

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.08.2000**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.08.1999**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9918684**
(33) Země priority: **GB**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.05.2002**
(Věstník č. 5/2002)
(86) PCT číslo: **PCT/EP00/07641**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/10827**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 463

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

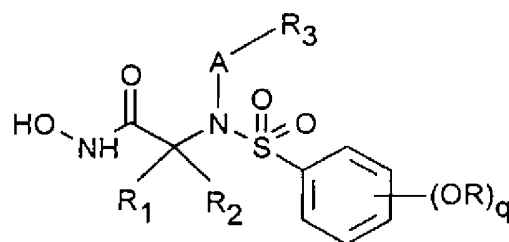
C 07 C	311/29	A 61 K	31/33
C 07 D	295/12	A 61 P	19/00
C 07 D	405/12	A 61 P	35/00
C 07 D	213/42	A 61 P	11/06
C 07 D	211/58		
C 07 D	257/04		
C 07 D	207/32		
A 61 K	31/18		

(71) Přihlašovatel:

NOVARTIS AG, Basel, CH;

(72) Původce:

Breitenstein Werner, Basel, CH;
Hayakawa Kenji, Takarazuka-shi, JP;
Iwasaki Genji, Tsukuba-shi, JP;
Kanazawa Takanori, Tsukuba-shi, JP;
Kasaoka Tatsuhiko, Tsukuba-shi, JP;
Koizumi Shinichi, Inashiki-gun, JP;
Matsunaga Shinichiro, Tsukuba-shi, JP;
Nakajima Motowo, Ashiya-shi, JP;
Sakaki Junichi, Kawasaki, JP;



(74) Zástupce:

Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Deriváty alfa-amino-hydroxamové kyseliny,
způsob jejich přípravy a farmaceutické
prostředky, které je obsahují**

(57) Anotace:

Deriváty α -amino-hydroxamové kyseliny obecného vzorce I jsou inhibitory MMP a zejména MMP2 a mohou se použít pro léčení onemocnění závislých na MMP, zejména zánětlivých stavů, reumatické artritidy, osteoartritidy, nádorů (nádorového růstu, metastáz, progresivních nebo invazních stavů) a plicních poruch, například rozedmy a COPD. Je popsán způsob přípravy těchto derivátů a farmaceutické prostředky, které je obsahují.

180225/KB

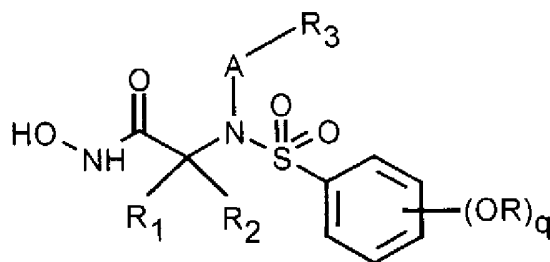
Deriváty α -amino-hydroxamové kyseliny, způsob jejich přípravy a farmaceutické prostředky, které je obsahují

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů α -amino-hydroxamové kyseliny způsobu přípravy a nových meziproduktů pro jejich přípravu, farmaceutických prostředků obsahujících tyto deriváty, farmaceutických prostředků obsahujících selektivní MMP2 inhibitory, použití derivátů hydroxamové kyseliny jako léčiv a způsobu léčení MMP, zejména onemocnění závislých na MMP2, především hyperproliferačních onemocnění nebo stavů u savců, které jsou odpovědné za inhibici MMP, zejména za inhibici MMP2, použitím selektivních MMP2 inhibitorů, zejména derivátů hydroxamové kyseliny obecného vzorce I, nebo farmaceutických směsí obsahujících selektivní MMP2 inhibitory, zejména deriváty hydroxamové kyseliny obecného vzorce I.

Podstata vynálezu

Vynález se zejména týká derivátů α -aminohydroxamové kyseliny obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R^1 je atom vodíku, substituovaná nebo nesubstituovaná arylová skupina, nižší alkylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná karbocyklická aryl-nižší alkylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná heterocyklická-nižší alkylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, substituovaná nebo nesubstituovaná cykloalkyl-nižší alkyl s 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, hydroxy-nižší alkylová skupina, nižší alkoxy-nižší alkylová skupina, nižší alkyl-(thio, sulfinyl nebo sulfonyl)-nižší alkylová skupina, amino-nižší alkylová skupina nebo mono- nebo di-nižší alkylamino-nižší alkylová skupina,

R^2 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina,

R^3 je substituovaná nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, substituovaná nebo nesubstituovaná karbocyklická arylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná heterocyklická arylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná heterocyklylová skupina nebo nižší alkylová skupina,

A je alkylenová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku nebo substituovaná nebo nesubstituovaná nižší alkyllová skupina,

q je 1 až 5,

R je alkylová skupina s 2 až 7 atomy uhlíku, která je mono-, di- nebo trisubstituovaná atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethoxyskupinou, kyanoskupinou, cykloalkylovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku nebo nesubstituovanou nebo substituovanou heteroarylovou skupinou s 3 až 6 atomy v kruhu obsahující jeden nebo dva heteroatomy vybranými ze

skupiny zahrnující atom kyslíku, atom síry nebo atom dusíku, nebo
alkenylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku nebo alkynylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, které ve všech případech jsou nesubstituované nebo mono-, di- nebo tri-substituované atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethoxyskupinou, kyanoskupinou, cykloalkylovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku nebo nesubstituovanou nebo substituovanou heteroarylovou skupinou s 3 až 6 atomy v kruhu obsahující jeden nebo dva heteroatomy vybranými ze skupiny zahrnující atom kyslíku, atom síry nebo atom dusíku,
a farmaceuticky použitelných profarmak a jejich farmaceuticky použitelných solí.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou inhibitory matrice degradujících metaloproteináz (MMP) a jsou použitelné pro léčení stavů, které jsou s tím spojené.

q je s výhodou 1 až 3, zpravidla 1 nebo 2, s výhodou 1. Pouze v případech, kde je to ze sterických důvodů možné, může q také být 4 nebo 5. Jestliže q je 1, OR je například v poloze 3 nebo s výhodou v poloze 4.

Ve výhodné konkrétní formě vynálezu je R^1 nebo R^2 atom vodíku. V jiné výhodné konkrétní formě vynálezu jsou R^1 a R^2 atomy vodíku.

Obecné definice zde použité mají následující významy spadající do rozsahu vynálezu, pokud není specifikováno jinak.

Halogen je, například, atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu. S výhodou atom fluoru nebo atom chloru.

Pokud není uvedeno jinak, organický zbytek označený „nižší“ obsahuje ne více než 7 atomů uhlíku, s výhodou ne více než 4 atomy uhlíku.

Arylová skupina je karbocyklická arylová skupina nebo heterocyklická arylová skupina.

Nižší alkylová skupina je rozvětvená nebo nerozvětvená a obsahuje 1 až 7 atomů uhlíku, s výhodou 1 až 4 atomů uhlíku a reprezentuje například methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, butylovou skupinu, isopropylovou skupinu a isobutylovou skupinu.

Karbocyklická arylová skupina reprezentuje monocyklickou nebo bicyklickou arylovou skupinu, s výhodou nesubstituovanou fenylovou skupinu, nebo fenylovou skupinu mono- di- nebo tri-substituovanou jedním, dvěma nebo třemi zbytky vybranými ze skupiny zahrnující nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, atom halogenu, kyanoskupinu, trifluórmethylovou skupinu, nižší alkylaminoskupinu, di-nižší alkylaminoskupinu, fenoxyskupinu nebo fenylovou skupinu, případně substituovanou nižší alkoxylovou skupinou, nižší alkylskupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo trifluormethylovou skupinou, nebo fenylovou skupinu disubstituovanou na sousedních atomech uhlíku nižší-alkylendioxyskupinou, jako je methylendioxy-skupina, nebo

fenylovou skupinu substituovanou heterocyklickými zbytky jak jsou definovány níže, zejména pyrrolylovou skupinou, imidazolylovou skupinou, triazolylovou skupinou, tetrazolylovou skupinou, furylovou skupinou, thienylovou skupinou, morfolinylovou skupinou, pyrrolidinylovou skupinou, piperidinylovou skupinou nebo nižší alkylovou skupinou, která je substituovaná heterocyklickými zbytky, jak jsou definovány níže, zejména imidazolylovou skupinou, thiazolylovou skupinou, chinolinylovou skupinou nebo morfolinylovou skupinou, nebo 1- nebo 2-naftylovou skupinu.

Výhodné jsou nesubstituovaná fenylová skupina nebo fenylová skupina monosubstituovaná nižší alkoxyskupinou, fenoxyskupinou, fenylovou skupinou, atomem halogenu nebo trifluormethylovou skupinou. Zejména výhodné jsou fenylová skupina nebo fenylová skupina monosubstituovaná nižší alkoxyskupinou, atomem halogenu nebo trifluormethylovou skupinou.

Karbocyklická aryl-nižší alkylová skupina s výhodou reprezentuje nerozvětvenou nebo rozvětvenou aryl-alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, kde karbocyklická aryllová skupina má význam definovaný výše, jako je například benzylová skupina nebo fenylethylová skupina, fenypropylová skupina nebo fenylbutylová skupina, které mohou být nesubstituované nebo substituované na fenylovém kruhu, jak je definováno výše u karbocyklických arylových skupin s výhodou případně substituovaná benzylová skupina.

Heterocyklické zbytky jsou zejména mono- nebo bicyklické aza-, thia-, oxa-, thiaza-, oxaza- nebo diaza- zbytky aromatického charakteru a odpovídající částečně nebo zejména úplně nasycené heterocyklické zbytky tohoto typu, přičemž je možné, že tyto zbytky jsou mono-, di- nebo trisubstituované

funkčními skupinami. Tyto zbytky jsou vázány na zbytek molekuly přes C-C vazbu a jsou zejména monocyklické nebo bicyklické zbytky s jedním atomem dusíku, atomem kyslíku nebo atomem síry a jedná se zejména o aromatické zbytky tohoto typu, jako je například 2-pyrrylová skupina nebo 3-pyrrylová skupina, pyridylová skupina, například 2-, 3-, nebo 4-pyridylová skupina a dále thienylová skupina, například 3-thienylová skupina, nebo furylová skupina, například 2-furylová skupina, analogické bicyklické zbytky s jedním atomem dusíku, atomem kyslíku nebo atomem síry, například indolylová skupina, jako je 2- nebo 3-indolylová skupina, chinolylová skupina, jako je 2- nebo 4-indolylová skupina, isochinolylová skupina, jako je 3- nebo 5-isochinolylová skupina, benzofuranylová skupina, jako je 2-benzofuranylová skupina, chromenylová skupina jako je 3-chromenylová skupina nebo benzothienylová skupina, jako je 2- nebo 3-benzothienylová skupina. Vhodnými monocyklickými a bicyklickými zbytky s více než jedním heteroatomem jsou například imidazolylová skupina, jako je 2-imidazolylová skupina, pyrimidinylová skupina, jako je 2- nebo 4-pyrimidinylová skupina, oxazolylová skupina, jako je 2-oxazolylová skupina, isoxazolylová skupina, jako je 3-isoxazolylová skupina, nebo thiazolylová skupina, jako je 2-thiazolylová skupina nebo benzimidazolylová skupina, jako je 2-benzimidazolylová skupina, benzoxazolylová skupina, jako je 2-benzoxazolylová skupina, nebo chinazolylová skupina, jako je 2-chinazolinyllová skupina. Vhodné jsou také odpovídající částečně nebo zejména úplně nasycené analogické zbytky, jako je 2-tetrahydrofurylová skupina, 4-tetrahydrofurylová skupina, 2- nebo 3-pyrrolidylová skupina, 2-, 3-, nebo 4-piperidylová skupina a také 2- nebo 3-morfolinylová skupina, 2- nebo 3-thiomorfolinylová skupina, 2-piperazinylová skupina a N,N'-bis-nižší alkyl-2-piperazinylová skupina.

Heterocyklický zbytek může být substituován jedním, dvěma nebo více identickými nebo různými substituenty (funkčními skupinami), přičemž následující substituenty jsou zejména vhodné: volné, etherifikované a esterifikované hydroxylové skupiny, merkaptoskupina, nižší alkylthioskupiny a substituované a nesubstituované fenylthioskupiny, atomy halogenu, oxoskupiny, které jsou ve formě formylové skupiny (to je aldehydoskupiny) a ketoskupin a také odpovídajících acetalů a ketalů, azidoskupiny a nitroskupiny, primární, sekundární a s výhodou terciární aminoskupiny, primární nebo sekundární aminoskupiny, acylaminoskupiny a diacylaminoskupiny chráněné běžnými chránicími skupinami a nemodifikované nebo funkčními skupinami modifikované sulfoskupiny, jako jsou sulfamoylové skupiny nebo sulfoskupiny přítomné ve formě soli. Všechny tyto funkční skupiny by neměly být na atomu uhlíku, ze kterého vychází volná vazba a s výhodou jsou odděleny dvěma nebo více atomy uhlíku. Heterocyklický zbytek může též nést volnou a funkčně modifikovanou karboxylovou skupinu, jako jsou karboxylové skupiny přítomné ve formě soli nebo jako esterifikované karboxylové skupiny, karbamoylové skupiny, uderidoskupiny nebo guanidino skupiny, které mohou nebo nemusí nést jeden nebo dva uhlovodíkové zbytky a kyanoskupiny.

Substituovanou karbocyklickou arylovou skupinou R^3 je s výhodou fenylová skupina substituovaná atomem halogenu, nižší alkoxylovou skupinou, nižší alkylovou skupinou, di-nižší alkylaminoskupinou, triazolylovou skupinou, zejména 1,2,4-triazolylovou skupinou nebo 1,2,3-triazolylovou skupinou, imidazolylovou skupinou, například 1-imidazolylovou skupinou, morfolinylovou skupinou, pyrrolidinylovou skupinou, piperidinylovou skupinou, tetrazolylovou skupinou, pyrrolylovou sku-

pinou, furylovou skupinou, zejména 3-furylovou skupinou, thienylovou skupinou, morfolinyl-nižší alkylovou skupinou, chinolinylnižší alkylovou skupinou, imidazolyl-nižší alkylovou skupinou a triazolyl-nižší alkylovou skupinou.

Ve vysoce výhodné konkrétní formě vynálezu R^3 reprezentuje substituovanou karbocyklickou arylovou skupinu, přičemž v této konkrétní formě je karbocyklickou arylovou skupinou fenylová skupina, která je s výhodou substituována v poloze 4, s výhodou triazolylovou skupinou, zejména 1,2,4-triazol-1-ylovou skupinou.

Heterocyklická arylová skupina R^3 reprezentuje monocyklickou nebo bicyklickou heteroarylovou skupinu, například pyridylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, benzothienylovou skupinu, benzofuranylovou skupinu, benzopyranylovou skupinu, benzothiopyranylovou skupinu, furanylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, oxazolylovou skupinu, isoxazolylovou skupinu, triazolylovou skupinu, tetrazolylovou skupinu, pyrrazolylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo tyto skupiny substituované nižší alkylovou skupinou nebo atomem halogenu. Pyridylová skupina reprezentuje 2-, 3- nebo 4-pyridylovou skupinu. Thienylová skupina reprezentuje 2- nebo 3-thienylovou skupinu, s výhodou 2-thienylovou skupinu. Chinolylová skupina reprezentuje s výhodou 2-, 3- nebo 4-chinolylovou skupinu, zejména 2-chinolylovou skupinu, Isochinolylová skupina s výhodou reprezentuje 1-, 3- nebo 4-isochinolylovou skupinu. Benzopyranylová skupina, benzothiopyranylová skupina s výhodou reprezentuje 3-benzopyranylovou skupinu nebo 3-benzothiopyranylovou skupinu. Thiazolylová skupina reprezentuje s výhodou 2- nebo 4-thiazolylovou skupinu, zejména 4-thiazolylovou skupinu. Tetra-

zolylová skupina je s výhodou 5-tetrazolylová skupina. Imidazolylová skupina je s výhodou 4-imidazolylová skupina. Výhodnou heterocyklickou arylovou skupinou je pyridylová skupina. Může být substituovaná jedním, dvěma nebo více identickými nebo různými substituenty jak byly definovány výše pro heterocyklické zbytky.

Heterocyklický zbytek R^3 reprezentuje nasycený nebo částečně nenasycebý monocyklický nebo bicyklický heterocyklický zbytek obsahující 3 až 10 atomů uhlíku a jeden nebo dva heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku. Výhodná heterocyklická skupina R^3 je vybraná ze skupiny zahrnující piperidinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, pyrrolinylovou skupinu, piperazinylovou skupinu a tetrahydropyranylovou skupinu. Mohou být substituovány jedním, dvěma nebo více identickými nebo různými substituenty, jak jsou definovány výše pro heterocyklické zbytky. Výhodné jsou tyto skupiny nesubstituované nebo substituované nižší alkylovou skupinou.

Heterocyklická-nižší alkylová skupina reprezentuje s výhodou nerozvětvenou nebo rozvětvenou heterocyklickou-alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části a kde heterocyklická část má význam uvedený výše, například 2-, 3- nebo 4-piperidyl-methylová skupina nebo (2- nebo 3-morfolinyl)-ethylová skupina, (2- nebo 3-morfolinyl)-propylová skupina nebo (2- nebo 3-morfolinyl)-butylová skupina.

Cykloalkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku reprezentuje nasycený cyklický uhlovodíkový zbytek, který je nesubstituovaný nebo substituovaný nižší alkylovou skupinou s 3 až 7 atomy uhlíku a je s výhodou cyklopentylovou skupinou nebo

cyklohexylovou skupinou substituovanou nižší alkylovou skupinou.

Cykloalkyl-nižší alkylová skupina reprezentuje s výhodou cyklopentyl-methylovou skupinu, cyklopentyl-ethylovou skupinu, cyklohexyl-methylovou skupinu nebo cyklohexyl-ethylovou skupinu.

Nižší alkoxylová skupina s výhodou obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, zejména 1 až 3 atomy uhlíku a reprezentuje ethoxylovou skupinu, propoxylovou skupinu nebo isopropoxylovou skupinu, nejvýhodněji methoxylovou skupinu.

Nižší alkylthiolová skupina s výhodou obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, zejména 1 až 3 atomy uhlíku a reprezentuje například ethylthiolovou skupinu, propylthiolovou skupinu, isopropylthiolovou skupinu a nejvýhodněji methylthiolovou skupinu.

Nižší alkylsulfinylová skupina s výhodou obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, zejména 1 až 3 atomy uhlíku a reprezentuje například ethylsulfinylovou skupinu, propylsulfinylovou skupinu, isopropylsulfinylovou skupinu a nejvýhodněji methylsulfinylovou skupinu.

Nižší alkylsulfonylová skupina s výhodou obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, zejména 1 až 3 atomy uhlíku a reprezentuje například ethylsulfonylovou skupinu, propylsulfonylovou skupinu, isopropylsulfonylovou skupinu a nejvýhodněji methylsulfonylovou skupinu.

Nižší acyloxylová skupina s výhodou obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a s výhodou reprezentuje například acetoxylovou skupinu, propanoyloxylovou skupinu nebo butanoyloxylovou skupinu.

Jako profarmaka používané acylové deriváty mohou být s výhodou odvozeny od organické uhličitě kyseliny, organické karboxylové kyseliny nebo karbamové kyseliny.

Acylový derivát, který je odvozený od organické karboxylové kyseliny je například nižší alkanoylová skupina, fenyl-nižší alkanoylová skupina nebo nesubstituovaná nebo substituovaná aroylová skupina, jako je benzoylová skupina.

Acylový derivát, který je odvozený od organické uhličitě kyseliny je například alkoxykarbonylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná aromatickým zbytkem nebo je cykloalkoxykarbonylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou.

Acylový derivát, který je odvozený od karbamové kyseliny je například aminokarbonylová skupina, která je substituována nižší alkylovou skupinou, aryl-nižší alkylovou skupinou, arylovou skupinou, nižší alkylenovou skupinou nebo nižší alkylenovou skupinou přerušenu atomem kyslíku nebo atomem síry.

Acylaminoskupina reprezentuje s výhodou nižší alkanoylaminoskupinu nebo nižší alkoxykarbonylaminoskupinu.

Alkylenová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku může být například methylenová skupina, ethylenová skupina, 1,2-dimethylethylenová skupina, 1,1-dimethylethylenová skupina, propy-

lenová skupina, 1,2-dimethylpropylenová skupina, 2,2-diethylpropylenová skupina nebo 1-methyl-2-ethylpropylenová skupina. Alkylenová skupina a 1 až 3 atomy uhlíku je s výhodou nesubstituovaná. Nejvýhodnějšími skupinami jsou methylenová skupina nebo ethylenová skupina.

Alkylová skupina s 2 až 7 atomy uhlíku R, obsahuje 2 až 7 atomů uhlíku a je s výhodou mono- nebo disubstituovaná atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluor-methoxyskupinou, kyanoskupinou, cykloalkylovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku nebo heteroarylovou skupinou s 3 až 6 atomy uhlíku, která obsahuje jeden nebo dva heteroatomy, vybrané ze skupiny zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku a která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou. Alkylová skupina je s výhodou mono-substituovaná atomem halogenu, nejlépe atomem chloru nebo fluoru. Cykloalkylová skupina s 3 až 5 atomy uhlíku je s výhodou cyklopropylová skupina, nebo nesubstituovaná heteroarylová skupina s 3 až 6 atomy uhlíku obsahující jeden nebo dva heteroatomy, zejména jeden heteroatom, vybraný ze skupiny zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku, například furylová skupina, thienylová skupina, pyrrolylová skupina, imidazolylová skupina, oxazolylová skupina, thiazolylová skupina or pyridinylová skupina. Alkylový zbytek R s 2 až 7 atomy uhlíku reprezentuje například 7-fluor-heptylovou, 7-chlorheptylovou skupinu, 6-fluorhexylovou skupinu, 6-chlorhexylovou skupinu, 5-chlorpentylovou skupinu, 5-nitropentylovou skupinu, 5-kyanopentylovou skupinu, 5-fluorpentylovou skupinu, 4-fluorpentylovou skupinu, 5,5,5-trifluorpentylovou skupinu, 5-acetoxypentylovou skupinu, 4-chlorbutylovou skupinu, 4-fluorbutylovou skupinu, 3-fluorbutylovou skupinu, 4,4,4-trifluorbutylovou skupinu, 3,4-dichlorbutylovou

skupinu, 4,4-difluorbutylovou skupinu, 4-acetoxybutylovou skupinu, 4-propionyloxybutylovou skupinu, 4-nitrobutylovou skupinu, 4-kyanobutylovou skupinu, 4-trifluormethoxybutylovou skupinu, 3,4-dikyanobutylovou skupinu, 4,4-dikyanobutylovou skupinu, 4-acetyloxy-2,2-dimethylbutylovou skupinu, 4-fluor-1-methylbutylovou skupinu, 1-ethyl-4-fluorbutylovou skupinu, 3-chlorpropylovou skupinu, 3-fluorpropylovou skupinu, 2-fluorpropylovou skupinu, 3-kyanopropylovou skupinu, 3-trifluormethoxypropylovou skupinu, 2,3-dichlorpropylovou skupinu, 3-chlor-1,2-dimethylpropylovou skupinu, 2-chlor-3-fluorpropylovou skupinu, 3-kyano-1,2-dimethylpropylovou skupinu, 2-kyano-3-fluorpropylovou skupinu, 2-nitro-3-fluorpropylovou skupinu, 2-kyano-3-chlorpropylovou skupinu, 3,3,3-trifluorpropylovou skupinu, 2-chlorethylovou skupinu, 2-fluorethylovou skupinu, 2-kanoethylovou skupinu, 2-cyklopropylethylovou skupinu, 3-cyklopropylbutylovou skupinu, 2-cyklobutylethylovou skupinu, cyklopropylmethylovou skupinu, cyklobutylmethylovou skupinu, 3-furylmethylovou skupinu nebo 2-(3-furyl)ethylovou skupinu. Výhodné alkylové zbytky R s 2 až 7 atomy uhlíku obsahují 3 až 5 atomů uhlíku a jsou nerozvětvené. Substituenty jsou s výhodou umístěné v koncové poloze. Nejvýhodnější alkylové zbytky R s 2 až 7 atomy uhlíku jsou 4-chlorbutylová skupina, 4-fluorbutylová skupina, 3-chlorpropylová skupina nebo 3-fluorpropylová skupina.

Alkenylový zbytek R s 3 až 7 atomy uhlíku může být rozvětvený nebo nerozvětvený a obsahuje 3 až 7 atomů uhlíku. Alkenylový zbytek R s 3 až 7 atomy uhlíku reprezentuje například 2-propenylovou skupinu, 2-chlormethyl-2-propenylovou skupinu, 3-butenylovou skupinu, 2-butenylovou skupinu, 4-chlor-2-butenylovou skupinu, 4-fluor-2-butenylovou skupinu, 4-acetoxy-2-butenylovou skupinu, 2-isobutenylovou skupinu, 2-

pentenylovou skupinu, 3-pentenylovou skupinu, 5-chlor-2-pentenylovou skupinu, 5-fluor-3-pentenylovou skupinu, 5-nitro-3-pentenylovou skupinu, 4-pentenylovou skupinu, 5-hexenylovou skupinu, 3-chlor-5-hexenylovou skupinu, 4-hexenylovou skupinu nebo 6-heptenylovou skupinu. Výhodné alkenylenové zbytky R s 3 až 7 atomy uhlíku obsahují 3 až 5 atomů uhlíku a jsou nesubstituované. Dvojná vazba je s výhodou lokalizována v koncové poloze. Výhodnými alkenylovými zbytky R s 3 až 7 atomy uhlíku jsou 4-pentenylová skupina, 3-butenylová skupina nebo 2-propenylová skupina, zejména 3-butenylová skupina.

Alkynylový zbytek R s 3 až 7 atomy uhlíku může být rozvětvený nebo nerozvětvený a obsahuje 3 až 7 atomů uhlíku. Výhodný alkynylový zbytek R s 3 až 7 atomy uhlíku obsahuje 3 až 5 atomů uhlíku a je nesubstituovaný. Alkynylový zbytek R s 3 až 7 atomy uhlíku je například 2-propynylová skupina, 2-butynylová skupina, 4-kyano-2-butynylová skupina, 4-nitro-2-butynylová skupina, 3-butynylová skupina, 5-chlor-2-pentynylová skupina, 2-pentynylová skupina, 5-fluor-3-pentynylová skupina, 5-chlor-3-pentynylová skupina, 3-pentynylová skupina, 4-hexynylová skupina nebo 4-heptynylová skupina, s výhodou 2-propynylová skupina, 2-butynylová skupina, 2-pentynylová skupina nebo 3-pentynylová skupina. S výhodou je trojná vazba umístěna v koncové pozici. Zejména dobré výsledky byly získány u sloučenin, ve kterých R je 2-propynylová skupina.

Farmaceuticky použitelnými solemi kyselých sloučenin podle vynálezu jsou sole vzniklé reakcí s bazemi, jmenovitě kationtové sole, jako jsou sole s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin, jako jsou sodík, lithium, draslík, vápník nebo hřčík, jakož i amoniové sole, jako je amoniová sůl,

trimethylamoniová sůl, diethylamoniová sůl a tris-(hydroxymethyl)-methyl amoniová sůl.

Obdobně, jestliže je součástí struktury bazická skupina, jako je pyridylová skupina, mohou se také připravit adiční sole s kyselinami, jako jsou minerální kyseliny, organické karboxylové kyseliny a organické sulfonové kyseliny, například jako je kyselina chlorovodíková, kyselina methansulfonová, kyselina maleinová.

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I mají cenné farmakologicky použitelné vlastnosti. Zejména vykazují specifické inhibiční účinky, které jsou farmakologicky zajímavé.

Příslušníci rodiny enzymů matrice degradujících metaloproteináz (MMP), jako jsou želatináza, stromelizin a kolagenáza, zasahují do různých biologických procesů, například do degradace tkáňové matrice (např. kolaps kolagenu) a do mnoha patologických stavů týkající se abnormální pojivové tkáně a základního metabolismu membránové matrice, jako jsou, artritida (např. osteoartritida a reumatická artritida), ulcerace tkáně (např. ulcerace rohovky, epidermální ulcerace a gastrická ulcerace), abnormální hojení ran, periodontální onemocnění, nemoci kostí (například Pagetovo onemocnění a osteoporóza), nádorová metastáze nebo invaze, psoriáza, jakož i infekce HIV (J.Leuk.Biol.52(2),244-28,1992), ateroskleróza, ventrikulární dilatace a restenóza v cévních transplantacích.

Makrofágní metaloelastáza je další matrice degradující metaloproteináza, která se účastní degradace elastinu a která způsobuje patologické stavy, například plicní poruchy, jako je

emfyzém a chronické obstrukční plicní onemocnění COPD (chronic obstructive pulmonary disease).

Selektivita je obecně výhodným rysem farmakologicky aktivních sloučenin protože vedlejší účinky léků obsahujících selektivní sloučeniny je menší ve srovnání s léky obsahujícími méně selektivní sloučeniny. Protože skupina MMP sestává z několika různých enzymů, které se účastní různých biologických procesů, je žádoucí mít selektivní inhibitory jednotlivých MMP nebo jednotlivých podskupin MMP enzymů.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné sole inhibují matrice degradující metaloproteinázy, jako je želatináza, streptomelyzin a makrofágní metaloelastáza a membránový typ matrice degradujících metaloproteináz, jako je MT1-MMP a MT2-MMP. Sloučeniny jsou zejména účinné jako inhibitory MT1-MMP a MMP2 (želatináza A).

