PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.01.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.02.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/037600**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.10.2000**
(Věstník č. 10/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/IB98/00064**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/34918**

(21) Číslo dokumentu:
1999 - 2833

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:

C 07 D 211/62
C 07 D 241/24
C 07 D 279/12
C 07 D 211/60
C 07 D 211/90
A 61 K 31/445

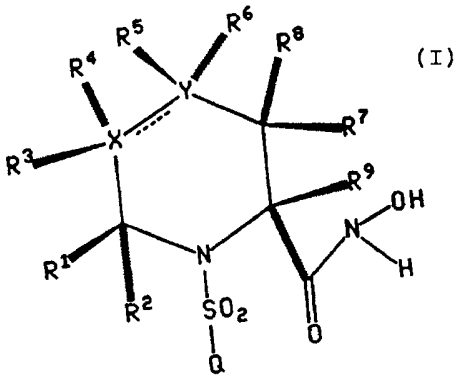
(71) Přihlašovatel:
PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce:
McClure Kim Francis, Mystic, CT, US;

(74) Zástupce:
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Deriváty arylsulfonylhydroxamových kyselin, farmaceutický prostředek, způsob inhibice matričních metalloproteinas nebo produkce faktoru nekrosy nádorů a způsob léčení



(I)

(57) Anotace:

Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny obecného vzorce I, kde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 a Q mají význam uvedený v nárocích, jsou užitečné při léčbě stavů zvolených ze souboru sestávajícího z arthritis, rakoviny, ulcerace tkání, degenerace makuly, restenosy, periodonální choroby, epidermolysis bullosa, scleritis a jiných chorob charakterizovaných aktivitou matriční metalloproteinasy, AIDS, sepse, septického šoku a jiných chorob, zahrnujících produkci faktoru nekrosy nádorů (TNF). Tyto sloučeniny jsou kromě toho užitečné při kombinační terapii spolu se standardními nesteroidními protizánětlivými léčivy a analgetiky a v kombinaci s cytotoxickými činidly jako je adriamycin, daunomycin, cis-platina, etoposid, taxol, taxoter a dalšími alkaloidy, jako je vinkristin, při léčbě rakoviny.

CZ 1999 - 2833 A3

04.08.00

1999-2833

01-1704-99-Ho

Deriváty arylsulfonylhydroxamových kyselin, farmaceutický prostředek, způsob inhibice matričních metalloproteinas nebo produkce faktoru nekrosy nádorů a způsob léčení

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů arylsulfonylhydroxamových kyselin, které jsou inhibitory matričních metalloproteinas nebo produkce faktoru nekrosy nádorů (dále "TNF"), a jako takové jsou užitečné při léčbě choroby zvolené ze souboru zahrnujícího arthritis, rakovinu, ulcerace tkání, restenosu, periodontální chorobu, epidermolysis bullosa, scleritis a jiné choroby charakterizované aktivitou matriční metalloproteinasy, jakož i AIDS, sepsi, septický šok a jiné choroby zahrnující produkci TNF. Kromě toho je sloučenin podle vynálezu možno používat při kombinační terapii spolu se standardními nesteroidními protizánětlivými léčivy (NSAID) a analgetiky pro léčení arthritis a dále v kombinaci s cytotoxickými léčivy, jako je adriamycin, daunomycin, cis-platina, etoposid, taxol, taxoter a alkaloidy, jako je vinkristin, při léčení rakoviny.

Vynález se také týká způsobu použití těchto sloučenin při léčení výše uvedených chorob u savců, zejména lidí a farmaceutických prostředků na bázi těchto sloučenin.

Dosavadní stav techniky

Existuje řada enzymů, které způsobují rozklad strukturních proteinů a které jsou strukturně příbuzné metalloproteinasám. Metalloproteinasy degradující matrici, jako je želatinasa, stromelysin a kolagenasa, se podílejí na degradaci tkáňové matrice (například na zhroucení kolagenu)

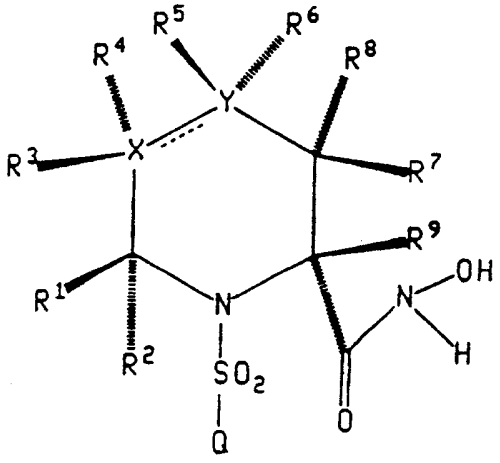
a jsou uváděny do souvislosti s mnoha patologickými stavy, které zahrnují abnormální metabolismus pojivové tkáně a základní membránové matrice, jako je arthritis (například osteoarthritis a rheumatoidní arthritis), ulcerace tkáně (například korneální, epidermální a gastrická ulcerace), abnormální hojení ran, periodontální choroba, choroba kostí (například Pagetova choroba a osteoporosa), metastázy nebo invaze nádorů, jakož i infekce HIV (J. Leuk. Biol. 52(2): 244 až 248, 1992).

O faktoru nekrosy nádorů je známo, že se podílí na mnoha infekčních a autoimunitních chorobách (W. Fiers, FEBS Letters, 1991, 285, 199). Kromě toho bylo ukázáno, že TNF je prvotním mediátorem zánětlivé odpovědi pozorované při sepsi a septickém šoku (C. E. Spooner et al., Clinical Immunology and Immunopathology, 1992 62 S11).

PCT publikace WO97/9720824 se týká hydroxamových kyselin s aktivitou MMP.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou deriváty arylsulfonyl-hydroxamové kyseliny obecného vzorce I



(I)

kde

přerušovaná čára představuje případnou dvojnou vazbu;

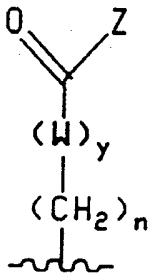
X představuje uhlík, kyslík nebo síru;

Y představuje uhlík, kyslík, síru nebo skupinu SO nebo SO_2 nebo dusík;

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 a R^9 představuje každý vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z alkylthioskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylskupiny, halogenu, arylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupiny s 5 až 9 atomy uhlíku, arylaminoskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, arylthioskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryloxyskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylaminoskupiny s 5 až 9 atomy uhlíku, heteroarylthioskupiny s 5 až 9 atomy uhlíku, heteroaryloxyskupiny s 5 až 9 atomy uhlíku, arylarylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, cykloalkylskupiny se 3 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupiny, piperazinylskupiny, arylalkoxyskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, heteroarylalkoxyskupiny s 5 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, acylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, acylthioskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, acyloxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, arylsulfinylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, alkylsulfonylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, arylsulfonylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, $(alkylamino)_2$ s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alky-

lových části; alkenylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, arylalkenylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 6 atomy uhlíku v alkenylové části, heteroarylalkenylskupinu s 5 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 2 až 6 atomy uhlíku v alkenylové části, alkinylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, arylalkinylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 6 atomy uhlíku v alkinylové části, heteroarylalkinylskupinu s 5 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 2 až 6 atomy uhlíku v alkinylové části, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, perfluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu s 5 až 9 atomy uhlíku, arylaminoskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, arylthioskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, aryloxyskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylaminoskupinu s 5 až 9 atomy uhlíku, heteroarylthioskupinu s 5 až 9 atomy uhlíku, heteroaryloxyskupinu s 5 až 9 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkyl(hydroxymethylen)skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, piperidylskupinu, alkylpiperidylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, acylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, acylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, acyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu R^{10}-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, kde R^{10} představuje acylpiperazinoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v acylové části, arylpiperazinoskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, heteroarylpiperazinoskupinu s 5 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, alkylpiperazinoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylalkylpiperazinoskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové

části, heteroarylalkylpiperazinoskupinu s 5 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, morfolinoskupinu, thiomorfolinoskupinu, pyrrolidinoskupinu, piperidylskupinu, alkylpiperidylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylpiperidylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, heteroarylpiperidylskupinu s 5 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, alkylpiperidylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, arylpiperidylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylpiperidylalkylskupinu s 5 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo acylpiperidylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v acylové části; nebo skupinu obecného vzorce II



(II)

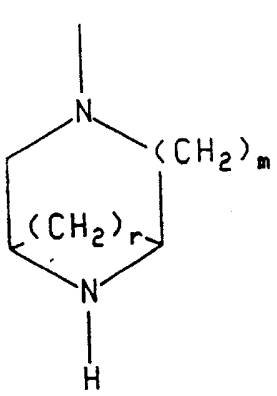
kde

n představuje číslo 0 až 6;

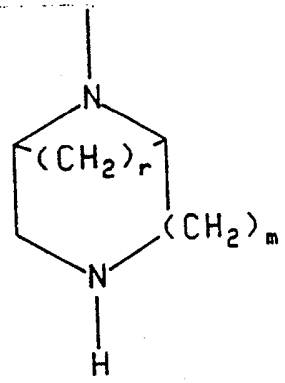
y představuje číslo 0 nebo 1;

W představuje atom kyslíku nebo skupinu NR^{24}, kde R^{24} představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;,

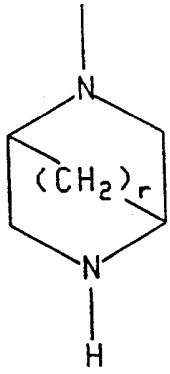
Z představuje skupinu OR^{11}, nebo $NR^{24}R^{11}$, kde R^{24} má výše uvedený význam a R^{11} má dále uvedený význam; azetidinylskupinu, pyrrolidinylskupinu, piperidinylskupinu, piperazinylskupinu, morfolinylskupinu, thiomorfolinylskupinu, indolinylskupinu, isoindolinylskupinu, tetrahydrochinolylskupinu, tetrahydroisochinolylskupinu nebo přemostěný diazabicykloalkylový kruh zvolený ze souboru sestávajícího ze skupin vzorce a, b, c, d a e



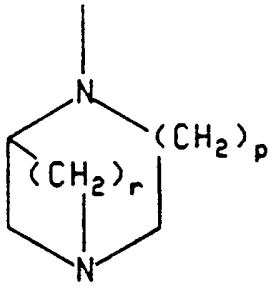
a



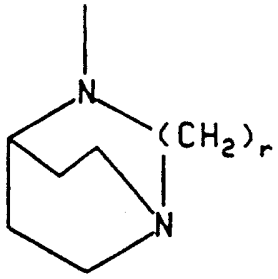
b



c



d



e

kde

r představuje číslo 1, 2 nebo 3;

m představuje číslo 1 nebo 2;

p představuje číslo 0 nebo 1; a

každá heterocyklická skupina je popřípadě substituována jednou nebo dvěma skupinami zvolenými ze souboru sestávajícího z hydroxyskupiny, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, acylskupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, acyloxyskupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, arylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupiny s 5 až 9 atomy uhlíku, arylalkylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylalkylskupiny s 5 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, hydroxyalkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, acyloxyalkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v acylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylthioskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioalkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, arylthioskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, arylthioalkylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny vzorce $R^{12}R^{13}N$, $R^{12}R^{13}NSO_2$, $R^{12}R^{13}NCO$, $R^{12}R^{13}NCO$-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, kde R^{12} a R^{13} představuje vždy nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu s 5 až 9 atomy uhlíku, arylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo heteroarylalkylskupinu s 5 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, nebo R^{12} a R^{13}, brány dohromady spolu s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, mohou tvořit azetidinylový, pyrrolidinylový, piperidylový, morfolinylový nebo thiomorfolinylový kruh; skupiny vzorce $R^{14}SO_2$ nebo $R^{14}SO_2NH$, kde R^{14} představuje trifluormethylskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu s 5 až 9 atomy uhlíku, arylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo heteroarylalkylskupinu s 5 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové

a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; skupiny vzorce $R^{15}CONR^{12}$, kde R^{12} má výše uvedený význam a R^{15} představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu s 5 až 9 atomy uhlíku, arylalkylaryl-alkoxyskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí a vždy s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové a alkoxylové části nebo heteroarylalkylskupinu s 5 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; skupiny vzorce $R^{16}OOC$, $R^{16}OOC$-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, kde R^{16} představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu s 5 až 9 atomy uhlíku, arylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, 5-indanylskupinu, $CHR^{17}OCOR^{18}$, kde R^{17} představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a R^{18} představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku; skupiny $CH_2CONR^{19}R^{20}$, kde R^{19} a R^{20} představuje každý nezávisle vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo brány dohromady spolu s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, mohou tvořit azetidinylový, pyrrolidinylový, piperidylový, morfolinylový nebo thiomorfolinylový kruh; nebo skupiny vzorce $R^{21}O$-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, kde R^{21} představuje skupinu vzorce $H_2N(CHR^{22})CO$, kde R^{22} představuje postranní řetězec odvozený od přírodní D- nebo L-aminokyseliny;

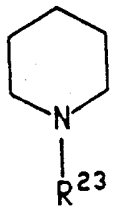
R^{11} představuje vodík, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu s 5 až 9 atomy uhlíku, arylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylalkylskupinu s 5 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylarylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé

04.08.00

z alkylových a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylheteroarylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových a 5 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, 5-indanylskupinu nebo skupinu vzorce $CHR^{17}OCOR^{18}$ nebo $CH_2CONR^{19}R^{20}$, kde R^{17}, R^{18}, R^{19} a R^{20} mají výše uvedený význam; nebo

R^1 a R^2, nebo R^3 a R^4, nebo R^5 a R^6, brány dohromady, mohou tvořit karbonylskupinu; nebo

R^1 a R^2, nebo R^3 a R^4, nebo R^5 a R^6, nebo R^7 a R^8, brány dohromady, mohou tvořit cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, oxacyklohexylový, thiocyklohexylový, indanylový nebo tetralinylový kruh nebo skupinu obecného vzorce



kde

R^{23} představuje vodík, acylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylalkylskupinu s 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylalkylskupinu s 5 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkylsulfonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a

Q představuje alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, aryloxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, arylarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, arylarylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových

částí a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylalkoxyalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové, 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, aryloxyheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 5 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroarylskupinu s 5 až 9 atomy uhlíku, alkylarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkoxyarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, arylalkoxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, heteroaryloxyarylskupinu s 5 až 9 atomy v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylheteroarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové a 5 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, alkoxyheteroarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 5 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, arylalkoxyheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové, 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 5 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroaryloxyheteroarylskupinu s 5 až 9 atomy uhlíku v každé z heteroarylových částí, aryloxyalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroaryloxyalkylskupinu s 5 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylaryloxyarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové a 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, alkylheteroaryloxyarylskupinu s 1 až 6 v alkylové, 5 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylaryloxyheteroarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové, 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 5 až 9 atomy uhlíku v hetero-

arylové části, alkoxyaryloxyarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, alkoxyheteroaryloxyarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové, 5 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části nebo alkoxyaryloxyheteroarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové, 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 5 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, popřípadě substituovanou fluorem, chlorem, bromem, alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo perfluoralkylskupinou s 1 až 3 atomy uhlíku;

přičemž

zbytek Z musí být substituován, když představuje azetidinylový, pyrrolidinylový, morfolinylový, thiomorfolinylový, indolinylový, isoindolinylový, tetrahydrochinolylový, tetrahydroisochinolylový nebo piperazinylový kruh nebo acylpiperazinylový kruh s 1 až 10 atomy uhlíku v acylové části, alkylpiperazinylový kruh s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylpiperazinylový kruh se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, heteroarylpiperazinylový kruh s 5 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části nebo přemostěný diazabicykloalkylový kruh;

R^7 je odlišný od vodíku, pouze když R^8 je odlišný od vodíku;

R^6 je odlišný od vodíku, pouze když R^5 je odlišný od vodíku;

R^3 je odlišný od vodíku, pouze když R^4 je odlišný od vodíku;

R^2 je odlišný od vodíku, pouze když R^1 je odlišný od vodíku;

když R^1, R^2 a R^9 jsou substituenty obsahující heteroatom, nemůže být tento heteroatom přímo vázán k poloze 2 nebo 6;

když X představuje dusík, R^4 chybí;

když X představuje kyslík, síru, SO, SO_2 nebo dusík a když jedna nebo více ze skupin R^1, R^2, R^5 a R^6 představuje substituent obsahující heteroatom, potom tento heteroatom nemůže být přímo vázán k poloze 4 nebo 6;

když Y představuje kyslík, síru, SO, SO_2 nebo dusík a když jedna nebo více ze skupin R^3, R^4, R^7 a R^8 představuje nezávisle substituent obsahující heteroatom, potom tento heteroatom nemůže být přímo vázán k poloze 3 nebo 5;

když X představuje kyslík, síru, SO nebo SO_2, potom R^3 a R^4 chybí;

když y představuje číslo 1 a W představuje skupinu NR^{24} nebo kyslík, potom Z nemůže představovat hydroxyskupinu;

když Y představuje kyslík, síru, SO nebo SO_2, potom R^5 a R^6 chybí;

když Y představuje dusík, potom R^6 chybí;

když přerušovaná čára představuje dvojnou vazbu, potom R^4 a R^6 chybí;

když R^3 a R^5 představují nezávisle substituent obsahující heteroatom a když přerušovaná čára představuje

dvojnou vazbu, potom tento heteroatom nemůže být přímo vázán k polohám X a Y;

když jeden ze zbytků X a Y představuje kyslík, síru, SO, SO_2 nebo dusík, potom druhý představuje uhlík;

když X nebo Y představují heteroatom, potom přerušovaná čára nepředstavuje dvojnou vazbu; a

alespoň jeden ze zbytků R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 a R^9 musí představovat skupinu obecného vzorce II;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Pod pojmem "alkyl", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí, pokud není uvedeno jinak, nasycené jednovazné uhlovodíkové zbytky s řetězcem přímým, rozvětveným nebo cyklickým nebo jejich kombinace.

Pod pojmem "alkoxy", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí skupiny vzorce O-alkyl, kde alkyl má shora uvedený význam.

Pod pojmem "aryl", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí, pokud není uvedeno jinak, organické zbytky odvozené od aromatických uhlovodíků odstraněním jednoho atomu vodíku. Jako příklady arylskupin je možno uvést fenylskupinu nebo naftylskupinu, popřípadě substituovanou jedním až třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru, chloru, kyanoskupiny, nitroskupiny trifluormethylskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aryloxyskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, trifluormethoxyskupiny, difluormethoxyskupiny a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku.

