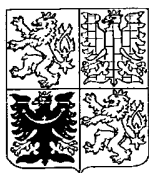


# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 27.07.1998  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: 31.07.1997  
(31) Číslo prioritní přihlášky: 1997/903632  
(33) Země priority: US  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 14.06.2000  
(Věstník č. 6/2000)  
(86) PCT číslo: PCT/US98/15486  
(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/06361

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 4730

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:  
C 07 C 259/04  
C 07 C 259/00  
A 61 K 31/16  
A 61 P 19/02  
A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:  
ABBOTT LABORATORIES,  
Abbott Park, IL, US;

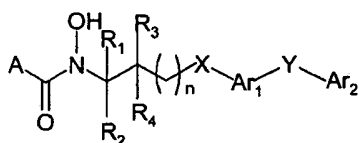
(72) Původce:  
Curtin Michael L., Kenosha, WI, US;  
Davidsen Steven K., Libertyville, IL, US;  
Dellaria Joseph F. Jr., Lindenhurst, IL, US;  
Florjanic Alan S., Lake Bluff, IL, US;  
Giesler Jamie, Oak Creek, WI, US;  
Gong Jianchun, Waukegan, IL, US;  
Guo Yan, Gurnee, IL, US;  
Heyman Robin H., Chicago, IL, US;  
Holms James H., Gurnee, IL, US;  
Michaelides Michael R., Gurnee, IL, US;  
Steinman Douglas H., Morton Grove, IL, US;  
Wada Carol K., Grayslake, IL, US;  
Xu Lianhong, Foster City, CA, US;

(74) Zástupce:  
Guttman Michal JUDr. Ing., Nad Štolou 12,  
Praha 7, 170 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:  
**Reversní hydroxamátové inhibitory  
matrixových metalloproteinás**

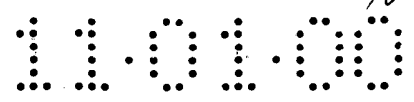
(57) Anotace:

Sloučeniny mající obecný vzorec I jsou inhibitory matrixových metalloproteinás. Dále jsou také popsány přípravky pro inhibici matrixových metalloproteinás a způsoby inhibice matrixových metalloproteinás u savců.



(I)

CZ 1999 - 4730 A3



REVERZNÍ HYDROXAMÁTOVÉ INHIBITORY MATRIXOVÝCH METALLOPROTEINAS

Oblast techniky

Tento vynález se vztahuje na sloučeniny mající aktivitu k inhibici matrixových metalloproteinas, na farmaceutické přípravky obsahující tyto sloučeniny a na lékařské způsoby ošetření. Podrobněji, tento vynález se týká reverzního hydroxamátu obsahujícího sloučeniny, které inhibují matrixové metalloproteinasy, farmaceutických přípravků, které obsahují tyto sloučeniny, a způsobu inhibice matrixových metalloproteinas.

Dosavadní stav techniky

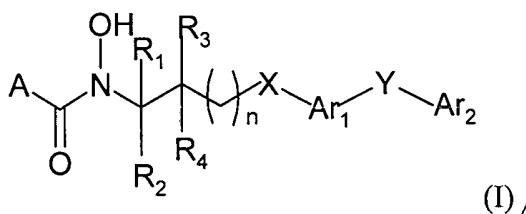
Matrixové metalloproteinasy (MMP) jsou skupiny extracelulárních enzymů zahrnujících kolagenasy, stromelysin a gelatinasy, které -jak věříme- jsou zapojeny v odbourávání(ničení) tkání doprovázející velký počet stadií onemocnění od artritidy až po rakovinu.

Typické buňky pojivových tkání jsou uloženy uvnitř extracelulárního matrixu proteinů s vysokou molekulární hmotností a glykoproteinů. Ve zdravé tkáni jsou neustálé a jemně vyvážené série procesů, které zahrnují buněčné dělení, syntézu matrixu a degradaci matrix. Při určitých patologických stavech může vést nerovnováha těchto tří procesů k nevhodné restrukturalizaci tkáně. Při artritidě např. mobilita zábrusu může být ztracena, pokud se vyskytne nevhodná přeměna zátěže nesoucí chrupavky. Při rakovině mohou vyústit nedostatek koordinace buněčného dělení a dvou procesů syntézy matrix a degradace v konverzi transformovaných buněk na invazivní fenotypy, v kterých zvýšená přeměna matrix dovoluje buňkám nádoru pronikat základem membrán sousedících kapilár, což může vést k následující metastázy.

Byl značný zájem na tom, aby se objevil terapeutické agens, které se vážou na MMP a inhibuje MMP. Objevení nových terapeutických agens vlastních tuto aktivitu povede k novým lékům majícím nové mechanismy působení v boji proti onemocněním týkajících se degenerativních procesů tkání včetně např. revmatické artritidy, osteoartritidy, osteopeniázy takové, jako osteoporózy, periodontitidy, zánětu dásní, korneální, epidermální nebo gastrické ulcerace a růstu nádoru a metastáze nebo invaze.

Podstata vynálezu

V rámci svého základního provedení se předložený vynález týká sloučeniny, které inhibují<sup>e</sup> matrixové metalloproteinasy, obecného vzorce (I):



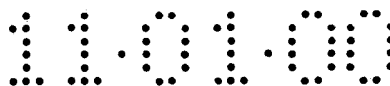
nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo prekurzoru léku, přičemž substituent A je vodík; index n je nula;

substituenty R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z

- (1) vodíku
- (2) alkyly majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;

substituenty R<sub>2</sub> a R<sub>4</sub> jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z

- (1) vodíku;
- (2) alkyly majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (3) alkenylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (4) alkynylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (5) alkoxyalkylu;
- (6) alkoxykarbonylalkylu, přičemž alkylenová a alkylová skupina mají nezávisle od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (7) halogenalkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (8) hydroxyalkylu, přičemž alkylenová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (9) -(alkylen)-S(O)<sub>p</sub>-alkylu, přičemž alkylen má od 1 do 6 atomů uhlíku a alkyl má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (10) fenylu;
- (11) fenylalkoxyalkylu, přičemž alkylenová a alkylová skupina mají nezávisle od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (12) fenylalkylu, přičemž alkylenová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (13) fenoxyalkylu, přičemž alkylenová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;



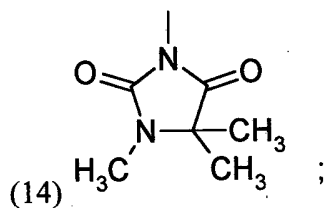
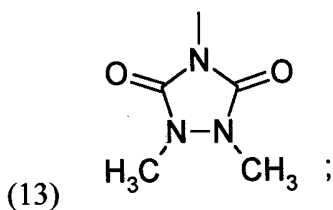
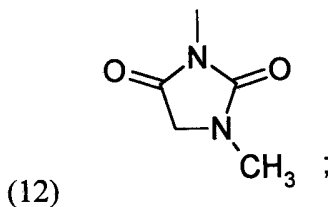
- (14) -(alkylen)-N(R<sub>5</sub>)SO<sub>2</sub>-fenyl, přičemž alkylenová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku a substituent R<sub>5</sub> je vybrán ze skupiny sestávající se z
- (a) vodíku a
  - (b) alkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (15) (heterocykl)oxyalkylu, přičemž alkylenová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (16) -(alkylen)-S(O)<sub>p</sub>-heterocykl, přičemž alkylenová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (17) -(alkylen)-heterocykl, přičemž alkylenová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- a
- (18) -(alkylen)-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, přičemž alkylenová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku; přičemž pro (15)-(17) je heterocykl vybrán ze skupiny sestávající se z
- (a) pyridylu,
  - (b) pyrazinylu,
  - (c) pyridazinylu,
  - (d) furylu,
  - (e) thienylu,
  - (f) isoxazolylu,
  - (g) oxazolylu,
  - (h) thiazolylu,
  - (i) isothiazolylu a
- přičemž pro (10)-(17) jsou fenyl, fenylové části fenyloalkoxyalkylu, fenyloalkylu, -(alkylen)-N(R<sub>5</sub>)SO<sub>2</sub>-fenylu, fenoxoalkylu a -(alkylen)-S(O)<sub>p</sub>-fenylu, a heterocyklu, heterocyklických částí (heterocykl)oxyalkylu, -(alkylen)-heterocykl a -(alkylen)-S(O)<sub>p</sub>-heterocykl případně substituovány jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z
- (a) alkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
  - (b) alkoxy skupiny mající od 1 do 6 atomů uhlíku;
  - (c) alkoxyalkylu, přičemž alkylová skupina a alkylenová skupina mají nezávisle od 1 do 6 atomů uhlíku;
  - (d) halogenu;
  - (e) halogenalkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
  - (f) hydroxy skupiny;

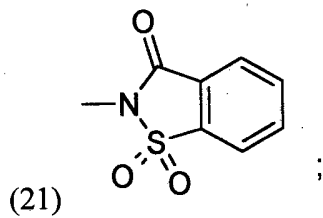
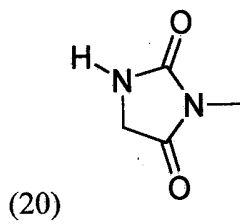
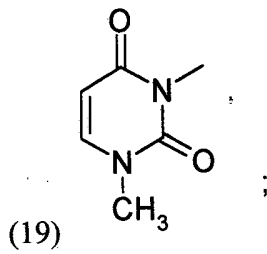
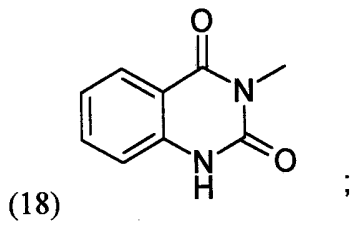
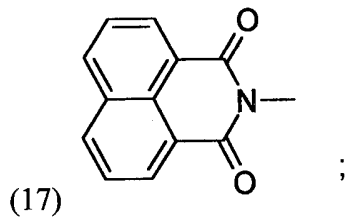
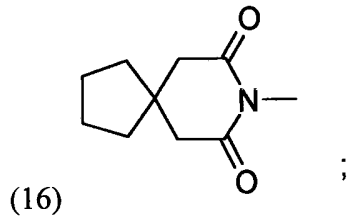
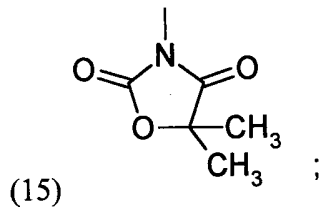
- (g) hydroxyalkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (h) -(alkylen)-heterocykl;
- (i) -(alkylen)-fenyl,
- (j) -N(R<sub>5</sub>)SO<sub>2</sub>-alkylu,
- (k) fenylu, přičemž fenyl je případně substituován 1, 2, 3, 4 nebo 5 substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z
- (i) kyano skupiny
  - (ii) nitro skupiny a
  - (iii) halogenu,
- (l) -C(O)OR<sub>5</sub>; a
- (m) -C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, přičemž substituenty R<sub>x</sub> a R<sub>y</sub> jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z
- (i) alkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku,
  - (ii) fenylu a
  - (iii) fenylalkylu,
- přičemž pro (ii) a (iii) jsou fenyl a fenylová část fenylalkylu případně substituovány substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající s z halogenu a alkoxy skupiny mající od 1 do 6 atomů uhlíku;
- přičemž pro (18) jsou substituenty R<sub>6</sub> a R<sub>7</sub> nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z
- (a) vodík;
  - (b) alkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
  - (c) cykloalkylu majícího od 3 do 8 atomů uhlíku;
  - (d) cykloalkylalkylu, přičemž cykloalkylová skupina má od 3 do 8 atomů uhlíku a alkylenová skupina má od 1 do 10 atomů uhlíku;
  - (e) alkanoylu majícího od 1 do 10 atomů uhlíku;
  - (f) fenylu a
  - (g) fenylalkylu, přičemž alkylenová skupina má od 3 do 10 atomů uhlíku,
- přičemž pro (f) a (g) jsou fenyl a fenylová část fenylalkylu případně substituovány jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z
- (i) alkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;

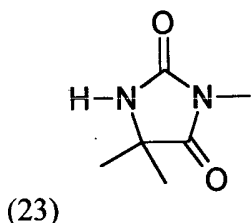
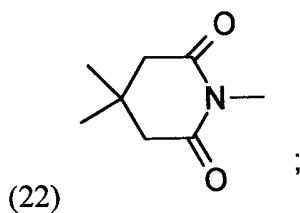
- (ii) alkoxy skupiny mající od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (iii) perfluoroalkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (iv) halogenu;
- (v) halogenalkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku a
- (vi) alkanoylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku; nebo

substituenty  $R_6$  a  $R_7$  jsou spojeny dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, aby se vytvořila definovaná skupina vybraná ze skupiny sestávající se z

- (1) morfolinylu
- (2) thiomorfolinylu;
- (3) thiomorfolinylsulfonu;
- (4) pyrrolidinylu;
- (5) piperazinylu;
- (6) piperidinylu;
- (7) sukcinimidylu;
- (8) maleimidylu;
- (9) glutarimidylu;
- (10) ftalimidylu;
- (11) naftalimidylu;







přičemž pro (1)-(23) jsou skupiny definované substituenty  $R_6$  a  $R_7$  spojeny dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, případně substituovány jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými za skupiny sestávající se z

- halogenu,
- alkylu,
- alkoxy skupiny,
- fenoxy skupiny,
- fenylalkylu a
- benzyloxy skupiny; nebo

substituenty  $R_1$  a  $R_2$  jsou spojeny dohromady s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny, aby vznikl kruh vybraný ze skupiny sestávající se z

- spiroalkylu majícího od 3 do 8 atomů uhlíku
- tetrahydropyranylu; nebo

substituenty  $R_3$  a  $R_4$  jsou spojeny s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny, aby vznikla spiroalkylová skupina mající od 3 do 8 atomů uhlíku; nebo

substituenty  $R_1$  a  $R_3$  jsou spojeny dohromady s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny, aby vznikl 5-, 6-, nebo 7-členný kruh;

substituent  $X$  je vybrán ze skupiny sestávající se z

- O-;
- $NR_5SO_2^-$ ;

(3)  $-\text{S}(\text{O})_p-$ ; a

(4)  $-\text{C}(\text{O})-$ ;

příčemž každá skupina je nakreslena se svým koncem levé části, který je koncem připojeným na alkylenovou skupinu a se svým koncem pravé části, který je koncem připojeným na  $\text{Ar}_1$ ;

$\text{Ar}_1$  je fenyl, který je případně substituován jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z

- (a) alkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (b) perfluoralkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (c) halogenu;
- (d) halogenalkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (e) alkoxy skupiny mající od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (f) hydroxy skupiny;
- (g) hydroxyalkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (h) alkoxyalkylu, přičemž alkyl a alkylenová skupina mají nezávisle od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (i) nitro skupiny;

substituent Y je vybrán ze skupiny sestávající se z

- (1) kovalentní vazby;
- (2)  $-\text{O}-$ ;
- (3) alkylenu majícího od 2 do 4 atomů uhlíku;
- (4) piperidinylu,
- (5) alkenylenu majícího 2 atomy uhlíku;
- (6) alkynylenu majícího 2 atomy uhlíku;
- (7)  $-\text{S}(\text{O})_p-$  a
- (8)  $-\text{C}(\text{O})-$ ; a

substituent  $\text{Ar}_2$  je arylová skupina vybraná ze skupiny sestávající se z

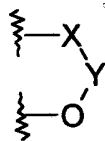
- (1) fenylu;
- (2) pyridylu;
- (3) pyrazinylu;

- (4) pyridazinylu;
- (5) furylu;
- (6) thienylu;
- (7) isoxaloylu;
- (8) oxazolylu;
- (9) thiazolylu a
- (10) isothiazolylu,

příčemž arylová skupina je případně substituovaná s jedním, dvěmi nebo třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z

- (a) alkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (b) alkoxy skupiny mající od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (c) alkoxy skupiny mající od 1 do 6 atomů uhlíku substituované alkoxy skupinou mající od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (d) -alkyl-CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>;
- (e) -alkyl-NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>;
- (f) alkoxyalkylu, přičemž alkylová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku a alkylenová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (g) kyano skupiny;
- (h) kyanoalkylové skupiny mající od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (i) halogenu;
- (j) halogenalkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (k) hydroxy skupiny;
- (l) hydroxyalkylové skupiny mající od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (m) hydroxyalkylové skupiny, přičemž alkylová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (n) thioalkoxy skupiny mající od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (o) thioalkoxyalkylu, přičemž alkylová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku a alkylenová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (p) fenylalkoxy skupiny, přičemž alkylenová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (q) fenoxo skupiny;
- (r) fenoxoalkylu, přičemž alkylenová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;

- (s) (heterocykl)oxy skupiny;
- (t) (heterocykl)oxyalkylu, přičemž alkylénová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (u) perfluoralkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (v) perfluoroalkoxy skupiny, přičemž perfluoralkylová část má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (w) sulfinylalkylu, přičemž alkylová část má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (x) sulfonalkylu, přičemž alkylová část má od 1 do 6 atomů uhlíku;



- (y) , přičemž substituent X je vybrán ze skupiny  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  a  $-\text{O}-$  a substituent Y je vybrán z  $-\text{C}(\text{O})-$  a  $-(\text{C}(\text{R}^v)_2)_v-$ , kde substituent R je vodík nebo alkyl mající od 1 do 4 atomů uhlíku a index v je 1-3;

- (z)  $-\text{N}(\text{R}_5)(\text{SO}_2)\text{R}_5$ , přičemž substituent  $\text{R}_5$  je definován výše a substituent  $\text{R}_5$  je vybrán ze skupiny sestávající se z
  - (i) vodíku a
  - (ii) alkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku; a
- (aa)  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_5)$ ,  
přičemž pro (s) a (t) jsou heterocyklické části (heterocykl)oxy skupiny a (heterocykl)oxyalkylu vybrány ze skupiny sestávající se z
  - (i) pyridylu;
  - (ii) pyrazinylu;
  - (iii) pyridazinylu;
  - (iv) furylu;
  - (v) thienylu;
  - (vi) isoxazolylu;
  - (vii) oxazolylu;
  - (viii) thiaolylu a
  - (ix) isothiazolylu a

příčemž pro (s) a (t) jsou heterocyklické části (heterocykl)oxy skupiny a (heterocykl)oxyalkylu, případně substituovány jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z

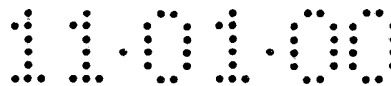
- (i) alkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (ii) alkoxy skupiny mající od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (iii) perfluoroalkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (iv) halogenu;
- (v) kyano skupiny;
- (vi) kyanoalkylu;
- (vii) halogenalkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (viii) alkanoylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;

příčemž pro (q) a (r) jsou fenylová část fenoxyskupiny a fenoxyalkylu případně substituovány jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z

- (i) alkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (ii) alkoxy skupiny od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (iii) perfluoroalkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (iv) halogenu;
- (v) kyano skupiny;
- (vi) kyanoalkylu;
- (vii) halogenalkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (viii) alkanoylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;

V dalším aspektu předložený vynález poskytuje farmaceutické přípravky, které obsahují terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce (I) v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

V dalším aspektu předložený vynález poskytuje způsob inhibice matrix metalloproteinas u hostitelského savce při potřebě takového ošetření zahrnující, při potřebě takového ošetření, aplikování savci terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce (I).