Je známa řada peptidů, které interagují s biologickými materiály jako jsou enzymy, buňky nebo receptory spojenými s patologickými procesy nebo onemocněními. Peptidy mají však tu nevýhodu, že jsou za fyziologických podmínek snadno hydrolyzovatelné, zejména za těch fyziologických podmínek kdy se vyskytují v krvi nebo žaludku teplokrevných živočichů. Sloučeniny obecného vzorce I mají tu výhodu, že nejsou peptidy. Sloučeniny obecného vzorce I jsou nepeptidickými inhibitory MMP2.

Výhodné účinky jsou vyhodnocovány farmakologickými testy, které jsou známé z literatury a které jsou objasněny dále.

Výše uvedené vlastnosti jsou prokazatelné v testech *in vitro* a *in vivo* použitím s výhodou savce, například krysy, morčata, psi, králíci nebo na izolovaných orgánech a tkáních, jakož i na savčích enzymových preparátech. Sloučeniny se mohou aplikovat *in vitro* ve formě roztoků, například s výhodou ve formě vodného roztoku a *in vivo* buď enterálně nebo parenterálně, s výhodou orálně, například jako suspenze nebo ve formě vodného roztoku. Dávky *in vitro* se mohou pohybovat mezi asi 10^{-5} molární a 10^{-10} molární koncentrace. Dávky *in vivo* se mohou pohybovat, v závislosti na způsobu aplikace, mezi asi 0,1 a 100 mg/kg.

Protizánětlivá aktivita se může stanovit podle standardních zánětlivých a artritických živočišných modelů, běžně známých z literatury, například na modelu artritidy vyvolaném adjuvans u krys a kolagenem II vyvolanou artritidou u myší (Mediators of Inflamm. 1, 273-279 (1992)).

Jeden test pro stanovení inhibice stromelyzinové aktivity je založen na hydrolyze Substance P použitím modifikovaného postupu Harrisona a j. (Harrison R.A., Teahan J., a Stein R., Anal. Biochem 180, 110-113 (1989)). Substance P se hydrolyzuje rekombinovaným lidským stromelyzinem aby se uvolnil fragment Substance P7-11, který se může kvantifikovat HPLC. V typickém testu se 10 mM zásobní roztok sloučeniny, která se má testovat, zředí puforem na 50 mM, smísí se 1:1 s 8 mg rekombinovaného lidského stromelyzinu (mol. hmotnost 45-47 kDa, 2 jednotky, kde 1 jednotka produkuje 20 mmol Substance P7-11 během 30 minut) a inkubuje se s 0,5 mM Substance P v konečném objemu 0,125 ml po dobu 30 minut při 37° C. Reakce se zastaví přidáním 10 mM EDTA a Substance P7-11 se kvantifikuje na RP 8 HPLC. IC₅₀ pro inhibici aktivity

stromelizynu a K_i se vypočítají z kontrolní reakce bez inhibitoru.

Účinek sloučenin podle vynálezu *in vivo* se může stanovit na králících. Normálně, čtyřem králíkům se orálně podá sloučenina až 4 hodiny před intraartikulární injekcí do obou kolenních kloubů ($N = 8$) 40 jednotek rekombinovaného lidského stromelyzinu rozpuštěného v 20 mM Tris, 10 mM CaCl_2 a 0,15 M NaCl a pH 7,5. Po dvou hodinách se králíci zabijí, jímá se synoviální kapalina a kvantifikuje se keratan sulfát (KS) a sulfátovaný glykosaminoglykan (S-GAG) uvolněné do kloubu. Keratan sulfát se měří inhibicí ELISA použitím metody Thonara (Thonar, E.J.-M.A., Lenz, M.E., Klinworth, G.K., Caterson, B., Pachman, L.M., Glickman, P., Katz, R., Huff, J., Keuttner, K.E., *Arthr. Rheum.* 28, 1367-1376 (1985)). Sulfátované glykosaminglykany se měří nejprve zpracováním synoviální kapaliny se streptomyces hyaluronidazou a pak měřením vazby DMB barviva, použitím metody Goldberga (Goldberg, R.L. and Kolibas, L., *Connect. Tiss. Res.* 24, 265-275 (1990)). Pro *i.v.* studium se sloučenina rozpouští v 1 ml PEG-400 a pro studium *p.o.* se sloučenina aplikuje v 5 ml ztuženého kukuřičného škrobu na kilogram tělesné hmotnosti.

Inhibiční účinek na makrofágovou metaloelastázu je možno stanovit měřením inhibice degradace [^3H]-elastinu zkrácenou rekombinovanou myšší makrofágovou metaloelastasou následujícím způsobem:

Asi 2 ng rekombinované zkrácené myšší makrofagové metaloelastasy (*FASEB Journal* Vol. 8, A151, 1994), čištěné chromatografií na koloně Q-Sepharosy se inkubuje s testovanou sloučeninou při požadovaných koncentracích v přítomnosti 5 nM CaCl_2 , 400 nM NaCl, [^3H]-elastinu (60,000 cpm/zkumavku), a 20

mM Tris, pH 8.0, při 37°C přes noc. Vzorky se centrifugují při 12 000 ot/min po dobu 15 minut. Alikvotní podíl supernatantu se měří v scintilačním čítači a kvantifikuje se degradovaný [³H]-elastin. IC₅₀ se stanoví z rozmezí koncentrací testovaných sloučenin a procent inhibice získané enzymové aktivity.

Inhibiční aktivity sloučenin obecného vzorce I na MT1-MMP, MMP1 (kolagenázu 1) a MMP2 (želatinázu A) se mohou stanovit následujícím způsobem:

Zásobní roztoky substrátu (MCA-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂, Knight, C.G., Willenbrock, F., Murphy, G., Nový kumarinem-značený peptid pro senzitivní kontinuální testy matrice degradujících metalloproteináz, FEBS lett., 296, 263-266, (1992)), se připraví v 100 % DMSO při koncentraci 1.0 mM. Zásobní roztoky inhibitorů se připraví v 100 % DMSO. Inhibitor se ředí pro test z roztoku v 100 % DMSO a jako kontroly se použijí stejné objemy DMSO, tak aby konečná koncentrace DMSO z inhibitoru a ředění substrátu byla ve všech testech 6,0 %. Testy se provádějí v pufru (150 mM NaCl, 10 mM CaCl₂, 50 mM Tris-Cl pH7.5, 0.05% Brij-35) obsahující 6.0 % DMSO ve které, je opět zředěn substrát a inhibitor. Koncentrace substrátu použitá pro test je 10 mM. Test se provádí při 37° C. Změny fluorescence se monitorují použitím excitační vlnové délky 320 nm a emisní vlnové délky 340 nm. Reakční směs se přidá v dvojím opakování do příslušných jamek 96 jamkové mikrofluorescenční desky. Reakční směs se předem inkubuje s inhibitorem po dobu 30 minut, reakce se nastartuje přidáním MMP enzymu a po 10 minutách se měří fluorescenční intenzita. Pro stanovení aktivity se vybere časový bod v lineární části křivky. Výsledky inhibice se vyjadřují jako koncentrace inhibitoru, které produkují 50 % inhibici (IC₅₀) aktivity v kontrolní (neinhibované) reakci. V tomto testu sloučeniny

obecného vzorce I a jejich farmakologicky použitelné sole mají inhibiční koncentraci IC_{50} [mmol/litr] 0,0001 a 0,030, obvykle 0,0002 až 0,010, pro MMP2 a inhibiční koncentraci IC_{50} [mmol/litr] 0,0005 a 0,125, obvykle 0,001 až 0,05, pro MT1-MMP. Sloučeniny obecného vzorce I vykazují inhibiční koncentraci IC_{50} pro MMP1 (kolagenáza 1) až 1000-krát vyšší než je IC_{50} for MT1-MMP, která je běžně asi 40-krát až 200-krát vyšší. Sloučeniny obecného vzorce I vykazují inhibiční koncentrace IC_{50} pro MMP1, která je až 5000-krát vyšší než IC_{50} pro MMP2, pro převážnou část sloučenin I je asi 100-krát až 2000-krát vyšší.

Enzym použitý ve výše uvedeném testu se připraví následujícím způsobem:

MT1-MMP:

Plazmid: Katalytická doména fragmentu cDNA kodující plnou délku lidského MT1-MMP genu [od Prof. Motoharu Seiki, Institute of Medical Science, The University of Tokyo; Sato, H., Takino, T., Okada, Y., Cao, J., Shinagawa, A., Yamamoto, E. and Seiki, M. Nature (London), 370:61-65, 1994)] se zesílí polymerační řetězovou reakcí (PCR). Použité iniciátory jsou: CTC CATATGTACGCCATCCAGGGTCTCAA pro sense iniciátor, včetně NdeI polohy na 5'-konci pro ATG startovní kodon, and CTCGGATCCTCACCCATAAAGTTGCTGGAT-GCC pro antisense iniciátor vykazující BamHI polohu s jedním TGA stop kodonem (1). Získaný PCR produkt s 519-bp fragmentem se subklonuje mezi NdeI and BamHI jednoznačná místa pET11a (Stratagene). Sequence katalytické domény MT1-MMP (CD-MT1-MMP) se ověří ABI PRISM™ sekvenční soupravou pro barevný koncový cyklus použitím ABI PRISM™ 377 DNA sekvenátoru (Perkin Elmer).

Exprese a čištění: Subclonovaný CD-MT1-MMP se použije pro

přenos *E. coli* kmenu BL21[DE3] (Hanahan, D. J. Mol. Biol. 1983;166(4):557-80) a exprimuje se jako nerozpustný inklusní materiál. Transfektanty se nechají růst při 37° C in 50 ml Luria-Bertani (LB) mediu v přítomnosti of 50 g/ml ampicillinu do a do hustoty buněk OD600 = 0,6-1,0, a CD-MT1-MMP produkce se indukuje 1 mM isopropyl-1-D-galactopyranosidem (IPTG). Po zpracování s 5 mg/ml lysozymu a 10 µg/ml DNasy I, se inkludované částčky připraví ze získaných buněk použitím detergenčního pufru obsahujícího 0,2 M NaCl, 1% hmot./obj. deoxycholové kyseliny a 1% obj./obj. Nonidet P-40. Solubilizace se dosáhne resuspendováním inkludovaných částček v solubilizačním pufru obsahujícím 6 M močovinu, 100 mM 2-merkapt ethanolu, a 20 mM Tris-Cl, pH 8,5. Enzym se čistí a renaturalizuje použitím 10 ml kolony Q-Sepharosy (Amersham Pharmacia Biotech) ekvilibrované 5 mM CaCl₂, 0,02% obj./obj. NaN₃, v 20 mM Tris-Cl pH7,5. Po promytí třemi objemy stejného pufru, se vázané proteiny eluují dvěma objemy lineárního gradientu 0,5-1,0 M NaCl. Jímané frakce (po 1 ml) se dialyzují 6 h v ekvilibrovaném pufru. Kolona Superdex G200 (1 x 15 cm) (Amersham Pharmacia) se ekvilibruje v 20 mM Tris-Cl, pH 7,5, 5 mM CaCl₂, 0,02% NaN₃. Odsolený vzorek se nanese na Superdex G200 kolonu a chromatografuje se rychlostí 0,5 ml/min. Jímají se frakce po 1 ml a 30 ml alikvoty se analyzují na imunoreakci tečkováním. Frakce vykazující nejvyšší čistotu se spojí, koncentrují v Amicon míchané kyvetě s YM2 membránou a skladují při -80°C. Eluovaný protein se dialyzuje dvakrát proti 5 l pufru 5 mM CaCl₂, 0,5 mM ZnSO₄, 20 mM Tris-Cl pH 7,5, pak se koncentruje v Amicon míchané kyvetě s YM2 membránou. Za těchto podmínek rekombinované proteiny zůstávají rozpustné a jsou správně svinuté..

MMP1 (Kolagenáza 1)

Plasmid: cDNA pro lidskou kolagenázu se generuje pomocí PCR cDNA odvozené z RNA izolované z lidských U937 buněk (ATCC# CRL-2367). Iniciátory použité pro tuto cDNA jsou AAGAAGCTTAAGCCAGTATGCACAGCTTTCCT a AAGGCGGCCGCACACCTTCTTTGGA-CTCACACCA, odpovídající nukleotidům 58 až 1526 uvedené cDNA sekvence, GenBank číslo přístupu X05231. Vzniklý fragmet cDNA se subklonuje do Not I polohy savčího vektoru exprese pBPV-MMT (Matthias, P. et al., J. Mol. Biol. 1986, 187(4):557-68).

Buňky C127 (ATCC-myšší nádorové buněčné linie prsní žlázy) se nechají růst v Dulbeccově modifikovaném základním mediu doplněném o 10% teplem inaktivovaného plodového hovězího sera a 1X antibiotického-antimycotického roztoku při 37 °C v zvlhčeném CO₂ inkubátoru. Buňky naočkované při 8×10^5 in 100 mm miskách se transfektují použitím srážecí metody s fosforečnanem vápenatým. Pět hodin před transfekcí se medium nahradí za čisté medium. Každá miska se transfektuje s 15 mg expresního vektoru. Buňky se dvakrát promyjí PBS 16-18 hodin po transfekci a inkubují se v růstovém mediu dalších 48 hodin. Klony se pak selektují inkubací s Neomycinu příbuzným antibiotiku G418 při koncentraci 400 µg/ml. Media z vybraných klonů se analyzují na expresi kolagenázy enzymatickým testem.

Exprese a čištění: 16 litrů živného media se koncentruje na 1,6 litrů a enzym se izoluje postupem popsáním v práci Wilhelm et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. (USA). 1987; 84: 6725-29). Konečný produkt se dále čistí na koloně pro gelovou filtraci Superose G-75 (Pharmacia/LKB, Piscataway, NJ) ekvilibrovanou v testu puforem obsahujícím 0,15 M NaCl. Enzym se spojí a skladuje po alikvotních dílechs při -70°C. Rekombinovaná prokolagenáza (43-45 kDa) se aktivuje s 1 mM APMA (Aminophenylmercuric acetate, ICN Pharmaceuticals) po dobu 2 hodin při 37°C, a APMA is odstraní extensivní dialyzou

proti pufru pro test obsahujícímu 0,15M NaCl. Aktivovaný enzym (~36-kDa) se skladuje až do použití při -70°C.

MMP2 (Želatináza A)

Plasmid: cDNA pro lidský proMMP2 byla dodána Prof. Motoharu Seiki, Institute of Medical Science, The University of Tokyo. cDNA zakodovaná na plnou délku lidské proMMP2 se generuje PCR cDNA odvozené z RNA izolované z lidských HT1080 buněk (ATCC# CCL121). Iniciátory pro vytváření této cDNA jsou GAATTCGATGGAGGCGCTAATGGCCCGG a CTCGAGTCAGCAGCCTAGCCAGTCGGATTTGAT odpovídající plné délce lidské pro-MMP2 uvedené cDNA sekvence, GenBank číslo přístupu J03210. Vzniklý 2.0 Kb PCR fragment se klonuje do EcoR1/Xho 1 polohy pFAST BAC 1 vektoru (pBAC-MMP2) (Collier, I.E., Wilhelm, S.M., Eisen, A.Z., Marmer, B.L., Grant, G.A., Seltzer, J.L., Kronberger, A., He, C., Bauer, E.A. and Goldberg, G.I. J. Biol. Chem., 263:6579-6587, 1988).

Expresa a čištění: Pro expresi r-proMMP2 bakulovirem, se pBAC-MMP2 transformuje na DH10BAC kompetentní buňky za vzniku r-proMMP2 bacmid DNA. Rekombinovaný bacmid DNA se transfektuje na pěstované hmyzí buňky (Tn buňky) s Cellfectin reakčním činidlem (Gibco BRL). Rekombinovaný baculovirus se na desce čistí na homogenitu a použije se pro vytvoření zásob rekombinovaného bakuloviru o vysokém titru. Expresa of r-proMMP2 byla potvrzena želatinovou zymografií.

Živné kapaliny Tn buněk infikovaných bakulovirem se centrifugují a přefiltrují přes filtr velikosti pórů 0,22 µm aby se odstranil buněčný debris. Rekombinant proMMP2 se absorbuje na želatinu Sepharose 4B (Pharmacia Biotech) v ekvilibrovaném pufru 25 mM Tris-HCl (pH 7,5), 1 M NaCl, 10 mM CaCl₂, 0,05% Brij 35 při 4°C. Po promytí se želatina promyje ekvilibrovaným pufrem a r-proMMP2 se eluuje ekvilibrovaným

pufrem obsahujícím 10% DMSO. Enzym se skladuje při 4°C až do aktivace. Pro test se vyčištěná proMMP2 aktivuje s 1 mM APMA po dobu 1 hodiny při 37°C.

MMP9

MMP9 se připraví ze živného media THP1 lidských monocytických leukemických buněk zpracovaných s TPA. THP1 buňky se udržují v kultuře DMEM/F-12 s 10% FCS a stimulují se pro produkci pro-MMP9 s TPA (1 nM) v seru-prostém mediu po dobu 48 h. Veškeré čisticí procedury se provádějí při 4°C. Jeden litr živného media se koncentruje na 100 ml použitím Centriconu (Amicon) a nanese se na kolonu (1 x 8 cm) želatin-sepharosu (Pharmacia), ekvilibrované s 50 mM Tris-Cl (pH=8,0), 300 mM NaCl. Frakce obsahující pro-MMP-9 se eluuje 10% DMSO v 50 mM Tris-Cl (pH=8,0), 300 mM NaCl, a pak dialyz proti 50 mM Tris-Cl (pH 7,5), 150 mM NaCl. Frakce se koncentruje použitím Centriconu a pak chromatografuje na koloně Sephadex G200 (2 x 20 cm) ekvilibrované 50 mM Tris-Cl (pH=7,5) obsahující 150 mM NaCl. Vyčištěný Pro-MMP9 se skladuje při -80°C jako zásobní materiál a nutná množství pro-formy se použijí pro aktivaci. Pro-MMP9 se aktivuje s 1 mM aminofenyl octanem rtuťnatým, (APMA, ICN Pharmaceuticals) v 50 mM Tris-Cl (pH=7,5) obsahujícím 150 mM NaCl, 10 mM CaCl₂ and 0,05% Brij-35 (MMP pufr pro testy) po dobu 18hod. při 37°C, a APMA se odstraní extensivní dialyzou proti MMP pufru pro testy. Aktivovaný MMP9 se skladuje až do použití v zmraženém stavu při -80°C.

Test MMP9

Aktivovaná MMP-9 (82 kDa) se pak použije pro třídění sloučenin. Fluorogenní peptid, 2-N-methylaminobenzoová kyselina (Nma)-Gly-Pro-Gln-Gly-Leu-Ala-Gly-Gln-Lys-N⁺-(2,4-dinitrophenyl)(Dnp)-NH₂, (Peptide Institute, Osaka, Japan) se

použije jako jediný substrát ve všech MMP testech v této studii v koncentraci 25 μM . Zásobní roztoky substrátu se připraví v 100 % DMSO při koncentraci 1,0 mM. Testy byly prováděny v MMP pufru pro testy. Reakční směs se přidá v duplikátu do příslušných jamek 96 jamkové mikrofluorescenční desky, která byla předem inkubována při 37° C po dobu 30 minut. Reakce se nastartuje přidáním 0,5 nM of aktivované MMP9. Zásobní roztoky každého z inhibitorů se připraví rozpuštěním v 100% DMSO. Inhibitory se přidají do testované směsi ze zředěného roztoku v 100% DMSO připraveného ze zásobních roztoků. Jako kontrola se použije stejný objem DMSO. Konečná koncentrace DMSO inhibitoru a substratových roztoků je 5.0%. Zvýšení fluorescence se monitoruje při 460 nm s excitací při 355 nm. Časový bod na lineární části křivky je vybrán pro stanovení aktivity. Výsledky inhibice jsou vyjádřeny jako koncentrace inhibitoru, který produkuje 50% inhibici (IC_{50}) aktivity kontrolní reakce.

Protinádorový účinek sloučenin obecného vzorce I je možné také demonstrovat např. *in vivo* na modelech metastazy použitím EGFP transfektovaných HT1080 buněk měřením fluorescenční intenzity nádorových buněk metastazovaných do plic holých myší s intravenosně injikovanými nádorovými buňkami nebo použitím B16-F10 melanoma buněk měřením plicních nádorových uzlíků po intravenosní injekci nádorových buněk do BDF1 myší.

EGFP transfektované HT1080: Holým myším se injikuje do ocasní žíly suspenze nádorových buněk [2×10^6 buněk / 0,1 ml of PBS (phosphate buffered saline)]. Zvířatům se aplikují per os sloučeniny a to při -1 hod. a +5 hod relativně k času injekce buněk (den 0). Pak se zvířatům aplikuje dvakrát za den, nejprve mezi 9 - 10:30 a podruhé v 17:30 - 19:00. Sloučeniny

se aplikují jako suspenze v 1 % karboxymethyl celuloze (Wako, Japan) v dávce 60 mg/kg dvakrát za den. Samotné vehikulum se aplikuje kontrolní skupině. Zvířata se usmrtí 17 den a myším se odejmou plíce. Vyjmuté plíce se rozdělí na kousky velikosti přibližně 2-3 mm v průměru a pak asi 100 mg tkáně se suspenduje v 0.2 ml PBS v mikrocentrifugačních zkumavkách a po jemné homogenizaci se provede centrifugace. Buňky se třikrát promyjí 1 ml lyzovacího činidla (150mM NH_4Cl , 0,1mM EDTA-4 Na, 10mM KHCO_3 , pH7,4) pro lyzování červených krevních buněk a 2 krát s 1 ml PBS při teplotě místnosti. Po konečném promytí se buňky lyzují s 0,5 ml 1 % Tritonu v PBS. Po centrifugaci při 15000 otáček/min po dobu 5 min, se 0,23 ml každého ze supernatantů přenese do jamek 96-jamkové multi desky. Intezita fluorescence se stanoví použitím čtecího zařízení pro fluorescenční desky (Cytoflour II) při excitační a emisní vlnové délce 485 a 530 nm, respective. Získaná fluorescence se normalizuje na jednotlivé plíce použitím vlhké hmotnosti plíce. V tomto testu pokles fluorescence o 74 % ve srovnání se samotným vehikulem byl nalezen pro sloučeninu podle příkladu 68.

Experimentální model metastazy melanomy B16-F10 byl studován postupem podle Fidlera. Buňky se získají trypsinizací a jednou se promyjí serum-obsahujícím médiem a třikrát studeným PBS a pak se uchovávají na ledu. Do ocasní žíly se myším injikuje suspenze nádorových buněk (2×10^5 cells / 0,1 ml PBS). Zvířatům se podávají sloučeniny p.o. při -1 hod., +5 hod., 23 od.s a 29 hod relativně k času injikování buněk první dva dny (den 0, 1). Po této době se se sloučeniny aplikují zvířatům jednou ráno. Sloučeniny se podávají ve formě suspenze v 1 % karboxymethyl celuloze (Wako, Japonsko) v dávce 120 mg/kg. Samotné vehikulum se aplikuje kontrolní skupině.

Čtrnáctý den po aplikaci se myši zabijí a vyjmou se jim plíce a po fixaci Bouinovým roztokem (2 % pikrová kyselina v destilované vodě : 10 % formaldehyd v neutrálním pufrovém roztoku : kyselina octová = 15 : 5 : 1) se manuálně spočítají nádorové uzlíky. V tomto testu je při aplikaci sloučeniny vzorce 68 pokles počtu nádorových uzlíků 47 % ve srovnání s ošetřením samotným vehikulem.

Protinádorový účinek sloučenin podle vynálezu se může stanovit měřením růstu lidských nádorů implantovaných Balb/c holým myším, postupem podle běžně známé metodiky ve srovnání s myši, kterým se aplikuje pouze placebo. Jako ilustrativní nádory je možno například uvést na estrogen dependentní lidský karcinom prsů BT20 a MCF7, lidský karcinom močového měchýře T24, lidský karcinom tlustého střeva Colo 205, lidský adenokarcinom plic A549 a lidský karcinom vaječníků NIH-OVCAR3.

Účinek na nádorovou angiogenezi je možno stanovit u krys, kterým se implantuje Walker 256 karcinom v peletkách aby se stimulovala angiogeneze z cév limbusu, jak je popsáno v práci Galardy a j., Cancer Res. 54, 4715 (1994).

Sloučeniny podle vynálezu inhibují degradaci matrice a jsou proto velmi vhodné pro léčení onemocnění, které reagují na inhibici aktivity enzymů MT1-MMP a MMP2. Zde je zejména možno uvést osteoporózu a také jiná onemocnění v jejichž průběhu dochází k resorbci osteoklastů, jako je například nádorem indukovaná hyperkalcinemie, Pagetovo onemocnění nebo pro léčení metastáz kostí a také zánětlivých procesů u kloubů a kostí a degenerativních procesů v chrupavkových tkáních. Sloučeniny obecného vzorce I jsou zejména výhodné pro léčení

nezhoubných a zhoubných nádorů, které reagují na enzymy MT1-MMP a MMP2, například prsů, plic, močového měchýře, tlustého střeva, vaječníků, mozku a kůže, nádorové metastáze, nádorové progresse nebo inváze a/nebo nádorové angiogenéze. Jsou také schopné způsobovat nádorovou regresi a preventivně bránit růstu mikrometastáz.

Ostatní stavy, které se mohou léčit sloučeninami podle vynálezu zahrnují reumatickou artritidu, osteoartritidu, plicní poruchy (jako je astma inhibicí degradace elastinu), aterosklerotické stavy (například inhibicí prasknutí aterosklerotických povlaků), jakož i akutní koronární syndromy, srdeční záchvaty (srdeční ischemie), mrtvice (cerebrální ischemie), restenóza po angioplastii, a také vaskulární ulcerace, ektasie and aneurysma. Další stavy, které se mohou léčit použitím sloučenin podle vynálezu jsou zánětlivé demyelinizační poruchy nervového systému, které jsou spojeny s destrukcí nebo ztrátou myelinu (jako je skleroza multiplex), zřaková neuritida, optická neuromyelitida (Devicovo onemocnění), difuzní a přechodná skleroza (Schilderovo onemocnění) a akutní roztroušená encefalomyelitida, také demyelinizační periferní neuropatie jako je Landry-Guillain-Barre-Strohl syndrom for motorické defekty; také tkáňové ulcerace (například epidermální a žaludeční ulcerace), abnormální hojení ran a periodontální nemoci. Rovněž tak se mohou léčit sloučeninami vzorce I endometrióza, septický šok, zánětlivá onemocnění střev, Crohnovo onemocnění a pod.

Aplikace sloučenin podle vynálezu v očním lékařství zahrnují léčení očních zánětů, rohovkové ulcerace, pterygium, keratitidu, keratoconus, glaukom s otevřeným úhlem, reti-

nopatie, a také se mohou použít ve spojitosti s refraktivní chirurgií (laserem nebo incizí), pro minimalizaci vedlejších účinků.

Bylo popsáno, že určité inhibitory metaloproteináz také inhibují produkci a uvolňování nádorového nekrozního faktoru (tumor necrosis factor - TNF), například. TNF- α který je důležitým mediátorem zánětů. Sloučeniny podle vynálezu jsou tak potenciálními protizánětlivými látkami u savců.

Účinek sloučenin podle vynálezu na aterosklerotické stavy je možno vyhodnocovat použitím aterosklerotických povlaků u cholesterolem krmených králíků, které obsahují aktivovanou matici degradující metaloproteinázy jak bylo popsáno v práci Sukhova aj., Circulation 90, I 404 (1994). Inhibiční účinek na enzymatickou aktivitu matici degradující metaloproteinázy u králíků s aterosklerotickými povlaky se může stanovit in situ zymografií, jak je popsáno v práci Galis aj., J. Clin. Invest. 94, 2493 (1994), a svědčí o tom protržení povlaku.

Účinek na vaskulární výdutě například inhibicí tvorby výdutí se může stanovit v experimentálních modelech jako jsou Apo-E transgenní myši a/nebo myši s paralyzovaným LDL receptorem. Abdominální výduť aorty reprezentuje chronický degenerativní stav spojený s život ohrožujícím rizikem protržení výdutě. Vývoj výdutě je možno potlačit sloučeninami obecného vzorce I.

Účinek na restenózu a vaskulární přestavbu je možno vyhodnocovat u modelu krys s roztaženou krční tepnou.

Účinek na demyelinizační poruchy nervového systému, jako je skleróza multiplex, se může vyhodnocovat obráceným měřením experimentální autoimunní encephalomyelitidy u myší, například jako bylo popsáno v práci Gijbels et al, J. Clin. Invest. 24, 2177 (1994).