Pod pojmem "heteroaryl", jak se ho používá v tomto textu, pokud není uvedeno jinak, se rozumí organické zbytky odvozené od aromatických heterocyklických sloučenin odstraněním jednoho atomu vodíku. Jako příklady heteroarylskupin je možno uvést pyridyl-, furyl-, pyroyl-, thienyl-, isothiazolyl-, imidazolyl-, benzimidazolyl-, tetrazolyl-, pyrazinyl-, pyrimidinyl-, chinolyl-, isochinolyl-, benzofuryl-, isobenzofuryl-, benzothienyl-, pyrazolyl-, indolyl-, isoindolyl-, purinyl-, karbazolyl-, isoxazolyl-, thiazolyl-, oxazolyl-, benzthiazolyl- nebo benzoxazolylskupinu, z nichž každá je popřípadě substituována 1 až 2 substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru, chloru, trifluormethylskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aryloxyskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, trifluormethoxyskupiny, difluormethoxyskupiny a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku.

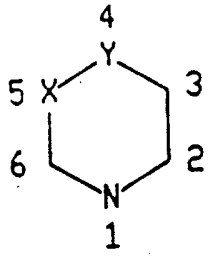
Pod pojmem "acyl", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí, pokud není uvedeno jinak, zbytky obecného vzorce RCO, kde R představuje alkylskupinu, alkoxyskupinu (jako je methyloxykarbonylskupina), arylskupinu, arylalkylskupinu nebo arylalkyloxyskupinu, přičemž "alkyl" a "aryl" má význam uvedený výše.

Pod pojmem "acyloxy" se rozumí O-acylskupina, přičemž "acyl" má výše uvedený význam.

Pod pojmem "D- nebo L-aminokyselina" se v tomto textu, pokud není uvedeno jinak, rozumí například glycin, alanin, valin, leucin, isoleucin, fenylalanin, asparagin, glutamin, tryptofan, prolin, serin, threonin, tyrosin, hydroxyprolin, cystein, cystin, methionin, kyselina asparagová, kyselina glutamová, lysin, arginin nebo histidin.

Polohy kruhu v obecném vzorci I jsou číslovány následujícím způsobem:

04.09.00



U sloučenin obecného vzorce I se dává přednost takové konformaci, kdy je zbytek hydroxamové kyseliny umístěn axiálně v poloze 2.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou obsahovat centra chirality, a proto se mohou vyskytovat v různých enantiomerických formách. Do rozsahu tohoto vynálezu spadají všechny optické isomery a stereoisomery sloučenin obecného vzorce I a jejich směsi.

Přednost se dává sloučeninám obecného vzorce I, kde Y představuje uhlík.

Dalšími přednostními sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde Q představuje alkoxyarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, arylalkoxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo arylalkoxyalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alifatických částí, kde každá terminální arylskupina je popřípadě substituována fluorem.

Dalšími přednostními sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2, R^3, R^6, R^7 a R^9 představují atomy vodíku.

Větší přednost se dává sloučeninám obecného vzorce I, kde Y představuje uhlík a Q představuje alkoxyarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 6 až 10 atomy uhlíku v

04.09.00

arylové části, arylalkoxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo arylalkoxyalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alifatických částí.

Jako konkrétní sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu, kterým se dává přednost, je možno uvést:

(2R,4R)-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-2-hydroxykarbamoylpiperidin-4-karboxylovou kyselinu,

methylester (2R,4R)-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]--2-hydroxykarbamoylpiperidin-4-karboxylové kyseliny,

(2R,4R)-1-[3-(4-fluorfenoxy)propan-1-sulfonyl]-2-hydroxykarbamoylpiperidin-4-karboxylovou kyselinu,

methylester (2R,4R)-1-[3-(4-fluorfenoxy)propan-1-sulfonyl]--2-hydroxykarbamoylpiperidin-4-karboxylové kyseliny,

isopropylester (2R,3S)-{1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-2-hydroxykarbamoylpiperidin-3-yl}karbamové kyseliny;

hydroxyamid 3-(S)-4-(4'-fluorbifenyl-4-sulfonyl)-2,2-dimethylthiomorfolin-3-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid 3-(S)-4-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl)--2,2-dimethylthiomorfolin-3-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,4S)-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]--4-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny a

hydrochlorid hydroxyamidu (2R,4R)-1-(4-methoxybenzensulfonyl)-4-(piperazin-1-karbonyl)piperidin-2-karboxylové kyseliny.

Jako příklady dalších sloučenin podle vynálezu lze uvést:

hydroxyamid (3S)-4-[4-(2-chlorthiazol-5-ylmethoxy)benzensulfonyl]-2,2-dimethylthiomorfolin-3-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (3S)-2,2-dimethyl-4-[4-(thiazol-5-ylmethoxy)-benzensulfonyl]thiomorfolin-3-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (3S)-2,2-dimethyl-4-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)-benzensulfonyl]thiomorfolin-3-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (3S)-4-{4-[2-(4-fluorfenyl)ethoxy]benzensulfonyl}-2,2-dimethylthiomorfolin-3-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (3S)-2,2-dimethyl-4-[4-(2-pyridin-4-ylethoxy)-benzensulfonyl]thiomorfolin-3-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (3S)-4-[4-(benzothiazol-2-ylmethoxy)benzensulfonyl]-2,2-dimethylthiomorfolin-3-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (3S)-2,2-dimethyl-4-[4-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-ylmethoxy)benzensulfonyl]thiomorfolin-3-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (3S)-2,2-dimethyl-4-[4-(1H-tetrazol-5-ylmethoxy)benzensulfonyl]thiomorfolin-3-karboxylové kyseliny,

methylester (2R,3S)-{1-[4-(2-chlorthiazol-5-ylmethoxy)benzensulfonyl]-2-hydroxykarbamoylpiperidin-3-yl}karbamové kyseliny;

methylester (2R,3S)-{2-hydroxykarbamoyl-1-[4-(thiazol--5-ylmethoxy)benzensulfonyl]piperidin-3-yl}karbamové kyseliny,

04.08.00

methylester (2R,3S)-{2-hydroxykarbamoyl-1-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)benzensulfonyl]piperidin-3-yl}karbamové kyseliny,

methylester (2R,3S)-{1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-2-hydroxykarbamoylpiperidin-3-yl}karbamové kyseliny,

methylester (2R,3S)-{1-[4-(4-fluorfenyl)ethoxy]benzensulfonyl}-2-hydroxykarbamoylpiperidin-3-yl}karbamové kyseliny,

methylester (2R,3S)-{2-hydroxykarbamoyl-1-[4-(2-pyridin-4-ylethoxy)benzensulfonyl]piperidin-3-yl}karbamové kyseliny,

methylester (2R,3S)-{1-[4-(benzothiazol-2-ylmethoxy)benzensulfonyl]-2-hydroxykarbamoylpiperidin-3-yl}karbamové kyseliny,

methylester (2R,3S)-{2-hydroxykarbamoyl-1-[4-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-ylmethoxy)benzensulfonyl]piperidin-3-yl}karbamové kyseliny,

methylester (2R,3S)-{2-hydroxykarbamoyl-1-[4-(1H-tetrazol-5-ylmethoxy)benzensulfonyl]piperidin-3-yl}karbamové kyseliny,

hydroxyamid (2R,3S)-1-[4-(2-chlorthiazol-5-ylmethoxy)-benzensulfonyl]-3-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,3S)-3-hydroxy-1-[4-(thiazol-5-ylmethoxy)-benzensulfonyl]piperidin-2-karboxylové kyseliny

hydroxyamid (2R,3S)-3-hydroxy-1-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)-benzensulfonyl]piperidin-2-ylkarboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,3S)-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-3-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,3S)-1-{4-[2-(4-fluorfenyl)ethoxy]benzensulfonyl}-3-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,3S)-3-hydroxy-1-[4-(2-pyridin-4-ylethoxy)benzensulfonyl]piperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,3S)-1-[4-(benzothiazol-2-ylmethoxy)benzensulfonyl]-3-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,3S)-3-hydroxy-1-[4-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-ylmethoxy)benzensulfonyl]piperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,3S)-3-hydroxy-1-[4-(1H-tetrazol-5-ylmethoxy)benzensulfonyl]piperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,3S)-1-[4-(2-chlorthiazol-5-ylmethoxy)-benzensulfonyl]-3-hydroxy-3-methylpiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,3S)-3-hydroxy-3-methyl-1-[4-(thiazol-5-ylmethoxy)benzensulfonyl]piperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,3S)-3-hydroxy-3-methyl-1-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)benzensulfonyl]piperidin-2-karboxylové kyseliny

hydroxyamid (2R,3S)-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]--3-hydroxy-3-methylpiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,3S)-1-{4-[2-(4-fluorfenyl)ethoxy]benzensulfonyl}-3-hydroxy-3-methylpiperidin-2-karboxylové kyseliny,

04.08.00

hydroxyamid (2R,3S)-3-hydroxy-3-methyl-1-[4-(2-pyridin-4--ylethoxy)benzensulfonyl]piperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,3S)-1-[4-(benzothiazol-2-ylmethoxy)benzensulfonyl]-3-hydroxy-3-methylpiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,3S)-3-hydroxy-3-methyl-1-[4-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-ylmethoxy)benzensulfonyl]piperidin--2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,3S)-3-hydroxy-3-methyl-1-[4-(1H-tetrazol--5-ylmethoxy)benzensulfonyl]piperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (3R)-4-[4-(2-chlorthiazol-5-ylmethoxy)benzensulfonyl]-2,2-dimethylmorfolin-3-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (3R)-2,2-dimethyl-4-[4-thiazol-5-ylmethoxy)-benzensulfonyl]morfolin-3-karbonylové kyseliny,

hydroxyamid (3R)-2,2-dimethyl-4-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)-benzensulfonyl]morfolin-3-karboxylové kyseliny

hydroxyamid (3R)-4-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]--2,2-dimethylmorfolin-3-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (3R)-4-{4-[2-(4-fluorfenyl)ethoxy]benzensulfonyl}-2,2-dimethylmorfolin-3-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (3R)-2,2-dimethyl-4-[4-(2-pyridin-4-ylethoxy)-benzensulfonyl]morfolin-3-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (3R)-4-[4-(benzothiazol-2-ylmethoxy)benzensulfonyl]-2,2-dimethylmorfolin-3-karboxylové kyseliny,

04.08.00

hydroxyamid (3R)-2,2-dimethyl-4-[4-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-ylmethoxy)benzensufonyl]morfolin-3-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (3R)-2,2-dimethyl-4-[4-(1H-tetrazol-5-ylmethoxy)benzensulfonyl]morfolin-3-karboxylové kyseliny,

(2R,4R)-1-[4-(2-chlorthiazol-5-ylmethoxy)benzensulfonyl]--2-hydroxykarbamoylpiperidin-4-karboxylovou kyselinu,

(2R,4R)-2-hydroxykarbamoyl-1-[4-(thiazol-5-ylmethoxy)-benzensulfonyl]piperidin-4-karboxylovou kyselinu,

(2R,4R)-2-hydroxykarbamoyl-1-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)benzensulfonyl]piperidin-4-karboxylovou kyselinu,

(2R,4R)-1-{4-[2-(4-fluorfenyl)ethoxy]benzensulfonyl}-2--hydroxykarbamoylpiperidin-4-karboxylovou kyselinu,

(2R,4R)-2-hydroxykarbamoyl-1-[4-(2-pyridin-4-ylethoxy)-benzensulfonyl]piperidin-4-karboxylovou kyselinu,

(2R,4R)-1-[4-(benzothiazol-2-ylmethoxy)benzensulfonyl]--2-hydroxykarbamoylpiperidin-4-karboxylovou kyselinu,

(2R,4R)-2-hydroxykarbamoyl-1-[4-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-ylmethoxy)benzensulfonyl]piperidin-4-karboxylovou kyselinu,

(2R,4R)-2-hydroxykarbamoyl-1-[4-(1H-tetrazol-5-ylmethoxy)-benzensulfonyl]piperidin-4-karboxylovou kyselinu,

hydroxyamid (3R)-4-[4-(2-chlorthiazol-5-ylmethoxy)benzensulfonyl]-3-methylmorfolin-3-karboxylové kyseliny

hydroxyamid (3R)-3-methyl-4-[4-(thiazol-5-ylmethoxy)benzensulfonyl]morfolin-3-karboxylové kyseliny

hydroxyamid (3R)-3-methyl-4-(pyridin-4-ylmethoxy)benzensufonyl]morfolin-3-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (3R)-4-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-3--methylmorfolin-3-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (3R)-4-{4-[2-(4-fluorfenyl)ethoxy)benzensulfonyl}-3-methylmorfolin-3-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (3R)-3-methyl-4-[4-(2-pyridin-4-ylethoxy)benzensulfonyl]morfolin-3-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (3R)-4-[4-(benzothiazol-2-ylmethoxy)benzensulfonyl]-3-methylmorfolin-3-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (3R)-3-methyl-4-[4-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-ylmethoxy)benzensulfonyl]morfolin-3-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (3R)-3-methyl-4-[4-(1H-tetrazol-5-ylmethoxy)-benzensulfonyl]morfolin-3-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R)-1-[4-(2-chlorthiazol-5-ylmethoxy)benzensulfonyl]-2-methyl-3-oxopiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R)-2-methyl-3-oxo-1-[4-(thiazol-5-ylmethoxy)-benzensulfonyl]piperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R)-2-methyl-3-oxo-1-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)-benzensulfonyl]piperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R)-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-2--methyl-3-oxopiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R)-1-{4-[2-(4-fluorfenyl)ethoxy]benzensulfonyl}-2-methyl-3-oxopiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R)-2-methyl-3-oxo-1-[4-(2-pyridin-4-ylethoxy)-benzensulfonyl]piperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R)-1-[4-(benzothiazol-2-ylmethoxy)benzensulfonyl]-2-methyl-3-oxopiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R)-2-methyl-3-oxo-1-[4-(5-trifluormethyl-benzothiazol-2-ylmethoxy)benzensulfonyl]piperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R)-2-methyl-3-oxo-1-[4-(1H-tetrazol-5-ylmethoxy)benzensulfonyl]piperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,4S)-1-(4-benzyloxybenzensulfonyl)-4-butylaminomethyl-4-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,4S)-4-butylaminomethyl-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-4-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,4S)-4-benzylamino-1-(4-benzyloxybenzensulfonyl)piperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,4S)-4-benzylamino-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)-benzensulfonyl]piperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R)-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-4--oxopiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,4R)-1-(4-benzyloxybenzensulfonyl)-4-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,4R)-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]--4-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R)-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-4--methylpiperazin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,5S)-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]--5-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,5S)-1-(4-benzyloxybenzensulfonyl)-5-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,5R)-1-(4-benzyloxybenzensulfonyl)-5-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,5R)-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]--5-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,3S)-1-(4-benzyloxybenzensulfonyl)-3-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,4S)-1-(4-benzyloxybenzensulfonyl)-4-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid (2R,4S)-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]--4-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid 1-(4-butoxybenzensulfonyl)-3-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid 1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-3-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid 1-[3-(fluorbenzyloxy)propan-1-sulfonyl]-3-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid 1-(4-butoxybenzensulfonyl)-3-(pyrrolidin-1-karbonyl)piperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid 1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-3-(pyrrolidin-1-karbonyl)piperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamid 1-[3-(4-fluorbenzyloxy)propan-1-sulfonyl)-3--(pyrrolidin-1-karbonyl]piperidin-2-karboxylové kyseliny a

1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-2-hydroxykarbamoylpiperidin-4-karboxylovou kyselinu.

Předmětem vynálezu je dále také farmaceutický prostředek a) pro léčení stavu zvoleného ze souboru zahrnujícího arthritis, rakovinu (ve formě synergické kombinace s cytotoxickými protirakovinovými činidly), ulcerace tkání, degeneraci makuly, restenosu, periodonální chorobu, epidermolysis bullosa, scleritis (v kombinaci se standardními nesteroidními protizánětlivými léčivy a analgetiky) a jiné choroby charakterizované aktivitou matriční metalloproteinasy, jakož i AIDS, sepsi, septický šok a jiné choroby zahrnující produkci faktoru nekrosy nádorů (TNF) nebo b) pro inhibici matričních metalloproteinas nebo produkce faktoru nekrosy nádorů (TNF) u savců, včetně člověka, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství, které je účinné pro takovou léčbu nebo inhibici a farmaceuticky vhodný nosič.

Předmětem vynálezu je dále také způsob inhibice (a) matričních metalloproteinas nebo (b) produkce faktoru nekrosy nádorů (TNF) u savců, včetně člověka, při němž se

takovému savci podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli.

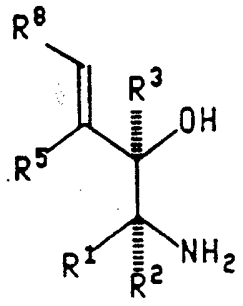
Dále je předmětem vynálezu způsob léčení stavů zvolených ze souboru zahrnujícího arthritis, rakovinu, ulcerace tkání, degeneraci makuly, restenosu, periodontální chorobu, epidermolysis bullosa, scleritis, popřípadě v kombinaci standardními nesteroidními protizánětlivými léčivy, analgetiky nebo protirakovinnými činidly, a jiné choroby charakterizované aktivitou matriční metalloproteinasy, AIDS, sepsi, septický šok a jiné choroby zahrnující produkci faktoru nekrosy nádorů (TNF) u savců, včetně člověka, při němž se takovému savci podává sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodná sůl v množství účinném pro léčbu takového stavu.

Následuje podrobný popis tohoto vynálezu.

Výroba sloučenin podle vynálezu je ilustrována v následujících reakčních schematech. Pokud není uvedeno jinak, mají symboly R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, n a Ar v těchto reakčních schematech a připojené diskusi výše uvedený význam.