## Podrobný popis vynálezu

### Definice termínů

Následující termíny, které jsou užívány v těchto specifikacích a připojených patentových nárocích, mají tyto významy:

Termín „alkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na monovalenční skupinu odvozenou z rozvětveného nebo nerozvětveného nasyceného uhlovodíkového řetězce odstraněním jedinného atomu vodíku. Příklady alkylu zahrnují methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl a tert-butyl, neopentyl, apod.

Termín „alkanoyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkylovou skupinu připojenou na skupinu výchozí molekuly přes karbonylovou skupinu. Příklady alkanoylu zahrnují formyl, acetyl, propionyl, butanoyl, apod.

Termín „alkenyl“, jak je používán zde, se vztahuje na monovalenční rozvětvený nebo nerozvětvený řetězec skupin obsahujících dvojnou vazbu uhlík-uhlík, odvozenou od alkenu odstraněním jednoho atomu vodíku. Příklady alkenylu zahrnují ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, apod.

Termín „alkoxy skupina“, jak je používán zde, se vztahuje na alkylovou skupinu připojenou na skupinu výchozí molekuly přes atom kyslíku. Příklady alkoxy skupiny zahrnují methoxy skupinu, isopropoxy skupinu, tert-butoxy skupinu, apod.

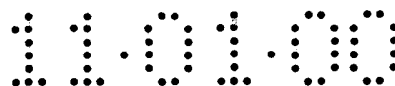
Termín „alkoxyalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na alkylovou skupinu, ke které je připojena alkoxy skupina.

Termín „alkoxykarbonyl“, jak je používán zde, se vztahuje na skupinu esteru, jmenovitě alkoxy skupinu připojenou na skupinu výchozí molekuly přes karbonylovou skupinu. Příklady alkoxykarbonylu zahrnují methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, apod.

Termín „alkoxykarbonylalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše uvedenou alkylovou skupinu substituovanou alkoxykarbonylovou skupinou.

Termín „alkylen“, jak je používán zde, se vztahuje na nasycenou divalentní uhlovodíkovou skupinu odvozenou od rozvětveného nebo nerozvětveného nasyceného uhlovodíkového řetězce odstraněním dvou atomů vodíku. Příklady alkyleny zahrnují methylen, ethylen, isopropylen, apod.

Termín „alkynyl“, jak je používán zde, se vztahuje na monovalenční nerozvětvený nebo rozvětvený řetězec skupin majících od 2 do 6 atomů uhlíku, které obsahují trojnou vazbu typu



uhlík-uhlík odvozenou od alkynu odstraněním jednoho atomu vodíku. Příklady alkynylů zahrnují ethynyl, 1-propynyl, apod.

Termín „benzyloxy“, jak je používán zde, se vztahuje na  $-(CH_2)-O-$ .

Termín „kyano skupina“, jak je používán zde, se vztahuje na  $-CN$  skupinu.

Termín „kyanoalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na kyano skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes alkylovou skupinu.

Termín „cykloalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na monovalentní nasycenou cyklickou uhlovodíkovou skupinu. Příklady cykloalkylů zahrnují cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, bicyklo[2.2.1]heptyl, apod.

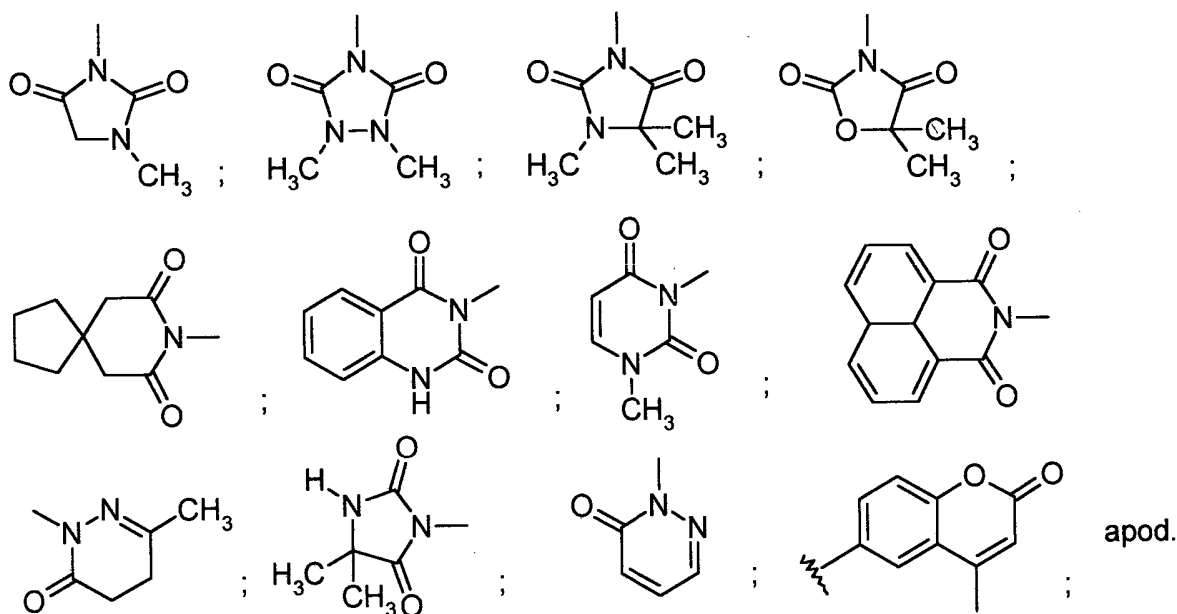
Termín „cykloalkylalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na cykloalkylovou skupinu připojenou na výchozí skupinu molekuly přes alkylenovou skupinu.

Termín „halogen“, jak je používán zde, se vztahuje na F, Cl, Br a I.

Termín „halogenalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na alkylovou skupinu substituovanou jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi atomy halogenu. Příklady halogenalkylů zahrnují chlormethyl, bromethyl, chlordifluormethyl, apod.

Termín „heterocykl“, jak je používán zde, se vztahuje na pětičlenný, šestičlenný nebo sedmičlenný kruh obsahující jeden, dva nebo tři heteroatomy nezávisle vybrané ze skupiny sestávající se z dusíku, kyslíku a síry. Pětičlenný kruh má 0 až 2 dvojně vazby a šestičlenný kruh a sedmičlenný kruh má 0 až 3 dvojně vazby. Heterocykly zahrnují indolyl, chinolyl, isochinolyl, tetrahydrochinolyl, benzofuryl, benzothienyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyridyl, piperidinyl, homopiperidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, isoxazolyl, isoxazolidinyl, morfolinyl, thiomorfolinyl, thiomorfolinosulfon, thiazolyl, thiazolidinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, indolyl, chinolyl, isochinolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, furyl, thienyl, thiazolidinyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothienyl, dihydrothienyl, dihydroindolyl, tetrahydrochinolyl, tetrahydroisochinolyl, pyranyl, dihydropyranyl, dithiazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, sukcinimidyl, maleimidyl, glutarimidyl, ftalimidyl, naftalimidyl, apod.

Heterocykly také zahrnují



Termín „(heterocykl)oxy skupina“, jak je používán zde, se vztahuje na heterocyklickou skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes atom kyslíku.

Termín „(heterocykl)oxyalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na (heterocykl)oxy skupinu připojenou na výchozí skupinu molekuly přes alkylovou skupinu.

Termín „hydroxy skupina“, jak je používán zde, se vztahuje na -OH skupinu.

Termín „hydroxyalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkylovou skupinu substituovanou od 1 do 3 hydroxy skupinami s výhradou spočívající v tom, že ne více jak jedna hydroxy skupina může být připojena na jednotlivý atom uhlíku alkylové skupiny.

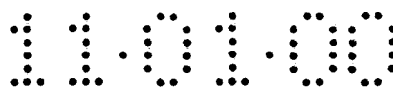
Příklady hydroxyalkylu zahrnují hydroxymethyl, dihydroxypropyl, apod.

Termín „nitro skupina“, jak je používán zde, se vztahuje na -NO<sub>2</sub>.

Termín „perfluoralkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkylovou skupinu, přičemž každý radikál vodíku vázaný na alkylovou skupinu byl nahrazen radikálem fluoridu. Perfluoralkylové skupiny jsou takové jako trifluormethyl, pentafluorethyl, apod.

Termín „perfluoralkoxy skupina“, jak je používán zde, se vztahuje na výše uvedenou perfluoralkylovou skupinu připojenou na výchozí skupinu molekuly přes atom kyslíku.

Termín „farmaceuticky přijatelná sůl“, jak je používán zde, se vztahuje na ty soli, které jsou v možnostech zdravého lékařského úsudku vhodné pro použití při kontaktu s lidskými tkáněmi nebo tkáněmi nižších zvířat bez toxického působení, iritace, způsobení alergických reakcí, apod. a představují rozumný poměr užitek/riziko. Farmaceuticky přijatelné soli jsou



velmi dobře známy v oboru. Například S. M. Berge, *et al.*, podrobně popisuje farmaceuticky přijatelné soli v *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19(1977). Soli mohou být připraveny *in situ* během konečné izolace a purifikace sloučenin vynálezu nebo samostatně, a to reakcí volné báze reagující s vhodnou organickou kyselinou. Reprezentativní příklady adičních solí kyselin zahrnují acetát, adipát, alginát, askorbát, aspartát, benzensulfonát, benzoát, bisulfát, borát, butyrát, kafrát, kafrosulfonát, citrát, cyklopentanpropionát, diglukonát, dodecylsulfát, ethansulfonát, fumarát, glukohexonát, glycerofosfát, glukonát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, bromovodík, chlorovodík, jodovodík, 2-hydroxy-ethansulfonát, laktobionát, laktát, laurát, laurylsulfát, malát, maleát, malonát, methansulfonát, 2-naftalensulfonát, nikotinát, nitrát, oleát, oxalát, palmitát, pamoát, pektinát, persulfát, 3-fenylpropionát, fosfát, pikrát, pivalát, propionát, stearát, sukcinát, sulfát, tartrát, thiokyanát, p-toluensulfonát, undekanoát, soli valerátu, apod. Reprezentativní soli alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin zahrnují následující kationty sodík, lithium, draslík, vápník, hořčík, apod, jakož i netoxické amonium, kvartérní amonium a kationty aminu včetně, ale není to limitováno, amoniak, tetramethylamonium, tetraethylamonium, methylamin, dimethylamin, trimethylamin, triethylamin, ethylamin, apod.

Termín „fenoxy skupina“, jak je používán zde, se vztahuje na fenylovou skupinu připojenou na výchozí skupinu molekuly přes atom kyslíku.

Termín „fenoxyalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na fenoxy skupinu připojenou na výchozí skupinu molekuly pře alkylovou skupinu.

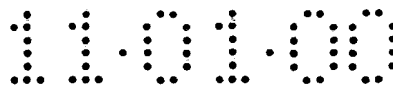
Termín „fenyl“, jak je používán zde, se vztahuje na šestičlenný monocyklický aromatický karbocyklický kruh.

Termín „fenylalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na fenylovou skupinu připojenou na výchozí skupinu molekuly přes alkylenovou skupinu. Příklady fenylalkylu zahrnují benzyl, fenethyl, apod.

Termín „fenylalkoxy skupina“, jak je používán zde, se vztahuje na fenylovou skupinu připojenou na výchozí skupinu molekuly přes alkoxy skupinu.

Termín „fenylalkoxyalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou fenylalkoxy skupinu připojenou na výchozí skupinu molekuly přes alkylovou skupinu.

Termín „prekurzor léčiva“, jak je používán zde, se vztahuje na sloučeninu, která se rychle transformuje *in vivo* na výchozí sloučeninu výše uvedeného vzorce např. hydrolyzou v krvi. Důkladný rozbor této problematiky lze nalézt v T. Higuchi and V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, a v Edward B. Roche, E.,



Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, obé je zde připojeno jako odkaz. Prekurzory léčiv sloučenin předloženého vynálezu, v rozsahu zdravého lékařského úsudku vhodné pro užití při kontaktu s lidskými tkáněmi a tkáněmi nižších zvířat, jsou ty které nezpůsobující toxicitu, iritaci, alergické reakce, apod. úměrné rozumnému poměru užitek/risk a účinné pro jejich zamýšlené užití, jakož i možné formy zwitterionu.

Termín „spiroalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na alkylenový diradikál, oba konce, které jsou připojeny ke stejnému atomu uhlíku výchozí skupiny, formují spirocyklickou skupinu.

Termín „sulfinyl“, jak je používán zde, se vztahuje na skupinu  $-S(O)-$ .

Termín „sulfinylalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkylovou skupinu připojenou na výchozí skupinu molekuly přes sulfinylovou skupinu.

Termín „sulfonyl“, jak je používán zde, se vztahuje na  $-SO_2-$  skupinu.

Termín „sulfonylalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkylovou skupinu připojenou na výchozí skupinu molekuly přes sulfonylovou skupinu.

Termín „thioalkoxy skupina“, jak je používán zde, se vztahuje na alkylovou skupinu připojenou na výchozí skupinu molekuly přes atom síry.

Sloučeniny předloženého vynálezu mohou existovat jako stereoizomery, přičemž jsou přítomná asymetrická nebo chirální centra. Tyto sloučeniny jsou označeny symboly „R“ a „S“ podle toho, jakou mají konfiguraci substituentů na chirální atomu uhlíku. Předložený vynález zamýšlí různé stereoizomery a jejich směsi. Stereoizomery zahrnují enantiomery a diastereomery a směsi enantiomerů nebo diastereomerů jsou označeny ( $\pm$ ). Jednotlivé stereoizomery sloučenin předloženého vynálezu mohou být připraveny synteticky z komerčně dostupných výchozích látek, které obsahují asymetrická nebo chirální centra nebo přípravou racemické směsi následované štěpením v enantiomery - tyto techniky jsou dobře známy veřejné odbornosti. Tyto způsoby štěpení v enantiomery jsou takové jako například (1) připojení směsi enantiomerů na chirální pomocnou skupinu, separací výsledné směsi diastereomerů rekrystalizací nebo chromatografií a uvolněním opticky čistého produktu z pomocné skupiny nebo (2) přímá separace směsi optických enantiomerů na chirálních chromatografických sloupcích.

#### Výhodná provedení

Výhodné sloučeniny předloženého vynálezu mají vzorec (I), přičemž

substituent A je vodík;

substituenty R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> jsou vodík;

část X je vybrán ze skupiny sestávající se z

- (1) -O-;
- (2) -C(O)-;
- (3) -S(O)<sub>p</sub>, přičemž index p je 2 a
- (4) -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>-;

část Ar<sub>1</sub> je fenylyl;

část Y je vybrána ze skupiny sestávající se z

- (1) kovalentní vazby a
- (2) -O-; a

index n je 0;

Výhodnější sloučeniny předloženého vynálezu mají vzorec (I), přičemž

substituent A je vodík

substituent R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> jsou vodík;

část X je -O-;

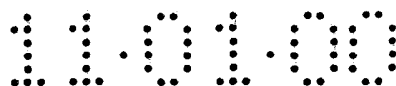
část Ar<sub>1</sub> je fenylyl;

část Y je kovalentní vazba; a

index n je 0.

Výhodné sloučeniny spadající do rozsahu vzorce (I) zahrnují, ale nejsou limitovány,:

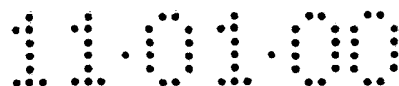
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifenylyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-fenoxyethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifenylyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(fenylthio)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifenylyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(2,3-dihydro-1,3-dioxo-1H-isoindol-2-yl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifenylyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifenylyl]-4-yl]oxy]methyl]-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[3'-(kyanomethyl)-[1,1'-bifenylyl]-4-yl]oxy]methyl]pentyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifenylyl]-4-yl]oxy]methyl]-3-methylbutyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifenylyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-methylbutyl]-N-hydroxyformamid,



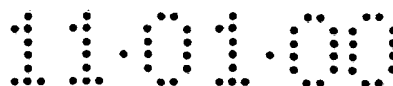
- (±)-N-[1-[[[(4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]pentyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[(4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]-2-(4-methylfenyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[2-[(4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]-1-(4-fluorfenyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[(4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]-2-(4-fluorfenyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[(4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- N-[2-[(4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyacetamid,
- N-[2-[(4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[4-[(2E-fenylethenyl)fenoxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[4-(2-furanyl)fenoxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl)-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[(4'-butoxy[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[(4'-fluor[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl)-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[(4'-methoxy[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl)-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[(4'-methyl[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[(4'-butoxy[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[(4'-ethoxy[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)fenoxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl)-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[(4'-butoxy[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,



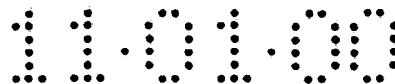
- (±)-N-[1-[[4-(3-thienyl)phenoxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[1,1'-biphenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[3'-chlor-4'-fluor-[1,1'-biphenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[2'-methyl[1,1'-biphenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-cyano(1,1'-biphenyl)-4-yl]oxy]methyl]-2-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl]methyl]-2-[[4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid
- (±)-N-[1-[[[4-(4-phenyl-1-piperidinyl)phenoxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl]methyl]-2-[[4'-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[3'-cyano(1,1'-biphenyl)-4-yl]oxy]methyl]-2-[methyl[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-[4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-(3-pyridinylmethyl)-1-imidazolidinyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[2-[[[4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl]oxy]-1-methylpropyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[3'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[[4'-(methylthio)[1,1'-biphenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4-(trifluoromethyl)phenoxy]phenoxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-2-N-hydroxyformamid,



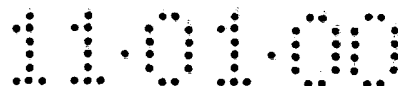
- (±)-N-[1-[[[4'-(methylsulfonyl)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[3'-(kyanomethyl)-4'-methoxy[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[3'-(kyanomethyl)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-butoxy[1,1'-bifeny]-4-yl)sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-(methylsulfonyl)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[3'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,6-dioxo-1-piperidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- N-[1S-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- N-[1R-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano[[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3-ethyl-3-methyl-2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[4-[4-[[[4-chlorofenoxi]fenyl]sulfonyl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-[[[2-methoxykarbonyl]fenyl]thio]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-5-[(4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]pentyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-4-[(4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]butyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-4-[(4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl)oxy]butyl]-N-hydroxyformamid,



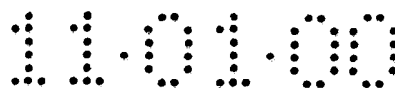
- (±)-N-[1-[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-5-[(4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl)oxy]pentyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(5,5-dimethyl-2,4-dioxo-3-oxazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4'-kyano(1,1'-bifenyl)-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4'-chlor[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[3'-kyanomethyl-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,5,5-trimethyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-isopropylthioethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[3'-kyanomethyl-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3-ethyl-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3-benzyl-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,5,5-trimethyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4'-methoxy[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4'-chlor[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid
- (±)-N-[1-[[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)fenyl]sulfonyl]methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4-(4-chlorfenoxy)fenyl]sulfonyl]methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4'-methoxy[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]propyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[1,1-dimethyl-2-[(4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,



- (±)-N-[1-[(fenylmethoxy)methyl]-2-[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-(hydroxymethyl)-2-[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]thio]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[(2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-butyl[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[4-[4-[[4'-chlor[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl]N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4-(4-chlorfenoxy)fenyl]sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4-(4-chlorfenoxy)fenyl]sulfonyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4-butyl[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-butyl[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[3'-(kyanomethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[4-(2-thienyl)fenoxy]methyl]-2-[1-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[3-nitro[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,



- (±)-N-[1-[[4'-methyl[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]-2-[[3-(methylsulfonyl)amino]fenyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[3-(diethylamino)karbonyl]fenyl]methyl]-2-[(4'-methyl[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- N-[1-[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]-2-[(4'-kyano [1,1'-bifeny]-4yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(2-methoxyethoxy)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[(4'-propoxy[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[(4'-pentyloxy[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[3'-(kyanomethyl)[1,1'-bifeny]-4-yl]sulfonyl]methyl]-3-(4,4-dimethyl-2,5dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifeny]-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[3'-(kyanomethyl)[1,1'-bifeny]-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl)oxyl]methyl]-2-(1,6-dihydro-3-methyl-6-oxo-1-pyridazinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4-(4-fluorfenoxy)fenyl]sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4-(4-pyridinyl)fenoxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (S)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,



(R)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-biferyl]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,  
 N-[1-[[[4'-(trifluormethoxy))[1,1'-biferyl]-4-yl]oxy]methyl]-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid;  
 N-[1-[4-[(4-pyridinylthio)fenoxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;  
 N-[1-[[[(4-chlorfenoxy)fenyl]sulfonyl]methyl]-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid;  
 N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-biferyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(1,6-dihydro-6-oxo-1-pyridazinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;  
 N-[1-[[[4'-(aminosulfonyl)[1,1'-biferyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;  
 N-[1-[[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-biferyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;  
 N-[1-[4-[(4-pyridinyloxy)fenyl]sulfonyl]ethyl]-N-hydroxyformamid;  
 N-[1-[[[4-(4-kyanofenoxi)fenyl]sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;  
 N-[1-[[4-[[4-(trifluormethoxy)fenoxi]fenyl]sulfonyl]methyl]-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid; a  
 N-[1-[[4-[[4-(trifluormethoxy)fenoxi]fenyl]sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid.