Vynález se zejména týká sloučenin obecného vzorce I ve kterém

R¹ je atom vodíku, nižší alkylová skupina,

monocyklická nebo bicyklická karbocyklická arylová skupina, která je nesubstituovaná nebo mono-, di- nebo tri-substituovaná nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, kyano-skupinou, trifluormethylovou skupinou, fenoxyskupinou nebo fenylovou skupinou, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkoxylovou skupinou, nižší alkylovou skupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo nižší alkylendioxy-skupinou,

monocyklická nebo bicyklická heterocyklická arylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním, dvěma nebo třemi identickými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny sestávající z volných, etherifikovaných a esterifikovaných hydroxylových skupin, merkaptoskupiny, nižší alkylthioskupiny, substituovaných a nesubstituovaných fenylthioskupin, atomů halogenu, oxoskupin, které jsou ve formě formylové skupiny a ketoskupin a odpovídajících acetalů nebo ketalů, azidoskupiny, nitroskupiny, primárních, sekundárních a terciárních aminoskupin, acylaminoskupin, diacylaminoskupin a nemodifikovaných nebo funkčně modifikovaných sulfoskupin, volných a funkčně

modifikovaných karboxylových skupin, karbamoylové skupiny, ureidoskupiny, guanidinoskupiny a kyanoskupiny, karbocyklická aryl-nižší alkylová skupina, která je nesubstituovaná nebo mono-, di- nebo trisubstituovaná nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, fenoxyskupinou nebo fenylovou skupinou, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkoxylovou skupinou, nižší alkylovou skupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, nižší-alkylendioxy skupinou v karbocyklické části molekuly

substituovaná nebo nesubstituovaná heterocyklická-nižší alkylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním, dvěma nebo třemi identickými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny sestávající z volných, etherifikovaných a esterifikovaných hydroxylových skupin, merkaptoskupiny, nižší alkylthioskupiny, substituovaných a nesubstituovaných fenylthioskupin, atomů halogenu, oxoskupin, které jsou ve formě formylové skupiny a ketoskupin a odpovídajících acetalů nebo ketalů, azidoskupiny, nitroskupiny, primárních, sekundárních a terciárních aminoskupin, acylaminoskupin, diacylamínoskupin a nemodifikovaných nebo funkčně modifikovaných sulfoskupin, volných a funkčně modifikovaných karboxylových skupin, karbamoylové skupiny, ureidoskupiny, guanidinoskupiny a kyanoskupiny, v heterocyklické části molekuly,

cykloalkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, která může být nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou,

cykloalkyl-nižší alkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části molekuly, která může být

nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou, hydroxy-nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxy-nižší alkylovou skupinou nižší alkyl-(thio, sulfinyl nebo sulfonyl)-nižší alkylovou skupinou nebo mono- nebo di-nižší alkylamino-nižší alkylovou skupinou,

R² je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina,

R³ je cykloalkylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou,

karbocyklická arylová skupina, která je nesubstituovaná nebo mono-, di- nebo tri-substituovaná nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, fenoxyskupinou nebo fenylovou skupinou, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkoxylovou skupinou, nižší alkylovou skupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo nižší alkylendioxy-skupinou,

heterocyklická arylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním, dvěma nebo třemi identickými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny sestávající z volných, etherifikovaných a esterifikovaných hydroxylových skupin, merkaptoskupiny, nižší alkylthioskupiny, substituovaných a nesubstituovaných fenylthioskupin, atomů halogenu, oxoskupin, které jsou ve formě formylové skupiny a ketoskupin a odpovídajících acetalů nebo ketalů, azidoskupiny, nitroskupiny, primárních, sekundárních a terciárních aminoskupin, acylaminoskupin, diacylamínoskupin a nemodifikovaných nebo funkčně modifikovaných sulfoskupin, volných a funkčně modifikovaných karboxylových skupin, karbamoylové skupiny, ureidoskupiny, guanidinoskupiny a kyanoskupiny,

heterocyklylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním, dvěma nebo třemi identickými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny sestávající z volných, etherifikovaných a esterifikovaných hydroxylových skupin, merkaptoskupiny, nižší alkylthioskupiny, substituovaných a nesubstituovaných fenylthioskupin, atomů halogenu, oxoskupin, které jsou ve formě formylové skupiny a ketoskupin a odpovídajících acetalů nebo ketalů, azidoskupiny, nitroskupiny, primárních, sekundárních a terciárních aminoskupin, acylaminoskupin, diacylaminoskupin a nemodifikovaných nebo funkčně modifikovaných sulfoskupin, volných a funkčně modifikovaných karboxylových skupin, karbamoylové skupiny, ureidoskupiny, guanidinoskupiny a kyanoskupiny, nebo

nižší alkylová skupina,

A je alkylenová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou,

q je 1 až 5 a

R je alkylová skupina s 2 až 7 atomy uhlíku, která je mono-, di- nebo trisubstituovaná atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethylovou skupinou, kyanoskupinou, cykloalkylovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku nebo heteroarylovou skupinou s 3 až 6 atomy uhlíku obsahující jeden nebo dva heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou, nebo

alkenylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku nebo alkynylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, které jsou v každém případě mono-, di- nebo trisubstituované atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethylovou skupi-

nou, kyanoskupinou, cykloalkylovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku nebo heteroarylovou skupinou s 3 až 6 atomy uhlíku obsahující jeden nebo dva heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou,

a jejich farmaceuticky přijatelná profarmaka a farmaceuticky použitelné sole.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R^1 je atom vodíku, substituovaná nebo nesubstituovaná arylová skupina, nižší alkylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná karbocyklická aryl-nižší alkylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná heterocyklo-nižší alkylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, substituovaná nebo nesubstituovaná cykloalkyl-nižší alkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, hydroxy-nižší alkylová skupina, nižší alkoxy-nižší alkylová skupina, nižší alkyl-(thio, sulfinyl nebo sulfonyl)-nižší alkylová skupina, amino-nižší alkylová skupina nebo mono- nebo di-nižší-alkylamino-nižší alkylová skupina,

R^2 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina,

R^3 je substituovaná nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, substituovaná nebo nesubstituovaná karbocyklická arylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná heterocyklická arylová skupina nebo nižší alkylová skupina,

A je alkylenová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou,

q je 1 až 5,

R je alkylová skupina s 2 až 7 atomy uhlíku, která je mono-, di- nebo trisubstituovaná atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxylovou skupinou, trifluormethoxylovou skupinou nebo kyanoskupinou, alkenylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinou, které jsou v každém případě mono-, di- nebo trisubstituované atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethoxylovou skupinou nebo kyanoskupinou

a jejich farmaceuticky přijatelná profarmaka a farmaceuticky použitelné sole.

Dále jsou výhodné sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R¹ je atom vodíku, nižší alkylová skupina nebo

karbocyklická aryl-nižší alkylová skupina, která je nesubstituovaná nebo mono-, di- nebo trisubstituovaná nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, fenoxyskupinou nebo fenylovou skupinou, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkoxylovou skupinou, nižší alkylovou skupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo nižší alkylendioxyskupinou v karbocyklické části molekuly,

R² je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina,

R³ je cykloalkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou, karbocyklickou arylovou skupinou, která je nesubstituovaná nebo mono-, di- nebo trisubstituovaná nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, di-nižší alkylaminoskupinou, aminoskupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, fenoxyskupinou, triazolylovou skupinou, imidazolylovou

skupinou, morfolinylovou skupinou, pyrrolidinylovou skupinou, piperidinylovou skupinou, tetrazolylovou skupinou, pyrrolylovou skupinou, furylovou skupinou, thienylovou skupinou, morfolinyl-nižší alkylovou skupinou, chinolinylnižší alkylovou skupinou, imidazolyl-nižší alkylovou skupinou and triazolyl-nižší alkylovou skupinou nebo fenylovou skupinou, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkoxylovou skupinou, nižší alkylovou skupinou, atomem halogenu kyanoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo nižší alkylendioxy skupinou,

heterocyklická arylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním, dvěma nebo více identickými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny sestávající z volných, etherifikovaných a esterifikovaných hydroxylových skupin, merkaptoskupiny, nižší alkylthioskupiny, substituovaných a nesubstituovaných fenylthioskupin, atomů halogenu, oxoskupin, které jsou ve formě formylové skupiny a ketoskupin a odpovídajících acetalů nebo ketalů, azidoskupiny, nitroskupiny, primárních, sekundárních a terciárních aminoskupin, acylaminoskupin, diacylaminoskupin a nemodifikovaných nebo funkčně modifikovaných sulfoskupin, volných a funkčně modifikovaných karboxylových skupin, karbamoylové skupiny, ureidoskupiny, guanidinoskupiny a kyanoskupiny, nebo

heterocyklylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním, dvěma nebo více identickými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny sestávající z volných, etherifikovaných a esterifikovaných hydroxylových skupin, merkaptoskupiny, nižší alkylthioskupiny, substituovaných a nesubstituovaných fenylthioskupin, atomů halogenu, oxoskupin, které jsou ve formě formylové skupiny a ketoskupin a odpovídajících acetalů nebo ketalů, azido-

skupiny, nitroskupiny, primárních, sekundárních a terciárních aminoskupin, acylaminoskupin, diacylaminoskupin a nemodifikovaných nebo funkčně modifikovaných sulfoskupin, volných a funkčně modifikovaných karboxylových skupin, karbamoylové skupiny, ureidoskupiny, guanidinoskupiny a kyanoskupiny, nebo
nižší alkylová skupina,

A je alkylenová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou,

q je 1 nebo 2,

R je alkylová skupina s 2 až 7 atomy uhlíku, která je mono-, di- nebo trisubstituovaná atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethoxylovou skupinou, kyanoskupinou, cykloalkylovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku nebo heteroarylovou skupinou s 3 až 6 atomy uhlíku obsahující jeden nebo dva heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou, nebo

alkenylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku nebo alkynylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, které jsou v každém případě nesubstituované nebo mono-, di- nebo trisubstituované atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethoxylovou skupinou, kyanoskupinou, cykloalkylovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku nebo heteroarylovou skupinou s 3 až 6 atomy uhlíku obsahující jeden nebo dva heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou,

a jejich farmaceuticky přijatelná profarmaka a farmaceuticky použitelné sole.

Vynález se týká zejména sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 je atom vodíku, nižší alkylová skupina nebo substituovaná nebo nesubstituovaná karbocyklická aryl-nižšíalkylová skupina,

R^2 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina,

R^3 je substituovaná nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, substituovaná nebo nesubstituovaná karbocyklická aryllová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná heterocyklická aryllová skupina nebo nižší alkylová skupina,

A je alkylenová skupina nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou,

q je 1 nebo 2 a

R je alkylová skupina s 2 až 7 atomy uhlíku, která je mono-, di- nebo trisubstituovaná atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo kyanoskupinou, alkenylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku nebo alkynylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, které jsou v každém případě nesubstituované nebo mono-, di- nebo trisubstituované atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo kyano-skupinou.

Sloučeniny obecného vzorce I, které jsou preferované jsou ty, ve kterých

R^1 je atom vodíku, nižší alkylová skupina nebo substituovaná nebo nesubstituovaná karbocyklická aryl-nižší alkylová skupina,

R^2 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina,

R^3 je substituovaná nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku; fenylová skupina, která je

nesubstituovaná nebo mono- nebo disubstituovaná nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, nižší alkylamino skupinou, karbamoylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxylovou skupinou, nižší alkylthioskupinou, nižší acyloxyskupinou nebo atomem halogenu, pyridylová skupina, pyrimidylová skupina, pyrrolidová skupina, imidazolylová skupina, indolylová skupina, thienylová skupina, benzothienylová skupina, furylová skupina, benzofuranylová skupina, oxazolylová skupina, thiazolylová skupina; nebo nižší alkylová skupina,

A je alkylenová skupina nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou,

q je 1 nebo 2,

R je alkylová skupina s 2 až 7 atomy uhlíku, která je mono-, di- nebo trisubstituovaná atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethoxylovou skupinou nebo kyanoskupinou, alkenylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku nebo alkynylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, které jsou v každém případě nesubstituované nebo mono-, di- nebo trisubstituované atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethoxylovou skupinou nebo kyano-skupinou.

a jejich farmaceuticky přijatelná profarmaka a farmaceuticky použitelné sole.

Vynález se zejména týká sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

R¹ je atom vodíku, nižší alkylová skupina nebo fenyl-nižší alkylová skupina,

R² je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina,

R³ je fenyllová skupina, která je nesubstituovaná nebo mono-substituovaná nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxylovou

skupinou, hydroxylovou skupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, nižší alkylamino skupinou, karbamoylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, nižší alkylthioskupinou, nebo atomem halogenu, pyridylová skupina nebo nižší alkylová skupina,

A je alkylenová skupina nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou,

q je 1 nebo 2,

R je alkylová skupina s 2 až 7 atomy uhlíku, která je mono- di- nebo trisubstituovaná atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethoxylovou skupinou nebo kyanoskupinou, nesubstituovaná alkenylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku nebo nesubstituovaná alkynylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky přijatelná profarmaka a farmaceuticky použitelné sole.

Zejména výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R¹ je atom vodíku, nižší alkylová skupina nebo fenylnižší alkylová skupina,

R² je atom vodíku,

R³ je fenylová skupina monosubstituovaná nižší alkoxylovou skupinou nebo atomem halogenu nebo nižší alkylovou skupinou,

A je alkylenová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku,

q je 1,

R je alkylová skupina s 2 až 7 atomy uhlíku, která je monosubstituována nebo trisubstituována atomem halogenu, nesubstituovanou alkenylovou skupinou s 3 až 7 atomy uhlíku nebo nesubstituovanou alkynylovou skupinou s 3 až 7 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky přijatelná profarmaka a farmaceuticky

použitelné sole.

Podle jedné výhodné konkrétní formy se vynález týká sloučenin obecného vzorce I ve kterém

R¹ je atom vodíku,

R² je atom vodíku,

R³ je fenylová skupina monosubstituovaná nižší alkoxylovou skupinou nebo atomem halogenu,

A je methylenová skupina nebo ethylenová skupina,

q je 1,

R je nerozvětvená alkylová skupina s 3 až 5 atomy uhlíku, která je v koncové poloze monosubstituovaná atomem halogenu a jejich farmaceuticky přijatelná profarmaka a farmaceuticky použitelné sole.

Velmi výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R¹ je atom vodíku, nižší alkylová skupina nebo fenyl-nižší alkylová skupina,

R² je atom vodíku,

R³ je cykloalkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou, fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo mono- nebo disubstituovaná nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, nižší alkylamino skupinou, di-nižší alkylaminoskupinou karbamoylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxylovou skupinou, nižší alkylthioskupinou, nižší acyloxyskupinou nebo atomem halogenu, triazolylovou skupinou, imidazolylovou skupinou, morfolinylovou skupinou, pyrrolidinylovou skupinou, piperidinylovou skupinou, tetrazolylovou skupinou, pyrrolylovou skupinou, furylovou skupinou, thienylovou skupinou,

morfolinyl-nižší alkylovou skupinou, chinolínyl-nižší alkylovou skupinou, imidazolyl-nižší alkylovou skupinou, triazolyl-nižší alkylovou skupinou, piridylová skupina, pyrimidylová skupina, pyrrylová skupina, imidazolylová skupina, indolylová skupina, thienylová skupina, benzothienylová skupina, furylová skupina, benzo-furanylová skupina, oxazolylová skupina, thiazolylová skupina, které ve všech případech jsou nesubstituované nebo substituované nižší alkylovou skupinou nebo atomem halogenu,

heterocyklylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou a které jsou vybrané ze skupiny sestávající z piperidinylové skupiny, morfolinylové skupiny, pyrrolidinylové skupiny, pyrrolinylové skupiny, piperazinylové skupiny a tetrahydropyranylové skupiny,

A je methylenová skupina nebo ethylenová skupina,

q je 1,

R je alkylová skupina s 2 až 7 atomy uhlíku, která je mono-, di- nebo trisubstituovaná atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethoxylovou skupinou nebo kyanoskupinou, cykloalkylovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku nebo heteroarylovou skupinou s 3 až 6 atomy uhlíku obsahující jeden nebo dva heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou, alkenylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku nebo alkynylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, které jsou v každém případě nesubstituované nebo mono-, di- nebo trisubstituované atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethoxylovou skupinou, kyanoskupinou, cykloalkylová skupina s 3 až 5 atomy uhlíku nebo

06.02.02

heteroarylová skupina s 3 až 6 atomy uhlíku obsahující jeden nebo dva heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou,

a jejich farmaceuticky přijatelná profarmaka a farmaceuticky použitelné sole.

Ještě výhodnější konkrétní forma vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

R¹ je atom vodíku, nižší alkylová skupina nebo fenyl-nižší alkylová skupina,

R² je atom vodíku,

R³ je fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo mono- nebo disubstituovaná nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, nižší alkylamino skupinou, atomem halogenu, triazolylovou skupinou, imidazolylovou skupinou, morfolinylovou skupinou, pyrrolidinylovou skupinou, piperidinylovou skupinou, tetrazolylovou skupinou, pyrrolylovou skupinou, furylovou skupinou, thienylovou skupinou, morfolinyl-nižší alkylovou skupinou, chinolinyl-nižší alkylovou skupinou, imidazolyl-nižší alkylovou skupinou, triazolyl-nižší alkylovou skupinou,

pyridyl, který je nesubstituovaný nebo substituovaný atomem halogenu,

heterocyklylová skupina, která je nesubstituovaná a která je vybraná ze skupiny zahrnující piperidinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, pyrrolinylovou skupinu, piperazinylovou skupinu a tetrahydropyranylovou skupinu,

A je methylenová skupina,

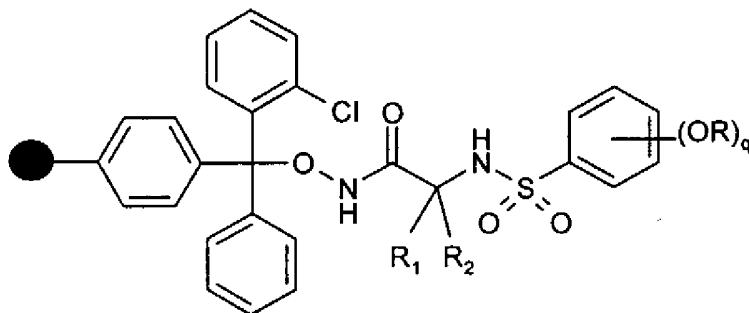
q je 1,

R je nesubstituovaná alkenylová skupina s 3 až 5 atomy uhlíku, ve které je dvojná vazba umístěna v koncové poloze, nesubstituovaná alkynylová skupina s 3 až 5 atomy uhlíku, ve které je trojná vazba umístěna v koncové poloze, nebo nerozvětvená alkylová skupina s 3 až 5 atomy uhlíku, které jsou v koncové poloze monosubstituované nebo trisubstituované atomem halogenu nebo v koncové poloze monosubstituované furylovou skupinou nebo cyklopropylovou skupinou.

a jejich farmaceuticky přijatelná profarmaka a farmaceuticky použitelné sole.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelná profarmaka a farmaceuticky použitelné sole se připravují známými postupy, například

a) reakcí sloučenin obecného vzorce II



(II)

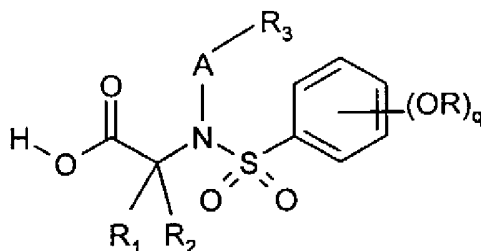
ve kterém R, q, R¹ a R² mají význam uvedený výše u sloučenin obecného vzorce II a černé kolečko značí, že sloučenina je vázaná na polymerní pryskyřici, volné funkční skupiny přítomné ve sloučenině jsou popřípadě chráněné snadno odštěpitelnými chránicími skupinami, ve vhodném rozpouštědle, například

tetrahydrofuranu, nejprve s trifenylfosfinem, alkoholem obecného vzorce III



ve kterém A a R^3 mají význam uvedený u sloučenin obecného vzorce I a diethylazodikarboxylátem, volné funkční skupiny přítomné v této sloučenině se, popřípadě, chrání snadno odštěpitelnými chránicími skupinami nebo v souhlase s principem latentní funkcionality vyskytující se ve formě, která se může převést na funkční skupiny, načež se pak odštěpí produkt reakce od polymerní pryskyřice a dále se nechá reagovat s kyselinou trifluoroctovou ve vhodném rozpouštědle, například dichlormethanu, nebo

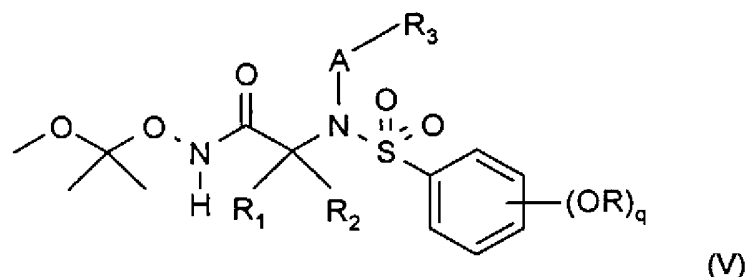
b) reakcí sloučeniny obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém R, q, A, R^1 , R^2 a R^3 mají význam uvedený výše u sloučenin obecného vzorce I, volné funkční skupiny přítomné ve sloučenině se, popřípadě, chrání snadno odstranitelnými chránicími skupinami, ve vhodném rozpouštědle, například dichlormethanu, nejprve s oxalylchloridem v dimethylformamidu a pak s hydroxylaminem ve směsi vody a tetrahydrofuranu, nebo

c) reakcí sloučeniny obecného vzorce V



ve kterém R , q , A , R^1 , R^2 a R^3 mají význam uvedený výše u sloučenin obecného vzorce I, volné funkční skupiny přítomné ve sloučenině se popřípadě chrání snadno odštěpitelnými skupinami, ve vhodném rozpouštědle, například ethylacetátu s vodným hydrochloridem a po provedení postupů a), b) nebo c) se odstraní přítomné chránicí skupiny a popřípadě se převedou funkční skupiny na konečnou formu podle příkladů vzorce I a popřípadě se připraví sůl převedením volné sloučeniny vzorce I na sůl nebo, je-li to nutné pro přípravu volné sloučeniny obecného vzorce I, převede se vzniklá sůl sloučeniny obecného vzorce I na volnou sloučeninu.

Postupy b) a c) se s výhodou provádějí při přípravě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 jsou v obou případech atomy vodíku.

Výše uvedené postupy jsou dále blíže popsány:

Konečné látky obecného vzorce I mohou obsahovat substituenty, které se také mohou použít jako chránicí skupiny ve výchozích látkách pro přípravu jiných konečných sloučenin obecného vzorce I. Pokud není jinak evidentní ze souvislosti, „chránicí skupiny“ v tomto textu znamenají pouze ty, které

jsou snadno odštěpitelné a které nejsou součástí určité požadované konečné sloučeniny obecného vzorce I.

Chránicí skupiny, jejich zavedení a jejich odštěpení jsou popsány v "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973, a v "Methoden der organischen Chemie" [Methods of Organic Chemistry], Houben-Weyl, 4th Edition, Volume 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974 a in T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York 1981. Charakteristické pro chránicí skupiny je ta skutečnost, že se mohou odštěpit snadno, to je bez nežádoucích vedlejších reakcí, například solvolyzou, redukcí, fotolyzou nebo také za fyziologických podmínek.

Chránění volných funkčních skupin ve výchozím materiálu obecného vzorce II není zpravidla nutné. V případě potřeby volná karboxylová skupina nebo volná aminoskupina ve zbytcích R, R¹, R² nebo R³ ve sloučeninách obecných vzorců II, III, IV nebo V mohou být přítomné v chráněné formě. Funkční skupiny, jako jsou zejména odstupující skupiny, například atom halogenu nebo toluensulfonát, však také mohou být přítomné a podle principu latentní funkcionality, ve formě, která se může převést na jednu z funkčních skupin sloučenin obecného vzorce I. Tak chráněná aminoskupina, například přítomná ve zbytku R, se může nejprve uvolnit odstraněním chránicí skupiny a pak se volná aminoskupina převede na atom halogenu běžně známou reakcí s azidem.

Chráněná aminoskupina může být, například, ve formě acylaminoskupiny, arylmethylaminoskupiny, etherifikované merkptoaminoskupiny nebo 2-acyl-nižší alk-1-en-yl-aminoskupiny.

V odpovídajících acylaminoskupinách je acylová skupina, například, acylovým zbytkem organické karboxylové kyseliny s, například, ne více než 18 atomů uhlíku, zejména alkan-karboxylové kyseliny, která je nesubstituovaná nebo substit-
tuovaná, například, atomem halogenu nebo arylovou skupinou, nebo benzoové kyseliny, která je nesubstituovaná nebo substit-
tuovaná atomem halogenu, nižší alkoxylovou skupinou nebo nitroskupinou nebo poloesteru kyseliny uhličitě. Takovými acylovými skupinami jsou, například nižší alkanoylová skupina, jako je formylová skupina, acetylová skupina nebo propio-
nylová skupina, halogen-nižší alkanoylová skupina, jako je 2-halogenacetylová skupina, zejména 2-chlor-, 2-brom-, 2-jod-, 2,2,2-trifluor- nebo 2,2,2-trichloracetylová skupina, benzoyl-
ová skupina která je nesubstituovaná nebo substituovaná, například atomem halogenu, nižší alkoxyskupinou nebo nitroskupinou, například benzoylová skupina, 4-chlorbenzoylová skupina, 4-methoxybenzoylová skupina nebo 4-nitrobenzoylová skupina, nebo nižší alkoxykarbonylová skupina, která je rozvětvená v poloze 1 nižšího alkylového zbytku nebo vhodně substituovaná v poloze 1 nebo 2 position, zejména terc.-nižší alkoxykarbonylová skupina, například terc.-butyloxykarbonylová skupina, arylmethoxykarbonylová skupina s jedním nebo dvěma arylovými zbytky, které jsou s výhodou fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo mono- nebo polysubstituovaná, například nižší alkylovou skupinou, zejména terc.-nižší alkylovou skupinou, jako je terc.-butylová skupina, nižší alkoxylová skupina, jako je methoxylová skupina, hydroxylová skupina, atom halogenu, například atom chloru, a/nebo nitroskupina, jako je nesubstituovaná nebo substituovaná benzyloxykarbonylová skupina, například 4-nitro-benzyloxykarbonylová skupina, or unsubstituted or substituted difenylmethoxykarbonylová skupina, například benzhydryloxykarbonylová

skupina nebo di-(4-methoxyfenyl)-methoxykarbonylová skupina, aroylmethoxykarbonylová skupina, kde aroylovou skupinou je s výhodou benzoylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná, například atomem halogenu, jako je atom bromu, například fenylacyloxykarbonylová skupina, 2-halogen-nižší alkoxykarbonylová skupina, například 2,2,2-trichloroethoxykarbonylová skupina, 2-bromethoxykarbonylová skupina nebo 2-jodethoxykarbonylová skupina, nebo 2-(trisubstituovaná silyl)-ethoxykarbonylová skupina, ve které substituenty jsou na sobě nezávisle alifatické, arylalifatické, cykloalifatické nebo aromatické uhlovodíkové zbytky, které neobsahují více než 15 atomů uhlíku a jsou nesubstituované nebo substituované, například substituované nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, arylovou skupinou, atome halogenu nebo nitroskupinou, jako je například odpovídající nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylová skupina, fenyl-nižší alkylová skupina, cykloalkylová skupina nebo fenylová skupina, například 2-tri-nižší alkylsilylethoxykarbonylová skupina, jako je 2-trimethylsilylethoxykarbonylová skupina nebo 2-(di-n-butyl-methylsilyl)-ethoxykarbonylová skupina, nebo 2-tri-arylsilylethoxykarbonylová skupina, jako je 2-triphenylsilylethoxykarbonylová skupina.

V arylmethylaminoskupině, která je mono-, di- nebo, zejména, triarylmethylaminoskupinou jsou arylové zbytky, obzvláště, substituované nebo nesubstituované fenylové skupiny. Takovými skupinami jsou, například, benzylaminoskupina, difenylmethylaminoskupina a, zejména, tritylamino-skupina.

Etherifikovaná merkaptoskupina v aminoskupině chráněné tímto zbytkem je, zejména, arylthioskupina nebo aryl-nižší

alkylthioskupina, kde arylová skupina je, zejména, fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná, například nižší alkylovou skupinou, jako je methylová skupina nebo terc.-butylová skupina, nižší alkoxylovou skupinou, jako je methoxylová skupina, atomem halogenu, jako je atom chloru, a/nebo nitroskupinou. Odpovídající skupiny chránící aminoskupinu je, například, 4-nitrofenylthioskupina.

V 2-acyl-nižší alk-1-en-1-ylovém zbytku, který se může použít jako skupina chránící aminoakupinu, je acylová skupina, například, odpovídající zbytek nižší alkankarboxylové skupiny, benzoové kyseliny, která je nesubstituovaná nebo substituovaná, například, nižší alkylovou skupinou, jako je methylová skupina nebo terc.-butylová skupina, nižší alkoxylovou skupinou, jako je methoxylová skupina, atomem halogenu, jako je atom chloru, a/nebo nitroskupinou nebo, zejména zbytek poloesteru kyseliny uhličitě, jako je nižší alkyl poloester kyseliny uhličitě. Odpovídající chránící skupiny jsou zejména, 1-nižší alkanoyl-prop-1-en-2-ylová skupina, například 1-acetyl-prop-1-en-2-ylová skupina, nebo 1-nižší alkoxykarbonyl-prop-1-en-2-ylová skupina, například 1-ethoxykarbonyl-prop-1-en-2-ylová skupina.

Výhodné aminoskupinu chránící skupiny jsou acylové zbytky poloesterů kyseliny uhličitě, zejména terc.-butyloxykarbonylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná, například jak je definováno, 4-nitro-benzyloxykarbonylová skupina, nebo difenylmethoxykarbonylová skupina, nebo 2-halogen-nižší alkoxykarbonylová skupina, jako je 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová skupina, a dále tritylová skupina nebo formylová skupina.