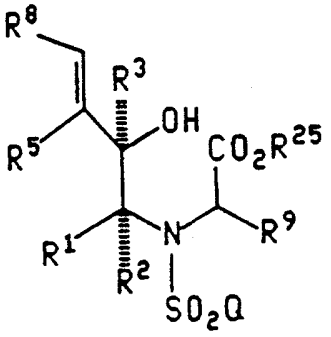
04.08.00

Preparativní schema 1



XVI

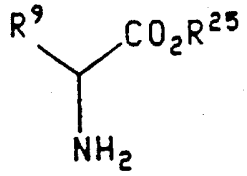
1



VI

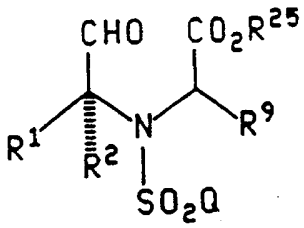
04.08.00

Preparativní schema 2



XVIII

1



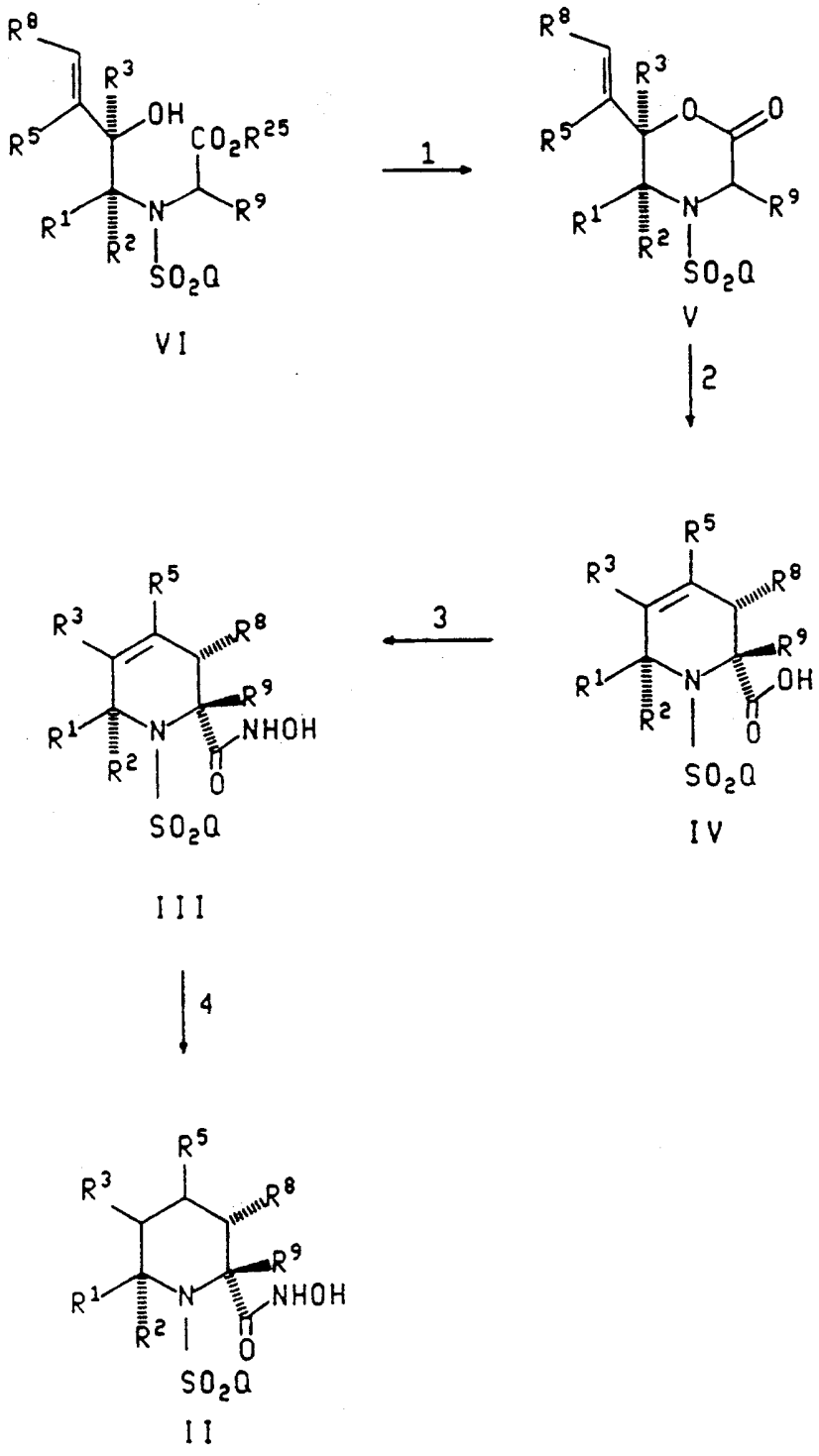
XVII

2

VI

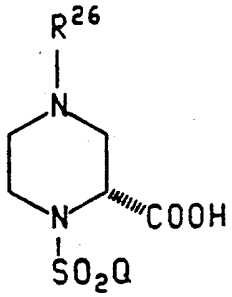
04.08.00

Schema 1



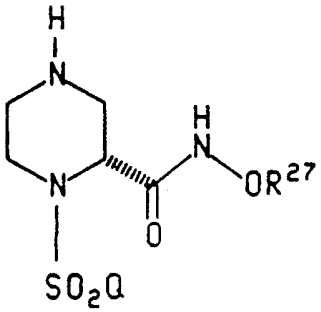
04.08.00

Schema 2



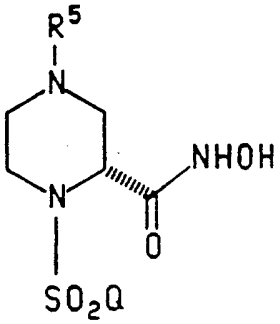
IX

1



VIII

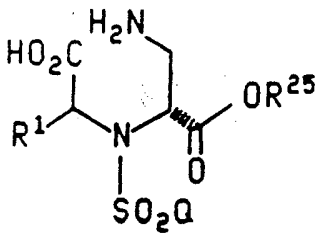
2



VII

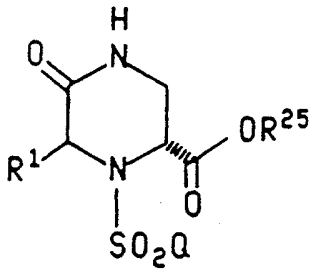
04.08.00

Schema 3

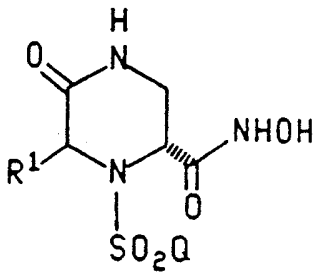


XII





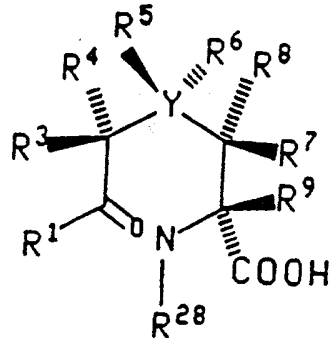
XI



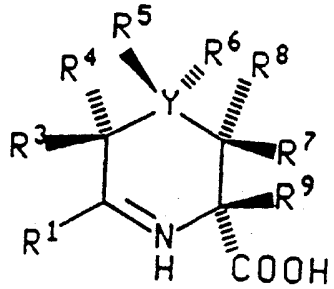
X

04.08.00

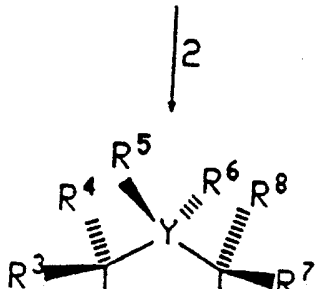
Schema 4



XXII



XXI

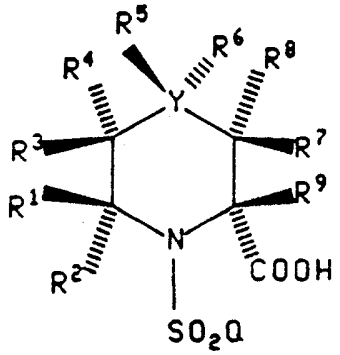


XX

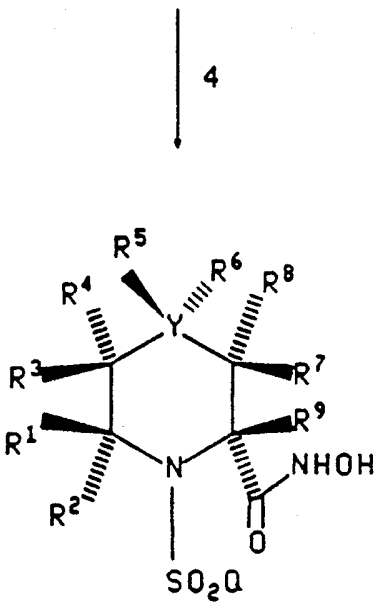
04.08.00

Schema 4 - pokračování

XX



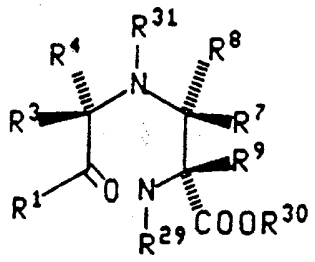
XIX



XIII

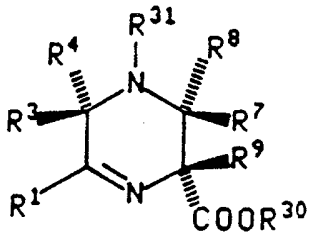
04.08.00

Schema 5



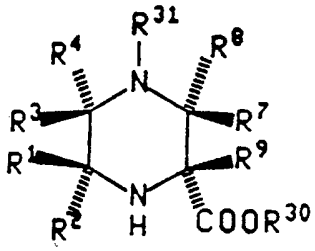
XXVI

1



XXV

2

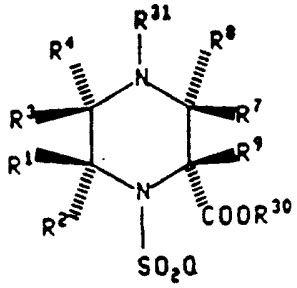


XXIV

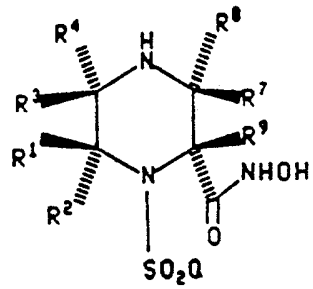
04.08.00

Schema 5 - pokračování

XXIV



XXIII

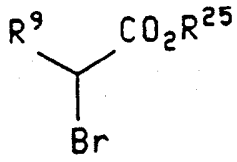


XIV

04.08.00

Preparativní schema 1 se týká přípravy meziproduktů obecného vzorce VI. Sloučeniny obecného vzorce VI se převádějí na sloučeniny obecného vzorce I způsoby znázorněnými ve schematu 1. Výchozí látky obecného vzorce XVI je možno připravit za použití postupů známých odborníkům v tomto oboru.

Při reakci 1 podle preparativního schematu 1 se sloučenina obecného vzorce XVI převede na odpovídající hydroxyesterovou sloučeninu obecného vzorce VI tak, že se sloučenina obecného vzorce XVI nejprve nechá reagovat s arylsulfonylhalogenidem za přítomnosti triethylaminu a aprotického rozpouštědla, jako methylenchloridu, tetrahydrofuranu nebo dioxanu, při teplotě asi 20 až asi 30°C, přednostně při teplotě místnosti. Vzniklá sloučenina se dále nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce

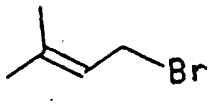


kde R_{25} představuje benzyloxykarbonylskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,, benzylskupinu, allylskupinu nebo terc.butylskupinu, za přítomnosti natriumhexamethyldisilazanu a směsi tetrahydrofuranu a dimethylformamidu, jako rozpouštědla, při teplotě od asi -20 do asi 20°C, přednostně při 0°C, za vzniku hydroxyesterové sloučeniny obecného vzorce VI.

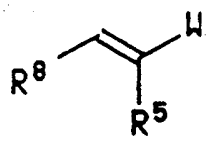
Preparativní schema 2 se týká alternativního způsobu výroby sloučenin obecného vzorce VI. Výchozí sloučeninu obecného vzorce XVIII je možno připravit způsoby, které jsou odborníkům v tomto oboru dobře známy. Při reakci 1 podle preparativního schematu 2 se aminová sloučenina obecného

04.08.00

vzorce XVIII, kde R^{25} má výše uvedený význam, převede na odpovídající arylsulfonylamin obecného vzorce XVII tak, že se (1) sloučenina obecného vzorce XVIII nechá reagovat s arylsulfonylhalogenidem za přítomnosti triethylaminu a aprotického rozpouštědla, jako methylenchloridu, tetrahydrofuranu nebo dioxanu, při teplotě od asi 20 do asi 30°C, přednostně při teplotě místnosti, (2) se vzniklá sloučenina nechá reagovat se sloučeninou vzorce



za přítomnosti natriumhexamethyldisilazanu a směsi tetrahydrofuranu a dimethylformamidu, jako rozpouštědla, při teplotě od asi -20 do asi 20°C, přednostně při 0°C, a 3) se získaná sloučenina nechá reagovat s ozonem v roztoku methylenchloridu a methanolu při teplotě od asi -90 do asi -70°C, přednostně při asi -78°C. Takto připravená nestabilní ozonidová sloučenina se poté nechá reagovat s trifenylfosfinem za vzniku arylsulfonylaminu obecného vzorce XVII. Při reakci 2 podle preparativního schematu 2 se arylsulfonylamin obecného vzorce XVII převede na odpovídající hydroxyester obecného vzorce VI tak, že se sloučenina obecného vzorce XVII nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce



kde W představuje lithium, hořčík, měď nebo chrom.

Schema 1 se týká přípravy sloučenin obecného vzorce II, které jsou sloučeninami obecného vzorce I, kde X a Y představují atomy uhlíku, R^4, R^6 a R^7 představují atomy vodíku a přerušovaná čára mezi X a Y chybí. Při reakci 1 podle schematu 1 se sloučenina obecného vzorce VI, kde

04.08.00

chránicí skupina R^{25} představuje benzyloxykarbonylskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylskupinu, allylskupinu nebo terc.butylskupinu, převede na odpovídající morfolinonovou sloučeninu obecného vzorce V laktonizací a následným Claisenovým přesmykem sloučeniny obecného vzorce VI. Tato reakce se usnadní odstraněním chránicí skupiny R^{25} ze sloučeniny obecného vzorce VI a provádí za podmínek, které jsou vhodné pro konkrétně použitou chránicí skupinu R^{25}. Jako příklady takových podmínek lze uvést: (a) reakci s vodíkem a hydrogenačním katalyzátorem, jako 10% palladiem na uhlíku, když R^{25} představuje benzyloxykarbonylskupinu, (b) zmýdelnění, když R^{25} představuje nižší alkylskupinu, (c) hydrogenolýzu, když R^{25} představuje benzylskupinu, (d) reakci se silnou kyselinou, jako kyselinou trifluoroctovou nebo chlorovodíkovou, když R^{25} představuje terc.butylskupinu, nebo (e) reakci s tributylcínhydridem a kyselinou octovou za přítomnosti chloridu bis(trifenylfosfin)palladnatého, jako katalyzátoru, když R^{25} představuje allylskupinu.

Při reakci 2 podle schematu 1 se morfolinonová sloučenina obecného vzorce V převede na karboxylovou kyselinu obecného vzorce IV tak, že se sloučenina obecného vzorce V nechá reagovat s lithiumhexamethyldisilazanem v aprotickém rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu, při teplotě od asi -90 do asi -70°C, přednostně při -78°C. Poté se k reakční směsi přidá trimethylsilylchlorid a za sníženého tlaku se z ní odstraní tetrahydrofuran, který se poté nahradí toluenem. Výsledná reakční směs se zahřívá na teplotu asi 100 až asi 120°C, přednostně na asi 110°C, a nechá reagovat s kyselinou chlorovodíkovou za vzniku karboxylové kyseliny obecného vzorce IV.

Při reakci 3 podle schematu 1 se karboxylová kyselina obecného vzorce IV převede na odpovídající hydroxamo-

vou kyselinu obecného vzorce III tak, že se sloučenina obecného vzorce IV nechá reagovat s 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidem a 1-hydroxybenzotriazolem v polárním rozpouštědle, jako dimethylformamidu, a k reakční směsi se po 15 minutách až 1 hodině, přednostně asi po 30 minutách, přidá hydroxylamin. Tento hydroxylamin se přednostně vytváří in situ ze své solné formy, jako je hydrochlorid hydroxylaminu, za přítomnosti báze, jako je N-methylmorfolin. Alternativně se může použít chráněného derivátu hydroxylaminu nebo jeho solné formy, v němž je hydroxylová skupina chráněna vytvořením terc.butylbenzyl- nebo allyletheru, za přítomnosti (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorfosfátu a báze, jako je N-methylmorfolin. Odštěpení chránicí skupiny hydroxylaminu se provádí hydrogenolýzou benzylové chránicí skupiny nebo - v případě terc.butylové chránicí skupiny - působením silné kyseliny, jako je kyselina trifluoroctová. Allylovou chránicí skupinu je možno odstranit působením tributylstannihydridu a kyseliny octové za přítomnosti chloridu bis(trifenylfosfin)palladnaného, jako katalyzátoru. Jako chráněného derivátu hydroxylaminu se také může použít N,O-bis-(4-methoxybenzyl)hydroxylaminu, a v tomto případě se deprotekce provádí za použití směsi kyseliny methansulfonové a kyseliny trifluoroctové.

Při reakci 4 podle schematu 1 se hydroxamová kyselina obecného vzorce III převede, pokud je to žádoucí, na odpovídající piperidin obecného vzorce II tak, že se sloučenina obecného vzorce III nechá reagovat s vodíkem a hydrogenačním katalyzátorem, jako 10% palladiem na uhlíku.

Schema 2 se týká přípravy sloučenin obecného vzorce VII, které jsou sloučeninami obecného vzorce I, kde Y představuje dusík, X představuje uhlík, R^1, R^2, R^3, R^4, R^7 a R^8 představují atomy vodíku a R^6 chybí. Výchozí sloučeninu

obecného vzorce IX je možno připravit způsoby, které jsou odborníkům v tomto oboru dobře známé. Při reakci 1 podle schematu 2 se arylsulfonylpiperazinová sloučenina obecného vzorce IX, kde R^{26} představuje benzyloxykarbonylskupinu, benzylskupinu nebo terc.butoxykarbonylskupinu, převede na sloučeninu obecného vzorce VIII tak, že se sloučenina obecného vzorce IX nechá reagovat s chráněným derivátem hydroxylaminu obecného vzorce

$$R^{27}ONH_2.HCl$$

kde R_{27} představuje terc.butylskupinu, benzylskupinu nebo allylskupinu, za přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu, dimethylaminopyridinu a aprotického rozpouštědla, jako methylenchloridu. Chránicí skupina R^{26} se volí tak, aby ji bylo možno selektivně odstranit za přítomnosti chránicí skupiny R^{27}, aniž by došlo ke ztrátě této chránicí skupiny R^{27}. Chránicí skupina R^{26} tedy nemůže být stejná jako chránicí skupina R^{27}. Odštěpování chránicí skupiny R^{26} ze sloučeniny obecného vzorce IX se provádí za podmínek vhodných pro konkrétně použitou skupinu R^{26}. Jako příklady takových podmínek lze uvést: (a) reakci s vodíkem a hydrogenačním katalyzátorem, jako 10% palladiem na uhlíku, když R^{26} představuje benzyloxykarbonylskupinu, (b) hydrogenolýzu, když R^{26} představuje benzylskupinu, nebo (c) reakci se silnou kyselinou, jako kyselinou trifluoroctovou nebo kyselinou chlorovodíkovou, když R^{26} představuje terc.butoxykarbonylskupinu.