#### Farmaceutické přípravky

Předložený vynález také poskytuje farmaceutické přípravky, které obsahují sloučeniny předloženého vynálezu formulované dohromady s jedním nebo více netoxickými farmaceuticky přijatelnými nosiči. Farmaceutické přípravky mohou být speciálně formulovány pro perorální aplikaci v pevné nebo tekuté formě, pro parenterální injekci nebo pro rektální aplikaci.

Farmaceutické přípravky tohoto vynálezu mohou být aplikovány lidem nebo jeným zvířatům perorálně, rektálně, parenterálně, intracisternálně, intravaginálně, intraperitoneálně nebo místně (tak jako zásypy, masti, kapky), bukálně nebo jako perorální nebo názální sprej. Termín „parenterální“ aplikace, jak je používán zde, se vztahuje na způsoby aplikace, které



zahrnují intravenózní, intramuskulární, intraperitoneální, intrasternální, podkožní a intraartikulární injekci a infúzi.

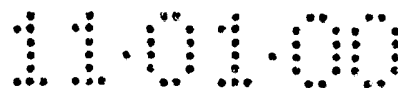
Farmaceutické přípravky tohoto vynálezu pro parenterální injekci obsahují farmaceuticky přijatelné sterilní vodné nebo bezvodé roztoky, disperze, suspenze nebo emulze, jakož i sterilní zásypy pro rekonstituci do sterilních injikovatelných roztoků nebo disperzí před použitím. Příklady vhodných vodných a bezvodých nosičů, ředících roztoků, rozpouštědel nebo přenašečů zahrnují vodu, ethanol, polyoly, (takové jako glycerol, propylenglykol, polyethylenglykol, apod.) a jejich vhodné směsi, rostlinné oleje (takové jako olivový olej) a injikovatelné organické estery takové jako ethyloleát. Vlastní tekutost může být udržována např. použitím látek pro povlaky takové jako lecithin, v případě disperzí udržováním požadované velikosti partikulí a použitím surfaktantů.

Tyto přípravky mohou také obsahovat adjuvans takové jako ochranné prostředky, smáčecí prostředky, prostředky pro emulzifikaci a dispergující prostředky. Prevence proti působení mikroorganismů může být zajištěna inkluzí různých antibakteriálních a antifungálních agens např. parabenem, chlorbutanolem, fenolsorbovou kyselinou, apod. Může být také požadováno zahrnout izotonické agens takové jako cukr, chlorid sodný, apod. Prodloužená absorpce injikovatelné farmaceutické formy může být způsobena inkluzí agens (takové jako monostearát hlinitý a želatina), které zpožďují absorpci.

V některých případech, aby se prodloužil účinek léčiva, je požadováno zpomalení absorpce léčiva z podkožní nebo intramuskulární injekce. To může být docíleno použitím tekuté suspenze krystalické nebo amorfni látky se špatnou rozpustností ve vodě. Míra absorpce léčiva, pak závisí na míře jeho rozpustnosti, která může záviset na krystalické velikosti a krystalické formě.

Jiným způsobem může být docíleno zpožděné absorpce parenterálně aplikovaného léčiva rozpuštěním nebo suspendováním léčiva v olejovém přenašeči.

Injikovatelné depotní formy jsou vyrobeny formováním mikroopouzdrěných maticí léčiv do biologicky odbouratelných polymerů takových jako polylaktid-polyglykolid. Míra uvolnění léčiv může být řízena v závislosti na míře léčiva polymeru a původu používaných polymerních partikulí. Příklady jiných biologicky odbouratelných polymerů zahrnují poly(orthoestery) a poly(anhydridy). Depotní injikovatelné formace jsou také připravovány zachycením léčiva v lipozómech nebo mikroemulzích, které jsou kompatibilní s tělovými tkáněmi.



Injikovatelné formulace mohou být sterilizovány např. filtrací přes bakteriálně zadržující filtr nebo inkorporací sterilizujícího agens do formy sterilního pevného přípravku, který může být rozpuštěn nebo dispergován ve sterilní vodě nebo jiném sterilním injikovatelném médiu před užitím.

Formy pevné dávky pro perorální aplikaci zahrnují kapsle, tabletky, pilulky, zásypy a granule. V takovýchto dávkovacích formách je aktivní sloučenina míchána s alespoň jedním inertním, farmaceuticky přijatelným excipientem nebo nosičem takovým jako citrát sodný nebo fosforečnan divápenatý a/nebo a) plnidly nebo nastavovacími plnidly jako například škrob, laktóza, sacharóza, glukóza, mannitol a kyselina orthokřemičitá, b) pojivy takovými jako například karboxymethylcelulosa, algináty, želatina, polyvinylpyrrolidon, sacharóza a klovatina, c) zvlhčovacími prostředky takovými jako například glycerol, d) dezintegrujícími prostředky takovými jako například agar-agar, uhličitan vápenatý, bramborový nebo tapiokový škrob, kyselina alginová, určité silikáty a uhličitan vápenatý, e) inhibitory roztoků takovými jako například parafin, f) akcelerátory absorpce takovými jako například kvarterní ammoniové sloučeniny, g) detergenty takovými jako například cetylalkohol a glycerolmonostearát, h) adsorbenty takovými jako například kaolin a bentonitový kaolín a (i) mazivy jako například mastek, stearát vápenatý, stearát hořečnatý, pevné polyethylenglykoly, natriumlaurylsulfát a jejich směsi. V případě kapslí, tabletek a pilulek mohou také dávkovací formy obsahovat pufrující agens.

Pevné přípravky podobného typu mohou být také upotřebeny jako plnidla v lehce naplněných a hustě naplněných želatinových kapslích použitím takových excipientů jako laktóza nebo mléčný cukr, jakož i polyethylenglykoly s vysokými relativními molekulovými hmotnostmi, apod.

Formy pevné dávky takové jako tabletky, dražé, kapsle, pilulky a granule mohou být připraveny s povlaky a pouzdry takovými jako enterické povlaky a s jinými povlaky dobře známými v oboru farmaceutických formulací. Formy pevné dávky mohou obsahovat zakalující agens a mohou také být prosty takových přípravků, které uvolňují pouze nebo přednostně aktivní složky v určité části intestinálního traktu, případně do jisté míry zpožděné. Příklady zalitých přípravků, které mohou být používány, zahrnují polymerní látky a vosky.

Aktivní sloučeniny mohou být také v mikrozapouzdřené formě s jedním nebo více shora uvedenými nosiči.

Formy tekuté dávky pro perorální aplikaci zahrnují farmaceuticky přijatelné emulze, roztoky, suspenze, sirupy a léčebné nápoje. Kromě aktivních sloučenin mohou formy tekuté

dávky obsahovat inertní ředící roztoky běžně používané v oboru takové například jako voda nebo jiné rozpouštědla, solubilizující agens a emulgátory takové jako ethylalkohol, isopropylalkohol, ethylkarbonát, ethylacetát, benzylalkohol, benzylbenzoát, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, dimethylformamid, oleje (zejména bavlníkové, podzemnice olejné, kukuřičné, zárodečné, olivové, ricinové a sezamové oleje), glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyethylenglykoly a estery mastných kyselin sorbitanu a jejich směsi.

Ve srovnání s inertními ředícími roztoky mohou perorální přípravky také zahrnovat adjuvans takové jako detergenty, emulgátory a suspenzační prostředky, přislazující prostředky, prostředky vytvářející chuť a prostředky uvolňující vonné látky.

Suspenze kromě aktivních sloučenin mohou obsahovat suspenzační prostředky takové jako ethoxylované isostearyl alkoholy, polyoxyethylensorbitoly a estery sorbitanu, mikrokrystalickou celulózu, metahydroxid hlinitý, bentonit, agar-agar a traganth a jejich směsi.

Přípravky pro rektální nebo vaginální aplikaci jsou výhodně čípky, které mohou být připraveny namícháním sloučenin tohoto vynálezu s vhodnými nedráždivými excipienty nebo nosiči takovými jako kakaové máslo, polyethylenglykol nebo čípky z vosku, které jsou pevné při pokojové teplotě, ale tekuté uvnitř těla a proto roztají v konečniku nebo vaginální kavitě a uvolní tak aktivní sloučeninu.

Sloučeniny předloženého vynálezu mohou být také aplikovány ve formě lipozómů. Jak je známo v oboru, lipozómy jsou obecně odvozeny od fosfolipidů nebo jiných látek lipidů. Lipozómy jsou formovány monolamelárními nebo multilamelárními hydratovanými tekutými krystaly, které jsou dispergovány ve vodném médiu. Jakýkoliv netoxický, fyziologicky přijatelný a metabolizovatelný lipid schopný formování lipozómů může být používán. Předložené přípravky ve formě lipozómu mohou obsahovat, kromě sloučenin předloženého vynálezu, stabilizační prostředky, ochranné prostředky, excipienty, apod. Výhodné lipidy jsou fosfolipidy a fosfatidylcholin (lecithiny), jak přírodní tak i syntetické. Způsoby k formování lipozómů jsou známy v oboru. K nahlédnutí například v Prescott, *Ed., Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976), strana 33 *et seq.*

Formy dávky pro místní aplikaci sloučeniny tohoto vynálezu zahrnují zásypy, spreje, inhalační prostředky a krémy. Aktivní sloučenina je přimíchána za sterilních podmínek s farmaceuticky přijatelným nosičem a jakýmkoliv potřebným ochranným prostředkem pufrem, nebo hnací látkou podle potřeby. Oftalmické formulace, oční masti, zásypy a roztoky jsou také zamýšleny v rozsahu předloženého vynálezu.

Skutečná hladina dávky složky aktivních sloučenin ve farmaceutických přípravcích tohoto vynálezu může být tak různá jak je potřeba k získání množství aktivní sloučenin(y), což je účinnost k dosažení požadované terapeutické reakce pro jednotlivého pacienta, přípravků a způsobu aplikace. Vybraná hladina dávky bude záviset na aktivitě jednotlivé sloučeniny, způsobu aplikace, síle stavu, které je ošetřován a stavu a předcházející lékařské anamnéze pacienta, který je ošetřován. Avšak, je v rozsahu znalostí v této oblasti, že pro dosažení požadovaného terapeutického účinku se začíná s dávkami sloučeniny v nižších hladinách než je požadováno a postupně se dávky zvyšují dokud není dosaženo požadovaného účinku.

Obecně jsou hladiny dávek od asi 1 do asi 50, preferovanější jsou od asi 5 do asi 20 mg aktivní sloučeniny na kilogram tělesné váhy na den, pokud se aplikuje pacientovi (savci) perorálně. Pokud je požadováno může být účinná denní dávka rozdělena do více dávek kvůli účelům aplikaci např. od 2 do 4 separovaných dávek denně.

#### Stanovení inhibice Stromelysinu

Účinek sloučenin tohoto vynálezu jako inhibitorů matrixových metaloproteinů byl stanovován pomocí přeměření inhibice stromelysinu. Inhibice stromelysinu sloučeninami tohoto vynálezu byla stanovována následovně: rekombinantní upravený stromelysin (lidská sekvence) produkovaná E.coli se připravila expresí a purifikací proteinu tak jak je popsáno v Ye et al. (Biochemistry, 1992, 31, 11231-11235, zde je uvedeno jako odkaz). Enzym se stanoví pomocí štěpení substrátu thiopeptidového esteru Ac-Pro-Leu-Gly-[2-merkapt-4-methyl-pentanoyl]-Leu-Gly-OEt jak je popsáno v Weingarten and Feder (Anal. Biochem., 1985, 147, 437-440 (1985), zde je uvedeno jako odkaz) jako substrátu kolagenasy obratlovce. Uveřejněné podmínky byly modifikovány tak, aby se dalo provádět stanovení v mikrotiterové plotně. Při hydrolyze thioesterové vazby reaguje rychle uvolněná thiolová skupina s 5,5'-dithio-bis(2-nitrobenzoovou kyselinou) (DNTB) za vzniku žluté barvy, která je měřena na na přístroji snímacího zařízení mikrotiterové plotny. Míry štěpení substrátu stromelysinem za přítomnosti nebo absence inhibitorů byly měřeny ve 30 minutovém stanovení při pokojové teplotě. Roztoky sloučenin v DMSO byly připraveny a ty zředěny při různých koncentracích na stanovení a pufr (50 mM MES/NaOH pH 6,5 s 10 mM CaCl<sub>2</sub> a 0,2% Pluroniku F-68), který se také použil pro zředění enzymu a substrátu. Účinnost sloučenin [IC<sub>50</sub>] byla vypočítána z koncentračních dat inhibice/inhibitor. Sloučeniny tohoto vynálezu inhibovaly stromelysin tak, jak je ukázáno v tabulce 1 na reprezentativních příkladech.

Tabulka 1

Příklad	IC <sub>50</sub> (nM)
1	130
2	36
3	21
4	9,1
5	17
6	30
7	120
8	170
9	100
10	1,500
11	300
12	180
13	310
14	4,000
15	620

#### Příprava sloučenin tohoto vynálezu

Sloučeniny a postupy předloženého vynálezu budou lépe pochopeny ve spojení s následujícími schémata syntéz, které jsou zde pouze pro ilustraci způsobů, pomocí kterých mohou být sloučeniny tohoto vynálezu připraveny a nemají nikterak limitovat rozsah vynálezu, který je plně definován v příložených patentových nárocích. Reprezentativní postupy jsou navrženy v následujících schématech 1-5.

#### Zkratky

Zkratky, které byly použity v popisech schémat a příkladech, které následují jsou tyto: THF pro tetrahydrofuran a DMF pro N,N-dimethylformamid.

Jak je ukázáno ve schéma 1, se deprotonací fenolové části sloučeniny 1 s bází, výhodně hydrid sodný nebo hydrid draselný, a alkylací výsledného aniontu s přebytkem, výhodně 2 až 4



přebytku elektrofilu, výhodně epibromohydrin nebo epichlorhydrin, získá alkylovaný epoxid 2. Přebytek druhého nukleofilu, výhodně 2 až 4 přebytku, se deprotonizuje bází takovou jako hydrid sodný nebo hydrid draselný a kondenzuje sloučeninou 2 k získání alkoholu 3, který se nechá reagovat s bis-Boc-hydroxylaminem za podmínek Mitsunobuovy reakce k získání chráněného hydroxylaminu 6 skupinou bis-Boc. Odstraněním chránicích skupin Boc kyselinou, výhodně HCl v dioxanu nebo trifluoroctová kyselina v methylenchloridu, a neutralizací soli aminu bází, výhodně hydrogenuhličitan sodný, se získá exponovaná hydroxylaminová část, která se nechá reagovat s formylačním činidlem, výhodně formiacetylanhydrid, v rozpouštědle takovém jako THF nebo dichlormethanu k získání hydroxamové kyseliny 7.

Jiným způsobem, sloučenina 2 se konvertuje na korespondující jódketon 4 pomocí dvou krokového postupu, který zahrnuje (a) reakci epoxidu s trifénylfosfinem a jodonačním činidlem, výhodně jód, v inertním rozpouštědle takovém jako dichlormethan k získání korespondujícího jódalkoholu následované (b) oxidací na korespondující jódketon 4 pomocí mírného oxidačního činidla, výhodně Dess-Martinův periodinan (Dess, D. B.; Martin, J. C., *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 7277-7287, zde je připojeno jako odkaz). Zavedení substituentu  $R_1$  je dosaženo alkylací požadovaného derivátu fenolu nebo benzenthionu sloučeniny 4 za přítomnosti báze, výhodně uhličitan sodný, v polárním rozpouštědle takovém jako DMF. Výsledný keton se konvertuje na korespondující oxim 5 reakcí s hydroxylaminhydrochloridu v hydroxylovém rozpouštědle, výhodně ethanol, s katalytickým množstvím báze, výhodně pyridin. Pokud substituent  $R_1$  obsahuje síru tak se alkohol oxiduje na korespondující keton použitím Dess-Martinova periodinanu v inertním rozpouštědle takovém jako dichlormethan a pak se konvertuje na sloučeninu 5, jak popsáno výše. Reakcí sloučeniny 5 s redukčním činidlem, výhodně boranpyridinový komplex, v hydroxylovém rozpouštědle, výhodně ethanol, a přidá se přebytek vodné kyseliny chlorovodíkové, čímž se získá korespondující hydroxylamin, který se formyluje, jak je popsáno výše. Podle závislosti na tom jaká je skupina substituenta  $R_1$  je požadováno chránění a subsekvenční sejmutí chránicích skupiny jiných reaktivních skupin k úspěšnému dovršení popsaných syntetických sekvencí. Běžně používané chránicích skupiny jsou uveřejněny v Green, „Protective Groups In Organic Synthesis,“ (John Wiley & Sons, New York (1981)), zde je uvedeno jako odkaz.