Výhodné chráněné karboxylové skupiny jsou, například, terc.-butoxykarbonylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina nebo difenylmethoxykarbonylová skupina, které jsou nesubstituované nebo substituované, nebo 2-trimethylsilyl-ethoxykarbonylová skupina.

Reakce mezi derivátem obecného vzorce II a alkoholem obecného vzorce III se může provádět ve vhodném inertním rozpouštědle. V závislosti na fyzikální povaze alkoholu obecného vzorce III, se však reakce může provádět bez rozpouštědla a alkohol obecného vzorce III se může použít ve velkém přebytku, například ve stonásobném přebytku ekvivalentního množství a slouží pak jak jako reakční činidlo, tak jako rozpouštědlo. Reakce se provádí za třepání nebo míchání v atmosféře argonu nebo dusíku. V závislosti na typu specifických reakčních složek se reakce provádí při teplotách mezi 0 °C a 90 °C, s výhodou mezi +20 °C a +60 °C, například při teplotě místnosti nebo 50 °C. Reakce se s výhodou provádí ve vysokotlaké trubici. Po určité době, například mezi 12 a 24 hodinami, se může přidat další trifenylofosfin, diethyl-azodikarboxylát a také alkohol obecného vzorce III. Produkt z prvního reakčního stupně se odfiltruje a promyje tetrahydrofuranem, alkoholem, například 2-propanolem, a dichlormethanem. Odštěpení produktu z polymerní pryskyřice se provádí zpracováním reakčního produktu s kyselinou trifluorooctovou v dichlormethanu po dobu 15 až 30 minut při teplotě mezi 20 °C a 50 °C, například při teplotě místnosti nebo při 30 °C.

Štěpicí reakce sloučeniny obecného vzorce V se může provádět ve vhodných inertních rozpouštědlech, jako je ethylacetát nebo tetrahydrofuran. Jako rozpouštědlo se také může

použít čistá voda nebo směs vody s jiným rozpouštědlem a to v závislosti na rozpustnosti sloučeniny obecného vzorce V. V těch případech, kdy se jako rozpouštědlo použije voda je tato zároveň reakčním činidlem. Reakce se běžně provádí při teplotě místnosti, může se však také provádět při teplotách mezi 0 °C a 100 °C, v závislosti na reaktivitě sloučeniny obecného vzorce V. Normálně, se štěpicí reakce is provádí použitím vodné kyseliny chlorovodíkové, mohou se však také použít ostatní Bronstedovy acids a Lewisovy kyseliny, jako je kyselina bromovodíková, zředěná kyselina sírová, kyselina p-toluensulfonová, bortrifluorid nebo kationty kovů.

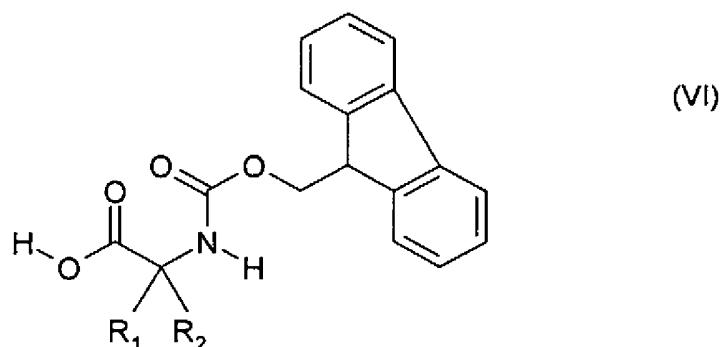
Chránicí skupiny, které nejsou složkou požadovaného konečného produktu obecného vzorce I se odštěpují běžně známými způsoby, například solvolyzou, zejména hydrolyzou, alkoholyzou nebo acidolyzou nebo redukčním způsobem, zejména hydrogenolyzou nebo chemickou redukcí, popřípadě ve více stupních nebo současně. Odstranění chránicích skupin se může provádět před, po nebo současně se odštěpováním produktu od polymerní pryskyřice.

Cráněná aminoskupina se může uvolňovat běžně známými způsoby závisujícími různým způsobem na typu chránicích skupin, s výhodou solvolyzou nebo redukcí. 2-Halogen-nižší alkoxykarbonylaminoskupina (je-li to vhodné po konverzi 2-brom-nižší alkoxykarbonylaminoskupiny na 2-jod-nižší alkoxy-carbonylaminoskupinu), aroylmethoxykarbonylaminoskupina nebo 4-nitrobenzyloxykarbonylaminoskupina se mohou štěpit, například, reakcí s vhodným chemickým redukčním činidlem, jako je zinek v přítomnosti vhodné karboxylové kyseliny, jako je vodná kyselina octová. Aroylmethoxykarbonylaminoskupina se může také štěpit reakcí s nukleofilním, s výhodou sůl tvořícím reakčním

činidlem, jako je thiofenolát sodný, a 4-nitrobenzyl-oxykarbonylamínoskupina se může také štěpit reakcí s dithionitem alkalického kovu, například, dithionitem sodným. Substituovaná nebo nesubstituovaná difenylmethoxykarbonylamínoskupina, terc.-nižší alkoxykarbonylamínoskupina nebo 2-trisubstituovaná silylethoxykarbonylamínoskupina se mohou štěpit reakcí s vhodnou kyselinou, například se mohou štěpit reakcí s vhodnou kyselinou, například kyselinou mravenčí nebo kyselinou trifluoroctovou, substituovaná nebo nesubstituovaná benzyloxykarbonylamínoskupina se může štěpit, například, hydrogenolýzou, to je reakcí s vodíkem v přítomnosti vhodného hydrogenačního katalyzátoru, jako je palladiový katalyzátor, a triarylmethylamínoskupina nebo formylamínoskupina se mohou štěpit, například, reakcí s kyselinou, jako je minerální kyselina, například kyselina chlorovodíková nebo organická kyselina, například kyselina mravenčí, kyselina octová nebo kyselina trifluoroctová, popřípadě v přítomnosti vody, a aminoskupina chráněná organickou silylovou skupinou se může uvolnit, například hydrolyzou nebo alkoholyzou. Aminoskupina chráněná 2-halogenacetyl skupinou, například 2-chloracetyl skupinou se může uvolnit reakcí s thiomočovinou v přítomnosti báze nebo se solí thiolátu, jako je thiolát alkalického kovu, nebo močovinou a následující solvolýzou, jako je alkoholyza nebo hydrolyza vzniklého kondenzačního produktu. Aminoskupina chráněná 2-substituovanou silylethoxykarbonylovou skupinou se může také převést na volnou aminoskupinu reakcí se solí kyseliny fluorovodíkové, která je schopna dodávat fluoridové anionty.

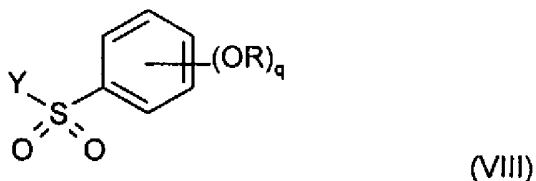
Výchozí materiály obecného vzorce II se mohou připravit následujícím způsobem.

V prvním stupni se sloučeniny obecného vzorce VI



ve kterém R^1 a R^2 mají význam definovaný výše pro sloučeniny obecného vzorce I se nechají reagovat s kopulačním činidlem, jako je O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-tetrafluoroborát (TPTU), O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborát (TDBTU) nebo O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-N,N,N',N'-bis-(tetramethylen)-uronium-hexafluorofosfát v přítomnosti dimethylacetamidu a vhodného aminu, například N-ethyl-diisopropylaminu, ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je dichlormethan, a pak při teplotě místnosti s aminoxy-2-chlortritylovanou polystyrenovou pryskyřicí. Pryskyřice se pak izoluje a dvakrát nebo třikrát třepe po dobu 15 až 60 minut, například 30 minut, s čerstvě připraveným roztokem ve směsi dichloromethan/piperidin a získá se tak sloučenina obecného vzorce VII

Ve druhém stupni se sloučenina obecného vzorce VII nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce VIII



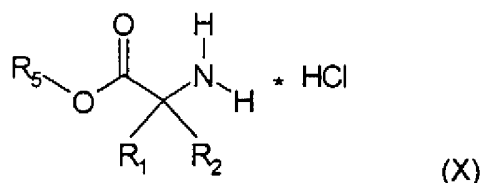
ve kterém R a q mají význam definovaný výše pro sloučeniny obecného vzorce I a Y je vhodná odstupující skupina, s výhodou atom halogenu, jako je atom chloru, atom bromu nebo atom jodu, případně v přítomnosti 4-methylaminopyridinu a vhodného aminu, například N-ethyldiisopropylaminu, ve vhodném rozpouštědle, například dichlormethanu.

Výchozí materiál obecného vzorce V se připraví následujícím způsobem:

V prvním stupni se sloučenina obecného vzorce IX



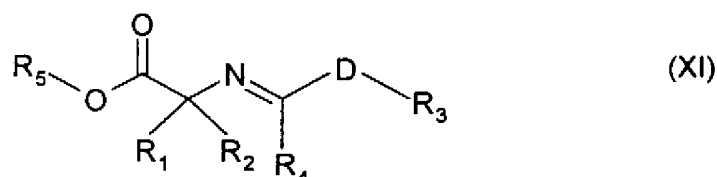
kde R^3 má význam uvedený výše pro sloučeniny obecného vzorce I, R^4 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina a D je alkylenová skupina s 1 až 2 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou, nechá reagovat ve vhodném rozpouštědle, například methylenchloridu při teplotě mezi -10°C a $+15^\circ \text{C}$, s výhodou mezi 0°C a $+5^\circ \text{C}$, se sloučeninou obecného vzorce X



kde R^1 a R^2 mají význam definovaný výše pro sloučeniny obecného vzorce I a R^5 je methylová

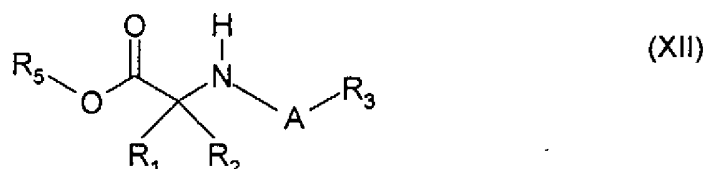
05.02.02

skupina nebo ethylová skupina, v přítomnosti triethylaminu nebo jiného vhodného aminu a síranu hořečnatého a získá se tak sloučenina obecného vzorce XI



ve kterém R^1 , R^2 a R^3 mají význam uvedený výše pro sloučeniny obecného vzorce I, R^4 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina, R^5 je methylová skupina nebo ethylová skupina a D je alkylenová skupina s 1 až 2 atomy uhlíku.

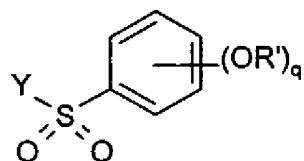
Ve druhém stupni se sloučenina obecného vzorce XI nechá reagovat s borohydridem sodným ve vhodném rozpouštědle, například ve směsi tetrahydrofuranu a methanolu při teplotě mezi -15°C a $+5^\circ \text{C}$, s výhodou mezi -10°C a 0°C , nebo s reakčním činidlem které je donorem vodíku a získá se sloučenina obecného vzorce XII



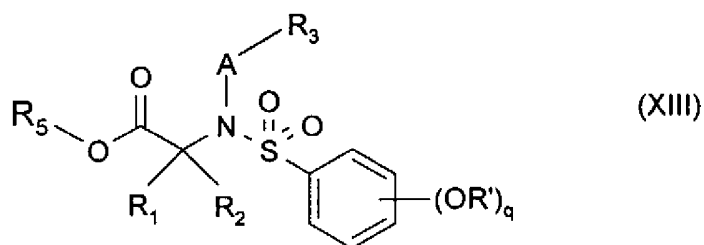
ve kterém A, R^1 , R^2 a R^3 mají význam uvedený výše pro sloučeniny obecného vzorce I a R^5 je methylová nebo ethylová skupina.

Ve třetím stupni se sloučenina obecného vzorce XII nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce VIII'

05.02.02



ve kterém R' je atom vodíku, q má význam definovaný pro sloučeniny obecného vzorce I a Y je vhodná odstupující skupina, s výhodou atom halogenu, jako je ato chloru, atom bromu nebo atom jodu, ve vhodném rozpouštědle, například dichlormethanu, v přítomnosti vhodného aminu, například triethylaminu a získá se sloučenina obecného vzorce XIII



ve kterém R' je atom vodíku a q , A , R^1 , R^2 a R^3 mají význam definovaný výše pro sloučeniny obecného vzorce I a R^5 je methylová skupina nebo ethylová skupina. Sloučenina obecného vzorce VIII' ve které R' je atom vodíku se mohou připravit reakcí sodné soli hydroxybenzensulfonové kyseliny s thionylchloridem v dimethylformamidu nebo jiném vhodném rozpouštědle při teplotě mezi 60°C a 70°C , s výhodou při 65°C .

Ve čtvrtém stupni se sloučenina obecného vzorce XIII nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce XIV

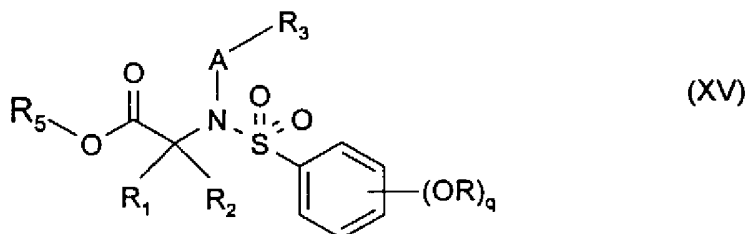
Y-R

(XIV)

ve kterém R má význam definovaný výše pro sloučeniny obecného vzorce I a Y je vhodná odstupující skupina, s výhodou atom halogenu, jako je atom chloru, atom bromu nebo atom jodu,

05.02.02

v přítomnosti uhličitanu draselného při teplotě místnosti ve vhodné rozpouštědle, například dimethylformamidu a získá se tak sloučenina obecného vzorce XV



ve kterém R, q, A, R¹, R² a R³ mají význam definovaný výše pro sloučeniny obecného vzorce I a R⁵ je methylová nebo ethylová skupina.

V pátém stupni se sloučenina obecného vzorce XV dále nechá reagovat s hydroxidem alkalického kovu, například s hydroxidem lithným ve vhodném rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel, jako je směs tetrahydrofuranu, alkoholu a vody a získá se sloučenina obecného vzorce IV, ve kterém R, q, A, R¹, R² a R³ mají význam definovaný výše pro sloučeniny obecného vzorce I,

V šestém stupni se sloučenina obecného vzorce IV nechá reagovat se sloučeninou vzorce XVI



a karbodiimidem, jako je 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-karbodiimid, v přítomnosti 1-hydroxybenztriazolu, ve vhodném rozpouštědle, jako je dimethylformamid, při teplotě mezi -5 °C a + 10 °C, s výhodou mezi 0 °C a 5 °C, a získá se tak

06.02.02

sloučenina obecného vzorce V ve kterém R, q, A, R¹, R² and R³ are as defined above for compounds of the formula I.

Sloučenina obecného vzorce VIII' se může také nechat reagovat se sloučeninou obecného vzorce XIV před reakcí se sloučeninou obecného vzorce XII jak je popsáno výše.

Obecné podmínky postupu.

Volné sloučeniny obecného vzorce I, které je možno připravit postupem a které mají vlastnosti umožňující tvorbu solí je možno převést na jejich sole běžně známým způsobem, například reakcí s kyselinami nebo jejich vhodnými deriváty, například přidáním odpovídající kyseliny ke sloučenině obecného vzorce I rozpuštěné ve vhodném rozpouštědle, například v etheru, jako je cyklický ether, zejména dioxan a nejlépe tetrahydrofuran. Sloučeniny obecného vzorce I obsahující kyselé skupiny, například volné karboxylové skupiny se nechají reagovat, například s vhodnou bází, například s hydroxidem, uhličitánem nebo hydrogenuhličitánem za vzniku soli.

Směsi izomerů připravené podle vynálezu se mohou separovat na jednotlivé izomery běžně známým způsobem, například racemáty se mohou separovat přípravou solí s opticky čistými sůl tvořícími reakčními činidly a takto připravené směsi diastereomerů se rozdělí například frakční krystalizací.

Výše zmíněné reakce se provádějí za běžně známých podmínek bez přítomnosti rozpouštědla nebo obvykle v přítomnosti rozpouštědel nebo ředidel, s výhodou takových, které jsou inertní k reakčním složkám a tyto rozpouští, bez

přítomnosti nebo za přítomnosti katalyzátorů, kondenzačních činidel (například kysličníku fosforečného) nebo neutralizujících činidel, například bazí, zejména dusíkatých bazí, jako je triethylamin hydrochlorid, v závislosti na typu reakce a/nebo na reakčních složkách, za snížené, normální nebo zvýšené teploty, například při teplotě od asi -80°C do asi 200°C , s výhodou od asi -20°C do asi 150°C , například při teplotě varu použitého rozpouštědla nebo při teplotě místnosti, za atmosferického tlaku nebo v uzavřené nádobě za tlaku a/nebo v inertní atmosféře, například v atmosféře dusíku.

Reakční podmínky specificky uvedené jsou ve všech případech výhodné.

Rozpouštědly a ředidly jsou, například, voda, alkoholy, například nižší alkanoly, jako je methanol, ethanol, propanol nebo zejména butanol, dioly, jako je ethylenglykol, trioly, jako je glycerol nebo arylalkoholy, jako je fenol, amidy kyselin, například amidy karboxylové kyseliny, je diethylformamid, dimethylacetamid nebo 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU), karboxylové kyseliny, zejména kyselina mravenčí nebo kyselina octová, amidy anorganických kyselin, jako je triamid hexamethylfosforečné kyseliny, ethery, například cyklické ethery, jako je tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo acyklické ethery, jako je diethylether nebo dimethylether ethylenglykolu, halogenované uhlovodíky, jako jsou halogenované nižší alkany, například methylenchlorid nebo chloroform, ketony, jako je aceton, nitrily, jako je acetonitril, anhydridy kyselin, jako je acetanhydrid, estery, jako je ethylacetát, bisalkansulfiny, jako je dimethylsulfoxid, dusík-obsahující heterocyklické slouče-

niny, jako je pyridin, uhlovodíky, například nižší alkany, jako je heptan, nebo aromatické uhlovodíky jako je benzen, toluen nebo xyleny, nebo směsi těchto rozpouštědel, přičemž je možné vybrat vhodné rozpouštědlo pro každý případ výše uvedených reakcí.

Pro zpracování připravených sloučenin obecného vzorce I nebo jejich solí se mohou použít běžné postupy, jako je například solvolýza přebytečných reakčních látek, rekrystalizace, chromatografie, například rozdělovací chromatografie, iontová nebo gelová chromatografie, zejména preparativní vysokotlaká kapalinová chromatografie, dělení mezi anorganické a organické rozpouštědlo, jedna nebo více extrakcí, zejména po okyselení nebo zvýšení bazicity nebo obsahu soli, sušení nad hydroskopickými solemi, vyluhování, filtrace, promývání, rozpouštění, odpařování (případně ve vakuu nebo ve vysokém vakuu), destilace, krystalizace, například sloučeniny, která se získá ve formě oleje nebo z matečných louhů, dále je také možné produkt naočkovat krystaly konečného produktu nebo je možno použít jeden nebo více výše uvedených stupňů, které se také mohou použít opakovaně.

Výchozí materiály a meziprodukty se mohou použít v čisté formě, například po výše uvedeném zpracování, nebo v částečně vyčištěné formě nebo jinak, například, přímo ve formě surového produktu.

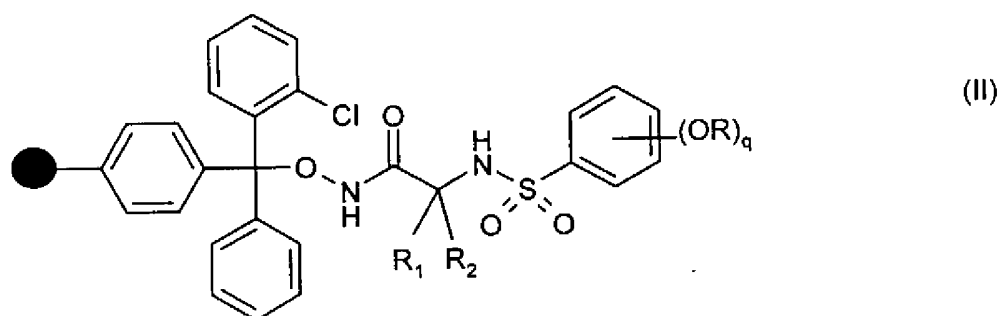
Vzhledem k blízkému vztahu mezi sloučeninou obecného vzorce I ve volné formě a ve formě soli se rozumí vhodně a účelně, že volné sloučeniny a jejich sole, jak je uvedeno výše a dále, mají také význam solí nebo volných sloučenin, jestliže sloučeniny obsahují skupiny schopné tvorby solí.

Sloučeniny, včetně jejich solí se mohou také získat ve formě hydrátů, nebo jejich krystaly mohou také obsahovat, například, rozpouštědlo použité pro krystalizaci.

Ty výchozí sloučeniny, které vedou k novým sloučeninám obecného vzorce I popsané výše jako zejména cenné se přednostně používají v postupu podle tohoto vynálezu.

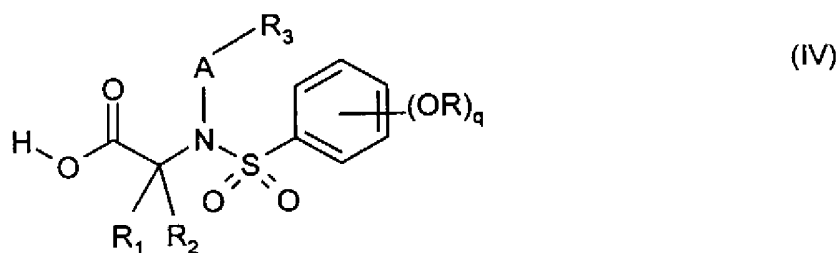
Vynález se také týká těch forem provedení postupu, ve kterém se sloučenina připravená jako meziprodukt v kterémkoli stupni procesu použije jako výchozí látka a provedou se zbývající stupně postupu nebo ve kterém výchozí sloučenina vzniká za reakčních podmínek nebo ve kterém se použije ve formě derivátu, například ve formě solí.

Vynález se také týká sloučenin obecného vzorce II



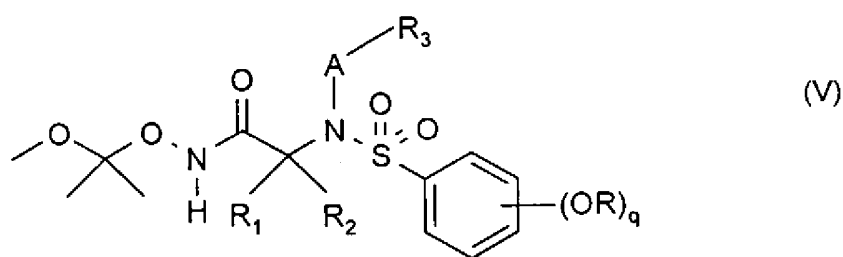
ve kterém R, q, R¹ a R² mají význam uvedený výše pro sloučeniny obecného vzorce I a černé kolečko znamená, že sloučenina je vázaná na polymerní pryskyřici, volné funkční skupiny jsou chráněné, v případě nutnosti, snadno odštěpitelnými chránicími skupinami, které se mohou použít jako výchozí materiály pro přípravu sloučenin obecného vzorce I.

Vynález se také týká sloučenin obecného vzorce IV



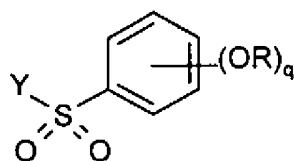
ve kterém R, q, a, R¹, R² a R³ mají význam definovaný výše pro sloučeniny obecného vzorce I, volné funkční skupiny ve sloučenině případně přítomné jsou v případě nutnosti chráněné snadno odštěpitelnými skupinami a které se mohou použít pro přípravu sloučenin obecného vzorce I.

Vynález se také týká sloučenin obecného vzorce V



ve kterém R, q, A, R₁, R₂ a R₃ mají význam definovaný výše pro sloučeniny obecného vzorce I, volné ve sloučenině případně přítomné funkční skupiny jsou v případě nutnosti chráněné snadno odštěpitelnými skupinami a které se mohou použít pro přípravu sloučenin obecného vzorce I.

Vynález se také týká sloučenin obecného vzorce VIII



(VIII)

ve kterém R má význam definovaný výše pro sloučeniny obecného vzorce I nebo atom vodíku, q má význam definovaný výše pro sloučeniny obecného vzorce I a Y je atom halogenu, volné ve sloučenině případně přítomné funkční skupiny jsou v případě nutnosti ochranné snadno odštěpitelnými skupinami a které se mohou použít pro přípravu sloučenin obecného vzorce I.

Tento vynález se také týká metod použití sloučenin podle vynálezu a jejich farmaceuticky použitelných solí, nebo jejich farmaceutických prostředků u savců pro inhibici matrici degradujících metaloproteináz, jako je stromelyzin, želatináza a makrofágní metaloelastáza, pro inhibici degradaci matrice a pro léčení stavů závislých na matrici degradujících metaloproteinázách jak je zde popsáno, jako jsou záněty, reumatická artritida, osteoartritida a také nádory (nádorový růst, metastáze, progresivní nebo invazní), plicní poruchy (například emfyzéma), a podobné zde popsané. Nádory (karcinomy) zahrnují savčí nádory prsů, plic, močového měchýře, tlustého střeva, prostaty a vaječníků, dále rakovinu kůže, včetně melanomu a Kaposiho sarkomu.

Vynález se dále týká způsobu léčení stavů nebo nemocí, zejména těch zde popsaných, které jsou ve spojení s MMP2, které se vyznačují tím, že se teplokrevným živočichům, včetně lidí, kteří to mají zapotřebí, aplikuje terapeuticky účinné množství selektivního MMP2 inhibitoru nebo jeho farmaceuticky

použitelné soli nebo farmaceuticky vhodného profarmaka selektivního MMP2 inhibitoru.

Vynález se zejména týká metod pro léčení hyperproliferačních nemocí, zejména těch, které zde byly popsány a obzvláště nádorových nemocí spojených s MMP2, které se vyznačují tím, že se teplokrevným živočichům, včetně lidí, kteří to mají zapotřebí, antihyperproliferativně účinné množství selektivního MMP2 inhibitoru nebo jeho farmaceuticky použitelné soli nebo farmaceuticky vhodného profarmaka selektivního MMP2 inhibitoru.

Výraz „selektivní MMP2 inhibitor“, jak je zde použit, znamená, že sloučenina vykazuje inhibiční koncentraci IC_{50} pro enzym MMP1, která je alspoh 100 krát vyšší než inhibiční koncentrace IC_{50} pro enzym MMP2, jak je stanoveno zde popsanými metodami. S výhodou selektivní inhibitor MMP2 vykazuje inhibiční koncentraci IC_{50} pro enzym MMP1, která je alspoh 1000 krát vyšší než IC_{50} pro enzym MMP2. Obzvláště selektivní MMP2 inhibitor vykazuje inhibiční koncentraci IC_{50} pro enzym MMP1, která je alespoň 2000 krát vyšší než IC_{50} pro enzym MMP2. Výraz „nepeptidický“, jak je zde použit, znamená sloučeninu, která ve své struktuře neobsahuje vazbu mezi alifatickým aminem a karboxylovou kyselinou.

Vynález se dále také týká metody pro léčení stavů nebo nemocí, zejména těch, které jsou zde popsány spojených s MMP, které se vyznačují tím, že se teplokrevným živočichům, včetně lidí, kteří to mají zapotřebí, aplikuje terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky použitelné sole nebo farmaceuticky přijatelného profarmaka odvozeného od této sloučeniny.

Vynález se zvláště týká metody léčení teplokrevných živočichů, včetně lidí, trpících hyperproliferačním onemocněním, zejména nádorovou nemocí, zejména v těch případech, kdy hyperproliferační onemocnění je způsobeno inhibicí MMP2 nebo MT1-MMP, která se vyznačuje tím, že se aplikuje antihyperproliferační množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky použitelné sole nebo farmaceuticky přijatelného profarmaka.

Vynález se také týká použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky použitelné soli pro inhibici MMP2 nebo MT1-MMP nebo obou enzymů u teplokrevných živočichů, včetně lidí, nebo pro přípravu farmaceutických prostředků pro použití při léčení lidí nebo živočichů, zejména při chemoterapii nádorů.

V závislosti na druhu, věku, individuálním stavu a způsobu aplikace, a zejména na klinickém obrazu jsou účinné dávky, například denní dávky přibližně od 0,1 do asi 5 g, s výhodou od asi 0,5 do asi 2 g sloučeniny podle vynálezu na živočicha o přibližné hmotnosti 70 kg.