Při reakci 2 podle schematu 2 se sloučenina obecného vzorce VIII převede na odpovídající hydroxamovou kyselinu obecného vzorce VII, kde R^5 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku tak, že se, pokud je to žádoucí, sloučenina obecného vzorce VIII nechá reagovat s alkylhalogenidem, kde R^5 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy

uhlíku. Následně se odstraní chránicí skupina hydroxylaminu R^{27}, hydrogenolýzou v případě benzylové chránicí skupiny, nebo reakcí se silnou kyselinou, jako kyselinou trifluoroctovou, v případě terc.butylové chránicí skupiny. Allylovou chránicí skupinu je možno odstraňovat reakcí s tributylstannihydridem a kyselinou octovou za přítomnosti katalytického množství chloridu bis(trifenylfosfin)palladnatého.

Schema 3 se týká přípravy sloučenin obecného vzorce X, které jsou sloučeninami obecného vzorce I, kde Y představuje dusík, X představuje uhlík, R^2, R^7, R^8 a R^9 představují atomy vodíku, R^3 a R^4, brány dohromady, představují karbonylskupinu; R^5 představuje vodík a R^6 chybí. Při reakci 1 podle schematu 3 se arylsulfonylamin obecného vzorce XII, kde R^{25} má výše uvedený význam, převede na odpovídající piperazinovou sloučeninu obecného vzorce XI tak, že se sloučenina obecného vzorce XII nechá reagovat s karbodiimidem a bází, jako triethylaminem. Sloučenina obecného vzorce XI se dále nechá reagovat způsobem popsaným výše a znázorněným ve schematu 1 jako reakce 3 za vzniku hydroxamové kyseliny obecného vzorce X.

Schema 4 se týká přípravy sloučenin obecného vzorce XIII. Výchozí sloučeniny obecného vzorce XVIII je možno připravovat způsoby známými odborníkům v tomto oboru. Sloučeniny obecného vzorce XIII jsou sloučeninami obecného vzorce I, kde X představuje uhlík a přerušovaná čára mezi X a Y chybí. Při reakci 1 podle schematu 4 se odstraní chránicí skupina R^{28} a následně se reduktivně aminuje sloučenina obecného vzorce XXII, kde Y představuje kyslík, síru nebo uhlík, za vzniku iminu obecného vzorce XXI, což se provádí za podmínek vhodných pro konkrétně použitou chránicí skupinu R^{28}. Jako příklad je možno uvést podmínky popsané pro odstraňování chránicí skupiny R^{26} při reakci 1 podle schematu 2.

Při reakci 2 podle schematu 4 se iminová sloučenina obecného vzorce XXI převede na odpovídající piperidinovou sloučeninu obecného vzorce XX tak, že se sloučenina obecného vzorce XXI nechá reagovat s nukleofilním činidlem obecného vzorce R^2M, kde M představuje lithium, zbytek halogenidu hořčíku nebo halogenidu ceru. Tato reakce se provádí v etherových rozpouštědlech, jako diethyletheru nebo tetrahydrofuranu, při telotě od asi -78 do asi 0°C, přednostně při -70°C.

Při reakci 3 podle schematu 4 se sulfonací piperidinové sloučeniny obecného vzorce XX získá odpovídající arylsulfonylpiperidinová sloučenina obecného vzorce XIX. Tato reakce se provádí tak, že se sloučenina obecného vzorce XX nechá reagovat s arylsulfonylhalogenidem za přítomnosti triethylaminu a aprotického rozpouštědla, jako methylenchloridu, tetrahydrofuranu nebo dioxanu, při teplotě od asi 20 do asi 30°C, přednostně při teplotě místnosti.

Při reakci 4 podle schematu 4 se arylsulfonylpiperidinová sloučenina obecného vzorce XIX převede na hydroxamovou kyselinu obecného vzorce XIII způsobem popsaným výše pro reakci 3 podle schematu 1.

Schema 5 se týká přípravy sloučenin obecného vzorce XIV, které jsou sloučeninami obecného vzorce I, kde Y představuje dusík, X představuje uhlík, přerušovaná čára mezi X a Y chybí, R^5 představuje vodík a R^6 chybí. Při reakci 1 podle schematu 5 se sloučenina obecného vzorce XXVI, kde R^{29} a R^{31} představuje každý chránicí skupinu nezávisle zvolenou ze souboru sestávajícího z benzyloxykarbonylskupiny, benzylskupiny a terc.butoxykarbonylskupiny a R^{30} představuje benzyloxykarbonylskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylskupinu, allylskupinu nebo terc.butylskupinu, převede na odpovídající iminovou sloučeninu obecného vzorce XXV tak,

že se z ní odstraní chránicí skupina R^{29} a sloučenina obecného vzorce XXVI se následně podrobí reduktivní aminaci. Chránicí skupina R^{29} se volí tak, aby ji bylo možno selektivně odstranit za přítomnosti chránicí skupiny R^{31}, aniž by došlo ke ztrátě této chránicí skupiny R^{31}. Odstraňování chránicí skupiny R^{29} se provádí za podmínek, které jsou vhodné pro konkrétně použitou chránicí skupinu R^{29} a nebudou mít vliv na chránicí skupinu R^{31}. Jako příklady takových podmínek lze uvést: (a) reakci s vodíkem a hydrogenačním katalyzátorem, jako 10% palladiem na uhlíku, když R^{29} představuje benzyloxykarbonylskupinu a R^{31} představuje terc.butylskupinu, (b) zmýdelnění, když R^{29} představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a R^{31} představuje terc.butylskupinu, (c) hydrogenolýzu, když R^{29} představuje benzylskupinu a R^{31} představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo terc.butylskupinu, (d) reakci se silnou kyselinou, jako kyselinou trifluoroctovou nebo chlorovodíkovou, když R^{29} představuje terc.butylskupinu a R^{31} představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylskupinu nebo allylskupinu, nebo (e) reakci s tributylstannihydridem a kyselinou octovou za přítomnosti chloridu bis(trifenylfosfin)palladnatého, jako katalyzátoru, když R^{29} představuje allylskupinu a R^{31} představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylskupinu nebo terc.butylskupinu. Chránicí skupina R^{30} může být zvolena tak, aby ji bylo možno odstranit ve stejném reakčním stupni jako chránicí skupinu R^{29}.

Při reakci 2 podle schematu 5 se iminová sloučenina obecného vzorce XXV převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce XXIV tak, že se sloučenina obecného vzorce XXV nechá regovat s nukleofilním činidlem obecného vzorce R^2M, kde M představuje lithium nebo zbytek halogenidu hořčíku nebo halogenidu vápníku. Tato reakce se provádí v etherových rozpouštědlech, jako diethyletheru nebo tetrahydrofuranu, při teplotě od asi -78 do asi 0°C, přednostně při -70°C.

Při reakci 3 podle schematu 5 se sulfonuje piperidinová sloučenina obecného vzorce XXIV za vzniku odpovídající arylsulfonylpiperidinové sloučeniny obecného vzorce III. Tato reakce se provádí způsobem popsaným výše při reakci 3 podle schematu 4.

Při reakci 4 podle schematu 5 se arylsulfonylpiperidinová sloučenina obecného vzorce XXIII převede na hydroxamovou kyselinu obecného vzorce XIV tak, že se (1) ze sloučeniny obecného vzorce XXIII odstraní chránicí skupina R^{31}, a pokud je to žádoucí, chránicí skupina R^{30}, a poté se (2) sloučenina obecného vzorce XXIII nechá reagovat způsobem popsaným výše v reakci 3 podle schematu 1. Odstraňování chránicích skupin R^{30} a R^{31} ze sloučeniny obecného vzorce XXIII se provádí za podmínek, které jsou vhodné pro konkrétně použité chránicí skupiny R^{30} a R^{31}. Jako příklady takových podmínek je možno uvést podmínky popsané výše pro odstraňování chránicí skupiny R^{25} při reakci 1 podle schematu 1.

Farmaceuticky vhodné soli kyselých sloučenin podle vynálezu jsou soli utvořené s bázemi, tj. soli s kationty, jako jsou kationty alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako je sodík, lithium, draslík, vápník, hořčík, dále též soli amonia, jako amoniové, trimethylamoniové, diethylamoniové a tris(hydroxymethyl)methylamoniové soli.

Pokud je součástí struktury sloučenin podle vynálezu také bázická skupina, jako například pyridylskupina, jsou také možné adiční soli s kyselinami, jako s minerálními kyselinami, organickými karboxylovými kyselinami a organickými sulfonovými kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou, methansulfonovou a maleinovou.

Schopnost sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky vhodných solí (tyto látky jsou v tomto popisu souhrnně označovány názvem "sloučeniny podle vynálezu") inhibovat matriční metalloproteinasy nebo produkci faktoru nekrosy nádorů (TNF), a tedy účinnost sloučenin podle vynálezu při léčbě chorob, které jsou charakteristické uplatňováním matriční metalloproteinasy nebo produkcí faktoru nekrosy nádorů, je demonstrována v následujících in vitro zkušebních postupech.

Biologické zkoušky

Inhibice humánní kolagenasy (MMP-1)

Lidská rekombinantní kolagenasa se aktivuje trypsinem při poměru 10 µg trypsinu na 100 µg kolagenasy. Trypsin a kolagenasa se inkubují při teplotě místnosti po dobu 10 minut a potom se k inkubační směsi přidá pětinásobný nadbytek (50 µg/10 µg trypsinu) sojového inhibitoru trypsinu.

Za použití dimethylsulfoxidu se vyrobí zásobní roztoky inhibitorů o 10mM koncentraci a potom se provede jejich ředění podle následujícího schematu:

10mM -> 120µM -> 12µM -> 1,2µM -> 0,12µM

Vždy 25µl roztoku o každé koncentraci se potom přidá (3 replikace) do příslušných jamek 96-jamkové misky microfluor. Konečná koncentrace inhibitoru po přidání enzymu a substrátu je snížena v poměru 1 : 4. V jamkách D1 až D6 jsou umístněy pozitivní kontrolní vzorky (enzym, ale žádný inhibitor) a v jamkách D7 až D12 jsou umístěny slepé pokusy (žádný enzym, žádný inhibitor).

04.08.00

Kolagenasa se zředí na koncentraci 400 ng/ml a do příslušných jamek misky microfluor se přidá vždy 25 µl zředěného přípravku. Konečná koncentrace kolagenasy při této zkoušce je 100 ng/ml.

Substrát (DNP-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH_2) se vyrobí jako 5mM zásobní roztok dimethylsulfoxidu a potom zředí zkouškovým pufrem na 20µM koncentraci. Zkouška se zahájí přídavkem 50 µl substrátu do jamky misky microfluor, čímž se dosáhne 10µM koncové koncentrace.

V čase 0 a potom ve 20-minutových intervalech se odečítají hodnoty fluorescence (excitace 360 nm a emise 460 nm). Zkouška se provádí při teplotě místnosti, přičemž její obvyklé trvání je 3 hodiny.

Jak pro slepé pokusy, tak pro pokusy zahrnující vzorky s kolagenasou se potom vynese do grafu závislost fluorescence na čase (data z třech replikací se zprůměrují). Pro stanovení hodnot IC_{50} se zvolí časový bod, který poskytuje dobrý signál (slepý pokus) a který se nalézá v lineární části křivky (obvykle okolo asi 120 minut). Hodnoty v čase 0 se používá v případě všech koncentrací všech sloučenin jako referenční hodnoty, která se odečítá od dat v čase 120 minut. Data se vynášejí do grafu jako koncentrace inhibitoru proti procentickému potlačení (podíl fluorescence inhibitoru a fluorescence samotné kolagenasy vynásobený číslem 100). Hodnoty IC_{50} se určí z koncentrace inhibitoru, která poskytuje signál představující 50% potlačení.

Pokud jsou uvedené hodnoty IC_{50} nižší než 0,03µM, potom se inhibitory zkoušejí v koncentracích 0,3µM, 0,03µM, 0,03µM a 0,003µM.

Inhibice želatinasy (MMP-2)

Inhibice aktivity želatinasy se provádí za použití substrátu Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH_2 (10μM) za stejných podmínek, jaké jsou popsány výše v souvislosti se zkouškou inhibice lidské kolagenasy (MMP-1).

Želatinasa (72 kD) se aktivuje 1mM APMA (p-aminofenylmerkuriacetát) 15 hodin při 4°C a potom se zředí na koncovou zkouškovou koncentraci 100 ng/ml. Inhibitory se zředí stejným způsobem jako při zkoušce inhibice lidské kolagenasy (MMP-1), takže se dosáhne koncových zkouškových koncentrací 30μM, 3μM, 0,3μM a 0,03μM. Každá koncentrace se zkouší se třemi replikacemi. Fluorescence (excitace 360 nm, emise 460 nm) se odečítá v čase 0 a potom ve 20-minutových intervalechh po dobu 4 hodin.

Hodnoty IC_{50} se stanoví tak, jako při zkoušce inhibice lidské kolagenasy (MMP-1). Pokud se uvádí koncentrace IC_{50} nižší než 0,03μM, zkoušejí se inhibitory při konečné koncentraci 0,3μM, 0,03μM, 0,003μM a 0,0003μM.

Inhibice aktivity stromelysinu (MMP-3)

Zkouška inhibice aktivity stromelysinu představuje modifikovanou spektrofotometrickou zkoušku, kterou popsali Weingarten a Feder (Weingarten H. a Feder J., Spectrophotometric Assay for Vertebrate Collagenase, Anal. Biochem., 147, 437 až 440 (1985)). Hydrolýza thiopeptolidového substrátu [Ac-Pro-Leu-Gly-SCH[$CH_2CH(CH_3)_2$]CO-Leu-Gly-OC_2H_5] poskytuje merkaptanový fragment, který lze monitorovat za přítomnosti Ellmanova činidla.

Lidský rekombinantní prostromelysin se aktivuje trypsinem při poměru 1 μl trypsinového zásobního roztoku o

koncentraci 10 mg/ml na 26 µg stromelysinu. Trypsin a stromelysin se inkubují při teplotě 37°C po dobu 15 minut a potom se na inkubační směs působí po dobu 10 minut při 37°C 10 µl sojového inhibitoru trypsinu o koncentraci 10 mg/ml, za účelem eliminace trypsinové aktivity.

Zkoušky se provádějí v celkovém objemu 250 ml zkouškového pufru (200mM chlorid sodný, 50mM MES a 10mM chlorid vápenatý, pH 6,0) 250 µl v 96-jamkových mikrotitrových miskách. Aktivovaný stromelysin se zředí zkouškovým pufrem na koncentraci 25 µg/ml. Ellmanovo činidlo (3-karboxy-4-nitrofenyldisulfid) se vyrobí jako 1M zásobní roztok v dimethylformamidu a potom zředí na 5mM koncentraci zkouškovým pufrem. Do každé jamky se takto získaný zředěný roztok přidá v množství 50 µl, takže koncová koncentrace je 1mM.

Za použití dimethylsulfoxidu se vyrobí zásobní roztoky inhibitorů o 10mM koncentraci a potom se provede jejich sériové ředění zkouškovým pufrem tak, aby se při přídavku 50 µl příslušného zředěného roztoku do vhodné jamky dosáhlo konečné koncentrace 3µM, 0,3µM, 0,003µM a 0,0003µM. Při všech podmínkách se zkoušky provádějí vždy se třemi replikacemi.

Dimethylsulfoxidový zásobní roztok peptidového substrátu o koncentraci 300mM se zkouškovým pufrem zředí na 15mM koncentraci. Zkouška se zahájí přídavkem 50 µl takto získaného zředěného roztoku do každé jamky (dosažená koncová koncentrace substrátu je tedy 3mM). Jamky se slepými pokusy obsahují peptidový substrát a Ellmanovo činidlo bez enzymu. Tvorba produktu se monitoruje při 405 nm za použití zařízení Molecular Devices UVmax Plate Reader.

Hodnoty IC_{50} se stanoví stejným způsobem jako při zkoušce inhibice kolagenasy.

04.08.00

Inhibice MMP-13

Lidský rekombinantní MMP-13 se aktivuje 2mM APMA (p-aminofenylmerkuriacetát) po dobu 1,5 hodiny při 37°C a potom se zředí zkouškovým pufrem (50mM Tris, pH 7,5, 200mM chlorid sodný, 5mM chlorid vápenatý, 20μM chlorid zinečnatý, 0,02% povrchově aktivní látka Brij) na koncentraci 400 ng/ml. Do každé jamky v 96-jamkové misce microfluor se přidá 25 μl zředěného enzymu. V jamce se enzym při zkoušce ještě zředí v poměru 1 : 4 přídavkem inhibitoru a substrátu, takže jeho konečná koncentrace při zkoušce je 100 mg/ml.

Vyrobí se dimethylsulfoxidové zásobní roztoky inhibitorů o koncentraci 10mM, které se pak zředí zkouškovým pufrem za použití systému ředění inhibitoru, který je uveden ve zkoušce inhibice lidské kolagenasy (MMP-1). Do jamek misky microfluor se přidá vždy 25 μl roztoku o každé koncentraci (3 replikace). Konečná koncentrace při zkoušce je 30μM, 3μM, 0,3μM a 0,03μM.

Substrát (Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH_2) se zpracuje tak, jako při zkoušce inhibice lidské kolagenasy (MMP-1) a do každé jamky se přidá vždy 50 μl vzniklého roztoku, čímž se dosáhne koncové zkouškové koncentrace 10μM. Fluorescence (excitace 360 nm, emise 450 nm) se odečítá v čase 0 a potom každých 5 minut po dobu 1 hodiny.

Pozitivní kontrolní vzorky obsahují enzym a substrát bez inhibitoru, zatímco slepé vzorky obsahují samotný substrát.