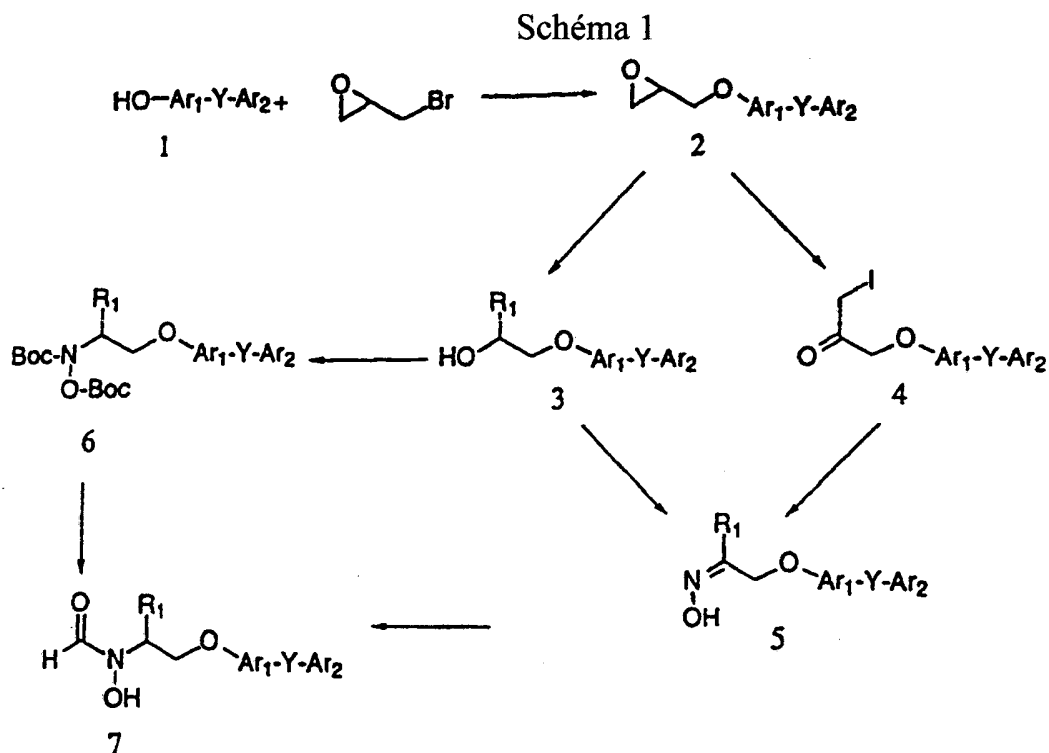


Schéma 2 ukazuje alternativní přípravu meziproductu 5. Alkylace sloučeniny 1 pomocí ethylbromacetátu je dosaženo za přítomnosti báze, výhodně uhličitan draselný, v polárním rozpouštědle, výhodně DMF, k získání sloučeniny 8, která je následovně hydrolyzována na sloučeninu 9 reakcí vodné báze, výhodně hydroxid lithný ve směsi rozpouštědla, výhodně voda a dioxan. Amid 10 se připraví kuplováním N,O-dimethylhydroxylaminhydrochloridu na sloučeninu 9 pomocí kuplujícího činidla, výhodně chlorid bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosfinové kyseliny (BOP-Cl). Reakcí sloučeniny 10 s  $\text{R}_1\text{-MgX}$ , přičemž označení X je Br nebo Cl, za redukováné teploty, výhodně  $-78^\circ\text{C}$  v inertním rozpouštědle, výhodně THF, se získá keton 11, který se konvertuje na sloučeninu 5 a konečně na sloučeninu 7, jak je popsáno ve schéma 1.

Schéma 2

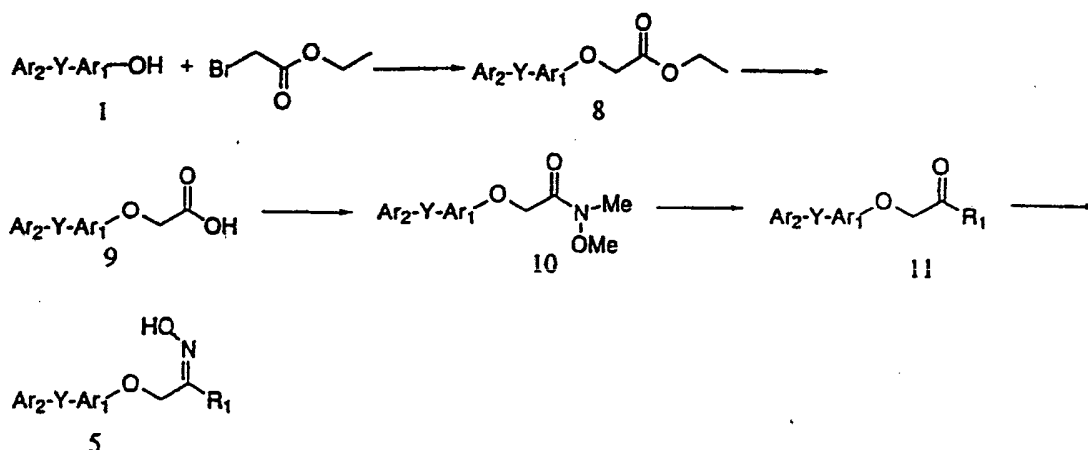
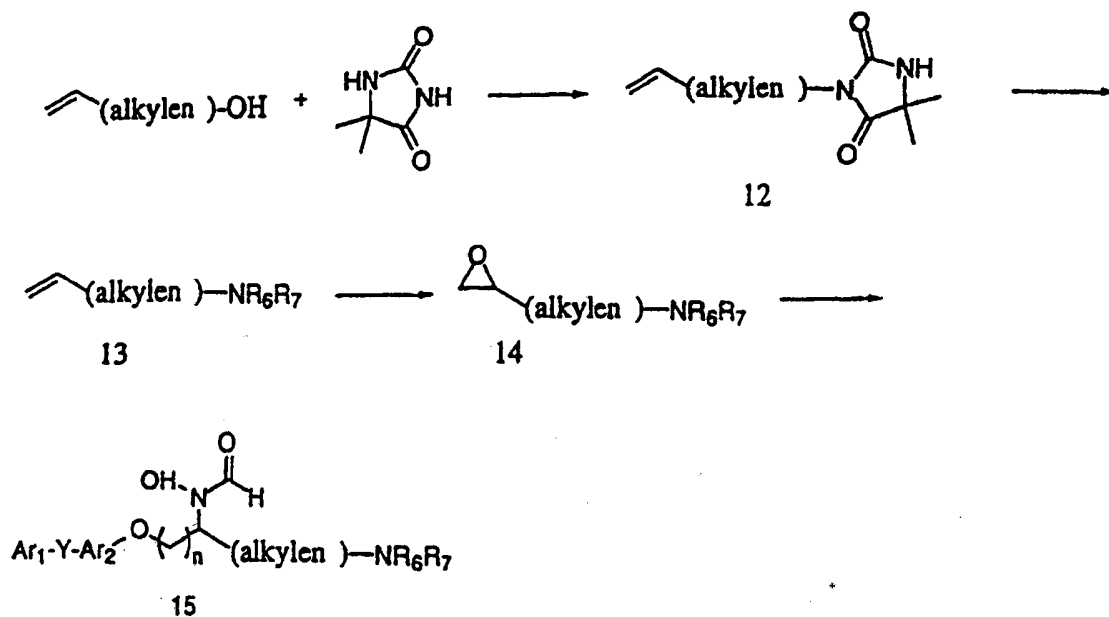


Schéma 3 ukazuje syntézu sloučenin, kde zanesení fenolové skupiny a skupiny substituenta  $R_1$  je reverzováno. Tato cesta se kříží s cestou popsanou ve schéma 1 u epoxidu 14 a cesta popsaná ve schéma 1 může být využita na konvertování sloučeniny 14 na hydroxamovou kyselinu použitím  $\text{HO-Ar}_1\text{-Y-Ar}_2$  místo  $R_1\text{-H}$ . Heterocyklické deriváty  $R_1\text{-H}$ , výhodně ty, které mají příslušné hodnoty  $\text{pK}_a$ , takové jako hydantoin v tomto schématu, se kondenzují pomocí požadovaných alkoholů olefinu za podmínek Mitsunobuovy reakce k získání korespondujícího N-alkenylheterocyklu 12. Reakcí sloučeniny 12 s alkylačním činidlem, výhodně methyljodid, za přítomnosti báze, výhodně hydrid sodný, se získá N-methyl-(alkenylheterocykl) 13, který se epoxiduje meta-chlorperbenzoovou kyselinou (MCPBA) v dichlormethanu k získání sloučeniny 14. Sekvence reakce popsaná ve schéma 1 se pak používá na konvertování na hydroxamovou kyselinu 5.

Schéma 3



příčemž alkylenová skupina má 1 až 6 atomů uhlíku, index  $n$  je 1 a substituenty  $R_6$  a  $R_7$  jsou spojeny dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, aby vytvořili kruh vzorce

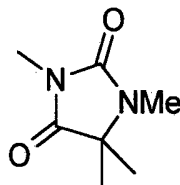


Schéma 4 ukazuje alternativní způsob syntézy substituovaných sloučenin hydantoinu 22 a 23. Alkylace sloučeniny 16 substituovaným hydantoinem 17 za přítomnosti báze, výhodně uhličitán draselný, poskytne enolether 18. Reakce sloučeniny 18 s bromačním činidlem takovým jako NBS v acetonu poskytne bromketon 19, který může být pak alkylován buď arylthiolem (20,  $X=S$ ) a nebo substituovaným fenolem (20,  $X=O$ ) k získání ketonů 21. Ketony 21, přičemž substituent  $Y$  je kovalentní vazba se mohou také připravit ze sloučeniny 19 ve dvou krokové syntéze, což znamená nejdříve alkylovat buď bromthiofenoly (20a,  $X=S$ ) nebo bromofenoly (20a,  $H=O$ ) a pak kuplovat arylbromidy 10a s vhodnými arylly boronové kyseliny následně Suzuki protokolem a nebo vhodným arylstannanem. Sekvence reakce popsaná ve schéma 1 pak může být použita na konvertování sloučeniny 21 na hydroxamové kyseliny 22. Sloučeniny, kde  $X=S$ , mohou být konvertovány na sulfony 23 přes oxidaci s vhodnými oxidanty takovými jako *m*-chlorperbenzoová kyselina nebo oxon.

Schéma 4

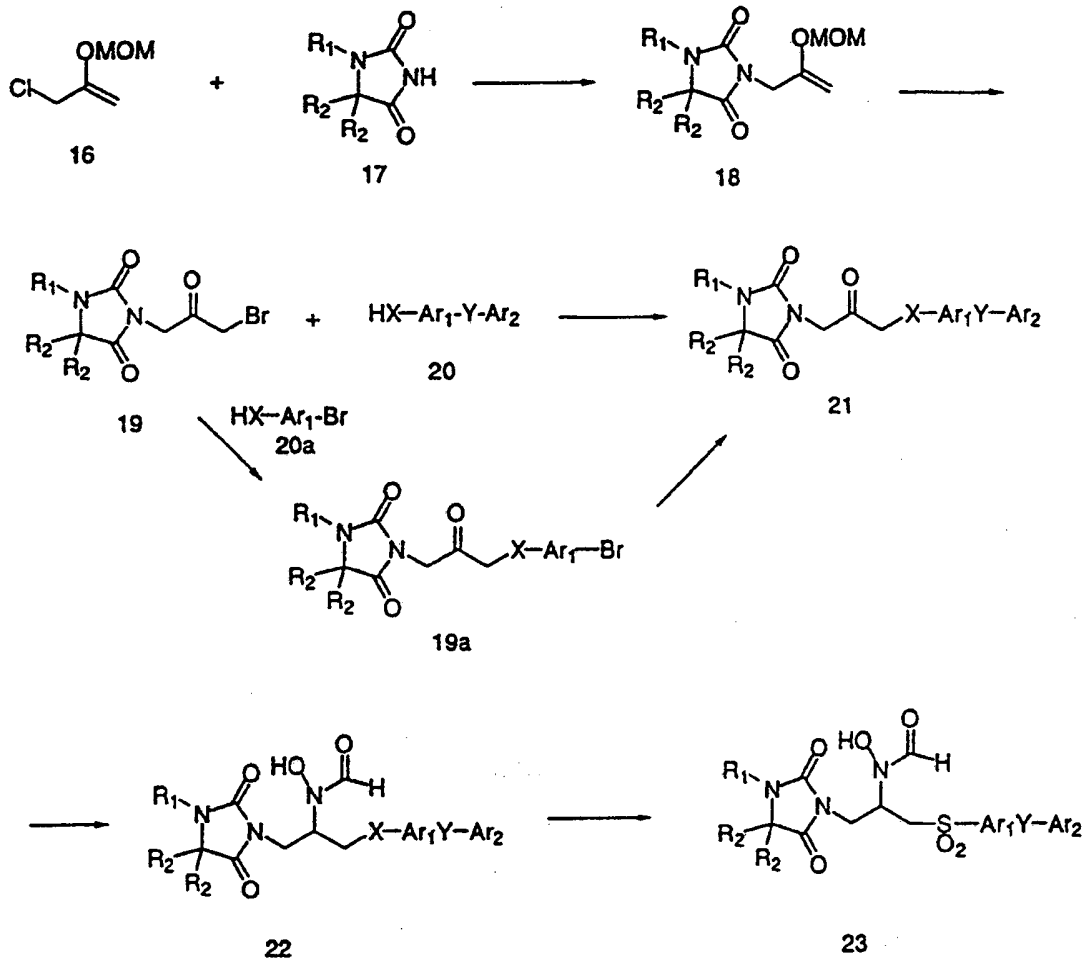
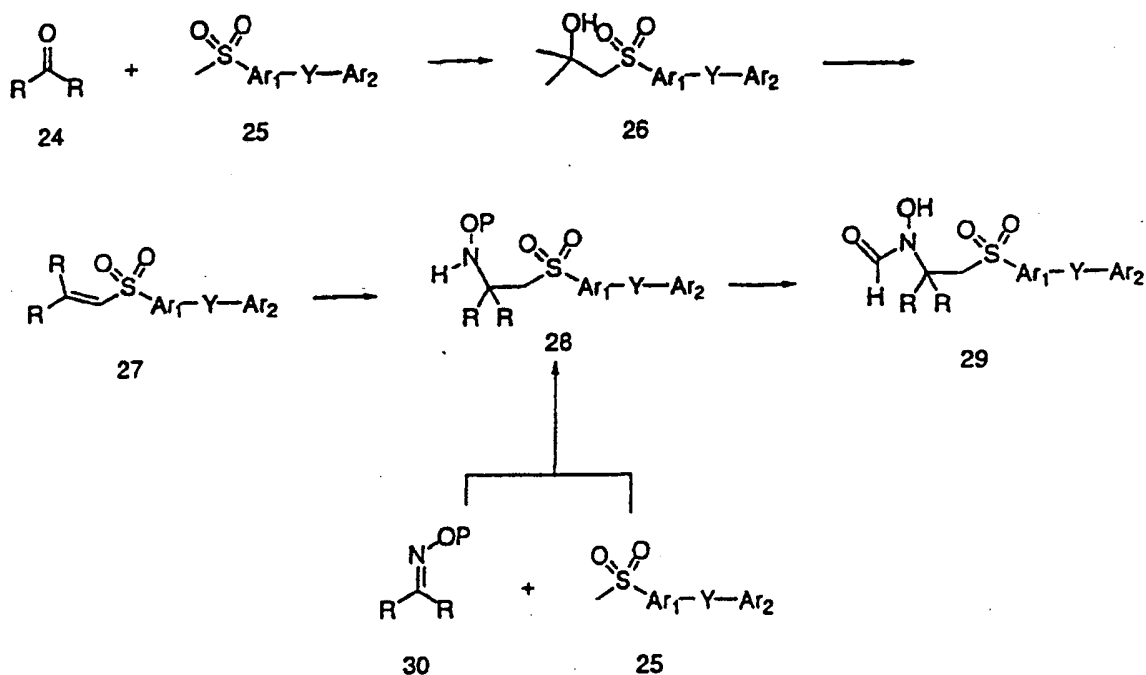


Schéma 5 ukazuje alternativní syntézu sulfonů 29. Deprotonace sulfonů 25 báží takovou jako LDA následované adicí na keton nebo aldehyd 24 poskytne alkohol, který může být dehydratován buď reakcí se kyselinou takovou jako toluensulfonová kyselina a nebo postupem na dva kroky: první konvertování alkoholu na odstupující skupinu takovou jako methansulfonát přes reakci s mesylchloridem a triethylaminem, pak eliminací báží, výhodně 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undek-7-en. Reakce olefinu s hydroxylaminem O-chráněním, výhodně O-benzyl, poskytne addukt 28. Formylace, jak je výše popsáno ve schéma 1, následovaná odstraněním chránicí skupiny, výhodně za podmínek hydrogenace pro sloučeniny, ve kterých substituent P je benzyl, se získá sulfon 29. Sulfon 28 může být také připraven přímo přes deprotonaci sulfonu 25 báží takovou jako n-BuLi a následující adicí, výhodně za přítomnosti borontrifluoridetherátu, na O-chráněný oxim 30.

Schéma 5



Následující bude lépe pochopeno ve spojení s následujícími příklady, které ilustrují způsoby, pomocí kterých mohou být sloučeniny vynálezu připraveny a nemají nikterak limitovat rozsah vynálezu, který je plně definován v příložených patentových nárocích.

### Příklady provedení

#### **Příklad 1**

(±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-fenoxyethyl]-N-hydroxyformamid,

#### **Příklad 1A**

(±)-3-fenoxypropan-[1,2]oxiran

Suspenze hydridu sodného (0,47 g, 11,7 mmol) v THF (20 ml) se nechá postupně reagovat s roztokem fenolu (1,00 g, 10,6 mmol) v THF (20 ml) pak s epibromhydrinem (2,73 ml, 31,8 mmol) v jediné dávce, refluxuje se po dobu 2 hodin, chládí se, nechá se reagovat s 20% vodným hydrogensíranem draselným pak se rozdělí mezi ethylacetát a solanku. Organická vrstva se postupně promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a solankou, suší

se ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a koncentruje k získání 1,65 g zlatého oleje, který se čistí na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 10 % ethylacetát/hexany (500 ml) a 20 % ethylacetát/hexany k získání 1,19 g (75%) požadované sloučeniny.

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 168 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup> a 185 ( $\text{M}+\text{NH}_4+\text{NH}_3$ )<sup>+</sup>.

### Příklad 1B

(±)-1-(4-(4'-karbonitrilofenyl)fenoxy)-3-fenoxy-2-propanol

Suspenze hydridu sodného (0,18 g, 4,39 mmol) v THF (4 ml) postupně reaguje s roztokem 4'-hydroxy-4-bifenylnitrilu (0,78 g, 3,99 mmol) v THF (4 ml), Příklad 1A (0,60 g, 3,99 mmol) v THF (2 ml), poté v DMF (6 ml), refluxuje se po dobu 1 hodiny vařen, zchlazen, smíchán s 20% vodným roztokem hydrogen sulfátu a rozdělen na ethylacetát a solanku. Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, 15% roztokem hydroxidu sodného a solankou, vysuší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a zakoncentruje na 1,04 g žlutého oleje, který se purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 25-30% ethylacetát/hexany k získání 0,42g (22%) jmenované sloučeniny.