Vynález se také týká farmaceutických prostředků, které obsahují účinné množství, zejména množství účinné pro léčení jedné z výše popsaných chorob, aktivní sloučeniny spolu s farmaceuticky použitelnými nosiči, které jsou vhodné pro topické, enterální, například orální nebo rektální, nebo parenterální aplikace a které mohou být anorganické nebo organické, pevné nebo kapalné. Pro orální aplikace se používají, zejména tablety nebo želatinové kapsle, které obsahují aktivní složku spolu s ředidlem, například laktozou, dextrozou, sacharozou, mannitolem, sorbitolem, celulozou

a/nebo glycerolem a nebo s mazadly, například silikagelem, talkem, kyselinou stearovou nebo jejími solemi, jako je stearát hořečnatý nebo stearát vápenatý a/nebo s polyethylenglykolem. Tablety mohou také obsahovat pojidla, například silikát hořečnato hlinitý, škroby, jako je kukuřičný škrob, pšeničný škrob nebo rýžový škrob, želatinu, methylcelulozu, sodná sůl karboxymethylcelulozy, a/nebo polyvinylpyrolidon a v případě potřeby dezintegrátory, jako jsou škroby, kyselina alginová nebo její sole, jako je alginát sodný a/nebo šumivé směsi nebo adsorbenty, barviva, příchutě a sladidla. Rovněž tak je možné použít farmakologicky aktivní sloučeniny podle vynálezu ve formě parenterálně aplikovatelných prostředků nebo ve formě infuzních roztoků. Tyto roztoky jsou s výhodou izotonické vodné roztoky nebo suspenze, které například v případě lyofilizovaných prostředků obsahují samotnou aktivní složku nebo ve směsi s nosičem, například manitolem se připraví před použitím. Farmaceutické prostředky se mohou sterilizovat a/nebo mohou obsahovat přísady, například konzervační prostředky, stabilizátory, smáčedla a/nebo emulgátory, solubilizátory, sole pro regulaci osmotického tlaku a/nebo pufrů. Farmaceutické prostředky podle vynálezu, které mohou v případě potřeby obsahovat i jiné farmakologicky aktivní látky, jako jsou antibiotika se připravují známými postupy, běžně smícháním, granulací, úpravou směsi, rozpouštěním nebo lyofilizací a obsahují přibližně 1 % až 95 %, zejména si 1 % až asi 20 % aktivní složky nebo aktivních složek.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech, které jej však žádným způsobem neomezují. Teploty jsou uváděny ve stupních Celsia. Pokud není uvedeno jinak, veškeré odpařování se provádí za sníženého tlaku 0,2 - 1,3 MPa. Struktura

konečných produktů, meziproduktů a výchozích materiálů byla potvrzena standardními mikroanalytickými a spektroskopickými metodami (MS, IR, NMR). Použité zkratky jsou takové, které se běžně používají v oboru.

Použité zkratky mají následující významy:

Zkratky:

AcOEt	ethylacetát
DMA	N,N-dimethylacetamid
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
ES	elektrosprej
h	hodiny
HOBT	1-hydroxybenzotriazol
HPLC	vysokotlaká kapalinová chromatografie
Me	methyl
min	minuty
MS	hmotová spektrometrie
NMR	nuclear magnetic resonance
r.t.	teplota místnosti
TFA	trifluoroctová kyselina
THF	tetrahydrofuran
TPTU	O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-N,N,N',N'- tetramethyluronium tetrafluoroborát
WSCD	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-karbodiimid

Zkratky pro NMR spektrální data

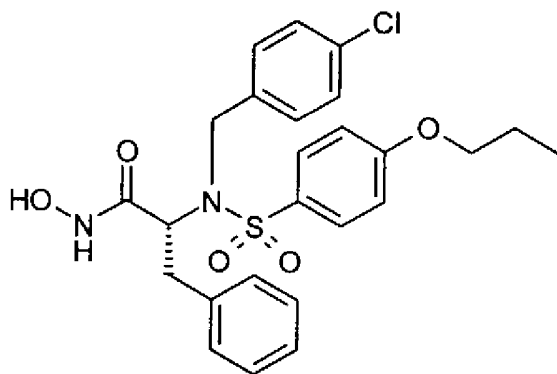
b	široký
d	dublet

08.02.02

J	kopulační konstanta
m	multiplet
q	kvartet
s	singlet
t	triplet
ppm	díly per million
TMS	tetramethylsilan

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

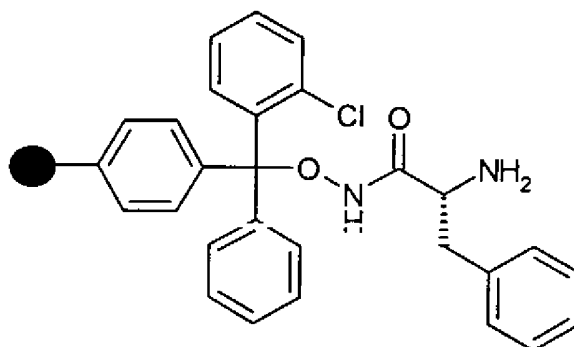


K pryskyřici ze stupně 1.2 (90 mg, ~0,06 mmol) se postupně přidá v atmosféře argonu trifenylofosfin (238 mg, 0,91 mmol) v bezvodém THF (0,5 ml) a 4-chlorbenzylalkohol (129 mg, 0,91 mmol). Nakonec se pomalu přidá čistý diethylazodikarboxylát (0,141 ml, 0,91 mmol). Reakční směs se třepe 15 h při teplotě 50°C odfiltruje se a pryskyřice se promyje dvakrát THF. Reakce se dvakrát opakuje s čerstvými reakčními složkami. Suspenze se přefiltruje a pryskyřice se dvakrát promyje THF, alternativně 2-propanolem a THF (3x) a dichlormethanem (3x), produkt se z nosiče odštěpí reakcí pryskyřice s roztokem TFA (95%)/dichlormethan 5:95 (obj./obj.) po dobu 20 minut při 30°C. Po filtraci se provede druhé analogické štěpení. Odparek získaný po filtraci a odstranění rozpouštědla se čistí preparativní HPLC a získá se (R)-2-[(4-chlor-benzyl)-(4-

propoxybenzenesulfonyl)-amino]-N-hydroxy-3-fenyl-propionamid;
MS (ES⁺): 503 (M+H)⁺.

Stupeň 1.1

(R)-2-Amino-N-hydroxy-3-fenyl-propionamid vázaný na polymer

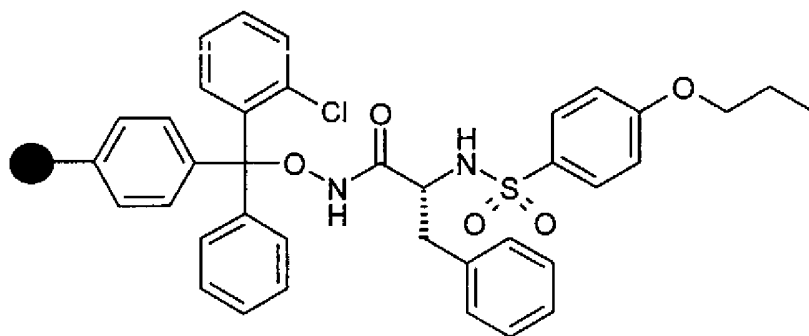


K roztoku N-(9-fluorenylmethoxykarbonyl)-D-fenylalaninu (2,09 g, 5,4 mmol) v bezvodé směsi dichlormethan/DMA 1:1 (20 ml) se přidá TPTU (1,76 g, 5,94 mmol) a N-ethyl-diisopropylamin (1,02 ml, 5,94 mmol). Po pětiminutovém míchání se směs přidá k aminoxy-2-chlortritylované polystyrenové pryskyřici (2,8 g, 2,7 mmol; Tetrahedron Lett. 1997, 38, 3311-3314) a vzniklá suspenze se třepe při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Směs se přefiltruje a pryskyřice se střídavě promyje DMA a dichlormethanem (3x). Popsaná kopulační reakce se opakuje s čerstvě připravenou směsí N-(9-fluorenylmethoxykarbonyl)-D-fenylalaninu (2,09 g, 5,4 mmol), TPTU (1,76 g, 5,94 mmol) a N-ethyl-diisopropylaminu (1,02 ml, 5,94 mmol) ve směsi dichlormethan/DMA 1:1 (20 ml). Po 16 h se suspenze přefiltruje a pryskyřice se promyje DMA (2x), a střídavě H₂O a DMA (2x), střídavě 2-propanolem a THF (3x), THF (2x) a dichlormethanem (3x). Takto získaná pryskyřice třepe s čerstvě připraveným roztokem dichlormethan/piperidin 8:2 (25 ml). Po filtraci, se tento proces dvakrát opakuje s čerstvými roztoky dichlormethan/piperidin. Suspenze se přefiltruje, pryskyřice se promyje dichlormethanem (2x), střídavě 2-propanolem a

dichlormethanem (2x), dichlormethanem (3x) a vysuší se ve vakuu. Získá se tak (R)-2-amino-N-hydroxy-3-fenylpropionamid vázaný na polymer.

Stupeň 1.2

(R)-N-Hydroxy-3-fenyl-2-(4-propoxy-benzensulfonylamino)-propionamid vázaný na polymer



K 400 mg (~0,33 mmol) pryskyřice ze stupně 1.1 se postupně přidá bezvodý dichlormethan (2ml), 4-dimethylaminopyridin (4 mg, 0,033 mmol), 4-propoxy-benzensulfonyl chlorid (309,8 mg, 1,32 mmol) rozpuštěné v bezvodém dichlormethanu (1 ml), a N-ethyl-diisopropylamin (0,28 ml, 1,64 mmol). Reakční směs se třepe 15 h při teplotě místnosti, načež se suspenze přefiltruje a pryskyřice se promyje dichlormethanem (3x), střídavě DMA a H₂O (2x), 0,2M vodnou kyselinou citronovou střídavě DMA a H₂O (2x), střídavě 2-propanolem a THF (3x), a dichlormethanem (4x). Pryskyřice se vysuší za sníženého tlaku a získá se (R)-N-hydroxy-3-phenyl-2-(4-propoxy-benzenesulfonylamino)-propionamid vázaný na polymer.

Příklady 2 - 57

Analogicky podle příkladu 1 se připraví následující hydroxamové kyseliny podle příkladů 2 až 57

Příklad	Sloučenina	MS (ES+) (M+H) ⁺
2	(R)-2-{[4-(3-chlorpropoxy)-benzen-sulfonyl]-(4-fluorbenzyl)-amino}-N-hydroxy-3-methyl-butyramid	473
3	(R)-2-{[4-(3-chlorpropoxy)-benzen-sulfonyl]-(3-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-3-methyl-butyramid	485
4	(R)-2-{[4-(3-chlorpropoxy)-benzen-sulfonyl]-(4-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-3-methyl-butyramid	485
5	(R)-2-{(4-chlorbenzyl)-[4-(3-fluorpropoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-3-methyl-butyramid	473
6	(R)-2-{(4-fluorbenzyl)-[4-(3-fluorpropoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-3-methyl-butyramid	457
7	(R)-2-{[4-(3-fluorpropoxy)-benzensulfonyl]-(3-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-3-methyl-butyramid	469
8	(R)-2-{(4-chlorbenzyl)-[4-(4-fluor-butoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-3-methyl-butyramid	487
9	(R)-2-{(4-fluorbenzyl)-[4-(4-fluor-butoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-3-methyl-butyramid	471
10	(R)-2-{[4-(4-fluorbutoxy)-benzen-sulfonyl]-(3-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-3-methyl-butyramid	483

05.02.02

11	(R) - 2 - [(4-but-3-enyloxy-benzen-sulfonyl) - (4-chlorbenzyl) - amino] - N-hydroxy-3-methyl-butyramid	467
12	(R) - 2 - [(4-but-3-enyloxy-benzen-sulfonyl) - (4-fluorbenzyl) - amino] - N-hydroxy-3-methyl-butyramid	451
13	(R) - 2 - [(4-but-3-enyloxy-benzen-sulfonyl) - (3-methoxybenzyl) - amino] - N-hydroxy-3-methyl-butyramid	463
14	(R) - 2 - [(4-but-3-enyloxy-benzen-sulfonyl) - (4-methoxybenzyl) - amino] - N-hydroxy-3-methyl-butyramid	463
15	(R) - 2 - { [4 - (3-chlorpropoxy) - benzen-sulfonyl] - (3-methoxybenzyl) - amino } - N-hydroxy-propionamid	457
16	(R) - 2 - { [4 - (3-chlorpropoxy) - benzen-sulfonyl] - (4-methoxybenzyl) - amino } - N-hydroxy-propionamid	457
17	(R) - 2 - { (4-chlorbenzyl) - [4 - (3-fluor-propoxy) - benzensulfonyl] - amino } - N-hydroxy-propionamid	445
18	(R) - 2 - { (4-fluorbenzyl) - [4 - (3-fluor-propoxy) - benzensulfonyl] - amino } - N-hydroxy-propionamid	429
19	(R) - 2 - { [4 - (3-fluorpropoxy) - benzen-sulfonyl] - (3-methoxybenzyl) - amino } - N-hydroxy-propionamid	441
20	(R) - 2 - { (4-fluorbenzyl) - [4 - (4-fluor-butoxy) - benzensulfonyl] - amino } - N-hydroxy-propionamid	443
21	(R) - 2 - { [4 - (4-fluorbutoxy) - benzen-	

05.02.02

	sulfonyl] - (3-methoxybenzyl) - amino} - N-hydroxy-propionamid	455
22	(R) - 2 - { [4 - (4-fluorbutoxy) - benzen-sulfonyl] - (4-methoxybenzyl) - amino} - N-hydroxy-propionamid	455
23	(R) - 2 - [(4-but-3-enyloxy-benzen-sulfonyl) - (4-chlorbenzyl) - amino] - N-hydroxy-propionamid	439
24	(R) - 2 - [(4-but-3-enyloxy-benzen-sulfonyl) - (3-methoxybenzyl) - amino] - N-hydroxy-propionamid	435
25	(R) - 2 - [(4-but-3-enyloxy-benzen-sulfonyl) - (4-methoxybenzyl) - amino] - N-hydroxy-propionamid	435
26	(R) - 2 - { (4-chlorbenzyl) - [4 - (3-chlor-propoxy) - benzensulfonyl] - amino} - N-hydroxy-3-fenyl-propionamid	537
27	(R) - 2 - { [4 - (3-chlorpropoxy) - benzen-sulfonyl] - (4-fluorbenzyl) - amino} - N-hydroxy-3-fenyl-propionamid	521
28	(R) - 2 - { [4 - (3-chlorpropoxy) - benzen-sulfonyl] - (3-methoxybenzyl) - amino} - N-hydroxy-3-fenyl-propionamid	533
29	(R) - 2 - { [4 - (3-chlorpropoxy) - benzen-sulfonyl] - (4-methoxybenzyl) - amino} - N-hydroxy-3-fenyl-propionamid	533
30	(R) - 2 - { (4-chlorbenzyl) - [4 - (3-fluor-propoxy) - benzensulfonyl] - amino} - N-hydroxy-3-fenyl-propionamid	521
31	(R) - 2 - { (4-fluorbenzyl) - [4 - (3-fluor-propoxy) - benzensulfonyl] - amino} - N-	505

08.02.02

	hydroxy-3-fenyl-propionamid	
32	(R)-2-{[4-(3-fluorpropoxy)-benzen-sulfonyl]-(3-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-3-fenyl-propionamid	517
33	(R)-2-{[4-(3-fluorpropoxy)-benzen-sulfonyl]-(4-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-3-fenyl-propionamid	517
34	(R)-2-{(4-chlorbenzyl)-[4-(4-fluor-butoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-3-fenyl-propionamid	535
35	(R)-2-{(4-fluorbenzyl)-[4-(4-fluor-butoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-3-fenyl-propionamid	519
36	(R)-2-{[4-(4-fluorbutoxy)-benzen-sulfonyl]-(3-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-3-fenyl-propionamid	531
37	(R)-2-{[4-(4-fluorbutoxy)-benzen-sulfonyl]-(4-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-3-fenyl-propionamid	531
38	(R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzen-sulfonyl)-(4-chlorbenzyl)-amino]-N-hydroxy-3-fenyl-propionamid	515
39	(R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzen-sulfonyl)-(4-fluorbenzyl)-amino]-N-hydroxy-3-fenyl-propionamid	499
40	(R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzen-sulfonyl)-(3-methoxybenzyl)-amino]-N-hydroxy-3-enyl-propionamid	511
41	(R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzen-sulfonyl)-(4-methoxybenzyl)-amino]-N-hydroxy-3-fenyl-propionamid	511

05.02.02

42	(R)-2-{(4-chlorbenzyl)-[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-4-methyl-valeramid	503
43	(R)-2-{[4-(3-chlorpropoxy)-benzen-sulfonyl]-(4-fluorbenzyl)-amino}-N-hydroxy-4-methyl-valeramid	487
44	(R)-2-{[4-(3-chlorpropoxy)-benzen-sulfonyl]-(3-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-4-methyl-valeramid	499
45	(R)-2-{[4-(3-chlorpropoxy)-benzen-sulfonyl]-(4-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-4-methyl-valeramid	499
46	(R)-2-{(4-chlorbenzyl)-[4-(3-fluorpropoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-4-methyl-valeramid	487
47	(R)-2-{(4-fluorbenzyl)-[4-(3-fluorpropoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-4-methyl-valeramid	471
48	(R)-2-{[4-(3-fluorpropoxy)-benzen-sulfonyl]-(3-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-4-methyl-valeramid	483
49	(R)-2-{[4-(3-fluorpropoxy)-benzen-sulfonyl]-(4-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-4-methyl-valeramid	483
50	(R)-2-{(4-chlorbenzyl)-[4-(4-fluor-butoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-4-methyl-valeramid	501
51	(R)-2-{(4-fluorbenzyl)-[4-(4-fluor-butoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-4-methyl-valeramid	485
52	(R)-2-{[4-(4-fluorbutoxy)-benzen-	

	sulfonyl] - (3-methoxybenzyl) - amino} - N-hydroxy-4-methyl-valeramid	497
53	(R) - 2 - { [4 - (4-fluorbutoxy) - benzen-sulfonyl] - (4-methoxybenzyl) - amino} - N-hydroxy-4-methyl-valeramid	497
54	(R) - 2 - [(4-but-3-enyloxy-benzen-sulfonyl) - (4-chlorbenzyl) - amino] - N-hydroxy-4-methyl-valeramid	481
55	(R) - 2 - [(4-but-3-enyloxy-benzen-sulfonyl) - (4-fluorbenzyl) - amino] - N-hydroxy-4-methyl-valeramid	465
56	(R) - 2 - [(4-but-3-enyloxy-benzen-sulfonyl) - (3-methoxybenzyl) - amino] - N-hydroxy-4-methyl-valeramid	477
57	(R) - 2 - [(4-but-3-enyloxy-benzen-sulfonyl) - (4-methoxybenzyl) - amino] - N-hydroxy-4-methyl-valeramid	477

Příklad 58

Pryskyřice ze stupně 58. 2. (70 mg, ~0,045 mmol) se nechá reagovat v atmosféře argonu v bezvodém dichlormethanu (0,8 ml) s trifenylfosfinem (150 mg, 0,57 mmol) a 3-methoxybenzyl alkoholem (0,07 ml, 0,56 mmol). Nakonec se přidá při teplotě místnosti čistý diethyl azodikarboxylát (0,088 ml, 0,56 mmol), Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 15 hodin, načež se suspenze přefiltruje a pryskyřice se promyje dichlormethanem (3x), střídavě 2-propanolem a dichlormethanem (3x) a dichlormethanem (3x). Produkt se odštěpí z nosiče reakcí pryskyřice s roztokem směsi TFA (95%)/dichlormethan 5:95 (obj./obj.). Odparek získaný po filtraci a odpaření rozpouštědla se čistí

05.02.02

preparativní HPLC a získá se 2-{[4-(4-fluorbutoxy)-benzen-sulfonyl]-(3-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-acetamid;

MS (ES⁺): 441 (M+H)⁺.

Stupeň 58.1:

2-Amino-N-hydroxy-acetamid vázaný na polymer

K suspenzi aminoxy-2-chlortrityl polystyrenové pryskyřice (3,0 g, 3,15 mmol) v bezvodém dichlormethanu (30 ml) se přidá směs N-(9-fluorenylmethoxykarbonyl)-glycinu (3,40 g, 11,4 mmol), 1-hydroxybenzotriazol hydrátu (1,27 g, ~8,33 mmol) a 1,3-diisopropylkarbodiimidu (1,3 ml, 8,34 mmol) v bezvodém dichlormethanu (20 ml). Vzniklá směs se nechá reagovat s N-ethyldiisopropylaminem (1,41 ml, 8,24 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 15 h. Po filtraci se pryskyřice promyje DMF (2x), střídavě H₂O a DMF (3x), střídavě THF a 2-propanolem (3x), THF (2x) a dichlormethanem (3x). Kopulační procedura se opakuje s čerstvou směsí N-(9-fluorenylmethoxykarbonyl)-glycinu (3,03 g, 10,2 mmol), 1-hydroxybenzotriazolu (1,26 g, ~8,23 mmol), 1,3-diisopropylkarbodiimidu (1,4 ml, 8,98 mmol) a N-ethyldiisopropylaminu (1,41 ml, 8,24 mmol) v bezvodém dichlormethanu (30 ml). Po 16 hodinovém míchání se suspenze odpiltruje a polymer se promyje postupem popsaným výše. Takto získaná pryskyřice se nechá reagovat s čerstvě připraveným roztokem směsi dichlormethanu a piperidinu 8:2 (100 ml), míchá se při teplotě místnosti 20 min. a oddělí se filtrací. Tento proces se dvakrát opakuje s čerstvým roztokem dichlormethanu a piperidinu. Pryskyřice se promyje dichlormethanem (2x), střídavě 2-propanolem a dichlormethanem (2x), dichlormethanem (2x), 2-propanolem (2x) a vysuší se ve vakuu. Získá se tak 2-amino-N-hydroxy-acetamid vázaný na polymer.

Stupeň 58.2:

2-[4-(4-Fluorbutoxy)-benzensulfonylamino]-N-hydroxy-acetamid
vázaný na polymer

K pryskyřici ze stupně 58.1 (350 mg, ~0,3 mmol) se postupně přidává 4-(4-fluorbutoxy)-benzensulfonylchlorid (306 mg, 1,15 mmol) v bezvodém dichlormethanu (4 ml), a N-ethyl-diisopropylamin (0,24 ml, 1,40 mmol) v bezvodém dichlormethanu (4 ml). Po 15 hodinovém míchání při teplotě místnosti se suspenze odfiltruje a pryskyřice se promyje dichlormethanem (2x), DMF (2x), střídavě H₂O a DMF (3x), střídavě THF a 2-propanolem (3x), dichlormethanem (3x). Pryskyřice se vysuší za sníženého tlaku a získá se 2-[4-(4-fluorbutoxy)-benzen-sulfonylamino]-N-hydroxy-acetamid vázaný na polymer.

Analogicky se podle příkladu 58 se připraví následující hydroxamové kyseliny uvedené v příkladech 59 až 67.

Příklad	Sloučenina	MS (ES+) (M+H) ⁺
59	2-{[4-(3-chlorpropoxy)-benzen-sulfonyl]-(4-fluorbenzyl)-amino}-N-hydroxy-acetamid	431
60	2-{[4-(3-chlorpropoxy)-benzen-sulfonyl]-(3-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-acetamid	443
61	2-{(4-chlorbenzyl)-[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-acetamide	447
62	2-{(4-fluorbenzyl)-[4-(3-fluorpropoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-acetamid	415

63	2-{[4-(3-fluorpropoxy)-benzen-sulfonyl]-(3-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-acetamid	427
64	2-{(4-chlorbenzyl)-[4-(3-fluorpropoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-acetamid	431
65	2-{(4-fluorbenzyl)-[4-(4-fluor-butoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-acetamid	429
66	2-{(4-chlorbenzyl)-[4-(4-fluor-butoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-acetamid	445
67	2-[(4-but-3-enyloxy-benzen-sulfonyl)-(4-chlorbenzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamid	425

Příklad 68

K roztoku 48,81 g (0,114 mol) {[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-(4-methoxybenzyl)-amino}-octové kyseliny v 500 ml dichlormethanu, se přikape při teplotě 0 - 5°C v atmosféře dusíku. 19,56 ml (0,228 mol) oxalylchloridu a 0,88 ml (0,011 mol) DMF Směs se míchá 1 hodinu při teplotě 0 - 5 °C a pak 1 hodinu při teplotě místnosti. K roztoku 226 ml (3,42 mol) 50 % hydroxylaminu v H₂O (Aldrich) v 1200 ml THF, se během 45 minut přidává roztok čerstvého, výše připraveného, roztoku chloridu kyseliny při teplotě -10 až -5°C teflonovou hadicí za použití přetlaku dusíku. Reakční směs se míchá 30 min při teplotě -5 až 0°C a prefiltruje se přes filtrační papír, aby se odstranila nerozpustná sraženina. Filtrát se zředí vodou a extrahuje dichlormethanem. Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tla-

05.02.02

ku. Produkt se odfiltruje, promyje etherem a získá se 43,03 g 2-{[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-(4-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-acetamidu; NMR (CDCl_3): 2,2 - 2,35 (m, 2H), 3,9 (s, 2H), 3,76 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$), 3,79 (s, 3H), 4,21 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$), 4,26 (s, 2H), 6,77 (br s, 1H), 6,85 (d, 2H, $J=9,04\text{Hz}$), 7,03 (d, 2H, $J=9,04\text{Hz}$), 7,15 (d, 2H, $J=9,04\text{Hz}$), 7,78 (d, 2H, $J=8,56\text{Hz}$), 8,82 (br s, 1H).

Stupeň 68.1:

K roztoku 77,46 g (0,617 mol) hydrochloridu glycin methylesteru v dichlormethanu, 92 ml (0,66 mol) triethylaminu, se postupně přidává při teplotě 0 - 5° C a v atmosféře dusíku roztok 60 g (0,44 mol) p-anisaldehydu v 50 ml dichlormethanu a 40 g síranu hořečnatého. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 18 hodin, načež se přefiltruje přes celit a promyje se dichlormethanem. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku a pak se surová směs zředí ethylacetátem. Ethylacetátový roztok se znovu přefiltruje aby se zbavil triethylamin hydrochloridu, načež se filtrát zředí toluenem a zahustí za sníženého tlaku (azeotropické odstranění H_2O). Získá se tak 91,3 g methylesteru [(4-methoxy-benzyliden)-amino]-octové kyseliny ve formě světle žlutých krystalů, NMR (C_6D_6): 3,18 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 6,69 (d, 2H, $J=8,56\text{Hz}$), 7,70 (d, 2H, $J=8,56\text{Hz}$), 7,79 (s, 1H).

Stupeň 68.2

K roztoku 91,3 g (0,441 mol) methylesteru [(4-methoxy-benzyliden)-amino]-octové kyseliny v 500 ml of THF a 1000 ml methanolu se po částech přidává 20 g (0,529 mol) borohydridu sodného při teplotě -10 až 0 °C. Reakční směs se míchá 30 minut při teplotě -10 až 0 °C a rozloží se nasyceným roztokem chloridu amonného. Po přidání ledové vody se reakční směs

05.02.02

zahustí na 1/4 celkového objemu a extrahuje se ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Získá se methylester (4-methoxybenzylamino)-octové kyseliny;

NMR (CDCl_3): 1,87 (br s, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,86 (d, 2H, $J=8,56\text{Hz}$), 7,4 (d, 2H, $J=8,56\text{Hz}$).

Stupeň 68.3

K roztoku 30,97g (0,148 mol) methylesteru (4-methoxybenzylamino)-octové kyseliny v 200 ml dioxanu a 200 ml vody 25 ml (0,178 mol) a triethylaminu se při teplotě 0-5° C přidá roztok 43,9g (0,163 mol) 4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonylchloridu v 100 ml dioxanu. Reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti a pak se míchá 3 hodiny. Reakční směs se neutralizuje 1N HCl a extrahuje se ethylacetátem. Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Získá se methylester {[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-(4-methoxybenzyl)-amino}-octové kyseliny;

NMR (CDCl_3): 2,25 - 2,35 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,75 (t, 2H, $J=6,04\text{Hz}$), 3,79 (s, 3H), 3,9 (s, 2H), 4,2 (t, 2H, $J=6,04\text{Hz}$), 4,39 (s, 2H), 6,84 (d, 2H, $J=8,56\text{Hz}$), 6,99 (d, 2H, $J=9,08\text{Hz}$), 7,16 (d, 2H, $J=9,08\text{Hz}$), 7,83 (d, 2H, $J=8,56\text{Hz}$).

Stupeň 68.4

K roztoku 59,7 g (0,135 mol) methylesteru {[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-(4-methoxybenzyl)-amino}-octové kyseliny v 500 ml methanolu 500 ml THF a 200 ml vody se při teplotě 0-5° C přidá 11,3g hydrátu hydroxidu lithného (0,27 mol). Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a pak se míchá 4 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zředí vodou a ethylacetátem. Po okyselení 2N HCl při 0-5° C, se směs

extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného a zahustí za sníženého tlaku. Získá se {[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-(4-methoxybenzyl)-amino]-octová kyselina;

NMR (CDCl_3): 2,25 - 2,29 (m, 2H), 3,75 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$), 3,79 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 4,19 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$), 4,38 (s, 2H), 6,84 (d, 2H, $J=8,56\text{Hz}$), 6,99 (d, 2H, $J=8,56\text{Hz}$), 7,13 (d, 2H, $J=9,04\text{Hz}$), 7,82 (d, 2H, $J=9,04\text{ Hz}$).