Hodnoty IC_{50} se stanoví stejným způsobem jako při zkoušce inhibice lidské kolagenasy (MMP-1). Pokud jsou uvedené hodnoty IC_{50} nižší než 0,03μM, potom se inhibitory

04.09.00

zkoušejí v konečných koncentracích 0,3μM, 0,03μM, 0,003μM a 0,0003μM.

Inhibice produkce TNF

Schopnost sloučenin podle vynálezu a jejich farmaceuticky vhodných solí inhibovat produkci TNF, a tedy jejich použitelnost pro léčbu chorob, při nichž dochází k produkci TNF, je demonstrována následující zkouškou in vitro.

Z anti-koagulované lidské krve se izolují lidské jednojaderné buňky za použití jednostupňového separačního postupu Ficoll-hypaque. Jednojaderné buňky se třikrát promyjí v Hanksově vyváženém solném roztoku (HBSS) s dvojmocnými kationty a resuspendují na hustotu 2 x 10^6/ml v HBSS s obsahem 1 % BSA. Diferenciální počty stanovené za použití analyzátoru Abbott Cell Dyn 3500 ukazují, že v těchto přípravcích monocyty tvoří 17 až 24 % celkového počtu buněk.

Do 96-jamkových misek s plochým dnem (Costar) se umístí vždy 180 μl vzniklé suspenze buněk. Přídavkem zkoušené sloučeniny a LPS (koncová koncentrace 100 ng/ml) se objem v každé jamce upraví na hodnotu 200 μl. Zkoušky se za všech podmínek provádějí se třemi replikacemi. Po čtyřhodinové inkubaci při 37°C v inkubátoru se zvlhčenou atmosférou obsahující oxid uhličitý se misky vyjmou a provede se centrifugace (10 minut při asi 250 x g). Supernatanty se oddělí a analyzují na TNF-α za použití soupravy R&D ELISA.

Pro podávání savcům, včetně člověka, za účelem inhibice matričních metalloproteinas nebo produkce faktoru nekrosy nádorů (TNF) se může použít různých konvenčních cest, jako například orálního, parenterálního a topického podávání. Obvykle se bude účinná sloučenina podávat orálně nebo parenterálně v dávce v rozmezí od asi 0,1 do asi 25

mg/kg tělesné hmotnosti léčeného subjektu za den, přičemž přednostní denní dávka bude ležet přibližně v rozmezí od 0,3 do 5 mg/kg. V závislosti na stavu léčeného subjektu bude nutně docházet k určitým variacím dávkování. Vhodnou dávku pro individuálního pacienta stanoví v každém případě ošetřující lékař.

Sloučeniny podle vynálezu je možno podávat v podobě široké palety různých dávkovacích forem, v nichž budou terapeuticky účinné sloučeniny podle vynálezu přítomny v koncentraci v rozmezí od asi 5,0 do asi 70 % hmotnostních.

Pro orální podávání je možno použít tablet obsahujících různé excipienty, jako je mikrokrystalická celulosa, citrát sodný, uhličitan vápenatý, dikalciumfosfát a glycin spolu s různými rozvolňovadly, jako je škrob (přednostně kukuričný, bramborový nebo tapiokový škrob), kyselina alginová a určité komplexní křemičitany a také granulačními pojivy, jako je polyvinylpyrrolidon, sacharosa, želatina a klovatina. Často jsou pro tabletování také velmi užitečná lubrikační činidla, jako je stearan hořečnatý, laurylsulfát sodný a mastek. Pevných směsí podobného typu je také možno použít jako náplně pro želatinové tobolky; jako přednostní látky je v této souvislosti možno uvést také laktosu a vysokomolekulární polyethylenglykoly. Když se má pro orální podávání použít vodných suspenzí a/nebo elixírů, mísí se účinná přísada s různými sladidly nebo ochucovadly, pigmenty nebo barvivy a je-li to zapotřebí, emulgátory a/nebo suspenzními činidly, jakož i s takovými ředidly, jako je voda, ethanol, propylenglykol, glycerol a jejich různé směsi. V případě podávání zvířatům jsou tyto látky s výhodou zahrnuty do krmiv pro zvířata nebo picí vody v koncentraci 5 až 5000 ppm, přednostně 25 až 500 ppm.

Pro parenterální podávání, např. intramuskulární, intraperitoneální, subkutánní a intravenosní podávání, se obvykle používá sterilních injekčních roztoků účinných přísad. Při tom se může použít roztoků terapeuticky účinné sloučeniny podle vynálezu buď v sezamovém nebo arašidovém oleji nebo také ve vodném propylenglykolu. Hodnota pH vodných roztoků by měla být, pokud je to zapotřebí, vhodným způsobem nastavena a pufrována, přednostně na hodnotu vyšší než 8 a kapalné ředidlo by mělo být nejprve isotonizováno. Takové vodné roztoky se hodí pro podávání ve formě intravenosních injekcí. Olejové roztoky se hodí pro intraartikulární, intramuskulární a subkutánní injekční podávání. Všechny tyto roztoky se vyrábějí za sterilních podmínek v souladu se standardními farmaceutickými technologiemi, které jsou odborníkům v tomto oboru dobře známé. V případě podávání zvířatům, mohou být tyto sloučeniny podávány intramuskulárně nebo subkutánně, přičemž úroveň denní dávky leží v rozmezí od asi 0,1 do asi 50 mg/kg, výhodně od 0,2 do 10 mg/kg, a je možno ji podávat ve formě jediné nebo až tří dílčích dávek.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provední vynálezu

P ř í k l a d 1

Hydrochlorid hydroxyamidu (2R,4R)-1-(4-methoxybenzensulfonyl)-4-(piperazin-1-karbonyl)piperidin-2-karboxylové kyseliny

(a) K míchanému chladnému (-78°C) roztoku 1-terc.-butylesteru 5-methylesteru (2R)-2-benzyloxykarbonylamino-

pentandiové kyseliny (5,6 g, 15,9 mmol), připravené způsobem popsaným v J. Org. Chem., 55, 1711 až 1721 (1990) a J. Med. Chem., 39, 73 až 85 (1996) ve 30 ml tetrahydrofuranu se přidá bis(trimethylsilyl)amid lithný (40 ml, 1M v tetrahydrofuranu, 39,8 mmol). Výsledná směs se míchá 1 hodinu při -45°C, znovu ochladí na -78°C a přidá se k ní allylbromid (5,2 ml, 63,7 mmol). Po 2 hodinách se reakční směs rozloží tak, že se k ní při -78°C přidá 1M vodný roztok chlorovodíku. Výsledná směs se extrahuje diethyletherem. Spojené etherové extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku a surový produkt se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 5, jako elučního činidla. Získá se 1-terc.butylester 5-methylester (2R,4R)-4-allyl-2--benzyloxykarbonylaminopentandiové kyseliny.

(b) Chladným (-78°C) roztokem 1-terc.butylesteru 5-methylesteru (2R,4R)-4-allyl-2-benzyloxykarbonylaminopentandiové kyseliny (5,0 g, 12,8 mmol) ve 100 ml směsi methanolu a methylenchloridu v poměru 10 : 1 a 0,73 ml kyseliny octové se za míchání nechá probublávat ozon, dokud se nedosáhne trvalého modrého zabarvení. Roztokem se nechá probublávat plynný dusík, dokud modré zabarvení nevymizí. Výsledná směs se zahřeje na teplotu okolí a přidá se k ní dimethylsulfid (2,8 ml, 3,83 mmol). Vzniklá směs se 48 hodin míchá a zředí methylenchloridem. Methylenchloridová směs se promyje 10% vodným uhličitanem sodným a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje, čímž se získá 1-benzylester 2-terc.butylester 4-methylester (2R,4S)-6-methoxypiperidin--1,2,4-trikarboxylové kyseliny ve formě čirého oleje, kterého se použije v následujícím stupni bez přečištění.

04.08.00

(c) Směs 1-benzylesteru 2-terc.butylesteru 4-methylesteru (2R,4S)-6-methoxypiperidin-1,2,4-trikarboxylové kyseliny (4,85 g, 11,9 mmol) a 10% palladia na uhlíku (500 mg) ve 100 ml ethanolu se 1,5 hodiny třepe za tlaku vodíku 309,15 kPa. Reakční směs se přefiltruje přes nylon a filtrát se zkoncentruje. Získá se 2-terc.butylester 4-methylester (2R,4R)-piperidin-2,4-dikarboxylové kyseliny ve formě světle žlutého oleje, kterého se použije v následujícím stupni bez přečištění.

(d) K chladnému (0°C) roztoku 2-terc.butylesteru 4-methylesteru (2R,4R)-piperidin-2,4-dikarboxylové kyseliny (2,7 g, 11,1 mmol) a triethylaminu (4,6 ml, 33,3 mmol) ve 30 ml methylenchloridu se za míchání přidá 4-methoxybenzensulfonylchlorid (2,3 g, 11,1 mmol). Reakční směs se zahřeje na teplotu okolí, 4 hodiny míchá a rozloží přídavkem vodného chloridu amonného. Vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného a organická směs se vysuší síranem sodným a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje a výsledný surový produkt se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 3 : 8, jako elučního činidla. Získá se 2-terc.butylester 4-methylester (2R,4R)--1-(4-methoxybenzensulfonyl)piperidin-2,4-dikarboxylové kyseliny.

(e) K chladnému (0°C) roztoku 2-terc.butylesteru 4-methylesteru (2R,4R)-1-(4-methoxybenzensulfonyl)piperidin-2,4-dikarboxylové kyseliny (4,4 g, 10,6 mmol) ve 30 ml methylenchloridu se za míchání přikape 10 ml trifluoroctové kyseliny. Výsledná směs se míchá 1 hodinu při 0°C a 8 hodin při teplotě místnosti a zkoncentruje. Získá se 4--methylester (2R,4R)-1-(4-methoxybenzensulfonyl)piperidin--2,4-dikarboxylové kyseliny, kterého se použije v následujícím stupni bez přečištění.

04.08.00

(f) K míchanému roztoku 4-methylesteru (2R,4R)-1--(4-methoxybenzensulfonyl)piperidin-2,4-dikarboxylové kyseliny (4,4 g, 12,3 mmol), hydrochloridu O-benzylhydroxylaminu (2,15 g, 13,5 mmol) a triethylaminu (5,15 ml, 36,9 mmol) se při teplotě místnosti přidá benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorfosfát (6,0 g, 12,3 mmol). Výsledná směs se 24 hodin míchá a zředí ethylacetátem. Ethylacetátová směs se promyje 1M vodným chlorovodíkem, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného. Organická směs se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Surový zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití 5% methanolu v methylenchloridu, jako elučního činidla. Získá se methylester (2R,4R)-2-benzyloxykarbamoyl-1-(4--methoxybenzensulfonyl)piperidin-4-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvé látky.

(g) K chladnému (0°C) roztok methylesteru (2R,4R)-2-benzyloxykarbamoyl-1-(4-methoxybenzensulfonyl)piperidin--4-karboxylové kyseliny (4,0 g, 8,6 mmol) v 10 ml směsi methanolu a vody v poměru 9 : 1 se přidá monohydrát hydroxidu lithného (1,8 g, 43 mmol). Výsledná směs se 2 hodiny míchá a přidá se k ní pryskyřice Amberlite IR-120 (96 g). Po 15 minutách se vzniklá směs přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Získá se (2R,4R)-2-benzyloxykarbamoyl-1-(4-methoxybenzensulfonyl)piperidin-4-karboxylová kyselina, která se použije v následujícím stupni bez přečištění.

(h) K míchanému roztoku (2R,4R)-2-benzyloxykarbamoyl-1-(4-methoxybenzensulfonyl)piperidin-4-karboxylové kyseliny (500 mg, 1,11 mmol), terc.butyloxykarbonylpiperazinu (226 mg, 1,21 mmol) a triethylaminu (0,47 ml, 3,33 mmol) se při teplotě okolí přidá benzotriazol-1-yloxytris-(dimethylamino)fosfoniumhexafluorfosfát (535 mg, 1,21 mmol). Výsledná směs se 24 hodin míchá, zředí ethylacetátem a

promyje 1M vodným chlorovodíkem, vodným hydrogenuhličitanem sodným a vodným roztokem chloridu sodného. Organická směs se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Surový zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití 2% methanolu v methylenchloridu, jako elučního činidla. Získá se terc.butylester (2R,4R)-4-[2--benzyloxykarbamoyl-1-(4-methoxybenzensulfonyl)piperidin--4-karbonyl]piperazin-1-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvé pevné látky.

(i) Směs terc.butylesteru (2R,4R)-4-[2-benzyloxykarbamoyl-1-(4-methoxybenzensulfonyl)piperidin-4-karbonyl]-piperazin-1-karboxylové kyseliny (500 mg, 0,81 mmol) a 5% palladia na síranu barnatém (250 ml) v 10 ml methanolu se 1,5 hodiny třepe za tlaku vodíku 274,8 kPa, přefiltruje přes nylon a filtrát se zkoncentruje. Získá se terc.butylester (2R,4R)-4-[2-hydroxykarbamoyl-1-(4-methoxybenzensulfonyl)-piperidin-4-karbonyl]piperazin-1-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvé pevné látky, které se použije v následujícím stupni bez přečištění.

(j) Chladným roztokem (0°C) terc.butylesteru (2R,4R)-4-[2-hydroxykarbamoyl-1-(4-methoxybenzensulfonyl)-piperidin-4-karbonyl]piperazin-1-karboxylové kyseliny (420 mg, 0,8 mmol) se 10 minut za míchání nechá probublávat plynný chlorovodík. Po dalších 20 minutách se reakční směs zkoncentruje. Získá se hydrochlorid hydroxyamidu (2R,4R)--1-(4-methoxybenzensulfonyl)-4-(piperazin-1-karbonyl)piperidin-2-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvé pevné látky. Hmotnostní spektrum (chemická ionizace za atmosférického tlaku, mód báze) m/z (M+H) 427, 336; ^{1}H NMR (dimethylsulfoxid-D_6, 400 MHz, ppm): δ 10,70 (bd, 1H, J = 2,7 Hz), 9,06 (bs, 2H), 8,84 (bs, 1H), 7,70 (dd, 2H, J = 8,9, 2,9 Hz), 7,06 (dd, 2H, J = 8,9, 2,9 Hz), 4,42 (bs, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,80 - 3,20 (m, 6H), 3,04 (m, 4H), 2,76 (m, 1H),

1,79 (bd, 1H, J = 13,5 Hz), 1,52 (bd, 1H, J = 12,6 Hz), 1,32 (m, 1H), 1,14 (m, 1H)

P ř í k l a d 2

Methylester (2R,4R)-1-[3-(4-fluorfenoxy)propan-1-sulfonyl]-2--hydroxykarbamoylpiperidin-4-karboxylové kyseliny

(a) K míchanému roztoku 2-terc.butylesteru 4-methylesteru (2R,4R)-piperidin-2,4-dikarboxylové kyseliny (920 mg, 3,78 mmol) a triethylamminu (1,58 ml, 11,3 mmol) v 10 ml methylenchloridu se pod atmosférou dusíku přidá roztok 3-(4--fluorfenoxy)propan-1-sulfonylchloridu (1,05 g, 4,16 mmol) ve 2 ml methylenchloridu. Reakční směs se míchá 16 hodin při teplotě okolí (22°C), zředí 20 ml 1M kyseliny chlorovodíkové a 20 ml methylenchloridu. Organická vrstva se odstraní, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltruje. Filtráž se zkoncentruje na 2,8 g žlutého oleje. Tento zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 3 : 2, jako elučního činidla. Získá se 1,15 g 2-terc.butylesteru 4-methylesteru (2R,4R)-1-[3-(4-fluorfenoxy)propan-1--sulfonylpiperidin-2,4-dikarboxylové kyseliny ve formě žlutého oleje.

(b) K chladnému (0°C) roztoku 2-terc.butylesteru 4-methylesteru (2R,4R)-1-[3-(4-fluorfenoxy)propan-1-sulfonylpiperidin-2,4-dikarboxylové kyseliny (1,15 g, 2,5 mmol) v 10 ml methylenchloridu se za míchání přidá 10 ml trifluoroctové kyseliny. Reakční směs se během 16 hodin nechá zahřát na teplotu místnosti (22°C) a zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se 970 mg surového 4-methylesteru (2R,4R)-1--[3-(4-fluorfenoxy)propan-1-sulfonyl]piperidin-2,4-dikarboxylové kyseliny ve formě oranžové pevné látky.

04.09.00

(b) K míchanému roztoku 4-methylesteru (2R,4R)-1--[3-(4-fluorfenoxy)propan-1-sulfonyl]piperidin-2,4-dikarboxylové kyseliny (970 mg, 2,4 mmol) v 5 ml methylenchloridu se při teplotě okolí (22°C) přidá triethylamin (1,0 ml, 7,2 mmol) a hydrochlorid O-benzylhydroxylaminu (410 mg, 2,64 mmol). K výslednému roztoku se přidá benzotriazol-1--yloxytris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorfosfát (1,17 g, 2,64 mmol). Reakční směs se 16 hodin míchá pod atmosférou dusíku a zředí 25 ml 1M kyseliny chlorovodíkové a 25 ml ethylacetátu. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (2 x). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným vodným uhličitanem sodným (1 x) a vodným roztokem chloridu sodného (1 x). Organická vrstva se vysuší síranem sodným, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Viskosní žlutý zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 1 : 1, jako elučního činidla. Získá se 810 mg methylesteru (2R,4R)-2-benzyloxykarbamoyl-1-[3-(4-fluorfenoxy)-propan-1-sulfonyl]piperidin-4-karboxylové kyseliny ve formě čirého oleje.