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 363 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup> a 380 ( $\text{M}+\text{NH}_4+\text{NH}_3$ )<sup>+</sup>.

### Příklad 1C

(±)-N,O-bis(t-butyloxykarbonyl)-1-(4-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxy)-3-fenoxy-prop-2-yl-N-hydroxylamin

Roztok z příkladu 1B (0,41 g, 1,19 mmol), trifenylofosfan (0,40 g, 1,54 mmol) a di-Boc-hydroxylamin (0,33 g, 1,42 mmol) v THF (5 ml) se nechá po kapkách reagovat s diethylazodikarboxylátem (0,24ml, 1,54 mmol), po dobu 1 hodiny se míchá za okolní teploty a koncentruje se. Výsledný olej se znovu rozpustí v dichlormethanu (30 ml) a koncentruje se ve vakuu (2x), dokud nezmizí všechny přebytek THF. Dále se pročistí na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 15% ethylacetát/ hexany k získání 0.50 g (75%) požadované sloučeniny jako bezbarvé pěny.

### Příklad 1D

(±)-1-(4-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxy)-3-fenoxy-prop-2-yl-N-hydroxylamin

Roztok z příkladu 1C (0,45 g, 0,80 mmol) v dichlormethanu (3 ml) se nechá reagovat s trifluoroctovou kyselinou (6ml), míchá se 15 minut za okolní teploty, vlije se do přebytku nasyceného, vodného hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Výsledné organické fáze se promyjí solankou, suší se ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a koncentrují na výsledný hnědý olej 0,70 g, který se purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 50% ethylacetát /hexany k získání 0,23 g (81%) nechráněného hydroxylaminu ve formě lehce žluté pěny.

### Příklad 1E

(±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifenylyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-fenoxyethyl]-N-hydroxyformamid

Roztok z příkladu 1D (0,15 g, 0,41 mmol) v dichlormethanu (2 ml) se zchladí na  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  a nechá působit s roztokem formacetylanhydridu (38 mg, 0,43 mmol) v dichlormethanu (1 ml) za stálého míchání 15 minut. Rozředí se etherem a postupně se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, 10% kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, suší se ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a koncentruje na 0,17 g hnědého sklovitého oleje, který se purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 97,5% (40% ethylacetát/hexany)/2,5% methanol k získání 67 mg (42%) světle hnědé pěny. Po překrystalizování z ethylacetátu/hexanu/acetonu se utvoří narůžovělé shluklé krystalky.

b.t.  $133-135\text{ }^\circ\text{C}$

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (br s; 1H), 8,07 (s; 1H), 7,69 (AB; 1H;  $J=9$  Hz), 7,62 (AB; 1H;  $J=9$  Hz), 7,54 (d; 1H;  $J=9$  Hz), 7,32 (dd; 1H;  $J=6,5, 8,0$  Hz), 6,97-7,06 (m; 3H), 6,92 (d; 2H;  $J=7,5$  Hz), 4,24-4,47 (m; 5H);

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/e$  345 ( $\text{M}+\text{NH}_4-\text{HCONHOH}$ ) $^+$ ;

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 71,12; H, 5,19; N, 7,21. Zjištěno: C, 71,04; H, 5,16; N, 7,01.

### Příklad 2

(±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifenylyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(fenylthio)ethyl]-N-hydroxyformamid

### Příklad 2A

(±)-3-(4-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxy)propan-[1,2]oxiran

Zmíněná sloučenina se připravují postupem z příkladu 1A, ale použitím místo fenolu

4'-hydroxy-4-bifenylnitrilu (10,0 g, 51,2 mmol). Purifikace tritrací v etheru poskytne 9,13 g (71%) produktu ve formě křídovité pevné látky.

b.t. 115-116 °C

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 269 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> a 286 (M+NH<sub>4</sub>+NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

#### Příklad 2B

(±)-1-(4-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxy)-3-thiofenoxy-2-propanol

Roztok z příkladu2A (0,90 g), triethylamin (1,75 ml) a benzenthiool (1,10 ml) v absolutním ethanolu (14ml) se zahřívá při refluxu po dobu 1 hodiny, ochladí se a rozdělí mezi ethylacetát a 10% vodný roztok hydroxidu sodného. Organická vrstva se postupně promyje 10% vodnou HCl, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu a solankou, suší se (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a koncentruje na 1,27 g hustého zlatého oleje. Purifikací pomocí rekrystalizace z ethylacetátu/hexanu/methanolu se získají shluky bezbarvých krystalů produktu.

b.t. 105-106 °C

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 379 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

#### Příklad 2C

(±)-1-(4-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxy)-3-thiofenoxy-2-propanon

Suspenze Dess-Martinova periodika v dichlormethanu (25ml) se nechá reagovat s produktem z Příkladu2B (2,02 g) v dichlormethanu (15ml), míchá se za pokojové teploty 0,5 hodiny a pak se rozdělí mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se postupně promyje v nasycené roztoku thiosíranu sodného, nasyceném vodném roztoku hydrogenuhličitanu sodného a solanky, suší se (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a koncentruje na 2,27 g oranžové amorfni pevné látky, které po přečištění na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 30% ethylacetát/hexany poskytne 1,90 g křídového nažloutlého produktu.

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 377 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

#### Příklad 2D

(±)-1-(4-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxy)-3-thiofenoxy-2-propanonoxim

Roztok z příkladu 2C (2,02 g) v methanolu (20 ml) a THF (10 ml) se nechá postupně reagovat s 10 kapkami pyridinu a poté s hydroxylamin hydrochloridem (0,78 g), zahřívá se při refluxu po dobu 1 hodiny. Poté se zchladí a rozdělí mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok

hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se postupně promyje vodou a solankou, suší se ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a koncentruje na 1,90 g jmenované látky ve formě křídovité žluté pevné látky, která se použije bez další purifikace.

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 375 (M+H)<sup>+</sup>, m/e 392 (M+ $\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>.

#### Příklad 2E

(±)-N-(4-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxy)-3-(thiofenoxyp-2-yl)hydroxylamin

Roztok z příkadu 2D (1,90 g) v THF (10 ml) se nechá postupně reagovat s absolutním ethanolom (20 ml), boran-pyridinem (1,5 ml) a poté po kapkách s 6N vodným roztokem HCl, za stálého míchání při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Vlije se do přebytku nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se do ethylacetátu. Spojené organické extrakty se promyjí solankou, suší se ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a koncentrují na 2,25 g oranžového oleje, který po vyčištění na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 30% ethylacetát/hexany poskytne 1,26 g produktu ve formě nazlátlého oleje.

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 377 (M+H)<sup>+</sup>, m/e 394 (M+ $\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>.

#### Příklad 2F

(±)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(fenylthio)ethyl]-N-hydroxyformamid

Roztok sloučenin z 2E (1,24 g) v THF (10 ml) se ochladí na -23 °C a nechá se reagovat s roztokem acetylanhydridu methanové kyseliny (280 μl) v THF (2 ml), míchá se po dobu 15 minut. Rozředí se etherem a postupně promyje v nasyceném vodném roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 10% vodné HCl, nasyceném roztoku hydrogenuhličitanu sodného a solankou. Po vysušení ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a koncentrování na 1,27 g sklovitého oranžového oleje, se přečistí na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 97,5% (40% ethylacetát/hexany)/2,5% methanolu, čímž se získá 300 mg jmenované sloučeniny ve formě lehce oranžové pěny.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 7,95 (br s; 1H), 7,90 (s; 1H), 7,70 (AB; 1H; J=7,5 Hz), 7,62 (AB; 1H; J=7,5 Hz), 7,51 (d; 1H; J=9 Hz), 7,20-7,43 (m; 5H), 6,95 (d; 2H; J=9 Hz), 4,33 (dd; 1H; J=8,5, 10,5 Hz), 4,17 (dd; 1H; J=4,5, 10,5 Hz), 4,0 (m; 1H), 3,36 (dd; 1H; J=8,5, 14 Hz), 3,28 (dd; 1H; J=6, 14 Hz);

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 422 (M+ $\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>;

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$  S: C, 68,30; H, 4,98; N, 6,73. Zjištěno: C, 68,19; H, 4,86; N, 6,73.

**Příklad 3**

(±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifenylyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(2,3-dihydro-1,3-dioxo-1H-isoindol-2-yl)ethyl]-N-hydroxyformamid

**Příklad 3A**

(±)-3-(4-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxy)-3-jod-2-propanol

Roztok jodu (1,54 g, 6,0 mmol) v dichlormethanu (20 ml) se nechá reagovat 5 minut s trifenylofosfanem (1,58 g, 6,0 mmol), míchá se po dobu 5 minut, dále se přidá najednou 3-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxy)propan-[1,2]oxiran (1,0 g, 4,0 mmol) a míchá se při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Přidá se voda a roztok se rozdělí mezi ethylacetát a solanku. Organická vrstva se suší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a koncentruje na 3 g surového produktu, který se purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 30% ethylacetát/hexan na 1,38 g (91%) čistého produktu.

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 397 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup> a 414 ( $\text{M}+\text{NH}_4+\text{NH}_3$ )<sup>+</sup>.

**Příklad 3B**

3-(4-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxy)-1-jodpropan-2-on

Požadovaná sloučenina se připraví jako v příkladu 2C, ale místo 3-(4-(4'-karbonitrilfenyl) fenoxy)-1-thiofenoxypropan-2-olu se použije sloučenina z příkladu 3A (1,0 g, 2,63 mmol). Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 20% ethylacetát/hexan poskytne 0,65 g (66%) požadované sloučeniny.

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 395 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup> a 412 ( $\text{M}+\text{NH}_4+\text{NH}_3$ )<sup>+</sup>.

**Příklad 3C**

1-(4-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxy)-3-ftaloylpropan-2-on

Roztok sloučeniny příkladu 3B (1,38 g, 3,66 mmol) v DMF (20 ml) se nechá reagovat s ftalimidem draselným (1,02 g, 5,50 mmol), míchá se po dobu 10 minut při okolní teplotě. Poté se přidá voda a roztok se rozdělí mezi ethylacetát a solanku. Organická vrstva se suší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a koncentruje na 1,1 g surového produktu. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru ethylacetátem poskytne 0,98 g (67%) produktu.

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 414 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>

**Příklad 3D**

(±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]-2-(2,3-dihydro-1,3-dioxo-1H-isoindol-2-yl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Jmenovaná sloučenina se připraví podle příkladu 2D, ale místo 1-(4-(4'-karbonitrilfenyl) fenoxi)-3-thiofenoxipropan-2-onu se použije produktu z příkladu 3C, k získání odpovídajícího oximu, který se redukoval podle příkladu 2E použitím 1-(4-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxi)-3-ftaloylpropan-2-on oximu místo 1-(4-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxi)-3-thiofenoxipropan-2-on oximu. Výsledný hydroxylamin se formyluje podle příkladu 2F, ale použije se 1-(4-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxi)-3-ftaloyl-2-propylhydroxylamin místo 1-(4-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxi)-3-thiofenoxi-2-propylhydroxylaminu. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 60% ethylacetát/hexan poskytne 0,185 g (30%) jmenovaného produktu.

b.t. 199-202 °C;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,06 (s; 0,5H), 9,67 (s; 0,5H), 8,32 (s; 0,5H), 7,99 (s; 0,5H), 7,88 (m; 8H), 7,72 (m; 2H), 7,02 (m; 3H), 4,96 (m; 0,5H), 4,52 (m; 0,5H), 4,25 (m; 2H), 3,78-4,00 (m; 2H);

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 459 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>;

Analyticky vypočteno pro C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 67,96; H, 4,304; N, 9,51. Zjištěno: C, 67,43; H, 4,34; N, 9,04.

**Příklad 4**

(±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)ethyl]-N-hydroxyformamid

**Příklad 4A**

(±)-1-(4-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxi)-3-((5,5-dimethyl)hydantion-3-yl)-2-propanol

Roztok 5,5-dimethylhydantionu (0,26 g, 1,99 mmol) v THF (20 ml) se nechá reagovat s tert-butoxidem draseným (1,99 ml, 1,99 mmol) za stálého míchání 5 minut. Přidá se najednou 3-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxi-[1,2]oxiran (0,50 g, 1,99 mmol) a při teplotě 70 °C se 6 hodin míchá. Přidá se přebytek nasyceného vodného roztoku chloridu amoného a směs se rozdělí mezi ethylacetát a solanku. Organická vrstva se suší (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a koncentruje na žlutou pevnou

látku. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou ethylacetátu se získá 0,70 g (93%) produktu.

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 397 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

#### Příklad 4B

(±)-1-(4-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxy)-3-(3-(5,5-dimethyl)hydantion)-2-(t-butyldimethylsilyloxy)propan

Roztok produktu z Příkladu4A (0,40 g, 1,06 mmol) v dichlormethanu (20 ml) se nechá reagovat s tert-butyldimethylsilylchloridem (0,24 g, 1,60 mmol) a imidazolem (0,1 g, 1,6 mmol) za stálého míchání při pokojové teplotě 30 minut. Poté se smíchá s vodou a rozdělí se mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se suší (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a koncentruje na pevnou látku, která se purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 50% ethylacetát/hexan, čímž se získá 0,50 g (95%) produktu.

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 511 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

#### Příklad 4C

(±)-1-(4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy)-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidin-1-yl)-2-t-butyldimethylsilyloxypropan

Roztok produktu 4B (0,60 g, 1,20 mmol) v THF (20 ml) se nechá reagovat s hydridem sodným (0,035 g, 1,40 mmol) a pak v jedné dávce s jodmethanem (0,26 g, 1,8 mmol), míchá se po dobu 30 minut při teplotě 70°C. Přidá se přebytek nasyceného vodného roztoku chloridu amoného a směs se rozdělí na část ethylacetátovou a vodnou. Organická vrstva se vysuší (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a zakoncentruje na bílé krystaly produktu.

#### Příklad 4D

(±)-1-(4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy)-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidin-1-yl)-2-propanol

Roztok z Příkladu4C v THF (30 ml) se nechá reagovat s tetrabutylammonium fluoridem (1M v THF, 2,0 ml, 2,0 mmol) za stálého míchání při okolní teplotě 30 minut. Poté se smíchá s vodou a rozdělí na část ethylacetátovou a vodnou. Organická vrstva se suší (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a koncentruje na surový produkt, který se purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou ethylacetátu, čímž se získá 0,47 g (100%) produktu.

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 411 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

#### Příklad 4E

(±)-1-(4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-propanon

Produkt příkladu 4D (0,59 g, 1,50 mmol) se nechá reagovat podle postupů v příkladu 2C. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 50% ethylacetát/hexan poskytne 0,58 g (98%) požadované sloučeniny.

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 409 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

#### Příklad 4F

(±)-[1-(4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-prop-2-yl] hydroxylamin

Produkt příkladu 4E (0,57 g, 1,46 mmol) se zpracovává podle postupů v příkladech 2D a 2E. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 60% ethylacetát/hexany poskytne 0,31 g (52%) produktu.

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 409 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

#### Příklad 4G

(±)-N-[1-[(4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Produkt příkladu 4F se zpracovává podle postupů v příkladu 2F. Purifikace surového produktu na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 60% ethylacetát/hexan poskytne 0,19 g (60%) požadované sloučeniny.

b.t. 65-67 °C

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 437 (M+H)<sup>+</sup> a 454 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,90 (s; 0,5H), 9,58 (s; 0,5H), 8,32 (s; 0,5H), 7,92 (s; 0,5H), 7,85 (m; 4H), 7,72 (d; 2H; J=5,6 Hz), 7,02 (dd; 2H; J=5,5, 2,5 Hz), 4,86 (m; 0,5H), 4,42 (m; 0,5H), 4,05-4,02 (m; 2H), 3,82-3,70 (m; 1H), 3,55-4,05 (m; 1H), 2,8 (s; 1,5H), 2,78 (s; 1,5H), 1,5 (s; 3H), 1,48 (s; 3H);

Analyticky vypočteno pro C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> : C, 63,23; H, 5,50; N, 12,83. Zjištěno: C, 62,96; H, 5,55; N, 12,45.

**Příklad 5**

(±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)propyl]-N-hydroxyformamid

**Příklad 5A**

1-(prop-2-enyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin

Roztok 3-buten-1-olu (1 g, 13,9 mmol), trifenyfosfanu (4,73 g, 18 mmol) a 5,5-dimethylhydantoinu (2,1 g, 16,7 mmol) v THF (50 ml) se nechá po kapkách reagovat s diethylazodikarboxylátem (3,13 g, 18,0 mmol) za stálého míchání při okolní teplotě 1 hodinu. Poté se smíchá s vodou a rozdělí na část ethylacetátovou a vodnou. Organická vrstva se suší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a koncentruje se na surový produkt, který se purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 50% ethylacetát/hexany k získání 2,5 g (100%) požadované sloučeniny.

**Příklad 5B**

1-(Prop-2-enyl)-3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin

Produkt Příkladu 5A (2,3 g, 18,9 mmol) v THF (50 ml) se nechá reagovat s hydridem sodným (0,45 g, 18,9 mmol) a poté najednou s jodomethanem (2,7 g, 18,9 mmol), refluxuje se po dobu 2 hodin. Poté se zchladí, přidá se voda a rozdělí se na část ethylacetátovou a vodnou. Organická vrstva se suší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a koncentruje na 3,5 g žluté pevné látky, která se purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 50% ethylacetát/hexan, čímž se získá 2,4 g (98%) požadované sloučeniny.

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 214 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>.

**Příklad 5C**

(±)-1-((1',2'-oxiranyl)propyl)-3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin

Roztok produktu 5B (3,0 g, 15,3 mmol) v dichlormethanu (50 ml) se nechá reagovat 2 hodiny za okolní teploty s kyselinou m-chlorbenzoovou (4,4 g). Přidá se přebytek nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného a směs se rozdělí na část ethylacetátovou a vodnou. Organická vrstva se suší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a koncentruje na pevnou látku, která se purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 70% ethylacetát/hexan, čímž se získá 1,5 g (46%) požadované sloučeniny.

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 213 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup> a 230 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>.

**Příklad 5D**

(±)-1-(2-hydroxy-3-jodo-propyl)-3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin

Roztok jodu (0,29 g, 1,88 mmol) v dichlormethanu (20 ml) se 5 minut míchá s trifenylofosfanem (0,3 g, 1,88 mmol), poté se přidá na jednu produkt z příkladu 5C (0,2 g, 0,94 mmol). Po 30 minutách míchání při okolní teplotě se přidá voda a směs se rozdělí na ethylacetátovou a vodnou vrstvu. Organická vrstva se vysuší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a zakoncentruje na žlutou pevnou látku, která se purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 75% ethylacetát/hexany, čímž se získá 0,26 g (80%) požadované sloučeniny.

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 342 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 358 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>.