Příklad 69

Roztok 0,22 g 2-{[4-(4-fluorbutoxy)-benzensulfonyl]-(4-methoxybenzyl)-amino}-N-(1-ethoxy-1-methylethoxy)-acetamidu v 30 ml ethylacetátu se nechá reagovat s 7 ml 5N vodné HCl po dobu 10 min. při teplotě místnosti a směs se pak extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, roztokem chloridu sodného a vysuší síranem hořečnatým. Zahuštěním za sníženého tlaku se připraví pevná látka, která se promyje etherem. Získá se tak 2-{[4-(4-fluorbutoxy)-benzensulfonyl]-(4-methoxybenzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamid;

NMR (CDCl_3): 1,83 - 2,05 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,09 (t, 2H, $J=5,56\text{Hz}$), 4,25 (s, 2H), 4,48 (t, 1H, $J=5,52\text{Hz}$), 4,55 - 4,65 (m, 1H), 6,84 (d, 2H, $J=8,56\text{Hz}$), 7,00 (d, 2H, $J=9,04\text{Hz}$), 7,02 (br s, 1H), 7,15 (d, 2H, $J=8,56\text{Hz}$), 7,77 (d, 2H, $J=8,56\text{Hz}$), 8,85 (br s, 1H).

Stupeň 69.1

Roztok 31,4 ml (430 mmol) thionylchloridu a 0,2 ml (2,58 mmol) dimethylformamidu se v atmosféře dusíku rychle přidá k 10 g (43 mmol) sodné soli 4-hydroxybenzensulfonové kyseliny. Vzniklá směs se míchá při 65 °C po dobu 6 h. Na konci této doby se mobilní, téměř homogenní reakční směs naleje za

05.02.02

intenzivního míchání na led. Vzniklá olejovitá spodní fáze se rozpustí v 100 ml dichlormethanu. Vodná fáze se extrahuje dichlormethanem a spojené organické roztoky se vysuší síranem hořečnatým. Zahuštěním za sníženého tlaku se získá 8,19 g 4-hydroxy-benzensulfonylchloridu;

NMR (CDCl_3): 5,3 (br s, 1 H), 7,01 (d, 2H, $J=9,08\text{Hz}$), 7,94 (d, 2H, $J=9,08\text{Hz}$).

Stupeň 69.2

K roztoku 8,7g (45,2 mmol) 4-hydroxybenzensulfonyl-chloridu v 80 ml dichlormethanu se přikape při 0°C roztok 6,75 g (32,3 mmol) methylesteru (4-methoxybenzylamino)-octové kyseliny v 20 ml dichlormethanu a 12 ml (79,2 mmol) triethylaminu. Vzniklá směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti, neutralizuje se studenou 1N vodnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se dichlormethanem. Spojené extrakty se promyjí vodou, a roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu (eluent; $\text{AcOEt}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 50:1 \sim 5:1$) a získá se methylester [(4-hydroxybenzensulfonyl)-(4-methoxybenzyl)-amino]-octové kyseliny;

NMR (CDCl_3): 3,57 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 5,59 (s, 1H), 6,84 (d, 2H, $J=8,6\text{Hz}$), 6,93 (d, 2H, $J=10,64\text{Hz}$), 7,15 (d, 2H, $J=8,6\text{Hz}$), 7,82 (d, 2H, $J=10,64\text{Hz}$).

Stupeň 69.3

K suspenzi 1 g (2,74 mmol) methylesteru [(4-hydroxybenzensulfonyl)-(4-methoxybenzyl)-amino]-octové kyseliny a 1,14 g (8,22 mmol) uhličitanu draselného v 8 ml DMF, se přikape při teplotě místnosti 0,59 ml (5,47 mmol) 1-brom-4-fluorbutanu. Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti pak se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem.

Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu (AcOEt:n-hexan = 3:1) a získá se methylester {[4-(4-fluorbutoxy)-benzen-sulfonyl]-(4-methoxybenzyl)-amino}-octové kyseliny;

NMR (CDCl₃): 1,86 - 1,96 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,08 (t, 2H, J=6,04Hz), 4,39 (s, 2H), 4,46 (t, 1H, J=6,04Hz), 4,55 - 4,65 (m, 1H), 6,83 (d, 2H, J=8,56Hz), 6,97 (d, 2H, J=9,08Hz), 7,15 (d, 2H, J=8,56Hz), 7,82 (d, 2H, J=9,08Hz).

Stupeň 69.4

K roztoku 1,04 g (2,37 mmol) methylesteru {[4-(4-fluor-butoxy)-benzensulfonyl]-(4-methoxybenzyl)-amino}-octové kyseliny v 15 ml tetrahydrofuranu, 15 ml methanolu a 7 ml vody se po částech přidává 0,24 g (5,7 mmol) monohydrátu hydroxidu lithného a směs se míchá 30 min při 0 - 5° C. Reakční směs se míchá dalších 3.5 h, načež se okyselí 1N vodnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zahuštěním za sníženého tlaku se získá {[4-(4-fluor-butoxy)-benzensulfonyl]-(4-methoxybenzyl)-amino}-octová kyselina

NMR (CDCl₃): 1,86 - 1,96 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,08 (t, 2H, J=5,52Hz), 4,38 (s, 2H), 4,48 (t, 1H, J=6,04Hz), 4,55 - 4,65 (m, 1H), 6,04 (d, 2H, J=8,56Hz), 6,98 (d, 2H, J=9,08Hz), 7,14 (d, 2H, J=8,56Hz), 7,81 (d, 2H, J=9,08Hz).

Stupeň 69.5

K roztoku 20 g (123 mmol) N-hydroxyfthalimidu v 360 ml of CH₃CN, a 26,42 ml (276 mmol) 2-methoxypropenu a po částech se při teplotě místnosti přidá 42,36 mg (0,246 mmol) bezvodé p-

toluensulfonové kyseliny. Reakční směs se míchá 1 hodinu, načež se zředí 25 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a zahustí za sníženého tlaku. Odparek se extrahuje ethylacetátem, promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým. A zahuštěním za sníženého tlaku se získá 21,84 g 2-(1-methoxy-1-methylethoxy)-isoindol-1,3-dionu ve formě bílé pevné látky;

NMR (CDCl_3): 1,57 (s, 6H), 3,61 (s, 3H), 7,75 (dd, 2H, $J=5,56\text{Hz}$, $J=3,0\text{Hz}$), 7,83 (dd, 2H, $J=5,56\text{Hz}$, $J=3,0\text{Hz}$).

Stupeň 69.6

K roztoku 21,8 g (92,8 mmol) 2-(1-methoxy-1-methylethoxy)-isoindol-1,3-dionu 200 ml dichlormethanu a 70 ml methanolu, se během 40 minut přikape 191,2 ml (191,2 mmol) 1M hydrazinu v tetrahydrofuranu při teplotě 0 - 5°C. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti načež se filtrací odstraní nerozpustné podíly. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku a extrahuje se etherem. Spojené extrakty se promyjí 10 % roztokem hydroxidu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zahuštěním za sníženého tlaku se získá O-(1-methoxy-1-methylethyl)-hydroxylamin;

NMR (CDCl_3): 1,36 (s, 6H), 3,25 (s, 3H), 4,95 (br s, 2H).

Stupeň 69.7

K roztoku 0,425 g (1 mmol) {[4-(4-fluorbutoxy)-benzen-sulfonyl]-(4-methoxybenzyl)-amino}-octové kyseliny a 0,27 g (2 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu v 4 ml of dimethylformamidu se postupně přidá při 0 - 5°C roztok 0,116 g of O-(1-methoxy-1-methylethyl)-hydroxylaminu in 1 ml dimethylformamidu a 0,23 g 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-karbodiimidu a reakční směs se míchá při této teplotě 1 hodinu. Po dalším dvouhodinovém míchání při teplotě místnosti se směs zředí vodou a extrahuje

ethylacetátem. Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu. (eluent; AcOEt:n-hexan = 1:1) a získá se 2-{[4-(4-fluorbutoxy)-benzensulfonyl]-(4-methoxybenzyl)-amino}-N-(1-ethoxy-1-methylethoxy)-acetamid;

NMR (CDCl₃): 1,35 (s, 6H), 1,83 - 2,0 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,08 - 4,11 (m, 2 H), 4,32 (s, 2 H), 4,47 - 4,49 (m, 1 H), 4,60 (br s, 1 H), 6,80 - 6,90 (m, 2H), 6,95 - 7,05 (m, 2H), 7,10 - 7,25 (m, 2H), 7,79 (d, 2H, J=9,06Hz), 8,46 (br s, 1H).

Analogicky se podle příkladu 69 připraví následující hydroxamové kyseliny uvedené v příkladech 70 až 76.

Příklad 70

2-{[4-(4-chlorbutoxy)-benzensulfonyl]-(4-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-acetamid;

NMR (CDCl₃): 1,95 - 2,05 (m, 4H), 3,55 - 3,65 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,07 (br s, 2H), 4,25 (s, 2H), 6,84 (d, 2H, J=8,56Hz), 6,99 (d, 2H, J=9,04Hz), 7,00 (br s, 1H), 7,15 (d, 2H, J=8,56Hz), 7,77 (d, 2H, J=9,04Hz), 8,84 (br s, 1 H).

Příklad 71

{(4-methoxybenzyl)-[4-(4,4,4-trifluorbutoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-acetamid;

NMR (CDCl₃): 2,01 - 2,15 (m, 2H), 2,25 - 2,40 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,10 (t, 2H, J=6,04Hz), 4,26 (s, 2H), 6,73 (br s, 1H), 6,85 (d, 2H, J=8,56Hz), 7,01 (d, 2H, J=9,08Hz), 7,15 (d, 2H, J=8,56Hz), 7,78 (d, 2H, J=9,08Hz), 8,83 (br s, 1H).

Příklad 72

05.02.03

{[4-(4-fluorpropoxy)-benzensulfonyl]-(4-methoxybenzyl)-amino}-
N-hydroxy-acetamid;

NMR (CDCl₃): 2,15 - 2,30 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,79 (s, 3H),
4,18 - 4,20 (t, 2H, J=6,04Hz), 4,26 (s, 2H), 4,61 (t, 1H,
J=5,56Hz), 4,73 (t, 1H, J=5,52Hz), 6,53 (br s, 1H), 6,85 (d,
2H, J=8,56Hz), 7,03 (d, 2H, J=8,56Hz), 7,15 (d, 2H, J=8,56Hz),
7,78 (d, 2H, J=8,56Hz), 8,82 (br s, 1H).

Příklad 73

[(4-but-3-en-1-yloxy-benzensulfonyl]-(4-methoxybenzyl)-amino]-
N-hydroxy-acetamid;

NMR (CDCl₃): 2,50 - 2,65 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,79 (s, 3H),
4,09 (t, 2H, J=7,04Hz), 4,26 (s, 2H), 5,13 - 5,22 (m, 2H),
5,75 - 5,95 (m, 1H), 6,56 (br s, 1 H), 6,84 (d, 2H, J=8,56Hz),
7,01 (d, 2H, J=9,04Hz), 7,15 (d, 2H, J=8,56Hz), 7,76 (d, 2H,
J=9,04Hz), 8,83 (br s, 1H).

Příklad 74

2-{[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-pyridine-3-ylmethyl-
amino}-N-hydroxy-acetamid;

NMR (DMSO-d₆): 2,20 - 2,22 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,71 - 3,90
(m, 4 H), 4,22 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 7,17 (d, 2H, J=8,08Hz),
7,84 (d, 2H, J=8,56Hz), 7,95 (br s, 1H), 8,47 (d, 2H,
J=7,08Hz), 8,80 (br s, 1H), 8,87 (s, 1H), 10,97 (br s, 1H).

Příklad 75

[(4-methoxybenzyl)-[4-prop-2-ynyloxy-benzensulfonyl]-amino]-N-
hydroxy-acetamid;

NMR (CDCl₃): 3,61 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,31 (s, 2H), 4,90 (d,
2H, J=2,0Hz), 6,90 (d, 2H, J=8,56Hz), 7,10 - 7,20 (m, 4H),
7,85 (d, 2H, J=8,56 Hz), 8,89 (br s, 1H), 10,51 (br s, 1H).

Příklad 76

[(4-methoxybenzyl)-[4-but-2-ynyloxy-benzensulfonyl]-amino]-N-hydroxy-acetamid;

NMR (CDCl₃): 1,85 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,29 (s, 2H), 6,88 (d, 2H, J=8,56Hz), 7,11 - 7,20 (m, 4H), 7,82 (d, 2H, J=9,04Hz), 8,87 (br s, 1H), 10,48 (br s, 1H).

Příklad 77

K roztoku 0,697g (0,719 mmol) ethylesteru [4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-(2,2-dimethylpropyl)-amino octové kyseliny a 0,248g (3,57 mmol) hydroxylamin hydrochloridu se při 0° C přidá 6 ml methanolu a čerstvě připravený methoxid sodný připravený z 0,25g (6,247 mmol) hydridu sodného v methanolu. Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti, načež se naleje do ledové vody a extrahuje se ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu (AcOEt:n-hexan = 3:1) a získá se 2-{[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-(2,2-dimethylpropyl)-amino-N-hydroxy-acetamid; NMR (CDCl₃): 0,98 (s, 9H), 2,20 - 2,35 (m, 2H), 2,95 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,75 (t, 2H, J=6,12 Hz), 4,20 (t, 2H, J=5,76Hz), 7,03 (d, 2H, J=8,92Hz), 7,06 (br s, 1H), 7,76 (d, 2H, J=8,92Hz), 9,54 (br s, 1H).

Stupeň 77.1

K roztoku 3,5 g (13 mmol) 4-(3-chlorpropoxy)-benzen-sulfonylchloridu v 100 ml dichlormethanu se při teplotě 0 - 5° C přikape roztok 1,62 g (18,56 mmol) neopentylaminu v 15 ml dichlormethanu a 2,59 ml (18,56 mmol) triethylaminu. Reakční směs se pak míchá 2,5 hodiny při teplotě místnosti, načež se neutralizuje 1N vodnou kyselinou chlorovodíkovou a pak

extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Získá se 4-(3-chlorpropoxy)-N-(2,2-dimethylpropyl)-benzensulfonamid;

NMR (CDCl_3): 0,879 (s, 9H), 2,20 - 2,35 (m, 2H), 2,66 (d, 2H, $J=6,88\text{Hz}$), 3,76 (t, 2H, $J=6,28\text{Hz}$), 4,20 (t, 2H, $J=5,84\text{Hz}$), 4,35 - 4,465 (m, 1H), 6,98 (d, 2H, $J=8,88\text{Hz}$), 7,77 (d, 2H, $J=8,88\text{Hz}$).

Stupeň 77.2

K suspenzi 0,197 g (4,93 mmol) hydridu sodného v 10 ml of tetrahydrofuranu se při 0°C , postupně přidává roztok 1 g (3,13 mmol) 4-(3-chlorpropoxy)-N-(2,2-dimethylpropyl)-benzensulfonamidu v 10 ml tetrahydrofuranu a vzniklá směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti. K roztoku se přidá 0,55 ml (4,93 mmol) bromethylacetátu a reakční směs se míchá 40 minut při teplotě místnosti, načež se neutralizuje vodnou 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu. ($\text{AcOEt}:\text{n-hexan} = 1:6$) a získá se ethylester [4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-(2,2-dimethylpropyl)-amino octové kyseliny;

NMR (CDCl_3): 0,96 (s, 9H), 1,20 (t, 3H, $J=7,0\text{Hz}$), 2,20 - 2,30 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 3,75 (t, 2H, $J=6,24\text{Hz}$), 4,02 (s, 2H), 4,08 (q, 2H, $J=7,0\text{Hz}$), 4,17 (t, 2H, $J=5,82\text{Hz}$), 6,96 (d, 2 H, $J=8,92\text{Hz}$), 7,76 (d, 2H, $J=8,92\text{Hz}$).

Příklad 78

Další meziprodukty

Sloučeniny zde popsané se používají jako meziprodukty v různých stupních přípravy sloučenin obecného vzorce I.

Stupeň 78.1: Sloučeniny obecného vzorce VII

Analogicky podle přípravy popsané v příkladu 1, stupni 1.1. se připraví z N-(9-fluorenylmethoxykarbonyl)-D-valinu, N-(9-fluorenylmethoxykarbonyl)-D-alaninu a N-(9-fluorenylmethoxykarbonyl)-D-leucinu a aminoxy-2-chlortrityl polystyrenové pryskyřice na polymer vázané (R)-2-amino-N-hydroxy-3-methyl-butyramid, (R)-2-amino-N-hydroxy-propionamid a (R)-2-amino-N-hydroxy-4-methyl-valeramid.

Stupeň 78.2: Sloučeniny obecného vzorce II

Analogicky podle postupu příkladu 1, stupně 1.2 se připraví na polymer vázané sloučeniny:

(R)-2-[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonylamino]-N-hydroxy-3-fenyl-propionamid,

(R)-2-[4-(3-fluorpropoxy)-benzensulfonylamino]-N-hydroxy-3-fenyl-propionamid,

(R)-2-[4-(4-fluorbutoxy)-benzensulfonylamino]-N-hydroxy-3-fenyl-propionamid,

(R)-2-(4-but-3-en-1-yloxy-benzensulfonylamino)-N-hydroxy-3-fenyl-propionamid,

(R)-2-[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonylamino]-N-hydroxy-3-methyl-butyramid,

(R)-2-[4-(3-fluorpropoxy)-benzensulfonylamino]-N-hydroxy-3-methyl-butyramid,

(R)-2-[4-(4-fluorbutoxy)-benzensulfonylamino]-N-hydroxy-3-methyl-butyramid,

(R)-2-(4-but-3-en-1-yloxy-benzensulfonylamino)-N-hydroxy-3-methyl-butyramid,

(R)-2-[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonylamino]-N-hydroxy-propionamid,

(R)-2-[4-(3-fluorpropoxy)-benzensulfonylamino]-N-hydroxy-propionamid,
 (R)-2-[4-(4-fluorbutoxy)-benzensulfonylamino]-N-hydroxy-propionamid,
 (R)-2-(4-but-3-en-1-yloxy-benzensulfonylamino)-N-hydroxy-propionamid,
 (R)-2-[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonylamino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramid,
 (R)-2-[4-(3-fluorpropoxy)-benzensulfonylamino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramid,
 (R)-2-[4-(4-fluorbutoxy)-benzensulfonylamino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramid a
 (R)-2-(4-but-3-en-1-yloxy-benzensulfonylamino)-N-hydroxy-4-methyl-valeramid.

Na polymer vázané sloučeniny

2-[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonylamino]-N-hydroxy-acetamid,
 2-[4-(3-flurpropoxy)-benzensulfonylamino]-N-hydroxy-acetamid a
 2-[4-(but-3-en-1-yloxy)-benzensulfonylamino]-N-hydroxy-acetamid se připraví analogicky podle přípravy popsané v příkladu 58, stupni 58.2.

Stupeň 78.3: Sloučeniny obecného vzorce VIII

Stupeň 78.3.1: 4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonylchlorid

K roztoku 52,75g (0,265 mol) (3-chlorpropoxy)-benzenu v 100 ml dichlormethanu se přikape při teplotě 0 - 5° C a v atmosféře dusíku roztok 19,4 ml (0,292 mol) chlorsulfonové kyseliny v 100 ml dichlormethanu. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 2 hodiny. K reakční směsi se přikape při teplotě místnosti 29,6 ml (0,345 mol) oxalylchloridu a 4 ml (0,052 mol) dimethylformamidu a reakční směs se míchá dále 18 hodin při teplotě místnosti, načež se naleje

do směsi ledu a vody a extrahuje se dichlormethanem. Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým a zahuštěním za sníženého tlaku se získá 58,5 g 4-(3-chlorpropoxy)benzensulfonylchloridu;

NMR(CDCl₃): 2,26 - 2,36 (m, 2H), 3,76 (t, 2H, J=6,04Hz), 4,24 (t, 2H, J=6,04Hz), 7,06 (d, 2H, J=9,08Hz), 7,98 (d, 2H, J=9,08Hz).

Stupeň 78.3.1.1 (3-chlorpropoxy)-benzen

K suspenzi 44g (0,318 mol) uhličitanu draselného v 300ml acetonu, 15 g (0,159 mol) fenolu se při teplotě místnosti a v atmosféře dusíku postupně přidá 18,9 ml (0,191 mol) 1-brom-3-chlorpropanu. Reakční směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 6 hodin, načež se zahustí za sníženého tlaku. Surová směs se zředí studeným vodným roztokem 1N hydroxidu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí vodou, vysuší síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Získá se tak 26,25 g of (3-chlorpropoxy)-benzenu (výtěžek 83 %);

NMR (CDCl₃): 2,20-2,27 (m, 2H), 3,75 (t, 2H, J=6,04Hz), 4,11 (t, 2H, J=6,04Hz), 6,9-6,97 (m, 3H), 7,25 - 7,31 (m, 2H).

Stupeň 78.3.2

4-(3-fluorpropoxy)-benzensulfonylchlorid

Míchaná směs dihydrátu sodné sole 4-hydroxybenzensulfonové kyseliny (3,49 g, 15 mmol) v ethanolu (15 ml) se postupně nechá reagovat při teplotě místnosti s 2N hydroxidem sodným (7,5 ml, 15 mmol) a 1-brom-3-fluor-propanem (1,37 ml, 15 mmol) a reakční směs se zahřívá 15 hodin k varu pod zpětným chladičem. Krystalický odparek, který se získá po odpaření rozpouštědla se rozmělní ve směsi ethanolu a vody (2:1) a ochladí na 0°C. Produkt se odfiltruje, promyje studenou směsí ethanolu a vody (2:1) a vysuší ve vakuu. Získá se tak sodná

sůl 4-(3-fluorpropoxy)-benzensulfonové kyseliny. Směs této soli (2,89 g, 11,3 mmol) a dichlormethanu (5 ml) se smísí při teplotě místnosti s SOCl_2 (5 ml, 68,9 mmol) a dimethyformamidem (0,2 ml). Po 72 hodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs naleje do směsi ledu a vody a vodná fáze se extrahuje dvakrát diethyletherem. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným, odpaří a odparek se vysuší ve vakuu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu;
NMR (CDCl_3) δ : 7,98 a 7,04 (AA'BB', 4H), 4,77 (t, 1H), 4,53 (t, 1H), 4,20 (t, 2H), 2,08-2,25 (m, 2H).

Stupeň 78.3.3

4-(3-fluorbutoxy)-benzensulfonylchlorid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví analogicky podle syntézy 4-(3-fluorpropoxy)-benzensulfonylchloridu popsané v příkladu 78.3.2;

NMR (CDCl_3) δ : 7,96 a 7,02 (AA'BB', 4H), 4,64 (t, 1H), 4,40 (t, 1H), 4,11 (t, 2H), 1,73-2,06 (m, 4H).

Stupeň 78.3.4

4-(but-3-enyloxy)-benzensulfonylchlorid

Míchaná směs dihydrátu sodné soli 4-hydroxybenzensulfonové kyseliny (4,65 g, 20 mmol) v ethanolu (20 ml) se postupně při teplotě místnosti smísí s 2N hydroxidem sodným (10 ml, 20 mmol) a 4-brom-1-butenem (2,03 ml, 20 mmol) a reakční směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 15 hodin. Rozpouštědlo se částečně oddestiluje a odparek se vychladí na 0° C. Krystalický produkt se odfiltruje a promyje studenou vodou. Filtrát se zahustí ve vakuu až se počne vylučovat sraženina. Po přidání vody se suspenze ochladí na 0°C a přefiltruje se. Sraženina se promyje studenou vodou, a spojí s prvním podílem krystalů. Po vysušení ve vakuu se získá sodná sůl 4-(but-3-enyloxy)-

benzensulfonové kyseliny. Směs této soli (2,67 g, 10,7 mmol) a dichlormethanu (5 ml) se nechá reagovat při teplotě místnosti s SOCl_2 (5 ml, 68,9 mmol) a dimethylformamidem (0., ml). Po 15 hodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs naleje do směsi ledu a vody a vodná fáze se dvakrát promyje diethyletherem. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným, odpaří a odparek se vysuší ve vakuu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu;

NMR (CDCl_3) δ : 7,96 a 7,02 (AA'BB', 4H), 5,77-5,99 (m, 1H), 5,09-5,26 (m, 2H), 4,11 (t, 2H), 2,51-2,66 (m, 2H).

Příklad 79

K roztoku 4,2 g (7,93 mmol) 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-benzyl)-amino]-N-(1-methoxy-1-methylethoxy)-acetamidu (stupeň 79.6) v 100 ml ethyl-acetátu se při teplotě místnosti přidá 28 ml 5N vodné kyseliny chlorovodíkové. Po 5 minutovém míchání se sraženina odfiltruje a vysuší ve vakuu. Získá se hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu ve formě bezbarvého prášku.

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2,45 - 2,55 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,13 (t, 2H, $J = 6,56$ Hz), 4,41 (s, 2H), 5,09 - 5,22 (m, 2H), 5,90 (m, 1H), 7,10 (d, 2H, $J = 9,04$ Hz), 7,45 (d, 2H, $J = 8,56$ Hz), 7,75 - 7,85 (m, 4H), 8,25 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 10,55 (brs, 1H).

Stupeň 79.1

Sodná sůl 4-but-3-enyloxy-benzensulfonové kyseliny

K suspenzi 25 g (108 mmol) dihydrátu sodné soli p-fenolsulfonové kyseliny v 100ml ethanolu, se postupně přidává při teplotě místnosti 54 ml 2N vodného hydroxidu sodného (160 mmol) a 11 ml (108 mmol) 4-brom-1-butenu. Reakční směs se

zahřívá pod zpětným chladičem 15 hodin na 90° C, načež se reakční směs ochladí na 0° C a vyloučená sraženina se odfiltruje, dvakrát promyje studenou vodou a vysuší ve vakuu. Získá se sodná sůl 4-but-3-enyloxy-benzensulfonové kyseliny.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2,30 - 2,40 (m, 2H), 3,89 (t, 2H, J = 6,6Hz), 4,92 - 5,07 (m, 2H), 5,70 - 5,80 (m, 1H), 6,72 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 11,4 Hz, 2H).

Stupeň 79.2

4-but-3-enyloxy-benzensulfonylchlorid

K suspenzi 13 g (62 mmol) sodné soli 4-but-3-enyloxy-benzensulfonové kyseliny v 25 ml dichlormethanu se postupně při teplotě místnosti přidává 24,1 ml (333 mmol) thionylchloridu a 0,9 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá 15 hodin při teplotě místnosti, načež se naleje do směsi ledu a vody, extrahuje se etherem, vysuší síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Získá se 4-but-3-enyloxy-benzensulfonylchlorid.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2,55 - 2,65 (m, 2H), 4,14 (t, 2 H, J = 6,6Hz), 5,10 - 5,25 (m, 2H), 5,72 - 5,95 (m, 1H), 7,04 (d, 2H, J = 9,04 Hz), 7,96 (d, 2H, J = 9,04 Hz).

Stupeň 79.3

4-[1,2,4]-triazol-1-yl-benzaldehyd

K roztoku 6,44ml (60 mmol) p-fluorbenzaldehydu v 40 ml pyridinu, se postupně při teplotě místnosti přidá 4,14g (60 mmol) 1,2,4-triazolu, 0,286g (2 mmol) kysličníku měďného a 9,12g (66 mmol) uhličitanu draselného. Reakční směs se míchá 18 hodin při 125° C, načež se zahustí za sníženého tlaku. Odparek se zředí dichlormethanem a přefiltruje přes celit. Filtrát se zahustí a čistí rychlou chromatografií na koloně silikagelu, (eluent: n-hexan : AcOEt = 4:1, ~ AcOEt samotný, ~

AcOEt : MeOH = 20:1). Získá se 4-[1,2,4]-triazol-1-yl-benzaldehyd jako hlavní produkt a 4-[1,3,4]-triazol-1-yl-benzaldehyd jako minoritní produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,61 (d, 2H, $J = 8,56$ Hz), 8,09 (d, 2H, $J = 8,56$ Hz), 8,59 (s, 1H), 10,10 (s, 1H) (minoritní produkt); 7,91 (d, 2H, $J = 7,07$ Hz), 8,05 (d, 2H, $J = 7,07$ Hz), 8,16 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,07 (s, 1H) (hlavní produkt).

Stupeň 79.4

ethylester (4-[1,2,4]triazol-1-yl-benzylamino)-octové kyseliny

K roztoku 3,5 g (20 mmol) 4-[1,2,4]-triazol-1-yl-benzaldehydu a 4,19 g (30 mmol) hydrochloridu ethylesteru glycinu v 100ml dichlormethanu, se postupně při teplotě místnosti přidá 4,18 ml (30 mmol) triethylaminu a přebytek síranu hořečnatého (14 g). Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti, načež se přefiltruje přes celit a zahustí za sníženého tlaku. Odparek se zředí ethylacetátem a znovu přefiltruje. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku a získá se surový imin. K roztoku surového iminu v 12 ml methanolu se při teplotě -10°C přidá 0,756 mg (20 mmol) borohydridu sodného. Po jednohodinovém míchání se reakce rozloží nasyceným roztokem chloridu amonného a reakční směs se extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu (eluent: n-hexan: AcOEt = 1:10) a získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,29 (t, 3H, $J = 7,04$ Hz), 1,90 (brs, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,21 (q, 2H, $J = 7,04$ Hz), 7,49 (d, 2H, $J = 8,56$ Hz), 7,64 (d, 2H, $J = 8,56$ Hz), 8,10 (s, 1H), 8,55 (s, 1H).

Stupeň 79.5.

ethylester [(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-[1,2,4]-triazol-1-yl-benzyl)-amino]-octové kyseliny

K roztoku 2 g (7,683 mmol) ethylesteru (4-[1,2,4]-triazol-1-yl-benzylamino)-octové kyseliny v 15 ml dioxanu a 15 ml vody, se postupně při teplotě 0-5° C přidává 2,3 g (9,22 mmol) 4-but-3-enyloxy-benzensulfonylchloridu a 1,3 ml (9,22 mmol) triethylaminu. Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti, načež se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu a získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,17 (t, 3H, J = 7,04 Hz), 2,55 - 2,65 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,07 (t, 2H, J = 7,04 Hz), 4,09 (t, 2H, J = 6,56 Hz), 4,53 (s, 2H), 5,10 - 5,25 (m, 2H), 5,85 - 5,95 (m, 1H), 6,99 (d, 2H, J = 8,04 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 7,56 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 8,04 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 7,56 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,55 (s, 1H).