(d) Směs methylesteru (2R,4R)-2-benzyloxykarbamoyl--1-[3-(4-fluorfenoxy)propan-1-sulfonyl]piperidin-4-karboxylové kyseliny (800 mg, 1,57 mmol) a 200 mg 5% palladia na síranu barnatém v 15 ml methanolu se 2 hodiny třepe v Parrově zařízení za tlaku vodíku 274,8 kPa, načež se z ní filtrací přes nylonový filtr (0,45 μm) odstraní katalyzátor. Filtrát se zkoncentruje, čímž se získá 650 mg methylesteru (2R,4R)-1-[3-(4-fluorfenoxy)propan-1-sulfonyl]-2--hydroxykarbamoylpiperidin-4-karboxylové kyseliny ve formě bílé pěny. MS (chemická ionizace za atmosférického tlaku, mód kyseliny), 417 (M-1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,94 - 6,97 (m, 2H), 6,80 - 6,83 (m, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,03 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,83 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 3,68 (s, 3H), 3,15 - 3,28 (m, 3H), 2,76 (t, 1H, J = 11,5 Hz), 2,54 (d, 1H,

J = 13,5 Hz), 2,26 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 2,02 (m, 1H, J = 13,0 Hz), 1,73 - 1,78 (m, 1H), 1,65 - 1,62 (m, 1H)

P ř í k l a d 3

(2R,4R)-1-[3-(4-Fluorfenoxy)propan-1-sulfonyl]-2-hydroxykarbamoylpiperidin-4-karboxylová kyselina

K chladnému (0°C) roztoku methylesteru (2R,4R)--1-[3-(4-fluorfenoxy)propan-1-sulfonyl]-2-hydroxykarbamoylpiperidin-4-karboxylové kyseliny (400 mg, 0,96 mmol) v 5 ml směsi methanolu a vody v poměru 10 : 1 se za míchání přidá monohydrát hydroxidu lithného (120 mg, 2,88 mmol). Po 3 hodinách při 0°C se ke směsi přidá pryskyřice Amberlite (4,1 g) předem opláchnutá methanolem. Vzniklá směs se přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Získá se 370 mg (2R,4R)-1-[3--(4-fluorfenoxy)propan-1-sulfonyl]-2-hydroxykarbamoylpiperidin-4-karboxylové kyseliny ve formě bílé pěny: MS (chemická ionizace za atmosférického tlaku, mód kyseliny), 403 (M-1)

P ř í k l a d 4

Methylester (2R,4R)-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]--2-hydroxykarbamoylpiperidin-4-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpise se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 2 za použití 4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonylchloridu. MS: 465 (M-1)

P ř í k l a d 5

(2R,4R)-1-[4-(4-Fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-2-hydroxykarbamoylpiperidin-4-karboxylová kyselina MS: 451 (M-1)

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 3 za použití methylesteru (2R,4R)-1--[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-2-hydroxykarbamoylpiperidin-4-karboxylové kyseliny, jako výchozí látky.

P ř í k l a d 6

Isopropylester 2R,3S-{1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-2-hydroxykarbamoylpiperidin-3-yl}karbamové kyseliny

(a) K chladnému (0°C) roztoku známého (Agami, C., Hamon, L., Kadouri-Puchot, C., Le Guen, V., J. Org. Chem., 1996, 61, 5736 až 5742) methylesteru [4S-4α,9α,9aα]-1-oxo--4-fenyloktahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-9-karboxylové kyseliny (8,28 g, 2,86 mmol) ve 100 ml tetrahydrofuranu se za míchání přidá 2,39 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po 5 minutách se reakční směs zkoncentruje do sucha. Pevný zbytek se suspenduje v ethylacetátu. Výsledná směs se 1 hodinu míchá a odfiltruje se ní pevná látka, která se poté opláchne ethylacetátem a vysuší. Získá se 9,04 g bílé pevné látky.

Dva gramy této pevné látky se rozpustí ve 26 ml 6M kyseliny chlorovodíkové. Vzniklý roztok se 6 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Reakční směs se ochladí na 0°C a neutralizuje 3M hydroxidem sodným a zkoncentruje za sníženého tlaku. Pevný zbytek se suspenduje v chloroformu a vzniklá suspenze se nechá projít nylonovým filtrem (45 μm). Filtrát se zkoncentruje a žlutý olejovitý zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 2 : 1 s obsahem 1 % kyseliny octové, jako elučního činidla. Získá se 802 mg [4S-4α,9α,9aα]-1-oxo-4-fenyloktahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-9-karboxylové kyseliny ve formě bílé pevné látky.

(b) K míchanému roztoku [4S-4α,9α,9aα]-1-oxo-4-fenyloktahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-9-karboxylové kyseliny (568 mg, 2,06 mmol) v 15 ml benzenu se při 22°C pod atmosférou dusíku přidá triethylamin (0,28 ml, 2,06 mmol) a difenylfosforylazid (0,44 ml, 2,06 mmol). Reakční směs se 45 minut míchá při 22°C a 50 minut při teplotě zpětného toku, načež se k ní přidá 2-propanol (3,2 ml, 41,2 mmol). Po dalších 20 hodinách při teplotě zpětného toku se reakční směs ochladí na 22°C a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme do ethylacetátu a výsledný roztok se promyje 5% kyselinou citronovou, vodou, nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem sodným, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Žlutý zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za opužití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 3 : 1, jako elučního činidla. Získá se 402 mg isopropylesteru [4S-4α,9α,9aα](1-oxo-4-fenyloktahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-9-yl)karbamové kyseliny ve formě bílé pevné látky.

(c) Směs isopropylesteru [4S-4α,9α,9aα](1-oxo-4--fenyloktahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-9-yl)karbamové kyseliny (900 mg, 2,71 mmol) a 20% hydroxidu palladnatého na uhlíku (920 mg) v 77 ml směsi ethanolu a vody v poměru 10 : 1 se 72 hodin třepe v Parrově zařízení za tlaku vodíku 309,15, načež se z ní filtrací přes nylonový filtr (0,45 μm) odstraní katalyzátor. Filtrát se zkoncentruje, čímž se získá 610 mg 2R,3S-3-isopropoxykarbonylaminopiperidin-2-karboxylové kyseliny ve formě bílé pevné látky. MS: 229 (M-1)

(d) K míchanému roztoku 2R,3S-3-isopropoxykarbonylaminopiperidin-2-karboxylové kyseliny (320 mg, 1,39 mmol) v 5 ml methylenchloridu se přidá triethylamin (0,58 ml, 4,17 mmol) a poté 4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonylchlorid (460 mg, 1,53 mmol). Po 16 hodinách při 22°C se reakční směs roz-

dělí mezi 1M kyselinu chlorovodíkovou a ethylacetát. Organický vrstva se oddělí a promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje, čímž se získá 480 mg surové 2R,3S-1-[4-(4--fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-3-isopropoxykarbonylamino-piperidin-2-karboxylové kyseliny ve formě světle žluté pevné látky.

(e) K chladnému (0°C) roztoku surové 2R,3S-1-[4-(4--fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-3-isopropoxykarbonylamino-piperidin-2-karboxylové kyseliny (380 mg, 0,77 mmol) v 5 ml methylenchloridu se za míchání přidá triethylamin (0,32 ml, 2,31 mmol) a poté benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-fosfoniumhexafluorfosfát (510 mg, 1,15 mmol). Výsledný roztok se 2 minuty míchá při 0°C pod atmosférou dusíku a přidá se k němu hydrochlorid O-(trimethylsilylethyl)hydroxylaminu (195 mg, 1,15 mmol). Reakční směs se nechá pomalu během 14 hodin zahřát na 22°C a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se zředívodou a extrahuje třikrát směsí ethylacetátu a diethyletheru v poměru 1 : 1. Spojené organické extrakty se promyjí nasyceným vodným uhličitanem (2 x), vodou (2 x) a vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Žlutý zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 65 : 35, jako elučního činidla. Získá se 300 mg isopropylesteru 2R,3S-[1-[4-(4-fluorbenzyloxy)-benzensulfonyl]-2-(2-trimethylsilanylethoxykarbonyl)piperidin-3-yl]karbamové kyseliny ve formě bílé pěny. MS: 610 (M+1)

(f) K chladnému (0°C) roztoku isopropylesteru 2R,3S-[1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-2-(2-trimethylsilanylethoxykarbonyl)piperidin-3-yl]karbamové kyseliny (265 mg, 0,44 mmol) ve 4 ml methylenchloridu se

za míchání přidají 3 ml trifluoroctové kyseliny. Výsledný bezbarvý roztok se během 2 hodin nechá zahřát na 23°C, dalších 28 hodin míchá a zkoncentruje za sníženého tlaku. Pevný/pěnovitý zbytek se suspenduje ve směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 1 : 6. Vzniklá suspenze se 10 hodin míchá, načež se filtrací shromáždí bílá pevná látka, která se opláchne hexany a přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 7 : 3 s obsahem 1 % kyseliny octové, jako elučního činidla. Získá se 130 mg isopropylesteru 2R,3S-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-2-hydroxykarbamoylpiperidin-3-yl]karbamové kyseliny ve formě bílé pevné látky/pěny. MS: 510 (M+1)

P ř í k l a d 7

Hydroxyamid 3-(S)-4-(4'-fluorbifenyl-4-sulfonyl)-2,2-dimethylthiomorfolin-3-karboxylové kyseliny

(a) K míchanému roztoku známého (PCT publikace WO 97/20824) 3-(S)-dimethylthexylsilyl-2,2-dimethyltetrahydro-2H-1,4-thiazin-3-karboxylátu (1,17 g, 3,70 mmol) v 6 ml methylenchloridu se přidát triethylamin (1,02 ml, 7,40 mmol) a poté 4'-fluorbifenylsulfonylchlorid 1,0 g, 3,70 mmol). Výsledný roztok se 56 hodin míchá při 23°C. Reakční směs se zředí methylenchloridem a promyje vodou. Organická vrstva se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se roz-pustí v methanolu a methanolický směs se 6 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na 23°C a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 3 : 7 s obsahem 1 % kyseliny octové, jako elučního činidla. Získá se 3-(S)-4-(4'-fluorbifenyl-4-sulfonyl)-2,2-dimethylthiomorfolin-3-karboxylové kyseliny ve formě bílé pěny/pevné látky. MS: 427 ($M+NH_4$)

04.08.00

(b) K chladnému (0°C) roztoku 3-(S)-4-(4'-fluorbifenyl-4-sulfonyl)-2,2-dimethylthiomorfolin-3-karboxylové kyseliny (605 mg, 1,48 mmol) v 5 ml methylenchloridu se za míchání pod atmosférou dusíku přidá triethylamin (0,62 ml, 4,43 mmol). Ke vzniklé směsi se přidá benzotriazol-1-yl-oxytris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorfosfát (980 mg, 2,22 mmol). Výsledný roztok se 5 minut míchá a přidá se k němu hydrochlorid O-(trimethylsilylethyl)hydroxylaminu (376 mg, 2,22 mmol). Ledová lázeň se odstaví, reakční směs se 20 hodin míchá při 23°C, poté zředí vodným chloridem amonným a extrahuje směsí ethylacetátu a diethyletheru v poměru 1 : 1 (3 x). Spojené organické extrakty se promyjí nasyceným vodným uhličitanem sodným (2 x), vodou (1 x) a vodným roztokem chloridusodného (1 x). Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Žlutý olejovitý zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za opužití směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 3 : 7, jako elučního činidla. Získá se 650 mg (2-trimethylsilanylethoxy)amidu 3-(S)-4-(4'-fluorbifenyl-4-sulfonyl)-2,2-dimethylthiomorfolin-3-karboxylové kyseliny. MS: 523 (M-1)

(c) Roztok (2-trimethylsilanylethoxy)amidu 3-(S)-4-(4'-fluorbifenyl-4-sulfonyl)-2,2-dimethylthiomorfolin-3--karboxylové kyseliny (650 mg, 1,24 mmol) v 8 ml trifluoroctové kyseliny se 16 hodin míchá při 22°C. Výsledná směs se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se trituruje s methylenchloridem a diethyletherem. Po odpaření rozpouštědla se získá 550 mg zlatohnědé pevné látky, která se suspenduje ve směsi diethyletheru a hexanů v poměru 1 : 1. Vzniklá suspenze se 20 minut mírně míchá. Pevná látka se shromáždí filtrací (promytí směsí diethyletheru a hexanů v poměru 1 : 1) a vysuší. Získá se 470 mg hydroxyamidu 3-(S)-4-(4'-fluorbifenyl-4-sulfonyl)-2,2-dimethylthiomorfolin-3-karboxylové kyseliny ve formě bílé pevné látky. MS: 423 (M-1)

P ř í k l a d 8

Hydroxyamid 3-(S)-4-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]--2,2-dimethylthiomorfolin-3-karboxylové kyseliny

(a) K míchanému (0°C) roztoku známé (Belgická patentová publikace BE 893025) 2,2-dimethylthiomorfolin--3-karboxylové kyseliny (600 mg, 3,42 mmol) v 10 ml směsi vody a dioxanu v poměru 1 : 1 se za míchání přidá 6M hydroxid sodný (1,2 ml, 7,1 mmol). K výslednému roztoku se přidá 4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonylchlorid (1,08 g, 3,77 mmol). Po 30 a 60 minutách se přidá další 1 g 4-(4--fluorbenzyloxy)benzensufonylchloridu a 1,2 ml 6M hydroxidu sodného. Vzniklá směs (o pH asi 12) se zředí vodou a vodná směs se extrahuje diethyletherem (1 x). Etherová vrstva se promyje 1M hydroxidem sodným, spojené bázické vodné vrstvy se okyselí za použití koncentrovné kyseliny chlorovodíkové na pH 3 a kyselá směs se extrahuje ethylacetátem (3 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, přefiltrují a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se 820 mg 3-(S)-4-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-2,2-dimethylthiomorfolin-3-karboxylové kyseliny ve formě bílé pevné látky. MS: 438 (M-1)

(b) K chladnému (0°C) roztoku 3-(S)-4-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-2,2-dimethylthiomorfolin-3-karboxylové kyseliny (820 mg, 1,87 mmol) v 5 ml methylenchloridu se za míchání pod atmosférou dusíku přidá triethylamin (0,52 ml, 3,74 mmol). Ke vzniklé směsi se přidá benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorfosfát (1,24 g, 2,81 mmol). Výsledný roztok se 5 minut míchá a přidá se k němu O-(terc.butyldimethylsilyl)hydroxylamin (550 mg, 3,74 mmol). Ledová lázeň se odstraní a reakční směs se 16 hodin míchá při 23°C, zředí vodným chloridem amonným a extrahuje ethylacetátem (3 x). Spojené organické extrakty se promyjí vodou

a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje, čímž se získá žlutý olejovitý zbytek, který se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 1 : 3, jako elučního činidla. Získá se 270 mg (terc.butyldimethylsiloxy)amidu 3-(S)-4-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-2,2-dimethylthiomoroflin-3-karboxylové kyseliny ve formě bílé pěny. MS: 569 (M+1)

(c) K chladnému (0°C) roztoku (terc.butyldimethylsiloxy)amidu 3-(S)-4-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-2,2-dimethylthiomoroflin-3-karboxylové kyseliny (270 mg, 0,47 mmol) v 10 ml tetrahydrofuranu se za míchání přidají 2 kapky koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po 30 minutách se reakční směs zředí 15 ml tetrahydrofuranu. Tetrahydrofuranová směs se zkoncentruje za sníženého tlaku na objem asi 5 ml a doplní tetrahydrofuranem na objem asi 25 ml. Vzniklá směs se znovu zkoncentruje na objem 5 ml. Tento postup se dvakrát opakuje a na závěr se směs zkoncentruje do sucha. Pevný zbytek se suspenduje ve směsi hexanů a diethyletheru. Výsledná směs se 16 hodin míchá. Poté se filtrací shromáždí pevná látka, která se opláchne diethyletehrem a vysuší. Získá se 180 mg hydroxyamidu 3-(S)-4-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-2,2-dimethylthiomorfolin-3-karboxylové kyseliny ve formě bílé pevné látky. MS: 453 (M-1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,63 (s, 1H), 8,80 (bs, 1H), 7,59 - 7,61 (m, 2H), 7,46 - 7,50 (m, 2H), 7,17 - 7,21 (m, 2H), 7,09 - 7,12 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,87 -3,93 (m, 1H), 3,69 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 2,78 - 2,86 (m, 1H), 2,44 - 2,50 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,12 (s, 3H)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1

4-(4-Fluorbenzyloxy)benzensulfonylchlorid

K míchanému roztoku dihydrátu sodné soli 4-hydroxybenzensulfonové kyseliny (5,13 g, 22,1 mmol) ve 23 ml 1M hydroxidu sodného se přidá roztok 4-fluorbenzylbromidu (3,3 ml, 26,5 mmol) ve 20 ml ethanolu. Reakční směs se 2 dny zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí na teplotu okolí (22°C), přičemž dojde k vyloučení bílé sraženiny. Vločkovitá pevná látky se shromáždí filtrací, opláchne ethylacetátem a diethyletherem a vsuší. Získá se 4,95 g sodné soli 4-(4--fluorbenzyloxy)benzensulfonové kyseliny. K míchanému roztoku sodné soli 4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonové kyseliny (13,0 g, 42,7 mmol) v 50 ml thionylchloridu a 2 kapkách dimethylformamidu se 8 hodin zahřívá k mírnému zpětnému toku a poté zkoncentruje. Žlutý pevný zbytek se suspenduje v ethylacetátu a vzniklá suspenze se přefiltruje. Filtrát se zkoncentuje, čímž se získá 11,2 g 4-(4-fluorbenzyloxy)-nzensulfonylchloridu ve formě světle žluté pevné látky. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95 - 7,98 (m, 2H), 7,38 - 7,41 (m, 2H), 7,08 - 7,12 (m, 4H), 5,12 (s, 2H)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2

3-(4-Fluorfenoxy)propan-1-sulfonylchlorid

K míchanému roztoku 4-fluorfenolu (5,0 g, 44,6 mmol) v 50 ml toluenu se při teplotě okolí (22°C) přidá hydrid sodný (60% disperze v minerálním oleji, 1,78 g, 44,6 mmol). Po 20 minutách se ke vzniklé směsi pomalu přidá roztok 1,3-propansulfonu (3,9 ml, 44,6 mmol) v toluenu. Výsledná směs se 26 hodin míchá a poté rozloží přídavkem methanolu. Methanolická směs se zkoncentruje za sníženého tlaku. Špinavě bílý pevný zbytek se suspenduje v ethylacetátu, suspenze se přefiltruje a shromážděná pevná látka se vysuší. Získá se 10,9 g sodné soli 3-(4-fluorfenoxy)-propan-1-sulfonové kyseliny ve formě špinavě bílého prášku. Míchaný roztoku sodné soli 3-(4-fluorfenoxy)propan-1-

-sulfonové kyseliny (2,0 g, 7,8 mmol) v 10 ml thionylchloridu a 1 kapce dimethylformamidu se 16 hodin zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí na 0°C, zředí 25 ml diethyletheru a rozloží pomalým přídavkem vody. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje 25 ml diethyletheru. Spojené organické vrstvy se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje, čímž se získá 1,75 g 3-(4-fluorfenoxy)-propan-1-sulfonylchloridu ve formě žlutého oleje. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,96 - 7,00 (m, 2H), 6,80 - 6,84 (m, 2H), 4,10 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,91 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,47 - 2,54 (m, 2H)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3

4'-Fluorbifenylsulfonylchlorid

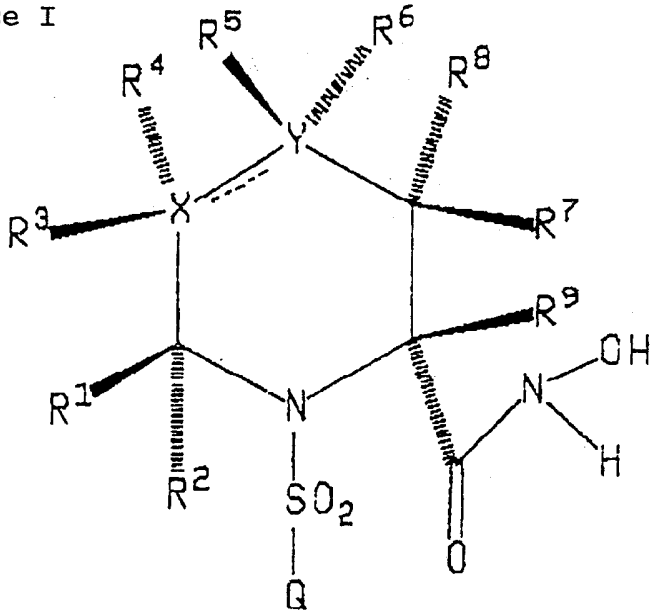
Chlorsulfonová kyselina (8,7 ml, 0,13 mol) se přikape k míchanému chladnému (0°C) roztoku 4-fluorbifenylu (10,2 g, 59 mmol). Po 30 minutách při 0°C se reakční směs nalije na led. Vyloučená bílá sraženina se shromáždí filtrací a rozpustí v chloroformu. Chloroformový roztok se promyje vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje na bílou pevnou látku. Požadovaný 4'-fluorbifenylsulfonylchlorid (4,3 g) se oddělí od 4'-fluorbifenylsulfonové kyseliny tak, že se tato kyselina nechá vykrystalovat z ethylacetátu a zbývající látka se nechá vykrystalovat z hexanů.