**Příklad 5E**

1-(3-jod-propan-2-onyl)-3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin

Produkt z příkladu 5D se zpracovává podle postupu v příkladu 2C. Purifikace surového produktu na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 60% ethylacetát/hexany poskytne 0,3 g (96%) požadované sloučeniny.

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 339 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> a 356 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>.

**Příklad 5F**

(±)-1-(3-[(4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]-propan-2-on-1-yl)-3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin

Roztok 4'-hydroxy-4-bifenylkarbonitrilu (0,38 g, 1,9 mmol) v THF (50 ml) reaguje s uhličitanem draselným (0,5 g) a poté s produktem z příkladu 5E (0,44 g, 1,30 mmol), refluxuje se po dobu 7 hodin. Poté se zchladí, přidá se 10% vodný roztok HCl a směs se rozdělí na ethylacetátovou a vodnou vrstvu. Organická vrstva se suší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a koncentruje na žlutou pevnou látku, která se purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 75% ethylacetát/hexany, čímž se získá 0,52 g (99%) požadované sloučeniny.

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 423 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>.

**Příklad 5G**

(±)-1-(3-[(4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]-propan-2-oximo-1-yl)-3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin

Příklad 5F se zpracovává podle postupů v příkladu 2E a 2F. Purifikace surového produktu na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 75% ethylacetát/hexany poskytné 0,68 g (1,60 mmol, 100%) požadované sloučeniny.

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 439 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

#### Příklad 5H

(±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid

Příklad 5G se zpracovává podle postupů v příkladu 2E a 2F. Purifikace surového produktu na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 75% ethylacetát/hexany poskytné 0,408 g (56%) produktu.

b.t. 68-70 °C;

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 468 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,99 (s; 0,5H), 9,46 (s; 0,5H), 8,35 (s; 0,5H), 7,92 (s; 0,5H), 7,92 (d; 2H; J=5,6 Hz), 7,85 (d; 2H; J=5,6 Hz), 7,72 (d; 2H; J=5,6 Hz), 7,05 (d; 2H; J=5,6 Hz), 4,52 (m; 0,5H), 4,18-3,95 (m; 3,5H), 3,46 (m; 2H), 2,82 (s; 1,5H), 2,79 (s; 1,5H), 2,02-1,72 (m; 1H), 1,32 (s; 6H);

Analyticky vypočteno pro C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: C, 63,93; H, 5,77; N, 12,43. Zjištěno: C, 63,38; H, 5,99; N, 11,97.

#### Příklad 6

(±)-N-[1-[[[3'-(kyanomethyl)-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]pentyl]-N-hydroxyformamid

#### Příklad 6A

4-((t-butyl)dimethyl)silyloxy)fenylborová kyselina

Roztok (4-bromfenoxy)trimethylsilanu (69 g, 20,9 mmol) v THF (60 ml) se 15 minut míchá při -78 °C s n-butyllithiem. Poté 10 minut při -78 °C s triisopropylboratem. Dále se směs zahřeje na okolní teplotu a dalších 30 minut míchá. Přidá se voda a směs se rozdělí na ethylacetátovou a vodnou vrstvu. Organická vrstva se vysuší (MgSO<sub>4</sub>) a zakoncentruje na 7,79 g (91%) produktu.

#### Příklad 6B

4'-hydroxy-3-bifenylnitrilmethan

Směs z Příkladu 6A (4,8 g, 19,0 mmol), 3-bromfenylacetonitril (3,1 g, 16,0 mmol), uhličitan cesný (7,8 g, 24,0 mmol) a komplex tetrakis(trifenylfosfan)palladia (0,55 g, 0,48 mmol) se smíchají a nechají reagovat pomocí stříkačky pod atmosférou dusíku s DMF (30 ml) při teplotě 100 °C po dobu 10 h. Poté se přidá voda a směs se rozdělí na ethylacetátovou a vodnou vrstvu. Organická vrstva se suší (MgSO<sub>4</sub>) a koncentruje na hnědý olej, který purifikací na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 50% ethylacetát/hexany poskytne 3,3 g (82%) produktu.

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 227 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

### Příklad 6C

ethyl-[2-(4-(3'-karbonitrilmethylfenyl)fenoxy)acetát]

Roztok z příkladu 6B (0,5 g, 2,4 mmol) v THF (20 ml) se nechá reagovat s uhličitanem draselným (0,5 g) a ethylbromacetátem (0,6 g, 3,6 mmol), refluxuje se po dobu 3 hodin. Po zchlazení přidáme 10% vodný roztok HCl a směs rozdělíme na ethylacetátovou a solanku. Organická vrstva se suší (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a koncentruje na žlutou pevnou látku, která se purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 50% ethylacetát/hexany, čímž se získá 0,48 g (68%) produktu.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (m; 4H), 7,40 (m; 1H), 7,36 (m; 1H), 7,00 (m; 2H), 4,65 (s; 2H), 4,30 (q; 2H; J=4,8 Hz), 3,80 (q; 2H; J=4,8 Hz), 3,80 (s; 2H), 1,32 (t; 3H; J=4,8 Hz).

### Příklad 6D

2-(4-(3'-karbonitrilmethylfenyl)fenoxy)octová kyselina

Roztok z Příkladu 6C (0,47 g, 1,6 mmol) v 1,4-dioxanu (20 ml) a vodě (10 ml) se za pokojové teploty nechá 30 minut reagovat s hydroxidem lithným (0,5 g). Poté přidáme 10% vodný roztok HCl a směs rozdělíme na ethylacetátovou a vodnou vrstvu. Organická vrstva se vysuší (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a zakoncentruje na žlutou pevnou látku, která se purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 50% ethylacetát/hexany, čímž se získá 0,37 g (83%) požadované sloučeniny.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (m; 4H), 7,46 (m; 1H), 7,32 (m; 1H), 7,02 (m; 2H), 4,72 (s; 2H), 4,08 (s; 2H).

### Příklad 6E

N,O-dimethyl-2-(4-(3'-karbonitrilmethylfenyl)fenoxy)acetyl hydroxylamin

Roztok z příkladu 6D (0,35 g, 1,3 mmol), triethylamin (0,5 ml) a chlorid bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-fosfanové kyseliny (0,78 g, 2,6 mmol) v dichlormethanu (20 ml) se nechá za okolní teploty 2 hodiny reagovat s N,O-dimethyl-hydroxylamin hydrochloridem (0,25 g, 2,6 mmol). Poté se přidá voda a směs se rozdělí na ethylacetátovou a vodnou vrstvu. Organická vrstva se suší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a koncentruje na žlutou pevnou látku, která se purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 50% ethylacetát/hexany, čímž se získá 0,28 g (69%) požadované sloučeniny.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59 (m; 4H), 7,46 (m; 1H), 7,32 (m; 1H), 7,02 (m; 2H), 4,96 (s; 2H), 4,08 (s; 2H), 3,78 (s; 3H), 3,15 (s; 3H).

#### Příklad 6F

1-(4-(3'-karbonitrilmethylfenyl)fenoxy)-2-hexanon

Roztok z příkladu 6E (0,27 g, 0,85 mmol) v THF (10 ml) zchladíme na  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  a nechá se reagovat 1 hodinu se stejně chladným n-butyilmagnesium bromidem (1 ml, 2,0 mmol). Poté se přidá voda a směs se rozdělí na vrstvu ethylacetátovou a solanku. Organická vrstva se suší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a koncentruje se na žlutou pevnou látku, která se purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 25% ethylacetát/hexany, čímž se získá 0,15 g (59%) požadované sloučeniny.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 (m; 4H), 7,42 (m; 1H), 7,28 (m; 1H), 6,98 (m; 2H), 4,60 (s; 2H), 3,82 (s; 2H), 2,62 (t; 2H;  $J=5,5\text{ Hz}$ ), 1,64 (m; 2H), 1,38 (m; 2H), 0,92 (t; 3H;  $J=4,8\text{ Hz}$ ).

#### Příklad 6G

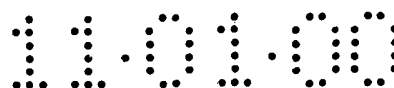
( $\pm$ )-N-[1-[[[3'-(kyanomethyl)-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]pentyl]-N-hydroxyformamid

Produkt z příkladu 6F (0,15 g, 0,50 mmol) se zpracovává podle postupů popsaných v příkladu 2D-F (včetně). Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 40% ethylacetát/hexany poskytne 0,07 g (41%) požadované sloučeniny.

b.t.  $99\text{-}101\text{ }^\circ\text{C}$ ;

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 352 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,58 (brs; 0,5H), 8,04 (brs; 0,5H), 8,0 (s; 1H), 7,48 (m; 4H), 7,42 (m; 1H), 7,26 (m; 1H), 6,98 (m; 2H), 4,05 (t; 1H;  $J=5,6\text{ Hz}$ ), 3,8-4,0 (m; 2H), 3,80 (s; 2H), 1,92 (m; 1H), 1,60 (m; 2H), 1,38 (m; 3H), 0,98 (t; 3H;  $J=4,8\text{ Hz}$ );



Analyticky vypočteno pro  $C_{21}H_{24}N_2O_3$  : C, 71,50; H, 6,81; N, 7,94. Zjištěno: C, 71,44; H, 6,90; N, 7,80.

#### Příklad 7

(±)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-3-methylbutyl]-N-hydroxyformamid

4'-hydroxy-4-bifenylnitril (1,0 g, 5,12 mmol) se zpracovává podle postupů popsaných v příkladech 6C-G (včetně), ale místo n-butylmagnesia bromidu v příkladu 6F se použije isobutylmagnesium bromid. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 30% ethylacetát/hexany poskytne 0,036 g požadované sloučeniny.

b.t. 112-113 °C;

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 356 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (s; 1H), 7,70 (d; 2H; J=5,6 Hz), 7,62 (d; 2H; J=5,8), 7,52 (d; 2H; J=5,8 Hz), 6,98 (d; 2H; J=5,8), 4,25 (m; 1H), 3,92-4,05 (m; 2H), 1,95 (m; 1H), 1,75 (m; 1H), 1,35 (m; 1H), 1,00 (d; 3H; J=4,8 Hz), 0,98 (d; 3H; J=4,8 Hz);

Analyticky vypočteno pro  $C_{20}H_{22}N_2O_3$  : C, 70,92; H, 6,50; N, 8,27. Zjištěno: C, 70,91; H, 6,68; N, 8,13.

#### Příklad 8

(±)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-methylbutyl]-N-hydroxyformamid

Jmenovaná sloučenina se připraví postupy popsanými v příkladu 7, ale použije se sec-butylmagnesia chloridu na místo isobutylmagnesium bromidu. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 30% ethylacetát/hexany poskytne 0,10 g požadovanou sloučeninu.

b.t. 96-98 °C;

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 356 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (s; 1H), 7,70 (d; 2H; J=5,6 Hz), 7,62 (d; 2H; J=5,8), 7,52 (d; 2H; J=5,8 Hz), 6,98 (d; 2H; J=5,8), 4,32 (m; 1H), 4,15 (m; 2H), 3,65 (m; 1H), 1,98 (m; 1H), 1,62 (m; 1H), 1,02 (m; 3H), 0,98 (m; 3H);

Analyticky vypočteno pro 0,8 H<sub>2</sub>O +  $C_{20}H_{22}N_2O_3$  : C, 68,03; H, 6,69; N, 7,90. Zjištěno: C, 68,60; H, 6,58; N, 7,23.

#### Příklad 9

(±)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]pentyl]-N-hydroxyformamid

Jmenovaná sloučenina se připraví postupy popsány v příkladu 7, ale použije se *n*-butylmagnesia bromidu na místo isobutylmagnesium bromidu. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 30% ethylacetát/hexanem poskytne 0,210 g produktu.

b.t. 105-108 °C;

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 356 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (s; 1H), 7,70 (d; 2H; J=5,6 Hz), 7,62 (d; 2H; J=5,8), 7,52 (d; 2H; J=5,8 Hz), 6,98 (d; 2H; J=5,8), 4,25 (m; 1H), 3,99-3,82 (m; 2H), 1,92 (m; 1H), 1,60 (m; 2H), 1,40 (m; 3H), 0,98 (t; 3H; J=4,23 Hz);

Analyticky vypočteno pro 0,5 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> + C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 73,13; H, 6,62; N, 7,42. Zjištěno: C, 73,18; H, 6,65; N, 7,39.

### Příklad 10

(±)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(4-methylfenyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Jmenovaná sloučenina se připraví postupy popsány v příkladu 7, ale použije se 4-methylbenzyl magnesia bromidu na místo isobutylmagnesium bromidu. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 30% ethylacetát/hexanem poskytne 0,24 g produktu.

b.t. 173-175 °C;

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 404 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (d; 2H; J=5,6 Hz), 7,68 (s; 1H), 7,62 (d; 2H; J=5,8), 7,52 (d; 2H; J=5,8 Hz), 7,12 (s; 4H), 6,98 (d; 2H; J=5,8), 4,35 (m; 1H), 4,12-3,98 (m; 2H), 3,15 (m; 1H), 2,94 (m; 1H), 1,35 (s; 3H);

Analyticky vypočteno pro C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 74,52; H, 5,69; N, 7,24. Zjištěno: C, 73,95; H, 5,79; N, 7,06.

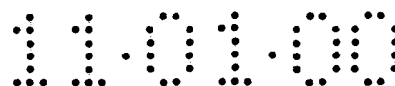
### Příklad 11

(±)-N-[2-[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]-1-(4-fluorofenyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Jmenovaná sloučenina se připraví postupy popsány v příkladu 7, ale použije se 4-fluorofenyl magnesia bromidu na místo isobutylmagnesium bromidu. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 30% ethylacetát/hexany poskytne 0,285 g produktu.

b.t. 194-196 °C;

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 394 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>;



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,70 (brs; 1H), 8,42 (s; 0,5H), 8,28 (s; 0,5H), 7,86 (m; 4H), 7,72 (d; 2H;  $J=5,6$  Hz), 7,55 (m; 2H), 7,25 (m; 2H), 7,12 (d; 2H;  $J=5,8$  Hz), 5,72 (brs; 0,5H), 5,35 (brs; 0,5H), 4,60 (m; 1H), 4,36 (m; 1H);

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$ : C, 70,14; H, 4,45; N, 7,44. Zjištěno: C, 70,19; H, 4,25; N, 7,30.

### Příklad 12

( $\pm$ )-N-[2-[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(4-fluorofenyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Jmenovaná sloučenina se připraví podle postupů popsaných v příkladu 7 a použitím 4-fluorobenzyl magnesia bromidu na místo isobutylmagnesium bromidu. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 30% ethylacetát/hexanem poskytne 0,22 g produktu.

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/e$  408 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,35 (brs; 1H), 7,65 (m; 5H), 7,52 (d; 2H;  $J=5,6$  Hz), 7,20 (m; 2H), 6,98 (m; 4H), 4,35 (m; 1H), 4,15-3,98 (m; 2H), 3,18 (dd; 1H;  $J=6,0, 9,0$  Hz), 2,95 (dd; 1H;  $J=3,0, 9,0$  Hz);

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$ : C, 70,69; H, 4,87; N, 7,17. Zjištěno: C, 70,38; H, 4,96; N, 6,98.

### Příklad 13

( $\pm$ )-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid

#### Příklad 13A

(4-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxy)propan-2-on

Roztok 4-(4'-karbonitrilfenyl)fenolu (4,86 g, 24,9 mmol) v DMF (100 ml) se nechá reagovat nejprve při 50 °C po dobu 10 minut s uhličitanem draselným (13,8 g, 99,6 mmol) a poté za stálého míchání při okolní teplotě 4 hodiny s jednou dávkou chloroacetonu (2,48 ml, 30 mmol). Směs se rozdělí v organickou vrstvu (ether:hexan 3:1) a vodnou vrstvu nasycenou uhličitanem sodným. Organická vrstva se suší ( $\text{MgSO}_4$ ) a koncentruje pod vakuem na 1/3 původního objemu, dokud se nezačne srážet produkt z roztoku. Roztok se rozředí přebytkem etheru zchladí na -20 °C a na 17 hodin nechá v klidu. Jmenovaná sloučenina (2,01 g, 32 %) se oddělí filtrací a vysušením ve vakuu.

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/e$  251 ( $\text{M}$ ) $^+$ , 269 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ , 286 ( $\text{M}+\text{NH}_4+\text{NH}_3$ ) $^+$ .

**Příklad 13B**

(±)-N-[1-[[[(4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid

Jmenovaná sloučenina se připraví postupy popsány v příkladech 2D-F, ale nahradí se příklad 13A (2,00 g, 7,96 mmol) za příklad 2C. Purifikace finálního surového produktu na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 5 % methanol/dichlormethan poskytne 325 mg požadované sloučeniny.

b.t. 141-144 °C;

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 314 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,88 a 9,45 (br s; 1H), 8,02 a 8,33 (s; 1H), 7,90 (AB; 2H; J=7,5 Hz), 7,84 (AB; 2H; J=7,5 Hz), 7,61 (d; 2H; J=9 Hz), 7,06 (d; 2H; J=9 Hz), 4,67 (m; 0,32H), 3,92-4,25 (m; 2,68H), 1,23 a 1,18 (d; 3H; J=6 Hz);

Analyticky vypočteno pro C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 68,90; H, 5,44; N, 9,45. Zjištěno: C, 68,61; H, 5,55; N, 9,21.

**Příklad 14**

N-[2-[(4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyacetamid

**Příklad 14A**

2-(4-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxy)-bromoethan

Roztok 4-(4'-karbonitrilfenyl)fenolu (3,00 g, 24,8 mmol) v DMF (20 ml) se nehá reagovat při 50 °C 19 hodin s uhličitanem draselným (8,24 g, 99,4 mmol) a 1,2-dibromoethanem (6,42 ml, 124 mmol). Směs se rozdělí v organickou vrstvu (ether:hexan 3:1) a vodnou vrstvu. Organická vrstva se izoluje od vodné, která se po sléze extrahuje 3:1 ether:hexanem. Spojené organické vrstvy se spojí a vysuší (MgSO<sub>4</sub>) a zakoncentrují. Purifikace surového produktu na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 50 % dichlormethan/hexany poskytne tuhou látku, která po rekrystalizaci z ether/pentanu poskytne 1,25 g (17%) jmenované látky ve formě bezbarvých jehliček.

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 301/303 (M)<sup>+</sup>, 319/321 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 336/338 (M+NH<sub>4</sub>+NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

**Příklad 14B**

N,O-bis(t-butyloxykarbonyl)-2-(4-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxy)ethyl-N-hydroxylamin

Roztok N,O-bis(t-butyloxykarbonyl)-N-hydroxylamin (443 mg, 1,9 mmol) v DMF (15 ml) se nechá 15 minut reagovat za okolní teploty s 60 % hydridem sodným (76 mg, 1,9 mmol) dispergovaným v oleji. Dále se přidá produkt Příkladu 13A (0,54 g, 1,79 mmol) a směs se nechá reagovat 4 hodiny při pokojové teplotě. Směs se rozdělí na organickou 1:1 ether:hexan vrstvu a vodnou vrstvu nasycenou chloridem amoným. Organická vrstva se separuje a vodná se extrahuje 1:1 ether:hexanem. Směs obou organických vrstev se suší (MgSO<sub>4</sub>) a koncentrují. Purifikace na sloupci silikagelu s 10 % ethylacetát/hexan poskytně 0,65 g (80%) sloučeniny jako bezbarvý viskózního oleje.