Stupeň 79.6.

2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-[1,2,4]-triazol-1-yl-benzyl)-amino]-N-(1-methoxy-1-methylethoxy)-acetamid

K roztoku 3,61g (7,67 mmol) ethylesteru [(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-benzyl)-amino]-octové kyseliny v 38 ml tetrahydrofuranu a 38 ml methanolu se při teplotě 0-5° C přidá 0,966 g (23 mmol) monohydrátu hydroxidu lithného. a 4 ml vody. Reakční směs se míchá 3,5 hodiny, načež se okyslí 2 N vodnou kyselinou chlorovodíkovou při teplotě 0-5° C a zahuštěním za sníženého tlaku se získá [(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-[1,2,4]-triazol-1-yl-benzyl)-amino]-octová kyselina ve formě bezbarvého prášku. K roztoku výše

připravené kyseliny (3.76 g) a 1,87 g (13,81 mmol) 1-hydroxybenztriazolu (HOBT) v 35 ml dimethylformamidu a postupně přidá při teplotě 0° C 1,61g (15,34 mmol) O-(1-methyloxy-1-methylethyl)-hydroxylaminu a 1,91 g (12,275 mmol) 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-karbodiimidu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 3,5 hodiny, načež se naleje do směsi ledu a vody a extrahuje se ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu (eluent: n-hexan: AcOEt = 1:3 ~ 1:4) a získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,34 (s, 6H), 2,55 - 2,65 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 4,09 (t, J = 6,60 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 5,10 - 5,25 (m, 2H), 5,85 - 5,95 (m, 1H), 7,01 (d, 2H, J = 8,52Hz), 7,44 (d, 2H, J=8,0 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 8,52Hz), 7,81 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 8,10 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,62 (brs, 1H).

Příklad 80

Hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-imidazol-1-yl-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu

K roztoku 0,39 g (0,74 mmol) 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-imidazol-1-yl-benzyl)-amino]-N-(1-methoxy-1-methylethoxy)-acetamidu (stupeň 80.4), se přidá při teplotě místnosti 2,46 ml 6N vodné kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se míchá 15 minut, načež se neutralizuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zahuštěním za sníženého tlakuse získá 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-imidazol-1-yl-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamid ve formě bezbarvého prášku. K roztoku 0,17 g (0,37 mmol) výše připraveného

hydroxy-acetamidu v 3 ml dioxanu, se přidá 0,447 ml 1N vodné kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se míchá 10 minut. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysušením ve vakuu se získá sloučenina uvedená v nadpisu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 2,40 - 2,50 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 4,07 (t, 2H, $J = 6,52\text{Hz}$), 4,37 (s, 2H), 5,00- 5,15 (m, 2H), 5,75 - 5,90 (m, 1H), 7,04 (d, 2H, $J = 8,56\text{ Hz}$), 7,48 (d, 2H, $J = 8,56\text{ Hz}$), 7,65 - 7,75 (m, 5H), 7,81 (s, 1 H), 8,19 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 10,54 (brs, 1H).

Stupeň 80.1

4-imidazol-1-yl-benzaldehyd

K roztoku 20 g (161,1 mmol) p-fluorbenzaldehydu v 300 ml dimethylformamidu se postupně při teplotě místnosti přidá 19,8 g (290,8 mmol) imidazolu a 44,5 g (322,24 mmol) uhličitanu draselného. Reakční směs se míchá 5,5 hodiny při 100 °C, načež se ochladí na teplotu místnosti a zředí ledovou vodou. Reakční směs se pak extrahuje ethylacetátem a dichlormethanem. Spojené extrakty se zahustí za sníženého tlaku a získá se 4-imidazol-1-yl-benzaldehyd ve formě světle žlutého prášku.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,26 (s, 1H), 7,38 (2, 1H), 7,59 (d, 2H, $J = 8,56\text{ Hz}$), 7,98 (s, 1H), 8,02 (d, 2H, $J = 8,56\text{ Hz}$), 10,05 (s, 1H).

Stupeň 80.2

methylester (4-imidazol-1-yl-benzylamino)-octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví stejným způsobem jako ethylester (4-[1,2,4]triazol-1-yl-benzyl-amino)-octové kyseliny (stupeň 79.4).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,92 (brs, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 7m27 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, $J = 8,56\text{ Hz}$), 7,45 (d, 2H, $J = 8,56\text{ Hz}$), 7,84 (s, 1H).

Stupeň 80.3

methylester [(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-imidazol-1-yl-benzyl)-amino]-octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví stejným způsobem jako ethylester [(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-[1,2,4]-triazol-1-yl-benzyl)-amino]-octové kyseliny (stupeň 79.5).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2,55 - 2,65 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,05 - 4,10 (m, 2H), 4,51 (s, 2 H), 5,10 - 5,25 (m, 2H), 5,85 - 6,00 (m, 1H), 6,99 (d, 2H, J = 7,04Hz), 7,20 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, J = 8,56 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 8,56Hz), 7,83 (d, 2H, J = 7,04 Hz), 7,84 (s, 1H).

Stupeň 80.4

2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-imidazol-1-yl-benzyl)-amino]-N(1-methoxy-1-methylethoxy)-acetamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví stejným způsobem jako 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-[1,2,4]-triazol-1-yl-benzyl)-amino]-N-(1-methoxy-1-methylethoxy)-acetamid (stupeň 79.6).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,35 (s, 6H), 2,55 - 2,65 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 4,05 - 4,15 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 5,10 - 5,25 (m, 2H), 5,82 - 5,95 (m, 1H), 7,01 (d, 2H, J = 8,52Hz), 7,20 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,34 (d, 2H, J = 8,56 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 8,52Hz), 7,81 (d, 2H, J = 8,56 Hz), 7,83 (s, 1H), 8,72 (br s, 1H).

Příklad 81

hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-morfolin-4-yl-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví stejným způsobem jako sloučenina uvedená v nadpisu příkladu 80.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 2,40 - 2,55 (m, 2H), 3,00 - 3,10 (m, 4H), 3,65 - 3,75 (m, 4H), 4,05 (t, 2H, $J = 6,52$ Hz), 4,20 (s, 2 H), 5,00 - 5,18 (m, 2H), 5,75 - 5,90 (m, 1 H), 6,89 (d, 2 H, $J = 8,56$ Hz), 7,00 - 7,10 (m, 4H), 7,70 (d, 2H, $J = 8,56$ Hz), 10,41 (brs, 1H).

Stupeň 81.1

4-morpholin-4-yl-benzaldehyd

K roztoku 15 g (120,86 mmol) p-fluorbenzaldehydu v 200 ml dimethylformamidu se postupně při teplotě místnosti přidá 16,8 g (193,4 mmol) of morfolinu a 33,36 g (241,7 mmol) uhličitanu draselného. Reakční směs se zahřívá 8 hodin na 100°C , načež se ochladí na teplotu místnosti, zředí ledovou vodou a směs se pak extrahuje ethylacetátem a dichlormethanem. Spojené extrakty se zahustí za sníženého tlaku a odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu (eluent: n-hexan : AcOEt = 5:1 ~ 3:1) a získá se 4-morfolin-4-yl-benzaldehyd.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 3,35 - 3,40 (m, 4 H), 3,85 - 3,90 (m, 4 H), 6,92 (d, 2H, $J = 8,56$ Hz), 7,77 (d, 2H, $J = 8,56$ Hz), 9,80 (s, 1H).

Stupeň 81.2

methylester (4-morfolin-4-yl-benzylamino) octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví stejným způsobem jako ethylester (4-[1,2,4]triazol-1-yl-benzylamino)-octové kyseliny (stupeň 80.2).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 1,82 (brs, 1 H), 3,10 - 3,18 (m, 4 H), 3,41 (s, 2 H), 3,85 - 3,90 (m, 4 H), 6,87 (d, 2H, $J = 8,56$ Hz), 7,23 (d, 2H, $J = 8,56$ Hz).

Stupeň 81.3

methylester [(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-morfolin-4-yl-benzyl)-amino]-octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví stejným způsobem jako ethylester [(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-[1,2,4]-triazol-1-yl-benzyl)-amino]-octové kyseliny (stupeň 80.3).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2,50 - 2,62 (m, 2H), 3,10 - 3,20 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,82 - 3,88 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 4,05 - 4,10 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 5,10 - 5,25 (m, 2H), 5,80 - 6,00 (m, 1H), 6,83 (d, 2H, J = 8,56 Hz), 6,97 (d, 2H, J = 9,04 Hz), 7,13 (d, 2H, J = 8,56 Hz), 7,81 (d, 2H, J = 9,04 Hz).

Stupeň 81.4

2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-morfolin-4-yl-benzyl)-amino]-N-(1-methoxy-1-methylethoxy)-acetamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví stejným způsobem jako 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-[1,2,4] triazol-1-yl-benzyl)-amino]-N-(1-methoxy-1-methylethoxy)-acetamid (stupeň 80.3).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,35 (s, 6 H), 2,55 - 2,62 (m, 2H), 3,10 - 3,20 (m, 4H), 3,29 (s, 3 H), 3,66 (s, 2H), 3,80 - 3,88 (m, 4 H), 4,05 - 4,15 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 5,10 - 5,22 (m, 2H), 5,83 - 5,95 (m, 1H), 6,83 (d, 2H, J = 9,04 Hz), 7,00 (d, 2H, J = 8,56 Hz), 7,15 (d, 2H, J = 9,04 Hz), 7,79 (d, 2H, J = 8,56 Hz), 8,47 (brs, 1H).

Příklad 82

Analogicky podle příkladu 79 se mohou připravit následující sloučeniny:

- a) Hydrochlorid 2-[(2-cyklopropylethoxy-benzensulfonyl)-(4-[1,2,4]-triazol-1-yl-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
- b) Hydrochlorid 2-[(cyklopropylmethoxy-benzensulfonyl)-(4-[1,2,4]-triazol-1-yl-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,

- c) Hydrochlorid 2-[(3-furylmethoxy-benzensulfonyl)-(4-[1,2,4]-triazol-1-yl-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
- d) Hydrochlorid 2-[2-3-furylethoxy-benzensulfonyl)-(4-[1,2,4]-triazol-1-yl-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu.

Příklad 83

Analogicky podle příkladu 69 se mohou připravit následující sloučeniny:

- a) 2-{[4-But-3-enyloxy-benzensulfonyl]-(6-fluor-pyridin-2-yl)-methyl-amino}-N-hydroxy-acetamid,
- b) 2-{[4-But-3-enyloxy-benzensulfonyl]-(2-fluor-pyridin-4-yl)-methyl-amino}-N-hydroxy-acetamid,
- c) 2-{[4-But-3-enyloxy-benzensulfonyl]-(6-fluor-pyridin-3-yl)-methyl-amino}-N-hydroxy-acetamid,
- d) Hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(piperidin-4-yl-methyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
- e) Hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(piperidin-1-yl-methyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
- f) Hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(morfolin-4-yl-methyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu

Příklad 84

Analogicky podle příkladu 80 se mohou připravit následující sloučeniny:

- a) Hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-(pyrrolidin-1-yl)-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
- b) Hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-(piperidin-1-yl)-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
- c) Hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-(1,2,3-triazol-2-yl)-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
- d) Hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-(tetrazol-1-yl)-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,

- e) Hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-(1,3,4-triazol-1-yl)-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
- f) Hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-(1,2,3-triazol-1-yl)-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
- g) 2-[(4-But-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-(pyrrol-1-yl)-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamid,
- h) Hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-dimethylaminobenzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
- i) 2-[(4-But-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-(3-furyl)-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamid,
- k) 2-[(4-But-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-(thien-5-yl)-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamid,
- l) Hydrochlorid 2-[(4-But-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-morfolin-4-ylmethyl-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu.

Příklad 85

Analogicky podle příkladu 68 se mohou připravit následující sloučeniny:

- a) 2-{[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-(4-(morfolin-4-ylmethyl)-benzyl)-amino}-N-hydroxy-acetamid,
- b) 2-{[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-(chinolin-4-ylmethyl)-amino}-N-hydroxy-acetamid,
- c) 2-{[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-(imidazol-4-yl-methyl)-amino}-N-hydroxy-acetamid,
- d) 2-{[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-(1,2,4-triazol-3-yl-methyl)-amino}-N-hydroxy-acetamid

Příklad 86

Suché kapsle

3000 kapslí, z nichž každá obsahuje jako aktivní složku 0,25 g jedné ze sloučenin obecného vzorce I, uvedených

v předcházejících příkladech, se připraví následujícím způsobem:

Složení:

aktivní složka	75,00 g
laktóza	750,00 g
Avicel PH 102	300,00 g
(mikrokrystalická celulóza)	
Polyplasdone XL	30,00 g
(polyvinylpyrrolidon)	
stearát hořečnatý	9,00 g

Postup přípravy:

Aktivní složka se proseje přes ruční síto s velikostí ok No. 30. Aktivní složka, laktóza, Avicel PH 102 a Polyplasdone XL se mísí 15 minut v mixeru. Směs se granuluje s dostatečným množstvím vody (asi 500 ml), vysuší se přes noc v sušárně při 35° C, a pak prosejí přes síto No. 20.

Stearát hořečnatý se proseje sítem s velikostí ok No. 20 přidá se ke granulované směsi a směs se míchá 5 minut v mixeru. Směsí se naplní tvrdé želatinové kapsle No. 0 a každá z nich obsahuje směs, která je ekvivalentní 25 mg aktivní látky.

Příklad 87

In vitro aktivita na MT1-MMP, MMP1, MMP2 a MMP9

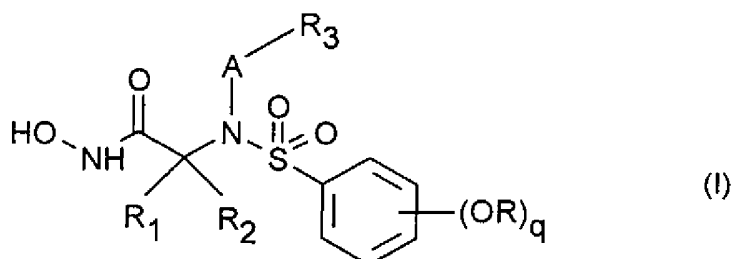
Inhibiční aktivity sloučenin obecného vzorce I na MT1-MMP, MMP1, MMP2 a MMP9 jak byly stanoveny *in vitro* testy popsány ve vynálezu jsou shrnuté v následující Tabulce I.

Tabulka I

Příklad	MT1-MMP IC50 [μmol/litr]	MMP1 IC50 [μmol/litr]	MMP2 IC50 [μmol/litr]	MMP9 IC50 [μmol/litr]
13	0,0055			
15	0,0037			
30	0,0127			
53	0,0092			
68	0,0052	0,622	0,0007	0,0012
75	0,0014	0,069	0,0010	
79	0,0007	5,850	0,0002	0,0002
80	0,0012	2,610	0,0080	0,0037
81	0,0046	4,290	0,0104	0,0063
82a	0,0018	4,215	0,0402	0,0170
82b	0,0006	0,965	0,0104	0,0106
82c	0,0107	5,103	0,0053	0,0074
83a	0,0003	3,694	0,0021	0,0056
84a	0,0204	5,528	0,0147	0,0198

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Deriváty α -amino-hydroxamové kyseliny obecného vzorce I,



ve kterém

R^1 je atom vodíku, substituovaná nebo nesubstituovaná arylová skupina, nižší alkylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná karbocyklická aryl-nižší alkylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná heterocyklická-nižší alkylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, substituovaná nebo nesubstituovaná cykloalkyl-nižší alkyl s 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, hydroxy-nižší alkylová skupina, nižší alkoxy-nižší alkylová skupina, nižší alkyl-(thio, sulfinyl nebo sulfonyl)-nižší alkylová skupina, amino-nižší alkylová skupina nebo mono- nebo di-nižší alkylamino-nižší alkylová skupina,

R^2 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina,

R^3 je substituovaná nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, substituovaná nebo nesubstituovaná karbocyklická arylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná heterocyklická arylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná heterocyklylová skupina nebo nižší alkylová skupina,

A je alkylenová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku nebo substituovaná nebo nesubstituovaná nižší alkylová skupina,

q je 1 až 5,

R je alkylová skupina s 2 až 7 atomy uhlíku, která je mono-, di- nebo trisubstituovaná atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethoxyskupinou, kyanoskupinou, cykloalkylovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku nebo nesubstituovanou nebo substituovanou heteroarylovou skupinou s 3 až 6 atomy uhlíku v kruhu obsahující jeden nebo dva heteroatomy vybranými ze skupiny zahrnující atom kyslíku, atom síry nebo atom dusíku, nebo

alkenylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku nebo alkynylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, které ve všech případech jsou nesubstituované nebo mono-, di- nebo trisubstituované atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethoxyskupinou, kyanoskupinou, cykloalkylovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku nebo nesubstituovanou nebo substituovanou heteroarylovou skupinou s 3 až 6 atomy uhlíku v kruhu obsahující jeden nebo dva heteroatomy vybranými ze skupiny zahrnující atom kyslíku, atom síry nebo atom dusíku,

a farmaceuticky přijatelná profarmaka a jejich farmaceuticky použitelné sole.

2. Sloučeniny podle nároku 1, obecného vzorce I, ve kterém

R¹ je atom vodíku, nižší alkylová skupina, monocyklická nebo bicyklická karbocyklická arylová skupina, která je nesubstituovaná nebo mono-, di- nebo tri-substituovaná nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, kyano-skupinou, trifluormethylovou skupinou, fenoxyskupinou nebo fenyllovou

skupinou, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkoxylovou skupinou, nižší alkylovou skupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo nižší alkylendioxy-skupinou, monocyklická nebo bicyklická heterocyklická arylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním, dvěma nebo třemi identickými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny sestávající z volných, etherifikovaných a esterifikovaných hydroxylových skupin, merkaptoskupiny, nižší alkylthioskupiny, substituovaných a nesubstituovaných fenylthioskupin, atomů halogenu, oxoskupin, které jsou ve formě formylové skupiny a ketoskupin a odpovídajících acetalů nebo ketalů, azidoskupiny, nitroskupiny, primárních, sekundárních a terciárních aminoskupin, acylaminoskupin, diacylaminoskupin a nemodifikovaných nebo funkčně modifikovaných sulfoskupin, volných a funkčně modifikovaných karboxylových skupin, karbamoylové skupiny, ureidoskupiny, guanidinoskupiny a kyanoskupiny, karbocyklická aryl-nižší alkylová skupina, která je nesubstituovaná nebo mono-, di- nebo trisubstituovaná nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, fenoxyskupinou nebo fenylovou skupinou, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkoxylovou skupinou, nižší alkylovou skupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, nižší-alkylendioxyskupinou v karbocyklické části molekuly, substituovaná nebo nesubstituovaná heterocyklická-nižší alkylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním, dvěma nebo třemi identickými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny sestávající z volných,

etherifikovaných a esterifikovaných hydroxylových skupin, merkaptoskupiny, nižší alkylthioskupiny, substituovaných a nesubstituovaných fenylthioskupin, atomů halogenu, oxoskupin, které jsou ve formě formylové skupiny a ketoskupin a odpovídajících acetalů nebo ketalů, azidoskupiny, nitroskupiny, primárních, sekundárních a terciárních aminoskupin, acylaminoskupin, diacylaminoskupin a nemodifikovaných nebo funkčně modifikovaných sulfoskupin, volných a funkčně modifikovaných karboxylových skupin, karbamoylové skupiny, ureidoskupiny, guanidinoskupiny a kyanoskupiny, v heterocyklické části molekuly,

cykloalkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, která může být nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou,

cykloalkyl-nižší alkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části molekuly, která může být nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou, hydroxy-nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxy-nižší alkylovou skupinou nižší alkyl-(thio, sulfinyl nebo sulfonyl)-nižší alkylovou skupinou nebo mono- nebo di-nižší alkylamino-nižší alkylovou skupinou,

R^2 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina,

R^3 je cykloalkylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou,

karbocyklická aryllová skupina, která je nesubstituovaná nebo mono-, di- nebo tri-substituovaná nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, fenoxyskupinou nebo fenyllovou skupinou, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkoxylovou skupinou, nižší alkylovou skupinou, atomem halogenu,

kyanoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo nižší alkylendioxy-skupinou, heterocyklická arylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním, dvěma nebo třemi identickými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny sestávající z volných, etherifikovaných a esterifikovaných hydroxylových skupin, merkaptoskupiny, nižší alkylthioskupiny, substituovaných a nesubstituovaných fenylthioskupin, atomů halogenu, oxoskupin, které jsou ve formě formylové skupiny a ketoskupin a odpovídajících acetalů nebo ketalů, azidoskupiny, nitroskupiny, primárních, sekundárních a terciárních aminoskupin, acylaminoskupin, diacylaminoskupin a nemodifikovaných nebo funkčně modifikovaných sulfoskupin, volných a funkčně modifikovaných karboxylových skupin, karbamoylové skupiny, ureidoskupiny, guanidinoskupiny a kyanoskupiny, heterocyklylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním, dvěma nebo třemi identickými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny sestávající z volných, etherifikovaných a esterifikovaných hydroxylových skupin, merkaptoskupiny, nižší alkylthioskupiny, substituovaných a nesubstituovaných fenylthioskupin, atomů halogenu, oxoskupin, které jsou ve formě formylové skupiny a ketoskupin a odpovídajících acetalů nebo ketalů, azidoskupiny, nitroskupiny, primárních, sekundárních a terciárních aminoskupin, acylaminoskupin, diacylaminoskupin a nemodifikovaných nebo funkčně modifikovaných sulfoskupin, volných a funkčně modifikovaných karboxylových skupin, karbamoylové skupiny, ureidoskupiny, guanidinoskupiny a kyanoskupiny, nebo nižší alkylová skupina,

- A je alkylenová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou,
- q je 1 až 5 a
- R je alkylová skupina s 2 až 7 atomy uhlíku, která je mono-, di- nebo trisubstituovaná atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethylovou skupinou, kyano-skupinou, cykloalkylovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku nebo heteroarylovou skupinou s 3 až 6 atomy uhlíku obsahující jeden nebo dva heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou, nebo
- alkenylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku nebo alkynylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, které jsou v každém případě mono-, di- nebo trisubstituované atomem halogenu, nitro-skupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethoxylovou skupinou, kyanoskupinou, cykloalkylovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku nebo heteroarylovou skupinou s 3 až 6 atomy uhlíku obsahující jeden nebo dva heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou,
- a jejich farmaceuticky přijatelná profarmaka a farmaceuticky použitelné sole.

3. Sloučeniny podle nároků 1 nebo 2, obecného vzorce I, ve kterém

R¹ je atom vodíku, substituovaná nebo nesubstituovaná arylová skupina, nižší alkylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná karbocyklická aryl-nižší alkylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná heterocyklo-nižší alkylová

skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, substituovaná nebo nesubstituovaná cykloalkyl-nižší alkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, hydroxy-nižší alkylová skupina, nižší alkoxy-nižší alkylová skupina, nižší alkyl-(thio, sulfinyl nebo sulfonyl)-nižší alkylová skupina, amino-nižší alkylová skupina nebo mono- nebo di-nižší-alkylamino-nižší alkylová skupina,

R² je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina,

R³ je substituovaná nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, substituovaná nebo nesubstituovaná karbocyklická arylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná heterocyklická arylová skupina nebo nižší alkylová skupina,

A je alkylenová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou,

q je 1 až 5,

R je alkylová skupina s 2 až 7 atomy uhlíku, která je mono-, di- nebo trisubstituovaná atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxylovou skupinou, trifluormethoxylovou skupinou nebo kyanoskupinou, alkenylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku nebo alkynylová skupina, které jsou v každém případě mono-, di- nebo trisubstituované atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethoxylovou skupinou nebo kyanoskupinou

a jejich farmaceuticky přijatelná profarmaka a farmaceuticky použitelné sole.

4. Sloučeniny podle nároku 1, obecného vzorce I,

ve kterém

R¹ je atom vodíku, nižší alkylová skupina nebo

karbocyklická aryl-nižší alkylová skupina, která je nesubstituovaná nebo mono-, di- nebo trisubstituovaná nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, fenoxyskupinou nebo fenylovou skupinou, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkoxylovou skupinou, nižší alkylovou skupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo nižší alkylendioxyskupinou v karbocyklické části molekuly,

R^2 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina,

R^3 je cykloalkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou, karbocyklickou arylovou skupinou, která je nesubstituovaná nebo mono-, di- nebo trisubstituovaná nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, di-nižší alkylaminoskupinou, aminoskupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, fenoxyskupinou, triazolylovou skupinou, imidazolylovou skupinou, morfolinylovou skupinou, pyrrolidinylovou skupinou, piperidinylovou skupinou, tetrazolylovou skupinou, pyrrolylovou skupinou, furylovou skupinou, thienylovou skupinou, morfolinyl-nižší alkylovou skupinou, chinolinyl-nižší alkylovou skupinou, imidazolyl-nižší alkylovou skupinou, and triazolyl-nižší alkylovou skupinou nebo fenylovou skupinou, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkoxylovou skupinou, nižší alkylovou skupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo nižší alkylendioxy skupinou, heterocyklická arylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním, dvěma nebo více identickými nebo

různými substituenty vybranými ze skupiny sestávající z volných, etherifikovaných a esterifikovaných hydroxylových skupin, merkaptoskupiny, nižší alkylthioskupiny, substituovaných a nesubstituovaných fenylthioskupin, atomů halogenu, oxoskupin, které jsou ve formě formylové skupiny a ketoskupin a odpovídajících acetalů nebo ketalů, azidoskupiny, nitroskupiny, primárních, sekundárních a terciárních aminoskupin, acylaminoskupin, diacylaminoskupin a nemodifikovaných nebo funkčně modifikovaných sulfoskupin, volných a funkčně modifikovaných karboxylových skupin, karbamoylové skupiny, ureidoskupiny, guanidinoskupiny a kyanoskupiny, nebo

heterocyklylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním, dvěma nebo více identickými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny sestávající z volných, etherifikovaných a esterifikovaných hydroxylových skupin, merkaptoskupiny, nižší alkylthioskupiny, substituovaných a nesubstituovaných fenylthioskupin, atomů halogenu, oxoskupin, které jsou ve formě formylové skupiny a ketoskupin a odpovídajících acetalů nebo ketalů, azidoskupiny, nitroskupiny, primárních, sekundárních a terciárních aminoskupin, acylaminoskupin, diacylaminoskupin a nemodifikovaných nebo funkčně modifikovaných sulfoskupin, volných a funkčně modifikovaných karboxylových skupin, karbamoylové skupiny, ureidoskupiny, guanidinoskupiny a kyanoskupiny, nebo

nižší alkylová skupina,

A je alkylenová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou,

q je 1 nebo 2,

R je alkylová skupina s 2 až 7 atomy uhlíku, která je mono-, di- nebo trisubstituovaná atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethoxylovou skupinou, kyanoskupinou, cykloalkylovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku nebo heteroarylovou skupinou s 3 až 6 atomy uhlíku obsahující jeden nebo dva heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou, nebo

alkenylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku nebo alkynylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, které jsou v každém případě nesubstituované nebo mono-, di- nebo trisubstituované atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethoxylovou skupinou, kyanoskupinou, cykloalkylovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku nebo heteroarylovou skupinou s 3 až 6 atomy uhlíku obsahující jeden nebo dva heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou,

a jejich farmaceuticky přijatelná profarmaka a farmaceuticky použitelné sole.

5. Sloučeniny podle nároku 1, obecného vzorce I, ve kterém

R^1 je atom vodíku, nižší alkylová skupina nebo substituovaná nebo nesubstituovaná karbocyklická aryl-nižší alkylová skupina,

R^2 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina,

R^3 je substituovaná nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku; substituovaná nebo nesubstituovaná karbocyklická arylová skupina nebo nižší alkylová skupina,

A je alkylenová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou,

q je 1 nebo 2,

R je alkylová skupina s 2 až 7 atomy uhlíku, která je mono-, di- nebo trisubstituovaná atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethoxylovou skupinou nebo kyanoskupinou, alkenylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku nebo alkynylskupinou s 3 až 7 atomy uhlíku, které jsou v každém případě mono-, di-, nebo trisubstituované atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethoxylovou skupinou nebo kyanoskupinou

a jejich farmaceuticky přijatelná profarmaka a farmaceuticky použitelné sole.

6. Sloučeniny podle nároku 1, obecného vzorce I
ve kterém

R¹ je atom vodíku, nižší alkylová skupina nebo substituovaná nebo nesubstituovaná karbocyklická aryl-nižší alkylová skupina,

R² je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina,

R³ je substituovaná nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo mono- nebo disubstituovaná nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, nižší alkylamino skupinou, karbamoylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxylovou skupinou, nižší alkylthioskupinou, nižší acyloxyskupinou nebo atomem halogenu, pyridylová skupina, pyrimidylová skupina, pyrrollová skupina, imidazolylová skupina, indolylová skupina, thienylová skupina, benzothienylová skupina, furylová skupina, benzo-

furanylová skupina, oxazolylová skupina, thiazolylová skupina; nebo nižší alkylová skupina,

A je alkylenová skupina nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou,

q je 1 nebo 2,

R je alkylová skupina s 2 až 7 atomy uhlíku, která je mono-, di- nebo trisubstituovaná atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethoxylovou skupinou nebo kyanoskupinou, alkenylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku nebo alkynylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, které jsou v každém případě nesubstituované nebo mono-, di- nebo trisubstituované atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethoxylovou skupinou nebo kyano-skupinou.

a jejich farmaceuticky přijatelná profarmaka a farmaceuticky použitelné sole.