04.08.00

1999-2833

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny obecného vzorce I



(I)

kde

přerušovaná čára představuje případnou dvojnou vazbu;

X představuje uhlík, kyslík nebo síru;

Y představuje uhlík, kyslík, síru nebo skupinu SO nebo SO_2 nebo dusík;

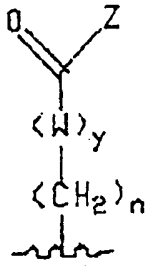
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 a R^9 představuje každý vodík, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z alkylthioskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylskupiny, halogenu, arylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupiny se 2 až 9 atomy uhlíku, arylaminoskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, arylthioskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryloxyskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylaminoskupiny se 2 až 9 atomy uhlíku, heteroarylthioskupiny se 2 až 9 atomy

04.08.00

uhlíku, heteroaryloxyskupiny se 2 až 9 atomy uhlíku, arylarylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, cykloalkylskupiny se 3 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupiny, piperazinylskupiny, arylalkoxyskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, heteroarylalkoxyskupiny se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, acylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, acylthioskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, acyloxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, arylsulfinylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, alkylsulfonylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, arylsulfonylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových části; alkenylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, arylalkenylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 6 atomy uhlíku v alkenylové části, heteroarylalkenylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 2 až 6 atomy uhlíku v alkenylové části, alkinylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, arylalkinylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 6 atomy uhlíku v alkinylové části, heteroarylalkinylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 2 až 6 atomy uhlíku v alkinylové části, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, perfluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, arylaminoskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, arylthioskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, aryloxyskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylaminoskupinu se 2 až 9 atomy uhlí-

04.08.00

ku, heteroarylthioskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, heteroaryloxyskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkyl(hydroxymethylen)skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, piperidylskupinu, alkylpiperidylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, acylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, acylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, acyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu R^{10}-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupinu obecného vzorce II



(II)

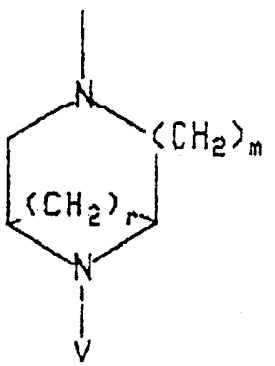
kde

n představuje číslo 0 až 6;

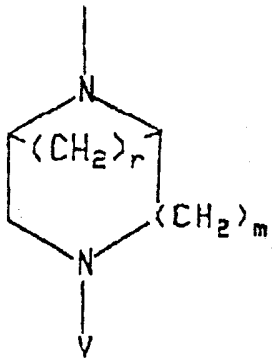
y představuje číslo 0 nebo 1;

W představuje atom kyslíku nebo skupinu $>NR^{24}$,

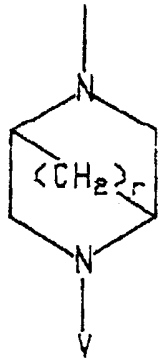
Z představuje skupinu $-OR^{11}$, nebo $-NR^{24}R^{11}$, azetidinylskupinu, pyrrolidinylskupinu, piperidinylskupinu, piperazinylskupinu, morfolinylskupinu, thiomorfolinylskupinu, indolinylskupinu, isoindolinylskupinu, tetrahydrochinolylskupinu, tetrahydroisochinolylskupinu nebo přemostěný diazabicykloalkylový kruh zvolený ze souboru sestávajícího ze skupin vzorce a, b, c, d a e



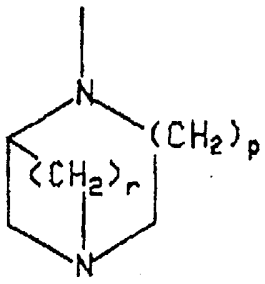
a



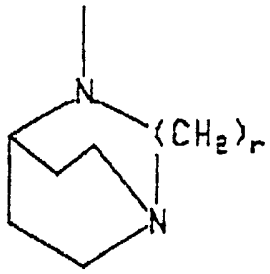
b



c



d



e

kde

r představuje číslo 1, 2 nebo 3;

m představuje číslo 1 nebo 2;

p představuje číslo 0 nebo 1; a

V představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce alkyl(C=O)- s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxy(C=O)- s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, aryl(C=O)- s 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, aryloxy(C=O)- se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, aryl-

alkyl(C=O)- se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylalkoxy(C=O)- se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo alkoxy(C=O)-O- s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části;

každá heterocyklická skupina (tj. každá cyklická skupina obsahující jeden nebo více heteroatomů obsažená v substituentu Z) je popřípadě substituována jednou nebo dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z hydroxyskupiny, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, acylskupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, acyloxyskupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, arylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupiny se 2 až 9 atomy uhlíku, arylalkylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylalkylskupiny se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, hydroxyalkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, acyloxyalkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v acylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylthioskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioalkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, arylthioskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, arylthioalkylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny vzorce $R^{12}R^{13}N$, $R^{12}R^{13}NSO_2$, $R^{12}R^{13}NCO$, $R^{12}R^{13}NCO$-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, $R^{14}SO_2$, $R^{14}SO_2NH$, $R^{15}CONR^{12}$, $R^{16}O(C=O)$, $R^{16}O(C=O)$-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R^{10} představuje acylpiperazinylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v acylové části, arylpiperazinylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, heteroarylpiperazinylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v hete-

roarylové části, alkylpiperazinylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylalkylpiperazinylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylalkylpiperazinylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, morfolinylskupinu, thiomorfolinylskupinu, pyrrolidinylskupinu, piperidylskupinu, alkylpiperidylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylpiperidylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, heteroarylpiperidylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, alkylpiperidylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, arylpiperidylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylpiperidylalkylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo acylpiperidylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v acylové části;

R^{11} představuje vodík, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, arylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylalkylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylarylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylheteroarylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, 5-indanylskupinu nebo skupinu vzorce $CHR^{17}O(C=O)R^{18}$ nebo $CH_2(C=O)NR^{19}R^{20}$;

04.08.00

R^{12} a R^{13} představuje vždy nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, arylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo heteroarylalkylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, nebo R^{12} a R^{13}, brány dohromady spolu s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, mohou tvořit azetidinylový, pyrrolidinylový, piperidylový, morfolinylový nebo thiomorfolinylový kruh;

R^{14} představuje trifluormethylskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, arylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo heteroarylalkylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R^{15} představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, arylalkylarylalkoxyskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí a vždy s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové a alkoxylové části nebo heteroarylalkylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R^{16} představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, arylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy

uhlíku v alkylové části, 5-indanylskupinu, skupinu $-[CH(R^{17})O-(C=O)R^{18}$, $-CH_2(C=O)-NR^{19}R^{20}$ nebo $R^{21}O$-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R^{17} představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R^{18} představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku;

R^{19} a R^{20} představuje každý nezávisle vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo mohou být brány dohromady spolu s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, za vzniku azetidinylového, pyrrolidinylového, piperidylového, morfolinylového nebo thiomorfolinylového kruhu;

R^{21} představuje skupinu vzorce $H_2N(CHR^{22})(C=O)-$;

R^{22} představuje postranní řetězec odvozený od přírodní D- nebo L-aminokyseliny;

R^{23} představuje vodík, acylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylalkylskupinu s 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylalkylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkylsulfonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R^{24} při každém svém výskytu představuje nezávisle vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; nebo

04.09.00

R^1 a R^2, nebo R^3 a R^4, nebo R^5 a R^6, nebo R^7 a R^8 brány dohromady, mohou tvořit karbonylskupinu; nebo

R^1 a R^2, nebo R^3 a R^4, nebo R^5 a R^6, nebo R^7 a R^8, brány dohromady, mohou tvořit cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, oxacyklohexylový, thiocyklohexylový, indanylový nebo tetralinylový kruh nebo skupinu obecného vzorce



Q představuje alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, aryloxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, arylarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, arylarylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylalkoxyalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové, 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, aryloxyheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, alkylarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkoxyarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, arylalkoxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, heteroaryloxyarylskupinu se 2 až 9 atomy v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylheteroarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové a 2 až

9 atomy uhlíku v heteroarylové části, alkoxyheteroarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, arylalkoxyheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové, 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroaryloxyheteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v každé z heteroarylových částí, aryloxyalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroaryloxyalkylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylaryloxyarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové a 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, alkylheteroaryloxyarylskupinu s 1 až 6 v alkylové, 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylaryloxyheteroarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové, 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, alkoxyaryloxyarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, alkoxyheteroaryloxyarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové, 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části nebo alkoxyaryloxyheteroarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové, 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, popřípadě substituovanou fluorem, chlorem, bromem, alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo perfluoralkylskupinou s 1 až 3 atomy uhlíku;

přičemž, když Q je odlišný od arylarylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, arylalkoxyarylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových

částí a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo arylalkoxyheteroarylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové, 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, potom R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 a R^9 musí být definovány jako skupina obecného vzorce II;

přičemž, když y představuje číslo nula, Q je odlišný od arylarylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, arylalkoxyarylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo arylalkoxyheteroarylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové, 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, a kterákoliv ze skupin R^1 až R^9 představuje skupinu obecného vzorce II, potom Z musí být definován jako substituovaná azetidinylskupina, pyrrolidinylskupina, morfolinylskupina, thiomorfolinylskupina, indolinylskupina, isoindolinylskupina, tetrahydrochinolylskupina, tetrahydroisochinolylskupina, piperazinylskupina, acylpiperazinylskupina s 1 až 10 atomy uhlíku v acylové části, alkylpiperazinylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylpiperazinylskupina se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, heteroarylpiperazinylskupina se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části nebo přemostěný diazabicykloalkylový kruh;

přičemž, když Q představuje arylarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, arylalkoxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo arylalkoxyheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové, 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, potom R^1 až R^9 mohou být odlišné od skupiny obecného vzorce II, ale když R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 a R^9 představuje každý atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, buď X nebo Y představuje kyslík, síru nebo

skupinu SO, $-SO_2-$ nebo dusík, nebo přerušovaná čára představuje dvojnou vazbu;

přičemž, když R^1, R^2, R^5 a R^6 představuje substituent obsahující heteroatom, potom tento heteroatom nemůže být přímo vázán k poloze 2 nebo 6 kruhu;

přičemž, když X představuje dusík, R^4 chybí;

přičemž, když X představuje kyslík, síru, SO, SO_2 nebo dusík a když jedna nebo více ze skupin R^1, R^2, R^5 a R^6 představuje substituent obsahující heteroatom, potom tento heteroatom nemůže být přímo vázán k poloze 4 nebo 6;

přičemž, když Y představuje kyslík, síru, SO, SO_2 nebo dusík a když jedna nebo více ze skupin R^3, R^4, R^7 a R^8 představuje nezávisle substituent obsahující heteroatom, potom tento heteroatom nemůže být přímo vázán k poloze 3 nebo 5;

přičemž, když X představuje kyslík, síru, SO nebo SO_2, potom R^3 a R^4 chybí;

přičemž, když y představuje číslo 1 a W představuje skupinu NR^{24} nebo kyslík, potom Z nemůže představovat hydroxyskupinu;

přičemž, když Y představuje kyslík, síru, SO nebo SO_2, potom R^5 a R^6 chybí;

přičemž, když Y představuje dusík, potom R^8 chybí;

přičemž, když přerušovaná čára představuje dvojnou vazbu, potom R^4 a R^6 chybí;

04.08.00

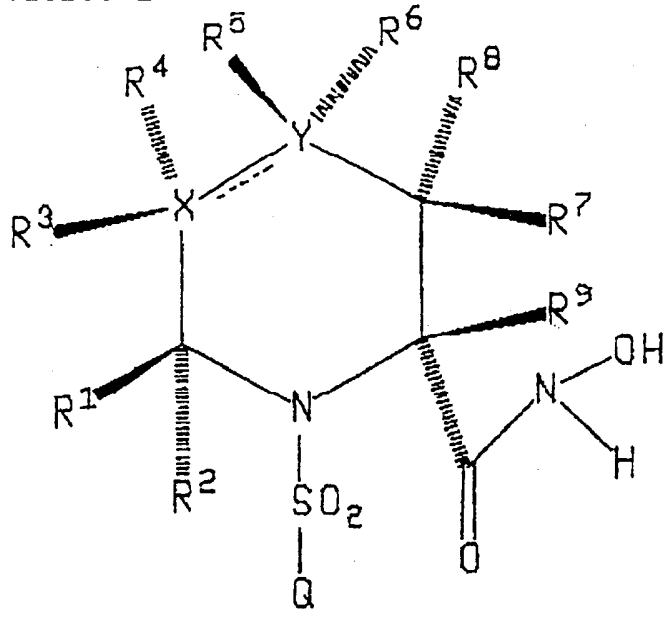
přičemž, když R^3 a R^5 představují nezávisle substituent obsahující heteroatom a když přerušovaná čára představuje dvojnou vazbu, potom tento heteroatom nemůže být přímo vázán k polohám X a Y;

přičemž, když jeden ze zbytků X a Y představuje kyslík, síru, SO, SO_2 nebo dusík, potom druhý představuje uhlík; a

přičemž, když X nebo Y představují heteroatom, potom přerušovaná čára nepředstavuje dvojnou vazbu;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

2. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle obecného vzorce I



(I)

kde

přerušovaná čára představuje případnou dvojnou vazbu;

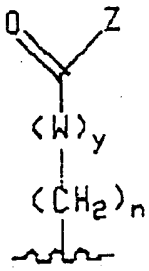
X představuje uhlík, kyslík nebo síru;

Y představuje uhlík, kyslík, síru nebo skupinu SO nebo SO_2 nebo dusík;

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 a R^9 představuje každý vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z alkylthioskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylskupiny, halogenu, arylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupiny se 2 až 9 atomy uhlíku, arylaminoskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, arylthioskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryloxyskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylaminoskupiny se 2 až 9 atomy uhlíku, heteroarylthioskupiny se 2 až 9 atomy uhlíku, heteroaryloxyskupiny se 2 až 9 atomy uhlíku, arylarylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, cykloalkylskupiny se 3 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupiny, piperazinylskupiny, arylalkoxyskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, heteroarylalkoxyskupiny se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, acylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, acylthioskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, acyloxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, arylsulfinylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, alkylsulfonylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, arylsulfonylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových části; alkenylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, arylalkenylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 6 atomy uhlíku v alkenylové části, heteroarylalkenylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 2 až 6 atomy uhlíku v alkenylové části, alkinylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, arylalkinylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové

04.09.00

a 2 až 6 atomy uhlíku v alkinylové části, heteroarylalkinylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 2 až 6 atomy uhlíku v alkinylové části, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, perfluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, arylaminoskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, arylthioskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, aryloxyskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylaminoskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, heteroarylthioskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, heteroaryloxyskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkyl(hydroxymethylen)skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, piperidylskupinu, alkylpiperidylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, acylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, acylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, acyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu R^{10}-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupinu obecného vzorce II



(II)

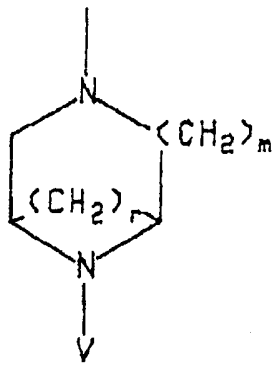
kde

n představuje číslo 0 až 6;

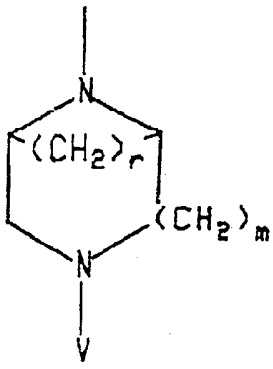
y představuje číslo 0 nebo 1;

W představuje atom kyslíku nebo skupinu $>NR^{24}$,

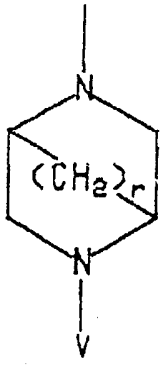
Z představuje skupinu vzorce $-OR^{11}$, nebo $-NR^{24}R^{11}$, azetidinylskupinu, pyrrolidinylskupinu, piperidinylskupinu, piperazinylskupinu, morfolinylskupinu, thiomorfolinylskupinu, indolinylskupinu, isoindolinylskupinu, tetrahydrochinolylskupinu, tetrahydroisochinolylskupinu nebo přemostěný diazabicykloalkylový kruh zvolený ze souboru sestávajícího ze skupin vzorce a, b, c, d a e