#### Příklad 14C

2-(4-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxy)ethyl-N-hydroxylamin hydrochlorid

Produkt příkladu 14B (0,64 g, 1,41 mmol) se nechá reagovat s 4N chlorovodíkovou kyselinou v dioxanu (10 ml) za okolní teploty po dobu 2,5 hodin. Během reakce vzniká bezbarvá usazenina. Ta se zfiltruje, promyje v dioxanu a vysuší, čímž se získá bezbarvá sůl HCl (0,22 g, 56 %).

#### Příklad 14D

N,O-bis(acetyl)-2-(4-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxy)ethyl-N-hydroxylamin

Roztok z Příkladu 14C (27 mg, 0,093 mmol) v THF při 0 °C se nechá reagovat s triethylaminem (32 ml, 0,23 mmol) po dobu 1 hodiny. Dále se přidá po kapkách acetylchlorid (16 µl) a nechá se při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny reagovat a poté při okolní teplotě dalších 18 hodin. Roztok se rozdělí na 1N vodnou fázi HCl a ether. Organická fáze se separuje a vodná se extrahuje do ethylacetátu. Spojené organické fáze se suší (MgSO<sub>4</sub>) a koncentrují. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 2 % aceton/dichlormethan poskytně 29 mg (83%) požadované sloučeniny.

#### Příklad 14E

N-[2-[(4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyacetamid

Roztok produktu příkladu 14D (29 mg, 0,077 mmol) v THF (5 ml) a ethanolu (2 ml) se ochladí na 0 °C a nechá reagovat 10 minut s vodným hydroxidem litným (0,31 ml 1,0N LiOH), poté se reaktanty zahřejí na okolní teplotu a nechají reagovat ještě 1,5 hodiny. Poté se rozdělí na vodnou a ethylacetátovou vrstvu. Organická vrstva se separuje a vodná extrahuje etherem. Spojené organické fáze se promyjí v 1N vodném roztoku HCl, suší se (MgSO<sub>4</sub>) a koncentrují

na polo-pevný stav, který čištěním rozetřením v ethylacetátu poskytne 19,7 mg (86 %) bezbarvé požadované sloučeniny.

b.t. 174-175 °C

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 297 (M+H)<sup>+</sup> a 314 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,90 (br s; 1H), 7,88 (AB; 2H; J=7,5 Hz), 7,84 (AB; 2H; J=7,5 Hz), 7,71 (d; 2H; J=8,5 Hz), 7,07 (d; 2H; J=8,5 Hz), 4,20 (t; 2H; J=7,5, 7,5 Hz), 3,89 (t; 2H; J=7,5, 7,5 Hz) 2,02 (s; 3H);

Analyticky vypočteno pro C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(0,25H<sub>2</sub>O): C, 67,87; H, 5,52; N, 9,31. Zjištěno: C, 67,65; H, 5,55; N, 9,12.

### Příklad 15

N-[2-[(4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid

Roztok Příkladu 14C (78 mg, 0,27 mmol) v THF (2,0 ml) se nechá reagovat nejprve s triethylaminem (75 ml, 0,54 ml) a poté 2 hodiny při okolí teplotě s po kapkách přidaným formacetylanhydridem (41 mg, 0,30 mmol) v THF (0,5 ml). Směs se rozdělí na ethylacetátovou vrstvu a vodnou vrstvu, která obsahuje 1N chlorovodíku. Vodná vrstva se po separaci extrahuje ethylacetátem. Obě organické fáze se po spojení suší (MgSO<sub>4</sub>) a koncentrují. Purifikací na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 0,2 % octová kys./ethylacetát a postupnou rekrystalizací ze studeného methanolu se získá 14,7 mg (19%) požadované sloučeniny.

b.t. 142-145 °C

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 300 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10,18 a 9,74 (br s; 1H), 8,34 a 7,98 (br s; 1H), 7,88 (AB; 2H; J=7,5 Hz), 7,84 (AB; 2H; J=7,5 Hz), 7,73 (d; 2H; J=8,5 Hz), 7,07 (d; 2H; J=8,5 Hz), 4,14-4,26 (m; 2H), 3,77-3,88 (m; 2H);

Analyticky vypočteno pro C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(0,125H<sub>2</sub>O): C, 67,54; H, 5,05; N, 9,84. Zjištěno: C, 67,59; H, 5,32 N, 9,53.

### Příklad 16

N-[1-[4-[(2E-fenylethenyl)fenoxymethyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

### Příklad 16A

**3-(3,4,4,-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-methoxymethoxy-prop-1-en**

Směs 1,5,5-trimethylhydantoinu (7,0 g, 49,2 mmol), uhličitanu draselného (8,16 g, 59 mmol) drceného na prášek a 2-methoxymethoxy-allyl chloridu (7,56 g, 56 mmol) v suchém DMF (100 ml) se zahřeje na 100 °C a míchá 1,5 hodin. Reakční směs se ochladí, zfiltruje a zakoncentruje, poté se rozdělí na ethylacetátovou a vodnou vrstvu. Organická fáze se dvakrát promyje vodou a solankou, pak se suší a koncentruje. Purifikací na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 50 % ethylacetát/hexany se získá 10,58 g (89%) požadované sloučeniny. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 260 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> a 243 (M+H)<sup>+</sup>;

**Příklad 16B****1-bromo-3-(3,4,4,-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)propan-2-on**

Roztok Příkladu 16A (10,58 g, 43,7 mmol) v acetonu (200 ml) o teplotě 0 °C se nechá postupně reagovat s vodným (60 ml) roztokem uhličitanu draselného (0,58 g, 4,2 mmol) a N-bromsukcinimidem (8,56 g, 48 mmol). Výsledná směs se míchá v ledové lázni. Po 1 respektivně 2 hodinách se přidají dvě porce 1,5 g N-bromsukcinimidu. Ledová lázeň se odstraní a reakční směs se 10 minut míchá. Dále se zakoncentruje a dvakrát extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí vodou s 0,5M NaHSO<sub>4</sub>, 1M NaHCO<sub>3</sub>, vodou a solankou. Roztok se suší a koncentruje. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 50 % ethylacetát/hexan poskytne 7,39 g (61 %) požadované sloučeniny. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 294/296 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> a 277/279 (M+H)<sup>+</sup>;

**Příklad 16C****1-(4'-bromfenyloxy)-3-(3,4,4,-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)propan-2-on**

K suspenzi 4-bromfenolu (3,99 g, 23,0 mmol) a uhličitanu cesnatého (7,45 g, 22,9 mmol) v DMF (150 ml) se přidává 30 minut po kapkách do roztoku bromketonu 16B(3 g, 11,5 mmol) v DMF (5 ml). Suspenze se pozastaví na RT po dobu 16 hodin. Rozdělí se ethylacetátem (500 ml), organické fáze se promyjí vodou a solankou, suší se (MgSO<sub>4</sub>) a koncentruje pod vakuem. Mžiková chromatografie (hexan/ethylacetát 1:1) poskytne 2,55 g požadované sloučeniny 16C ve formě bílé pevné látky.

**Příklad 16D**

Do horkého (100 °C) roztoku látky 16C (0,5 g, 1,25 mmol) a tributyl(fenylethenyl)cín (0,64 g, 1,62 mmol, Aldrich) v toluenu (25 ml) se přidá katalytické množství Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Reakce se zahřeje do refluxu a 7 hodin se tento stav udržuje. Výsledný černý roztok se rozředí ethylacetátem (125 ml). Organická fáze se promyje vodným 1M NaOH a solankou, suší se (MgSO<sub>4</sub>) a koncentruje pod vakuem. Mžíková chromatografie (eluční gradient hexan/ethylacetát od 4:1 do 1:1) poskytne 0,24 g požadované sloučeniny po rozetření v diethylétheru.

#### Příklad 16E

N-[1-[4-[(2E-fenylethenyl)fenoxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Jmenovaná sloučenina se připraví stejně jako v příkladu 2D-F výměnou 16D za 2C. MS (ESI) m/e 436 (M-H) a 438 (M+H);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,90 (s; 0,5H), 9,58 (s; 0,5H), 8,31 (s; 0,5H), 7,90 (s; 0,5H), 7,57-7,54 (m; 6H), 7,38-7,33 (m; 2H), 7,26-7,08 (m; 6H), 6,94-6,90 (m; 2H), 4,80-4,60 (m; 0,5H), 4,55-4,40 (m; 0,5H), 4,16-4,04 (m; 4H), 3,76-3,73 (m; 2H), 3,61-3,57 (m; 2H), 2,79 (s; 6H), 1,28 (s; 12H);

Analyticky vypočteno pro C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>(1,0H<sub>2</sub>O): C, 63,28; H, 6,41; N, 9,22. Zjištěno: C, 63,06; H, 5,97; N, 8,94.

#### Příklad 17

N-[1-[[4-(2-furanyl)fenoxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Připraveno stejným způsobem jako v příkladu 16 výměnou 2-(tributylstannyl)furan za tributyl(fenylethenyl)cín v příkladu 16D.

MS (ESI) m/e 402 (M-H) a 400 (M+H), 419 (M+NH<sub>4</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,86 (s; 0,5H), 9,53 (s; 0,5H), 8,30 (s; 0,5H), 7,91 (s; 0,5H), 7,67-7,61 (m; 6H), 6,96-6,94 (m; 4H), 6,79-6,74 (d; 2H; J=3,4 Hz), 6,55-6,54 (m; 2H), 4,80-4,60 (m; 0,5H), 4,45-4,30 (m; 0,5H), 4,17-3,98 (m; 6H), 3,76-3,70 (m; 2H), 3,62-3,56 (m; 2H), 2,79 (s; 6H), 1,28 (s; 12H);

Analyticky vypočteno pro C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: C, 59,84; H, 5,77; N, 10,46. Zjištěno: C, 59,83; H, 5,60; N, 10,12.

**Příklad 18**

N-[1-[[[4'-butoxy[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

**Příklad 18A**

1-(4'-butyloxy[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-2-propanon

Do horkého (75 °C) roztoku z příkladu 16C (0,1 g, 0,27 mmol) a 4-butoxyfenylborité kyseliny (0,08 g, 0,41 mmol) v DME (2 ml) se přidá 1M roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,4 ml) následovaný katalytickým množstvím PdCl<sub>2</sub>(dppf). Reakce se nechá běžet 2 h při 100 °C. Poté se rozředí se ethylacetátem (25 ml), promyje nasyceným chloridem ammoným, vodou a solankou, vysuší (MgSO<sub>4</sub>) a zakoncentruje pod vakuem. Mžiková chromatografie (20 % ethylacetát v methylen chloridu) poskytne 0,105 g požadované sloučeniny 5 ve formě bílé pevné látky.

**Příklad 18B**

N-[1-[[[4'-butoxy[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Příprava je totožná s příkladem 2D-F, ale místo 2C se použije 18A.

MS (ESI) m/e 484 (M+H), 506 (M+NH<sub>4</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,867(s; 0,5H), 9,55 (s; 0,5H), 8,31 (s; 0,5H), 7,91 (s; 0,5H), 7,55-7,50 (m; 8H), 6,98-6,95 (m; 8H), 4,80-4,60 (m; 0,5H), 4,50-4,35 (m; 0,5H), 4,16-4,06 (m; 4H), 4,01-3,96 (t; 4H; J=7,0, 5,9 Hz), 3,76-3,70 (m; 2H), 3,62-3,59 (m; 2H), 2,80 (s, 6H), 1,72-1,65 (m; 4H), 1,48-1,40 (m; 4H), 1,29 (s; 12H), 0,96-0,91 (t; 6H; J=7,1, 7,5 Hz);

Analyticky vypočteno pro C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: C, 64,57; H, 6,87; N, 8,68. Zjištěno: C, 64,70; H, 7,04; N, 8,50.

**Příklad 19**

N-[1-[[[4'-fluoro[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

**Příklad 19A**



### 3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-propan-[1,2]oxiran

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů popsanych pro příklad 5A 5C, ale s použije se allylalkoholu místo 3-buten-1-olu.

### Příklad 19B

N-[1-[[4'-fluor[1,1'-bifeny]l-4-yl)oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl)-N-hydroxyformamid

Připraveno podle sekvencí reakce popsané v příkladech 5D přes 5H, nahrazením 19A za 5C v příkladu 5D a 4-(4'-fluorfenyl)-fenolu za 4'-hydroxy-4-bifenylnitril v příkladu 5F. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,86 (s, 0,5H), 9,54 (s, 0,5H), 8,31 (s, 0,5H), 7,91 (s, 0,5H), 7,67-7,57 (m, 6H), 7,27-7,22 (m, 3H), 7,01-6,97 (m, 3H), 4,96-4,70 (m, 0,5H), 4,50-4,40 (m, 0,5H), 4,18-4,08 (m, 3H), 3,77-3,73 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 1,28 (s, 12H), MS (ESI) m/e 430 (M+H), 428 (M-H),

Analyticky vypočteno pro C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>F\*0,5H<sub>2</sub>O: C, 60,26; H, 5,74; N, 9,58. Zjištěno: C, 60,48; H, 5,66; N, 8,72,

### Příklad 20

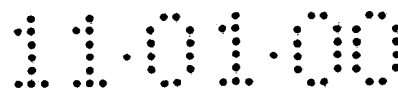
N-[1-[(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'(trifluormethyl) [1, 1'-bifeny]l-4-yl]oxy)ethyl]-N-hydroxyformamid

Připraveno podle sekvence reakce popsané v příkladech 5D přes 5H, nahrazením 19A za 5C v příkladu 5D a nahrazením 4-(4'-trifluormethylfenyl)fenolu za 4'-hydroxy-4-bifenylnitril v příkladu 5F. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO), δ 9,80 (s, 0,5H), 9,58 (s, 0,5H), 8,32 (s, 0,5H), 7,92 (s, 0,5H), 7,87-7,84 (d, 4H, J=8,1 Hz), 7,79-7,76 (d, 4H, J=8,8 Hz), 7,72-7,69 (d, 4H, J=8,4 Hz), 7,06-7,02 (m, 4H), 4,80-4,60 (m, 0,5H), 4,45-4,40 (m, 0,5H), 4,20-4,12 (m, 4H), 3,78-3,74 (m, 2H), 3,63-3,62 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,30 (s, 12H), MS (ESI) m/e M-H (478), M+H (480).

Analyticky vypočteno pro : C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>F<sub>3</sub>\*0,5H<sub>2</sub>O: C, 56,55; H, 5,15; N, 8,60. Zjištěno: C, 56,52; H, 5,07; N, 8,43.

### Příklad 21

(±)-N-[1-[[4'-methoxy[1,1'-bifeny]l-4-yl)oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid



Připraveno podle sekvence reakce popsané v příkladech 5D přes 5H, nahrazením 19A za 5C v příkladu 5D a 4-(4'-methoxyfenyl)fenolu za 4'-hydroxy-4-bifenylnitril v příkladu 5F.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO),  $\delta$  9,89 (s, 0,5H), 9,57 (s, 0,5H), 8,31 (s, 0,5H), 7,91 (s, 0,5H), 7,56-7,53 (d, 8H,  $J=8,8$  Hz), 7,01-6,94 (m, 8H), 4,80-4,60 (m, 0,5H), 4,44-4,35 (m, 0,5H), 4,17-3,95 (m, 4H), 3,74-3,71 (m, 2H), 3,63-3,58 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 1,28 (s, 12H), MS (ESI)  $m/e$  M+H (442), Analyticky vypočteno pro :  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ : C, 62,08; H, 6,00; N, 9,44. Zjištěno: C, 62,25; H, 6,30; N, 8,94.

### Příklad 22

N-[1-[[[4'-methyl[1,1'-bifenylnyl]-4-yl]oxy)methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Připraveno podle sekvence reakce popsané v příkladech 5D přes 5H, nahrazením 19A za 5C v příkladu 5D a 4-(4'-methoxyfenyl)fenolu za 4'-hydroxy-4-bifenylnitril v příkladu 5F.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,89 (s, 0,5H), 9,57 (s, 0,5H), 8,31 (s, 0,5H), 7,92 (s, 0,5H), 7,59-7,56 (d, 4H,  $J=8,8$  Hz), 7,52-7,49 (d, 4H,  $J=8,1$  Hz), 7,24-7,22 (d, 4H,  $J=7,7$  Hz), 7,00-6,97 (m, 4H), 4,80-4,60 (m, 0,5H), 4,40-4,35 (m, 0,5H), 4,40-4,1 (m, 4H), 3,80-3,55 (m, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,32 (s, 6H), 1,28 (s, 12H), MS (ESI)  $m/e$  424 (M-H), 426 (M+H), Analyticky vypočteno pro :  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ : C, 64,24; H, 6,44; N, 9,77. Zjištěno: C, 64,30; H, 6,55; N, 9,36.

### Příklad 23

N-[1-[[[4'-butoxy[1,1'-bifenylnyl]-4-yl]oxy)methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

### Příklad 23A

1-brom-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)propan-2-on

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladech 16A a 16B, vyjma substituování 5,5-dimethylhydantoinu za 1,5,5-trimethylhydantoin v příkladu 16A.

**Příklad 23B**

N-[1-[[4-(4'-butoxy[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Připraveno podle postupů příkladu 16C a 16E, substituováním příkladu 23A za 16B a 4-(4'-butyloxyfenyl)fenolu za 4-bromfenol v příkladu 16C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,86 (s, 0,5H), 9,55 (s, 0,5H), 8,36 (s, 0,5H), 8,34 (s, 0,5H), 8,32 (s, 0,5H), 7,94 (s, 0,5H), 7,55-7,51 (m, 8H), 6,99-6,96 (m, 8H), 4,85-4,80 (m, 0,5H), 4,40-4,36 (m, 0,5H), 4,20-4,06 (mm, 2H), 4,01-3,97 (m, 4H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,60-3,51 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 6H), 1,48-1,38 (m, 4H), 1,25 (s, 12H), 0,96-0,86 (m, 6H).

MS (ESI) m/e (M-H) (468).

Analyticky vypočteno pro : C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: C, 63,95; H, 6,65; N, 8,94. Zjištěno: C, 63,89; H, 6,91; N, 8,63.

**Příklad 24**

N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[(4'-ethoxy[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]ethyl)-N-hydroxyformamid

Připraveno podle postupů příkladu 23B, vyjma substituování 4-(4'-ethoxyfenyl)fenolu za 4-(4'-butyloxyfenyl)fenol. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,84 (s, 0,5H), 9,52 (s, 0,5H), 8,37 (s, 0,5H), 8,32 (s, 0,5H), 7,92 (s, 0,5H), 7,55-7,52 (m, 8H), 6,98-6,95 (d, 4H, J=8,8 Hz), 4,90-4,80 (m, 0,5H), 4,45-4,30 (m, 0,5H), 4,19-3,98 (m, 8H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,59-3,53 (m, 2H), 1,36-1,25 (m, 18H).

