^1 a R^2 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny tvoří heterocykloskupinu.
22. Sloučenina podle nároku 21, kde R^3 a R^4 jsou oba vodík a heterocykloskupina je popřípadě substituovaný piperidin nebo tetrahydropyranyl.
23. Sloučenina podle nároku 22, kde heterocykloskupina je piperidin-4-yl a R^5 je 4-fenoxyfenyl, 4-(4-bromfenoxy)fenyl, 4-(4-chlorfenoxy)fenyl nebo 4-(4-fluorfenoxy)fenyl.
24. Sloučenina podle nároku 22, kde heterocykloskupina je tetrahydropyran-4-yl a R^5 je 4-fenoxyfenyl, 4-(4-bromfenoxy)fenyl, 4-(4-chlorfenoxy)fenyl nebo 4-(4-fluorfenoxy)fenyl, 4-(thiofen-2-yl)fenoxyfenyl, 4-(thiofen-3-yl)fenoxyfenyl, 4-(2-pyridyloxy)fenyl, 4-(5-chlor-2-pyridyloxy)fenyl.
25. Sloučenina podle nároku 3, kde R^1 a R^2 jsou oba alkyl, R^3 a R^4 jsou vodík a R^5 je 4-fenoxyfenyl, 4-(4-bromfenoxy)fenyl, 4-(4-chlorfenoxy)fenyl nebo 4-(4-fluorfenoxy)fenyl.
26. Sloučenina ze skupiny, zahrnující

N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-tetrahydropyran-4-yl]-acetamid;
2-[4-[4-(4-chlorfenoxy)-fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl]-N-hydroxyacetamid;
2-[4-[4-(4-fluorfenoxy)-fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl]-N-hydroxyacetamid;
N-hydroxy-2-[4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]acetamid;
2-[4-[4-(4-chlorfenoxy)-fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-N-hydroxyacetamid;
2-[4-[4-(4-fluorfenoxy)-fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-N-hydroxyacetamid;
N-hydroxy-2-[1-methyl-4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid;
2-[1-cyklopropylmethyl-4-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-N-hydroxyacetamid;
2-[1-cyklopropylmethyl-4-[4-(4-chlorfenoxy)-fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-N-hydroxyacetamid;
2-[1-cyklopropylmethyl-4-[4-(4-fluorfenoxy)-fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-N-hydroxyacetamid;
2-[4-[4-(4-fluorfenoxy)-fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl]-N-hydroxyacetamid;
(R)-2-(CBZ-valinamido)-N-hydroxy-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)propionamid;
(R)-N-hydroxy-2-valinamido-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)propionamid;
(R)-2-dimethylamino-N-hydroxy-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)propionamid;
(R)-2-dimethylaminosulfonamido-N-hydroxy-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-propionamid,
2-[4-[4-(4-fluorfenoxy)-fenylthio]-tetrahydropyran-4-yl]-N-hydroxyacetamid,
2-[4-[4-(4-chlorfenoxy)-fenylsulfonylmethyl]-tetrahydropyran-4-yl]-N-hydroxykarboxamid,

4-[4-(4-thiofen-2-yl) fenoxifenyl-sulfonylmethyl]-
 tetrahydropyran-4-yl)-(N-hydroxyacetamid),
 3-[4-(4-chlorfenoxy)-fenylsulfonyl]-2,2-dimethyl-N-
 hydroxypropionamid,
 4-[4-(4-thiofen-3-yl)-fenoxy) fenylsulfonylmethyl]-
 tetrahydropyran-4-(N-hydroxykarboxamid

a jejich farmaceuticky přijatelné sole.

27. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



kde

n je 1 nebo 2,

Y je hydroxy nebo XONH-, kde X je vodík nebo nižší alkyl,

R¹ je vodík nebo nižší alkyl,

R² je vodík, nižší alkyl, aralkyl, cykloalkyl,
 cykloalkylalkyl nebo heterocyklo, nebo

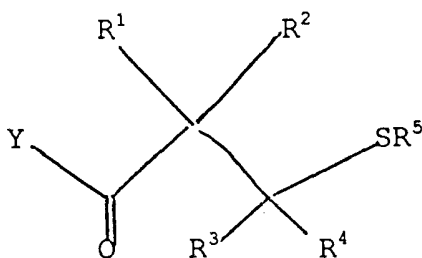
R¹ a R² spolu s stromem uhlíku, ke kterému jsou připojeny
 představují cykloalkyl nebo heterocykloskupinu,

R³ je vodík, nižší alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl,
 aralkyl, heteroaralkyl nebo nižší alkoxy,

R⁴ je vodík nebo nižší alkyl, nebo

R² a R³ spolu s uhlíky, ke kterým jsou připojeny znamenají
 cykloalkyl nebo heterocykloskupinu, nebo

R^3 a R^4 spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny představují cykloalkyl nebo heterocykloskupinu a R^5 je nižší alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl nebo heteroaralkyl,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje kontakt sloučeniny vzorce



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají dříve definovaný význam, s oxidačním činidlem.

28. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje farmaceuticky přijatelnou netoxickou přísadu a terapeuticky účinné množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 26.

29. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 26 pro použití jako terapeuticky účinné složky.

30. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 16 pro použití při léčení chorobného stavu, který je zmírněn ošetřením s inhibátorem matricové metaloproteasy, zejména kde chorobným stavem je rheumatoidní artritida, osteoartritida,

osteoporosa, periodontální choroba, aberantní angiogenese, roztroušená skleróza, tumorové metastázy nebo korneální ulcerace.

31. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 26 pro použití při léčení chorobného stavu, který je způsoben faktorem tumorové nekrozy, zejména kde chorobným stavem je zánět, hemorrhagea, reakce transplantát versus hostitel nebo autoimunní choroba.

32. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 16 při léčení chorobného stavu, který je zmírněn ošetřením s inhibítorem matricové metaloproteasy, zejména kde chorobným stavem je rheumatoidní artritida, osteoartritida, osteoporosa, periodontální choroba, aberantní angiogenese, roztroušená skleróza, tumorové metastázy nebo korneální ulcerace.

33. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 26 při léčení chorobného stavu, který je způsoben faktorem tumorové nekrozy, zejména kde chorobným stavem je zánět, hemorrhaga, reakce transplantát versus hostitel nebo autoimunní choroba.

34. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 26 pro přípravu léčiva pro léčbu chorobného stavu, který je zmírněn ošetřením s inhibítorem matricové metaloproteasy, zejména kde chorobným stavem je rheumatoidní artritida, osteoartritida, osteoporosa, periodontální choroba, aberantní

angiogenese, roztroušená skleroza, tumorové metastázy nebo korneální ulcerace nebo chorobný stav, je způsoben faktorem tumorové nekrozy, zejména kde chorobným stavem je zánět, hemorrhaga, reakce transplantát versus hostitel nebo autoimunní choroba.

35. Nové sloučeniny, meziprodukty, přípravky, způsoby a použití v podstatě jak jsou zde popsány.