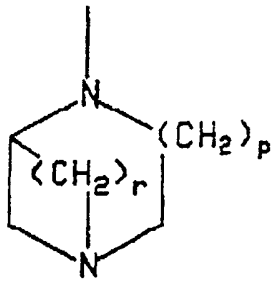
a



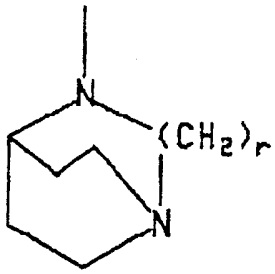
b



c



d



e

kde

r představuje číslo 1, 2 nebo 3;

m představuje číslo 1 nebo 2;

04.08.00

p představuje číslo 0 nebo 1; a

V představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce alkyl(C=O)- s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxy(C=O)- s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, aryl(C=O)- s 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, aryloxy(C=O)- se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, arylalkyl(C=O)- se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylalkoxy(C=O)- se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo alkoxy(C=O)-O- s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části;

každá heterocyklická skupina (tj. každá cyklická skupina obsahující jeden nebo více heteroatomů obsažená v substituentu Z) je popřípadě substituována jednou nebo dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z hydroxyskupiny, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, acylskupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, acyloxyskupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, arylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupiny se 2 až 9 atomy uhlíku, arylalkylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylalkylskupiny se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, hydroxyalkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, acyloxyalkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v acylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylthioskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioalkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, arylthioskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, arylthioalkylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny vzorce $R^{12}R^{13}N$, $R^{12}R^{13}NSO_2$, $R^{12}R^{13}NCO$, $R^{12}R^{13}NCO$-alkyl s 1 až 6

atomy uhlíku v alkylové části, $R^{14}SO_2$, $R^{14}SO_2NH$, $R^{15}CONR^{12}$, $R^{16}O(C=O)$, $R^{16}O(C=O)$-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R^{10} představuje acylpiperazinylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v acylové části, arylpiperazinylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, heteroarylpiperazinylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, alkylpiperazinylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylalkylpiperazinylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylalkylpiperazinylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, morfolinylskupinu, thiomorfolinylskupinu, pyrrolidinylskupinu, piperidylskupinu, alkylpiperidylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylpiperidylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, heteroarylpiperidylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, alkylpiperidylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, arylpiperidylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylpiperidylalkylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo acylpiperidylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v acylové části;

R^{11} představuje vodík, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, arylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroarylalkylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v hetero-

arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylarylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylheteroarylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, 5-indanylskupinu nebo skupinu vzorce $CHR^{17}O(C=O)R^{18}$ nebo $CH_2(C=O)NR^{19}R^{20}$;

R^{12} a R^{13} představuje vždy nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, arylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo heteroarylalkylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, nebo R^{12} a R^{13}, brány dohromady spolu s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, mohou tvořit azetidinylový, pyrrolidinylový, piperidylový, morfolinylový nebo thiomorfolinylový kruh;

R^{14} představuje trifluormethylskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, arylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo heteroarylalkylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R^{15} představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, arylalkylarylalkoxyskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí a vždy s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové a alkoxy-

lové části nebo heteroarylalkylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R^{16} představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, arylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, 5-indanylskupinu, skupinu $-[CH(R^{17})O-(C=O)R^{18}$, $-CH_2(C=O)-NR^{19}R^{20}$ nebo $R^{21}O$-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R^{17} představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R^{18} představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku;

R^{19} a R^{20} představuje každý nezávisle vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo mohou být brány dohromady spolu s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, za vzniku azetidinylového, pyrrolidinylového, piperidylového, morfolinylového nebo thiomorfolinylového kruhu;

R^{21} představuje skupinu vzorce $H_2N(CHR^{22})(C=O)-$;

R^{22} představuje postranní řetězec odvozený od přírodní D- nebo L-aminokyseliny;

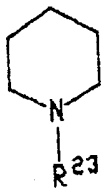
R^{23} představuje vodík, acylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylalkylskupinu s 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroaryl-

alkylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkylsulfonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R^{24} při každém svém výskytu představuje nezávisle vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; nebo

R^1 a R^2, nebo R^3 a R^4, nebo R^5 a R^6, brány dohromady, mohou tvořit karbonylskupinu; nebo

R^1 a R^2, nebo R^3 a R^4, nebo R^5 a R^6, nebo R^7 a R^8, brány dohromady, mohou tvořit cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, oxacyklohexylový, thiocyklohexylový, indanylový nebo tetralinylový kruh nebo skupinu obecného vzorce



Q představuje alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, aryloxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, arylarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, arylarylalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylalkoxyalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové, 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, aryloxyheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, alkylarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkoxyarylskupinu s 1 až

6 atomy uhlíku v alkoxylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, arylalkoxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, heteroaryloxyarylskupinu se 2 až 9 atomy v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylheteroarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, alkoxyheteroarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, arylalkoxyheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové, 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, heteroaryloxyheteroarylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v každé z heteroarylových částí, aryloxyalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, heteroaryloxyalkylskupinu se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylaryloxyarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové a 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, alkylheteroaryloxyarylskupinu s 1 až 6 v alkylové, 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylaryloxyheteroarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové, 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, alkoxyaryloxyarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, alkoxyheteroaryloxyarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové, 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části nebo alkoxyaryloxyheteroarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové, 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, popřípadě substituovanou

fluorem, chlorem, alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo perfluoralkylskupinou s 1 až 3 atomy uhlíku;

přičemž, když y představuje číslo nula, Q je odlišný od arylarylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, arylalkoxyarylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo arylalkoxyheteroarylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové, 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, a kterákoliv ze skupin R^1 až R^9 představuje skupinu obecného vzorce II, potom Z, je-li definován jako substituovaná azetidinylskupina, pyrrolidinylskupina, morfolinylskupina, thiomorfolinylskupina, indolinylskupina, isoindolinylskupina, tetrahydrochinolylskupina, tetrahydroisochinolylskupina, piperazinylskupina, acylpiperazinylskupina s 1 až 10 atomy uhlíku v acylové části, alkylpiperazinylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylpiperazinylskupina se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, heteroarylpiperazinylskupina se 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části nebo přemostěný diazabicykloalkylový kruh, musí být substituován;

přičemž, když y představuje číslo nula a Q je odlišný od arylarylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, arylalkoxyarylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo arylalkoxyheteroarylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové, 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, potom alespoň jeden ze zbytků R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 a R^9 musí být definován jako skupina obecného vzorce II;

přičemž, když Q představuje arylarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, arylalkoxyaryl-

skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo arylalkoxyheteroarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové, 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, potom R^1 až R^9 mohou být odlišné od skupiny obecného vzorce II, ale když R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 a R^9 představuje každý atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, buď X nebo Y představuje kyslík, síru nebo skupinu SO, $-SO_2-$ nebo dusík, nebo přerušovaná čára představuje dvojnou vazbu;

přičemž, R^7 je odlišný od vodíku, pouze když R^8 je odlišný od vodíku;

přičemž, R^6 je odlišný od vodíku, pouze když R^5 je odlišný od vodíku;

přičemž, R^3 je odlišný od vodíku, pouze když R^4 je odlišný od vodíku;

přičemž, R^2 je odlišný od vodíku, pouze když R^1 je odlišný od vodíku;

přičemž, když R^1, R^2 a R^9 jsou substituenty obsahující heteroatom, nemůže být tento heteroatom přímo vázán k poloze 2 nebo 6 kruhu;

přičemž, když X představuje dusík, R^4 chybí;

přičemž, když X představuje kyslík, síru, SO, SO_2 nebo dusík a když jedna nebo více ze skupin R^1, R^2, R^5 a R^6 představuje substituent obsahující heteroatom, potom tento heteroatom nemůže být přímo vázán k poloze 4 nebo 6;

přičemž, když Y představuje kyslík, síru, SO, SO_2 nebo dusík a když jedna nebo více ze skupin R^3, R^4, R^7 a R^8 představuje nezávisle substituent obsahující heteroatom, potom tento heteroatom nemůže být přímo vázán k poloze 3 nebo 5;

přičemž, když X představuje kyslík, síru, SO nebo SO_2, potom R^3 a R^4 chybí;

přičemž, když y představuje číslo 1 a W představuje skupinu NR^{24} nebo kyslík, potom Z nemůže představovat hydroxyskupinu;

přičemž, když Y představuje kyslík, síru, SO nebo SO_2, potom R^5 a R^6 chybí;

přičemž, když Y představuje dusík, potom R^6 chybí;

přičemž, když přerušovaná čára představuje dvojnou vazbu, potom R^4 a R^6 chybí;

přičemž, když R^3 a R^5 představují nezávisle substituent obsahující heteroatom a když přerušovaná čára představuje dvojnou vazbu, potom tento heteroatom nemůže být přímo vázán k polohám X a Y;

přičemž, když jeden ze zbytků X a Y představuje kyslík, síru, SO, SO_2 nebo dusík, potom druhý představuje uhlík; a

přičemž, když X nebo Y představují heteroatom, potom přerušovaná čára nepředstavuje dvojnou vazbu;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

04.08.00

3. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde Y představuje kyslík, uhlík, síru nebo SO, SO; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

4. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde Q představuje aryl-arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, arylalkoxyheteroarylalkoxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí, 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkoxylových částí a 2 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, arylalkoxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových částí a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo arylalkoxyalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové, 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, v nichž je každá terminální arylskupina popřípadě substituována fluorem; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

5. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde R^2, R^3, R^6, R^7 a R^9 představují atomy vodíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

6. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde Y představuje uhlík a Q představuje alkoxyarylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, aryl-alkoxyarylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v každé z arylových části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo arylalkoxyalkylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alifatických částí; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

7. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde Y představuje kyslík, síru nebo skupinu SO nebo SO_2; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

8. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 4 obecného vzorce I, kde Y představuje kyslík, síru nebo skupinu SO nebo SO_2; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

9. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze zbytků R^7 až R^9 je odlišný od vodíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

10. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 4 obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze zbytků R^7 až R^9 je odlišný od vodíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

11. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 7 obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze zbytků R^7 až R^9 je odlišný od vodíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

12. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 8 obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze zbytků R^7 až R^9 je odlišný od vodíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

13. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze zbytků R^7 až R^9 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

14. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 4 obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze zbytků R^7 až R^9 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

15. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 7 obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze zbytků R^7 až R^9 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

16. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 8 obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze zbytků R^7 až R^9 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

17. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze zbytků R^7 až R^9 představuje methylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

18. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 4 obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze zbytků R^7 až R^9 představuje methylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

19. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 7 obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze zbytků R^7 až R^9 představuje methylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

20. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 8 obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze zbytků R^7 až R^9 představuje methylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

04.08.00

21. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde R^7 a R^8, brány dohromady, tvoří karbonylskupinu a R^9 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

22. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 4 obecného vzorce I, kde R^7 a R^8, brány dohromady, tvoří karbonylskupinu a R^9 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

23. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 7 obecného vzorce I, kde R^7 a R^8, brány dohromady, tvoří karbonylskupinu a R^9 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

24. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 8 obecného vzorce I, kde R^7 a R^8, brány dohromady, tvoří karbonylskupinu a R^9 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

25. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R^7 a R^8 představuje každý methylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

26. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 4 obecného vzorce I, kde R^7 a R^8 představuje každý methylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

27. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 7 obecného vzorce I, kde R^7 a R^8 představuje každý methylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

28. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 8 obecného vzorce I, kde R^7 a R^8 představuje každý methylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

04.08.00

29. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde R^7 a R^8, brány dohromady, tvoří cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

30. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 3 obecného vzorce I, kde R^7 a R^8, brány dohromady, tvoří cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

31. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 6 obecného vzorce I, kde R^7 a R^8, brány dohromady, tvoří cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

32. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 8 obecného vzorce I, kde R^7 a R^8, brány dohromady, tvoří cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

33. Sloučeniny podle nároku 1 zvolené ze souboru sestávajícího z

(2R,4R)-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-2-hydroxykarbamoylpiperidin-4-karboxylové kyseliny,

methylesteru (2R,4R)-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]--2-hydroxykarbamoylpiperidin-4-karboxylové kyseliny,

(2R,4R)-1-[3-(4-fluorfenoxy)propan-1-sulfonyl]-2-hydroxykarbamoylpiperidin-4-karboxylové kyseliny,

methylesteru (2R,4R)-1-[3-(4-fluorfenoxy)propan-1-sulfonyl]--2-hydroxykarbamoylpiperidin-4-karboxylové kyseliny,

isopropylesteru (2R,3S)-{1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-2-hydroxykarbamoylpiperidin-3-yl}karbamové kyseliny;

hydroxyamidu 3-(S)-4-(4'-fluorbifenyl-4-sulfonyl)-2,2-dimethylthiomorfolin-3-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu 3-(S)-4-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl)--2,2-dimethylthiomorfolin-3-karboxylové kyseliny a

hydrochloridu hydroxyamidu (2R,4R)-1-(4-methoxybenzensulfonyl)-4-(piperazin-1-karbonyl)piperidin-2-karboxylové kyseliny.

34. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje uhlík a R^3 představuje hydroxyskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

35. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 2 obecného vzorce I, kde X představuje uhlík a R^4 představuje hydroxyskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

36. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje uhlík a R^5 představuje hydroxyskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

37. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje uhlík a R^6 představuje hydroxyskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

38. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 36 obecného vzorce I, kde X představuje uhlík a R^8

představuje hydroxyskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

39. Deriváty arylsulfonylhydroxamové kyseliny zvolené ze souboru sestávajícího z

hydroxyamidu (2R,3S)-1-[4-(2-chlorthiazol-5-ylmethoxy)-benzensulfonyl]-3-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,3S)-3-hydroxy-1-[4-(thiazol-5-ylmethoxy)-benzensulfonyl]piperidin-2-karboxylové kyseliny

hydroxyamidu (2R,3S)-3-hydroxy-1-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)-benzensulfonyl]piperidin-2-ylkarboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,3S)-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-3-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,3S)-1-{4-[2-(4-fluorfenyl)ethoxy]benzensulfonyl}-3-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,3S)-3-hydroxy-1-[4-(2-pyridin-4-ylethoxy)benzensulfonyl]piperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,3S)-1-[4-(benzothiazol-2-ylmethoxy)benzensulfonyl]-3-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,3S)-3-hydroxy-1-[4-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-ylmethoxy)benzensulfonyl]piperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,3S)-3-hydroxy-1-[4-(1H-tetrazol-5-ylmethoxy)benzensulfonyl]piperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,3S)-1-[4-(2-chlorthiazol-5-ylmethoxy)-benzensulfonyl]-3-hydroxy-3-methylpiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,3S)-3-hydroxy-3-methyl-1-[4-(thiazol-5-yl-methoxy)benzensulfonyl]piperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,3S)-3-hydroxy-3-methyl-1-[4-(pyridin-4-yl-methoxy)benzensulfonyl]piperidin-2-karboxylové kyseliny

hydroxyamidu (2R,3S)-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]--3-hydroxy-3-methylpiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,3S)-1-{4-[2-(4-fluorfenyl)ethoxy]benzen-sulfonyl}-3-hydroxy-3-methylpiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,3S)-3-hydroxy-3-methyl-1-[4-(2-pyridin-4--ylethoxy)benzensulfonyl]piperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,3S)-1-[4-(benzothiazol-2-ylmethoxy)benzen-sulfonyl]-3-hydroxy-3-methylpiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,3S)-3-hydroxy-3-methyl-1-[4-(5-trifluor-methylbenzothiazol-2-ylmethoxy)benzensulfonyl]piperidin--2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,3S)-3-hydroxy-3-methyl-1-[4-(1H-tetrazol--5-ylmethoxy)benzensulfonyl]piperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,4S)-1-(4-benzyloxybenzensulfonyl)-4-butyl-aminomethyl-4-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,4S)-4-butylaminomethyl-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-4-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R)-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-4--oxopiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,4R)-1-(4-benzyloxybenzensulfonyl)-4-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,4R)-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]--4-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R)-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]-4--methylpiperazin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,5S)-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]--5-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,5S)-1-(4-benzyloxybenzensulfonyl)-5-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,5R)-1-(4-benzyloxybenzensulfonyl)-5-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,5R)-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]--5-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,3S)-1-(4-benzyloxybenzensulfonyl)-3-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

hydroxyamidu (2R,4S)-1-(4-benzyloxybenzensulfonyl)-4-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny a

04.09.00

hydroxyamidu (2R,4S)-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzensulfonyl]--4-hydroxypiperidin-2-karboxylové kyseliny,

40. Farmaceutický prostředek a) pro léčení stavu zvoleného ze souboru sestávajícího z arthritis, rakoviny, ulcerace tkání, degenerace makuly, restenosy, periodonální choroby, epidermolysis bullosa, scleritis, v kombinaci se standardními nesteroidními protizánětlivými léčivy a analgetiky a v kombinaci s cytotoxickými protirakovinovými činidly a jiných chorob charakterizovaných aktivitou matriční metalloproteinasy, AIDS, sepse, septického šoku a jiných chorob zahrnujících produkci faktoru nekrosy nádorů (TNF) nebo b) pro inhibici matričních metalloproteinas nebo produkce faktoru nekrosy nádorů (TNF) u savců, včetně člověka, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje derivát arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství, které je účinné pro takovou léčbu nebo inhibici a farmaceuticky vhodný nosič.

41. Způsob inhibice (a) matričních metalloproteinas nebo (b) produkce faktoru nekrosy nádorů (TNF) u savců, včetně člověka, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se takovému savci podává účinné množství derivátu arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky vhodné soli.

42. Způsob léčení stavů zvolených ze souboru sestávajícího z arthritis, rakoviny, ulcerace tkání, degenerace makuly, restenosy, periodonální choroby, epidermolysis bullosa, scleritis, v kombinaci se standardními nesteroidními protizánětlivými léčivy a analgetiky a v kombinaci s cytotoxickými protirakovinovými činidly a jiných chorob charakterizovaných aktivitou matriční metalloproteinasy, AIDS, sepse, septického šoku a jiných chorob zahrnujících

04.08.00

produkci faktoru nekrosy nádorů (TNF) u savců, včetně člověka, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se takovému savci podává derivát arylsulfonylhydroxamové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky vhodné soli v množství účinném pro léčbu takového stavu.

01-1704-99-Ho