7. Sloučeniny podle nároku 1, obecného vzorce I, ve kterém

R¹ je atom vodíku, nižší alkylová skupina nebo fenylnižší alkylová skupina,

R² je atom vodíku,

R³ je fenylová skupina monosubstituovaná nižší alkoxylovou skupinou nebo atomem halogenu nebo nižší alkylová skupina,

A je alkylenová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku,

q je 1,

R je alkylová skupina s 2 až 7 atomy uhlíku, která je monosubstituována nebo trisubstituována atomem halogenu, nesubstituovaná alkenylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku nebo nesubstituovaná alkynylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky přijatelná profarmaka a farmaceuticky

použitelné sole.

8. Sloučeniny podle nároku 1, obecného vzorce I,
ve kterém

R^1 je atom vodíku,

R^2 je atom vodíku,

R^3 je fenylová skupina monosubstituovaná nižší alkoxylovou skupinou nebo atomem halogenu,

A je alkylenová skupina 1 až 3 atomy uhlíku,

q je 1,

R je nesubstituovaná alkenylová skupina s 3 až 5 atomy uhlíku, kde dvojná vazba je umístěna v koncové poloze nebo nesubstituovaná alkynylová skupina s 3 až 5 atomy uhlíku, kde trojná vazba je umístěna v koncové poloze

a jejich farmaceuticky přijatelná profarmaka a farmaceuticky použitelné sole.

9. Sloučeniny podle nároku 1, obecného vzorce I,
ve kterém

R^1 je atom vodíku,

R^2 je atom vodíku,

R^3 je fenylová skupina monosubstituovaná nižší alkoxylovou skupinou nebo atomem halogenu,

A je methylenová skupina nebo ethylenová skupina,

q je 1,

R je nerozvětvená alkylová skupina s 3 až 5 atomy uhlíku, která je monosubstituovaná atomem halogenu v koncové poloze

a jejich farmaceuticky přijatelná profarmaka a farmaceuticky použitelné sole.

10. Sloučeniny podle nároku 1, obecného vzorce I,
ve kterém

R^1 je atom vodíku, nižší alkylová skupina nebo fenyl-nižší alkylová skupina,

R^2 je atom vodíku,

R^3 je cykloalkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou, fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo mono- nebo disubstituovaná nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, nižší alkylamino skupinou, di-nižší alkylaminoskupinou karbamoylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxylovou skupinou, nižší alkylthioskupinou, nižší acyloxyskupinou nebo atomem halogenu, triazolylovou skupinou, imidazolylovou skupinou, morfolinylovou skupinou, pyrrolidinylovou skupinou, piperidinylovou skupinou, tetrazolylovou skupinou, pyrrolylovou skupinou, furylovou skupinou, thienylovou skupinou, morfolinyl-nižší alkylovou skupinou, chinolinyl-nižší alkylovou skupinou, imidazolyl-nižší alkylovou skupinou, triazolyl-nižší alkylovou skupinou, pyridylová skupina, pyrimidylová skupina, pyrrylová skupina, imidazolylová skupina, indolylová skupina, thienylová skupina, benzothienylová skupina, furylová skupina, benzofuranylová skupina, oxazolylová skupina, thiazolylová skupina, které ve všech případech jsou nesubstituované nebo substituované nižší alkylovou skupinou nebo atomem halogenu, heterocyklylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou a které jsou vybrané ze skupiny sestávající z piperidinylové skupiny, morfolinylové skupiny, pyrrolidinylové skupiny, pyrrolinylové skupiny, piperazinylové skupiny a tetrahydropyranylové skupiny,

A je methylenová skupina nebo ethylenová skupina,

q je 1,

R je alkylová skupina s 2 až 7 atomy uhlíku, která je mono-, di- nebo trisubstituovaná atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethoxylovou skupinou nebo kyanoskupinou, cykloalkylovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku nebo heteroarylovou skupinou s 3 až 6 atomy uhlíku obsahující jeden nebo dva heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou, alkenylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku nebo alkynylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, které jsou v každém případě nesubstituované nebo mono-, di- nebo trisubstituované atomem halogenu, nitroskupinou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethoxylovou skupinou, kyanoskupinou, cykloalkylová skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku nebo heteroarylová skupina s 3 až 6 atomy uhlíku obsahující jeden nebo dva heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou,

a jejich farmaceuticky přijatelná profarmaka a farmaceuticky použitelné sole.

11. Sloučeniny podle nároku 1, obecného vzorce I, ve kterém

R¹ je atom vodíku, nižší alkylová skupina nebo fenylnižší alkylová skupina,

R² je atom vodíku,

R³ je fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo mono- nebo disubstituovaná nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxylovou di-nižší alkylamino skupinou, atomem halogenu,

triazolylovou skupinou, imidazolylovou skupinou, morfoli-
nylovou skupinou, pyrrolidinylovou skupinou, piperidi-
nylovou skupinou, tetrazolylovou skupinou, pyrrolylovou
skupinou, furylovou skupinou, thienylovou skupinou,
morfolinyl-nižší alkylovou skupinou, chinolinylnižší alky-
lovou skupinou, imidazolyl-nižší alkylovou skupinou,
triazolyl-nižší alkylovou skupinou,

pyridylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substi-
tuovaná atomem halogenu,

heterocyklylová skupina, která je nesubstituovaná a která
je vybraná ze skupiny zahrnující piperidinylovou skupinu,
morfolinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, pyrroli-
nylovou skupinu, piperazinylovou skupinu a tetrahydro-
pyranylovou skupinu,

A je methylenová skupina,

q je 1,

R je nesubstituovaná alkenylová skupina s 3 až 5 atomy
uhlíku, ve které je dvojná vazba umístěna v koncové poloze,
nesubstituovaná alkynylová skupina s 3 až 5 atomy uhlíku,
ve které je trojná vazba umístěna v koncové poloze, nebo
nerozvětvená alkylová skupina s 3 až 5 atomy uhlíku, které
jsou v koncové poloze monosubstituované nebo
trisubstituované atomem halogenu nebo terminálně monosub-
stituované furylovou skupinou nebo cyklopropylovou
skupinou.

a jejich farmaceuticky přijatelná profarmaka a farmaceuticky
použitelné sole.

12. Sloučeniny podle nároku 1, obecného vzorce I, vybrané
ze skupiny zahrnující

(R)-2-[(4-chlorbenzyl)-(4-propoxy-benzensulfonyl)-amino]-N-
hydroxy-3-fenyl-propionamid,

05.02.02

- (R) - 2 - { [4 - (3-chlorpropoxy) - benzensulfonyl] - (4-fluorbenzyl) - amino } - N-hydroxy-3-methyl-butyramid,
- (R) - 2 - { [4 - (3-chlorpropoxy) - benzensulfonyl] - (3-methoxybenzyl) - amino } - N-hydroxy-3-methyl-butyramid,
- (R) - 2 - { [4 - (3-chlorpropoxy) - benzensulfonyl] - (4-methoxybenzyl) - amino } - N-hydroxy-3-methyl-butyramid,
- (R) - 2 - { (4-chlorbenzyl) - [4 - (3-fluorpropoxy) - benzensulfonyl] - amino } - N-hydroxy-3-methyl-butyramid,
- (R) - 2 - { (4-fluorbenzyl) - [4 - (3-fluorpropoxy) - benzensulfonyl] - amino } - N-hydroxy-3-methyl-butyramid,
- (R) - 2 - { (4-fluorbenzyl) - [4 - (3-fluorpropoxy) - benzensulfonyl] - amino } - N-hydroxy-3-methyl-butyramid,
- (R) - 2 - { (4-chlorbenzyl) - [4 - (4-fluorbutoxy) - benzensulfonyl] - amino } - N-hydroxy-3-methyl-butyramid,
- (R) - 2 - { (4-fluorbenzyl) - [4 - (4-fluorbutoxy) - benzensulfonyl] - amino } - N-hydroxy-3-methyl-butyramid,
- (R) - 2 - { [4 - (4-fluorbutoxy) - benzensulfonyl] - (3-methoxybenzyl) - amino } - N-hydroxy-3-methyl-butyramid,
- (R) - 2 - [(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl) - (4-chlorbenzyl) - amino] - N-hydroxy-3-methyl-butyramid,
- (R) - 2 - [(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl) - (4-fluorbenzyl) - amino] - N-hydroxy-3-methyl-butyramid,
- (R) - 2 - [(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl) - (3-methoxybenzyl) - amino] - N-hydroxy-3-methyl-butyramid,
- (R) - 2 - [(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl) - (4-methoxybenzyl) - amino] - N-hydroxy-3-methyl-butyramid,
- (R) - 2 - { [4 - (3-chlorpropoxy) - benzensulfonyl] - (3-methoxybenzyl) - amino } - N-hydroxy-propionamid,
- (R) - 2 - { [4 - (3-chlorpropoxy) - benzensulfonyl] - (4-methoxybenzyl) - amino } - N-hydroxy-propionamid,
- (R) - 2 - { (4-chlorbenzyl) - [4 - (3-fluorpropoxy) - benzensulfonyl] - amino } - N-hydroxy-propionamid,

05.02.02

- (R)-2-{(4-fluorbenzyl)-[4-(3-fluorpropoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-propionamid,
- (R)-2-{[4-(3-fluorpropoxy)-benzensulfonyl]-(3-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxypropionamid,
- (R)-2-{(4-fluorbenzyl)-[4-(4-fluorbutoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-propionamid,
- (R)-2-{[4-(4-fluorbutoxy)-benzensulfonyl]-(3-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-propionamid,
- (R)-2-{[4-(4-fluorobutoxy)-benzensulfonyl]-(4-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-propionamid,
- (R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-chlorbenzyl)-amino]-N-hydroxy-propionamid,
- (R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(3-methoxybenzyl)-amino]-N-hydroxy-propionamid,
- (R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-methoxybenzyl)-amino]-N-hydroxy-propionamid,
- (R)-2-{(4-chlorbenzyl)-[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-3-fenyl-propionamid,
- (R)-2-{[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-(4-fluorbenzyl)-amino}-N-hydroxy-3-fenyl-propionamid,
- (R)-2-{[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-(3-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-3-fenyl-propionamid,
- (R)-2-{[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-(4-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-3-fenyl-propionamid,
- (R)-2-{(4-chlorbenzyl)-[4-(3-fluorpropoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-3-fenyl-propionamid,
- (R)-2-{(4-fluorbenzyl)-[4-(3-fluorpropoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-3-fenyl-propionamid,
- (R)-2-{[4-(3-fluorpropoxy)-benzensulfonyl]-(3-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-3-fenyl-propionamid,
- (R)-2-{[4-(3-fluorpropoxy)-benzensulfonyl]-(4-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-3-fenyl-propionamid,

05.02.02

- (R) -2- { (4-chlorbenzyl) - [4- (4-fluorbutoxy) -benzensulfonyl] - amino } -N-hydroxy-3-fenyl-propionamid,
- (R) -2- { (4-fluorbenzyl) - [4- (4-fluorbutoxy) -benzensulfonyl] - amino } -N-hydroxy-3-fenyl-propionamid,
- (R) -2- { [4- (4-fluorbutoxy) -benzensulfonyl] - (3-methoxybenzyl) - amino } -N-hydroxy-3-fenyl-propionamid,
- (R) -2- { [4- (4-fluorbutoxy) -benzensulfonyl] - (4-methoxybenzyl) - amino } -N-hydroxy-3-fenyl-propionamid,
- (R) -2- [(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl) - (4-chlorbenzyl) - amino] -N-hydroxy-3-fenyl-propionamid,
- (R) -2- [(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl) - (4-fluorbenzyl) - amino] -N-hydroxy-3-fenyl-propionamid,
- (R) -2- [(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl) - (3-methoxybenzyl) - amino] -N-hydroxy-3-fenyl-propionamid,
- (R) -2- [(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl) - (4-methoxybenzyl) - amino] -N-hydroxy-3-fenyl-propionamid,
- (R) -2- { (4-chlorbenzyl) - [4- (3-chlorpropoxy) -benzensulfonyl] - amino } -N-hydroxy-4-methyl-valeramid,
- (R) -2- { [4- (3-chlorpropoxy) -benzensulfonyl] - (4-fluorbenzyl) - amino } -N-hydroxy-4-methyl-valeramid,
- (R) -2- { [4- (3-chlorpropoxy) -benzensulfonyl] - (3-methoxybenzyl) - amino } -N-hydroxy-4-methyl-valeramid,
- (R) -2- { [4- (3-chlorpropoxy) -benzensulfonyl] - (4-methoxybenzyl) - amino } -N-hydroxy-4-methyl-valeramid,
- (R) -2- { (4-chlorbenzyl) - [4- (3-fluorpropoxy) -benzensulfonyl] - amino } -N-hydroxy-4-methyl-valeramid,
- (R) -2- { (4-fluorbenzyl) - [4- (3-fluorpropoxy) -benzensulfonyl] - amino } -N-hydroxy-4-methyl-valeramid,
- (R) -2- { [4- (3-fluorpropoxy) -benzensulfonyl] - (3-methoxybenzyl) - amino } -N-hydroxy-4-methyl-valeramid,
- (R) -2- { [4- (3-fluorpropoxy) -benzensulfonyl] - (4-methoxybenzyl) - amino } -N-hydroxy-4-methyl-valeramid,

05.02.02

- (R)-2-{(4-chlorbenzyl)-[4-(4-fluorbutoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-4-methyl-valeramid,
- (R)-2-{(4-fluorbenzyl)-[4-(4-fluorbutoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-4-methyl-valeramid,
- (R)-2-{[4-(4-fluorbutoxy)-benzensulfonyl]-(3-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-4-methyl-valeramid,
- (R)-2-{[4-(4-fluorbutoxy)-benzensulfonyl]-(4-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-4-methyl-valeramid,
- (R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-chlorbenzyl)-amino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramid,
- (R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-fluorbenzyl)-amino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramid,
- (R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(3-methoxybenzyl)-amino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramid,
- (R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-methoxybenzyl)-amino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramid,
- 2-{[4-(4-fluorbutoxy)-benzensulfonyl]-(3-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-acetamid,
- 2-{[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-(4-fluorbenzyl)-amino}-N-hydroxy-acetamid,
- 2-{[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-(3-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-acetamid,
- 2-{(4-chlorbenzyl)-[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-acetamid,
- 2-{(4-fluorenyl)-[4-(3-fluorpropoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-acetamid,
- 2-{[4-(3-fluorpropoxy)-benzensulfonyl]-(3-methoxybenzyl)-amino}-N-hydroxy-acetamid,
- 2-{(4-chlorbenzyl)-[4-(3-fluorpropoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-acetamid,
- 2-{(4-fluorbenzyl)-[4-(4-fluorbutoxy)-benzensulfonyl]-amino}-N-hydroxy-acetamid,

06.02.02

- 2- { (4-chlorbenzyl) - [4- (4-fluorbutoxy) -benzensulfonyl] -amino} -
N-hydroxy-acetamid,
- 2- [(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl) - (4-chlorbenzyl) -amino] -N-
hydroxy-acetamid,
- 2- { [4- (3-chlorpropoxy) -benzensulfonyl] - (4-methoxybenzyl) -
amino} -N-hydroxy-acetamid,
- 2- { [4- (4-fluorbutoxy) -benzensulfonyl] - (4-methoxybenzyl) -
amino] -N-hydroxy-acetamid,
- 2- { [4- (4-chlorbutoxy) -benzensulfonyl] - (4-methoxybenzyl) -
amino} -N-hydroxy-acetamid,
- { (4-methoxybenzyl) - [4- (4,4,4-trifluorbutoxy) -benzensulfonyl] -
amino} -N-hydroxy-acetamid,
- { [4- (4-fluorpropoxy) -benzensulfonyl] - (4-methoxybenzyl) -amino} -
N-hydroxy-acetamid,
- [(4-but-3-en-1-yloxy-benzensulfonyl] - (4-methoxybenzyl) -amino] -
N-hydroxy-acetamid,
- 2- { [4- (3-chlorpropoxy) -benzensulfonyl] -pyridin-3-ylmethyl-
amino} -N-hydroxy-acetamid,
- [(4-methoxybenzyl) - [4-prop-2-ynyloxy-benzensulfonyl] -amino] -N-
hydroxy-acetamid,
- [(4-methoxybenzyl) - [4-but-2-ynyloxy-benzensulfonyl] -amino] -N-
hydroxy-acetamid,
- 2- { [4- (3-chlorpropoxy) -benzensulfonyl] - (2,2-dimethylpropyl) -
amino-N-hydroxy-acetamid,
- hydrochlorid 2- [(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl) - (4- [1,2,4] -
triazol-1-yl-benzyl) -amino] -N-hydroxy-acetamidu,
- hydrochlorid 2- [(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl) - (4-imidazol-
1-yl-benzyl) -amino] -N-hydroxy-acetamidu,
- hydrochlorid 2- [(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl) - (4-morfolin-
4-yl-benzyl) -amino] -N-hydroxy-acetamidu,
- hydrochlorid 2- [(2-cyklopropylethoxy-benzensulfonyl) - (4-
[1,2,4] triazol-1-yl-benzyl) -amino] -N-hydroxy-acetamidu,

05.02.02

hydrochlorid 2-[(cyklopropylmethoxy-benzensulfonyl)-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
hydrochlorid 2-[(3-furylmethoxy-benzensulfonyl)-(4-[1,2,4]-triazol-1-yl-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
hydrochlorid 2-[2-(3-furyl)ethoxy-benzensulfonyl)-(4-[1,2,4]-triazol-1-yl-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
2-{[4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl]-(6-fluorpyridin-2-yl)methyl-amino}-N-hydroxy-acetamid,
2-{[4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl]-(2-fluorpyridin-4-yl)methyl-amino}-N-hydroxy-acetamid,
2-{[4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl]-(6-fluorpyridine-3-yl)methyl-amino}-N-hydroxy-acetamid,
hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(piperidin-4-yl-methyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(piperidin-1-yl-methyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(morfolin-4-yl-methyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-(pyrrolidin-1-yl)-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-(piperidin-1-yl)-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-(1,2,3-triazol-2-yl)-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-(tetrazol-1-yl)-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-(1,3,4-triazol-1-yl)-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-(1,2,3-triazol-1-yl)-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-(pyrrol-1-yl)-benzyl)-

hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-(1,2,3-triazol-1-yl)-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-(pyrrol-1-yl)-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamid,
 hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-dimethylaminobenzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-(3-furyl)-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamid,
 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-(thien-5-yl)-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamid,
 hydrochlorid 2-[(4-but-3-enyloxy-benzensulfonyl)-(4-morfolin-4-ylmethyl-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu,
 2-{[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-(4-(morfolin-4-ylmethyl)-benzyl)-amino}-N-hydroxy-acetamid,
 2-{[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-(chinolin-4-ylmethyl)-amino}-N-hydroxy-acetamid,
 2-{[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-(imidazol-4-ylmethyl)-amino}-N-hydroxy-acetamid,
 2-{[4-(3-chlorpropoxy)-benzensulfonyl]-(1,2,4-triazol-3-ylmethyl)-amino}-N-hydroxy-acetamid,
 a jejich farmaceuticky použitelné sole.

13. Sloučeniny podle nároku 1, vzorce I, vybrané ze skupiny zahrnující

hydrochlorid 2-[(cyklopropylmethoxy-benzensulfonyl)-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu, a
 hydrochlorid 2-[(furylmethoxy-benzensulfonyl)-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamidu.

14. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje kteroukoli sloučeninu podle nároků 1 - 13 nebo její farmaceuticky použitelnou sůl nebo farmaceuticky

přijatelné profarmakum této sloučeniny ve směsi s farmaceuticky použitelným nosičem.

15. Způsob léčení stavů nebo nemocí spojených s MMP
v y z n a č u j í c í s e t í m, že se potřebným teplokrevným živočichům, včetně lidí, aplikuje terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 - 3 nebo její farmaceuticky použitelné soli nebo farmaceuticky přijatelného profarmaka této sloučeniny.

16. Sloučenina vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 - 13 nebo její farmaceuticky použitelná sůl nebo farmaceuticky přijatelné profarmakum této sloučeniny pro použití pro léčení lidí nebo živočichů.

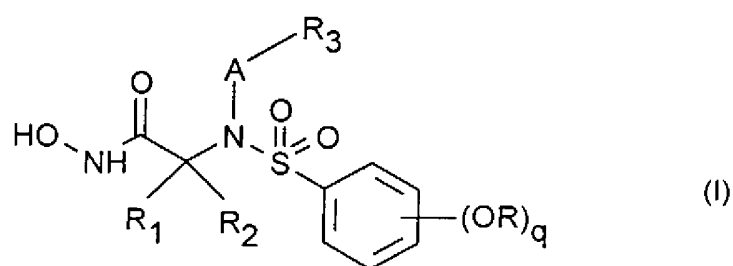
17. Farmaceutický prostředek pro léčení nádorů teplokrevných živočichů, včetně lidí, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje protinádorově účinné množství sloučeniny vzorce I podle nároků 1 - 13 nebo její farmaceuticky použitelné soli nebo farmaceuticky přijatelného profarmaka této sloučeniny spolu s farmaceutickým nosičem.

18. Použití sloučeniny vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 - 13 nebo její farmaceuticky použitelné soli nebo farmaceuticky přijatelného profarmaka této sloučeniny pro přípravu farmaceutického prostředku použitelného pro chemoterapii nádorů.

19. Použití sloučeniny vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 - 13 nebo její farmaceuticky použitelné soli nebo farmaceuticky přijatelného profarmaka této sloučeniny pro chemoterapii nádorů.

20. Použití sloučeniny vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 - 13 nebo její farmaceuticky použitelné soli nebo farmaceuticky přijatelného profarmaka této sloučeniny pro chemoterapii COPD nebo astma.

21. Způsob přípravy derivátů α -amino-hydroxamové kyseliny obecného vzorce I



ve kterém

R^1 je atom vodíku, substituovaná nebo nesubstituovaná arylová skupina, nižší alkylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná karbocyklická aryl-nižší alkylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná heterocyklická-nižší alkylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, substituovaná nebo nesubstituovaná cykloalkyl-nižší alkyl s 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, hydroxy-nižší alkylová skupina, nižší alkoxy-nižší alkylová skupina, nižší alkyl-(thio, sulfinyl nebo sulfonyl)-nižší alkyl, amino-nižší alkyl nebo mono- nebo di-nižší alkylamino-nižší alkyl,

R^2 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina,

R^3 je substituovaná nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, substituovaná nebo nesubstituovaná karbocyklická arylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná heterocyklická arylová skupina, substi-

tuovaná nebo nesubstituovaná heterocyklylová skupina
nebo nižší alkylová skupina,

A je alkylenová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku nebo substi-
tuovaná nebo nesubstituovaná nižší alkylová skupina,

q je 1 až 5,

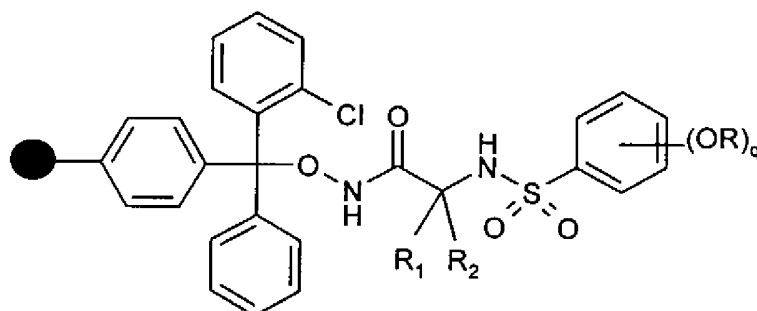
R je alkylová skupina s 2 až 7 atomy uhlíku, která je mono-,
di- nebo trisubstituovaná atomem halogenu, nitroskupin-
nou, nižší acyloxyskupinou, trifluormethoxyskupinou,
kyanoskupinou, cykloalkylovou skupinou s 3 až 5 atomy
uhlíku nebo nesubstituovanou nebo substituovanou
heteroarylovou skupinou s 3 až 6 atomy v kruhu
obsahující jeden nebo dva heteroatomy vybranými ze
skupiny zahrnující atom kyslíku, atom síry nebo atom
dusíku, nebo

alkenylová skupina s 3 až 7 atomy uhlíku nebo alkynylová
skupina s 3 až 7 atomy uhlíku, které ve všech případech
jsou nesubstituované nebo mono-, di- nebo tri-
substituované atomem halogenu, nitroskupinou, nižší
acyloxyskupinou, trifluormethoxyskupinou, kyanoskupinou,
cykloalkylovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku nebo
nesubstituovanou nebo substituovanou heteroarylovou
skupinou s 3 až 6 atomy v kruhu obsahující jeden nebo
dva heteroatomy vybranými ze skupiny zahrnující atom
kyslíku, atom síry nebo atom dusíku,

a jejich farmaceuticky použitelných solí a jejich farmaceu-
ticky přijatelných profarmak,

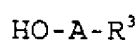
v y z n a č u j í c í s e t í m, že se nechá reagovat
sloučenina obecného vzorce II

08.02.02



(II)

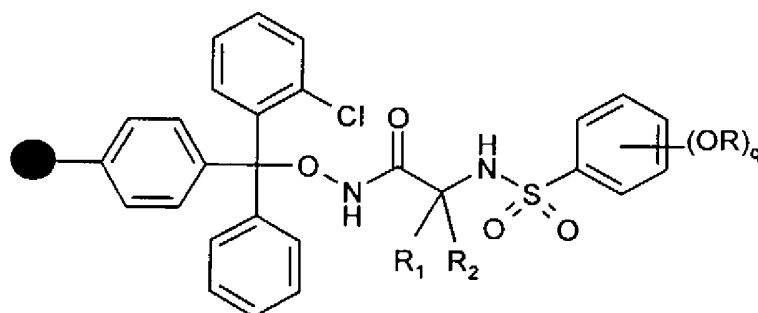
ve kterém R , q , R^1 a R^2 mají význam uvedený výše u sloučenin obecného vzorce I a černé kolečko značí, že sloučenina je vázaná na polymerní pryskyřici, volné funkční skupiny přítomné ve sloučenině jsou v případě nutnosti chráněné snadno odštěpitelnými chránicími skupinami, ve vhodném rozpouštědle, například tetrahydrofuranu, nejprve s trifenylofosfinem, alkoholem obecného vzorce III



(III)

ve kterém A a R^3 mají význam uvedený u sloučenin obecného vzorce I a diethylazodikarboxylátem, volné funkční skupiny přítomné v této sloučenině se, v případě potřeby, chrání snadno odštěpitelnými chránicími skupinami nebo v souhlase s principem latentní funkcionality vyskytující se ve formě, která se může převést na funkční skupiny a pak odštěpit produkt reakce od polymerní pryskyřice a dále pro případnou přípravu soli se vzniklá volná sloučenina obecného vzorce I převede na sůl, nebo pro případnou přípravu volné sloučeniny se vzniklá sůl sloučeniny obecného vzorce I převede na volnou sloučeninu.

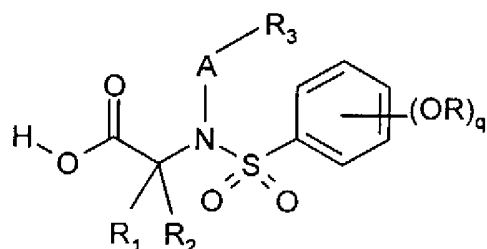
22. Sloučeniny obecného vzorce II



(II)

ve kterém R , q , R^1 a R^2 mají význam uvedený výše u sloučenin obecného vzorce I a černé kolečko značí, že sloučenina je vázaná na polymerní pryskyřici, volné funkční skupiny přítomné ve sloučenině jsou v případě nutnosti chráněné snadno odštěpitelnými chránicími skupinami, nebo jejich sole.

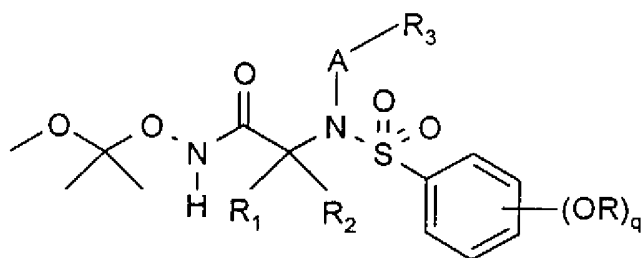
23. Sloučeniny obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém R , q , A , R^1 , R^2 a R^3 mají význam uvedený výše u sloučenin obecného vzorce I, volné funkční skupiny přítomné ve sloučenině jsou, v případě nutnosti, chráněné snadno odstranitelnými chránicími skupinami, nebo jejich sole.

24. Sloučeniny obecného vzorce V



(V)

05.02.02

ve kterém R , q , A , R^1 , R^2 a R^3 mají význam uvedený výše u sloučenin obecného vzorce I, volné funkční skupiny přítomné ve sloučeninách jsou v případě nutnosti chráněné snadno odstranitelnými skupinami, nebo jejich sole.