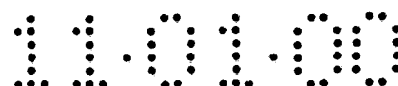
MS (ESI) m/e (M-H) (440), M+H (442).

Analyticky vypočteno pro : C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>\*0,5H<sub>2</sub>O: C, 61,32; H, 6,26; N, 9,32. Zjištěno: C, 61,12; H, 6,35; N, 9,32.

**Příklad 25**

N-[1-[[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)fenoxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Připraveno podle postupů příkladu 23B, vyjma substituování 4-(3',4'-methylenedioxyfenyl)-fenolu za 4-(4'-butyloxyfenyl)fenol.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,84 (s; 0,5H), 9,52(s, 0,5H), 8,37-8,31 (m, 3H), 7,91 (s, 0,5H), 7,55-7,52 (d, 4H,  $J=8,5$  Hz), 7,19 (s, 2H), 7,09-7,06 (m, 2H), 6,97-6,93 (d, 6H,  $J=10,2$  Hz), 6,03 (s, 4H), 4,70-4,60 (m, 0,5H), 4,45-4,30 (m, 0,5H), 4,16-3,96 (s, 6H), 3,73-3,57 (m, 5H), 1,27 (s, 12H).

MS (ESI)  $m/e$  (M-H) (440), M+H (442).

Analyticky vypočteno pro :  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot 0,50\text{H}_2\text{O}$ : C, 58,66; H, 5,37; N, 9,32. Zjištěno: C, 58,70; H, 5,80; N, 8,79.

#### Příklad 26

( $\pm$ )-N-[1-[[4'-butoxy[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

#### Příklad 26A

1-brom-3-(3-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)propan-2-on

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladech 16A a 16B, vyjma substituování 1-methylhydantoinu za 1,5,5-trimethylhydantoinu v příkladu 16A.

#### Příklad 26 B

( $\pm$ )-N-[1-[[4'-butoxy[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Připraveno podle postupů příkladu 16C a 16E, nahrazením 26A za 16B a 4-(4'-butyloxyfenyl)fenolu za 4-bromfenol v příkladu 16C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,97 (s, 0,5H), 9,60 (s, 0,5H), 8,34 (s, 0,5H), 7,97 (s, 0,5H), 7,55-7,50 (m, 8H), 6,99-6,91 (m, 8H), 4,86-4,82 (m, 0,5H), 4,33-4,31 (m, 0,5H), 4,18-4,12 (m, 2H), 3,99-3,94 (m, 4H), 2,85 (s, 6H), 1,82-1,68 (m, 4H), 1,50-1,38 (m, 6H), 0,96-0,91 (m, 6H).

MS (ESI)  $m/e$  (454) (M-H).

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0,25\text{C}_4\text{H}_5\text{O}$ : C, 63,51; H, 6,44; N, 8,88. Zjištěno: C, 63,59; H, 6,46; N, 8,68.

#### Příklad 27



N-[1-[[4-(3-thienyl)fenoxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Připraveno podle postupů příkladu 16C a 16E, nahrazením 4-(4'-(3-thienyl)fenyl)fenolu za 4-bromfenol v příkladu 16C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,90 (s, 0,5H), 9,57 (s, 0,5H), 8,31 (s, 0,5H), 7,91 (s, 0,5H), 7,75-7,74 (m, 2 H), 7, 67-7,60 (m, 6H), 7,52-7,49 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 4H), 4,80-4,6 (m, 0,5H), 4,50-4,4 (m, 0,5H), 4,19-3,98 (m, 6H), 3,81-3,70 (m, 2H), 3,61-3,56 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 1,29 (s, 12H).

Analyticky vypočteno pro C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: C, 57,54; H, 5,55; N, 10,06, Zjištěno: C, 57,72; H, 5,84; N, 9,76.

### Příklad 28

N-[1-[[[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Připraveno podle postupů příkladu 16C a 16E, nahrazením 4-fenyl-fenolu za 4-bromfenol v příkladu 16C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,90 (S, 0,5H), 9,57 (S, 0,5H), 8,30 (s, 0,5H), 7,92 (S, 0,5H), 7,62-7,60 (D, 8H, J=8,1 Hz), 7, 45-7,40 (t, 4H, J=5,8, 7,8 Hz), 7,33-7,28 (t, 2H, J=7,1, 6,9 Hz), 7,02-6,97 (m, 4H), 4,80-4,60 (m, 0,5H), 4,45-4,40 (m, 0,5H), 4,18-4,01 (m, 4H), 3,77-3,70 (m, 2H), 3,63-3,6 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 1,28 (s, 12H).

MS (ESI) m/e M-H (410), M+H (412)

Analyticky vypočteno pro C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 63,25; H, 6,17; N, 10,10, Zjištěno: C, 63,94; H, 6,41; N, 9,60.

### Příklad 29

N-[1-[[[3'-chlor-4'-fluor-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Připraveno podle postupů příkladu 16C a 16E, nahrazením 4-(4'-fluor(3-chlor-fenyl)fenolu za 4-bromfenol v příkladu 16C.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,90 (s, 0,5H), 9,57 (s, 0,5H), 8,31 (s, 0,5H), 7,92 (s, 0,5H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,65-7,61 (m, 6H), 7, 49-7,43 (t, 2H, J=9,2, 8,8 Hz), 7,02-6,96 (m, 4H), 4,80-4,60 (m, 0,5H), 4,43-4,40 (m, 0,5H), 4,21-4,06 (m, 4H), 3,82-3,70 (m, 2H), 3,62-3,59 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 1,28 (s, 12H).

MS (ESI) m/e M-H (462), M+H (464)

Analyticky vypočteno pro C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>ClF\*0,25H<sub>2</sub>O: C, 56,41; H, 5,05; N, 8,97. Zjištěno: C, 56,78; H, 5,24; N, 8,55.

### Příklad 30

(±)-N-[1-[[[(2'-methyl[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethy-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Připraveno podle postupů z příkladu 16C a 16E nahrazením 4-(3'-methyl-fenyl)fenolu za 4-bromfenol v příkladu 16C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,90 (s, 0,5H), 9,57 (s, 0,5H), 8,32 (s, 0,5H), 7,93 (s, 0,5H), 7,28-7,14 (mm, 12H), 6,99-6,64 (m, 4H), 4,90-4,80 (m, 0,5H), 4,42-4,40 (m, 0,5H), 4,22-4,04 (m, 6H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,20 (s, 6H), 1,29 (s, 12H).

MS (ESI) m/e M-H (424), M+H (426)

Analyticky vypočteno pro C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>\*0,25H<sub>2</sub>O: C, 64,24; H, 6,44; N, 9,77. Zjištěno: C, 64,50; H, 6,69; N, 9,31.

### Příklad 31

N-[1-[[[(4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]-2-(2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

### Příklad 31A

3-(4-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxy)-1-brompropan-2-on

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladech 16A a 16B, ale nahrazením 4-(4'-kyanofenyl)-fenolu za 1,5,5-trimethylhydantoin v příkladu 16A.

### Příklad 31B

N-[1-[[[(4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-2-(2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Připraveno podle postupů z příkladu 16C a 16E, nahrazením příkladu 31A za 16B a hydantoinu za 4-bromfenol v příkladu 16C.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  3,6-3,8 (m, 2H), 3,92 (d, 2H,  $1=8,4$  Hz), 4,10-4,25 (m, 2H), 4,3-4,4 (m, 0,5H), 4,8-4,9 (m, 0,5H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,74 (d, 2H,  $J=9,0$  Hz), 7,84 (d, 2H,  $1=8,4$  Hz), 7,89 (d, 2H,  $J=8,4$  Hz), 7,98 (s, 0,5H), 8,1-8,2 (m, 1H), 8,35 (s, 0,5H), 9,57 (br s, 0,5H), 9,53 (br s, 0,5H).

MS (ESI+) 395 (M+H).

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O} \cdot 0,4\text{EtOAc}$ : C, 59,88; H, 5,03; N, 12,93.

Zjištěno: C, 59,80; H, 4,81; N, 12,74.

### Příklad 32

N-[1-[[[(4'-kyanol(1,1'-bifenyl)-4-yl)oxy]methyl]-2-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Připraveno podle postupů z příkladu 16C a 16E nahrazením příkladu 31A za 16B a sacharinu za 4-bromfenol v příkladu 16C.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  3,9-4,2 (m, 2H), 4,2-4,3 (m, 2H), 4,45-4,55 (m, 0,5H), 5,0-5,1 (m, 0,5H), 5,0-7,1 (m, 2H), 7,74 (d, 2H,  $J=8,4$  Hz), 7,85 (d, 2H,  $J=8,7$  Hz), 7,88 (d, 2H,  $J=8,4$  Hz), 8,0-8,2 (m, 3,5H), 8,3-8,4 (m, 1,5H), 9,78 (s, 0,5H), 10,14 (s, 0,5H),

MS (ESI-) 476 (M-H).

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} \cdot 1,1\text{H}_2\text{O}$ : C, 57,97; H, 4,30; N, 8,45. Zjištěno: C, 58,01; H, 3,96; N, 8,16.

### Příklad 33



N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid

Připraveno podle postupů z příkladu 23B, vyjma nahrazení 4-(4'-trifluormethoxyfenyl)-fenolu za 4-(4'-butyloxyfenyl)-fenolu.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  1,27 (s, 6H), 3,5-3,8 (m, 2H), 4,0-4,3 (m, 2H), 4,4-4,5 (m, 0,5H), 4,8-4,9 (m, 0,5H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,42 (d, 2H,  $J=7,8$  Hz), 7,64 (d, 2H,  $J=8,4$  Hz), 7,75 (d, 2H,  $J=8,7$  Hz), 7,93 (s, 0,5H), 8,33 (s, 0,5H), 8,35 (s, 0,5H), 8,40 (s, 0,5H), 9,56 (s, 0,5H), 9,87 (s, 0,5H).

MS (ESI+) 482 (M+H).

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{F}_3$ : C, 54,88; H, 4,60; N, 8,72. Zjištěno: C, 55,22; H, 4,87; N, 8,36.

#### Příklad 34

N-[1-[[4-(4-fenyl-1-piperidinyl)fenoxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  1,27 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,7-1,9 (m, 4H), 2,55-2,75 (m, 3H), 2,78 (s, 1,5H), 2,79 (s, 1,5H), 3,5-3,8 (m, 4H), 3,9-4,1 (m, 2H), 4,3-4,4 (m, 0,5H), 4,7-4,8 (m, 0,5H), 6,81 (d, 2H,  $J=8,7$  Hz), 6,93 (d, 2H,  $J=9,0$  Hz), 7,15-7,25 (m, 1H), 7,89 (s, 0,5H), 8,30 (s, 0,5H), 9,54 (s, 0,5H), 9,86 (s, 0,5H).

MS (ESI+) 495 (M+H).

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5$ : C, 65,56; H, 6,92; N, 11,32. Zjištěno: C, 65,35; H, 7,24; N, 10,93.

#### Příklad 35

N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-((4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy)ethyl]-N-hydroxyformamid

Připraveno podle postupů z příkladu 23B, vyjma nahrazení 4-(4'-trifluormethylfenyl)fenolu za 4-(4'-butyloxyfenyl)fenol.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  1,28 (s, 6H), 3,5-3,8 (m, 2H), 4,1-4,3 (m, 2H), 4,4-4,5 (m, 0,5H), 4,8-4,9 (m, 0,5H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,72 (d, 2H,  $J=8,4$  Hz), 7,78 (d, 2H,  $J=8,4$  Hz), 7,86 (d, 2H,  $J=8,4$  Hz), 7,93 (s, 0,5H), 8,33 (s, 0,5H), 8,35 (s, 0,5H), 8,40 (s, 0,5H), 9,56 (s, 0,5H), 9,87 (s, 0,5H).

MS (ESI+) 466 (M+H).

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_3 \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$ : C, 55,49; H, 4,91; N, 8,82. Zjištěno: C, 55,55; H, 4,66; N, 8,77.

### Příklad 36

N-[1-[[[3'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-[methyl[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino]ethyl]-N-hydroxyformamid

Připraveno podle postupů z příkladu 16C a 16E nahrazením příkladu 31A za 16B a N-methyl-(p-tolyl)sulfonamid za 4-bromfenol v příkladu 16C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2,41 (s, 3H), 2,70 (s, 1,5H), 2,73 (s, 1,5H), 3,05-3,35 (m, 2H), 4,0-4,2 (m, 2H), 4,3-4,4 (m, 0,5H), 4,8-4,9 (m, 0,5H), 7,06 (d, 2H,  $J=8,7$  Hz), 7,46 (d, 2H,  $J=8,1$  Hz); 7,65-7,8 (m, 4H), 7,85 (d, 2H,  $J=8,7$  Hz), 7,89 (d, 2H,  $J=8,7$  Hz), 8,04 (s, 0,5H), 8,40 (s, OSH), 9,71 (s, 0,5H), 10,0 (s, 0,5H).

MS (ESI+) 480 (M+H).

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ : C, 62,61; H, 5,25; N, 8,76. Zjištěno: C, 62,52; H, 5,27; N, 7,98.

### Příklad 37

N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-(3-pyridinylmethyl)-1-imidazolidinyl]ethyl]-N-hydroxyformamid

### Příklad 37A

3-(3-pyridinylmethyl)-2,5dioxo-4,4-dimethylimidazolidin

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů popsanych v příkladech 68A, 68B, a 69B, vyjma nahrazení 3-pikolychloridu za methyljodid v příkladu 68B.

**Příklad 37B**

N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-(3-pyridinylmethyl)-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 16C a 16E, nahrazením příkladu 31A za 16B a 37A za 4-bromfenol v příkladu 16C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  d 1,25 (s, 6H), 3,6-3,7 (m, 1H), 3,8-3,9 (m, 1H), 4,1-4,3 (m, 2H), 4,4-4,5 (m, 0,5H), 4,56 (s, 2H), 4,85-4,95 (m, 0,5H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,35 (dd, 1H,  $J=8,1,4,8$  Hz), 7,7-7,8 (m, 3H), 7,86 (d, 2H,  $J=8,4$  Hz), 7,90 (d, 2H,  $J=8,4$  Hz), 7,96 (s, 0,5H), 8,34 (s, 0,5H), 8,45-8,50 (úzký m, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 9,64 (s, 0,5H), 9,97 (s, 0,5H).  
MS (ESI (+)) 514 (M+H).

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$ : C, 61,80; H, 5,63; N, 12,87, Zjištěno: C, 61,77; H, 5,08; N, 12,48.

**Příklad 38**

N-[2-[[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]-1-methylpropyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 16C a 16E nahrazením 3-brom-2-butanonu za 16B a 4-(4'-kyanofenyl)fenolu za 4-bromfenol v příkladu 16C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  1,1-1,3 (m, 6H), 3,8-4,0 (m, 1H), 4,3-4,7 (m, 1H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,6-7,7 (m, 2H), 7,8-7,9 (m, 4H), 8,02 (s, 0,5H), 8,28 (s, 0,25H), 8,33 (s, 0,25H), 9,43 (s, 0,25H), 9,60 (s, 0,25H), 9,85 (s, 0,25H), 9,95 (s, 0,25H).

MS (ESI+) 311 (M+H).

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ : C, 68,86; H, 5,91; N, 8,92, Zjištěno: C, 68,73; H, 5,79; N, 8,58.

**Příklad 39**

N-[1-[[[3'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinylethyl)-N-hydroxyformamid;

**Příklad 39A****3'-kyano-4-hydroxybifenyl**

250 ml Baňka se naplní 2,21 g (2,7 mmol) komplexem [1,1'-bis(difenylfosfino)feroccen]dichlorpaladnatý\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 6,26 g (2,73 mmol) 3-jodbenzonitrilu, 6,0 g (3,95 mmol) 4-methoxyfenylboronové kyseliny a přidá se 12,45 g (8,20 mmol) CsF v pevné formě a následně se přidá 180 ml 1,2-dimethoxyethanu. Baňka se promývá N<sub>2</sub> a suspenze se zahřívá při refluxu, který se udržuje po následující 3 hodiny. Zchlazená reakční směs se filtruje přes sloupec 300 g silikagelu a sloupec po eluci se promyje ještě ethylacetátem. Roztok s ethylacetátem se koncentruje a zbytek se purifikuje mžikovou chromatografií eluční soustavou v poměru 10% hexany/90% ethylacetát k získání 3,3 g požadovaného produktu (58 % výtěžek). Tato látka se rozpustí v 50 ml bezvodého CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a roztok se ochladí v suchém ledové aceton lázni a za inertní atmosféry se přidá po kapkách roztok borontribromidu (40 ml, 4 mmol). Reakční směs se pak míchá při pokojové teplotě přes noc. Reakční směs se ochladí v ledové lázni a přidá se po kapkách 5 ml H<sub>2</sub>O a následně 20 ml 1N HCl. Směs se míchá po dobu 1 hodiny a výsledná suspenze se filtruje a filtrát se vlije do děličky a organická vrstva se odseparuje a odloží se. Filtrovaná pevná látka se promyje H<sub>2</sub>O a ethylacetátem a filtruje se, filtrát se vlije do děličky a organická vrstva se spojí s předchozí organickou vrstvou, suší se nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtruje se a filtrát se koncentruje na 3,05 g bílé pevné látky (99% výtěžek).

**Příklad 39B**

**N-[1-[[[(3'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazotidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;**

Připraveno podle postupů z příkladu 16C a 16E nahrazením 3'-kyano-4-hydroxybifenylu za 4-bromfenol v příkladu 16C.

b.t.:130-132

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,86 (s, 0,5H), 9,48-9,63 (c, 0,5H), 8,33 (s, 0,5H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J=4,5 Hz), 7,93 (s, 0,5H), 7,75 (d, 1H, J=4,5 Hz), 7,70 (d, 2H, J=6,0 Hz), 7,63 (t, 1H, J=4,5 Hz), 7,00-7,07 (c, 2H), 4,83-4,90 (c, 0,5H), 4,60-4,67 (c, 0,5H).

MS ESI(+): 409 (M-27), 437 (M+H), 454 (M+NH<sub>4</sub>), 459 (M+Na)

Analyticky vypočteno pro  $C_{23}H_{24}N_4O_5 \cdot 0,25C_4H_8O_2$ : C, 62,87; H, 5,71; N, 12,21. Zjištěno: C, 62,68; H, 5,55; N, 12,27.

#### Příklad 40

N-[1-[[[4'-(methylthio)[1,l'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Připraveno podle postupů z příkladu 16C a 16E nahrazením 4'-thiomethyl-4-hydroxybifenyl za 4-bromfenol v příkladu 16C.

b.t.:172-174.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,48-9,86 (BS, 1H), 8,34 (S, 0,5H), 7,94 (S, 0,5H), 7,54-7,63 (C, 4H), 7,29-7,34 (C, 2H), 6,97-7,03 (C, 2H), 74,82-4,92 (C, 0,5H), 4,39-4,47 (C, 0,5H), 4,074,25 (C, 2H), 3,73-3,85 (C, 1H), 3,59-3,68 (C, 1H), 2,80 (S, 1,5H), 2,79 (S, 1,5H).

MS (ESI(-)) 456 ((M-H)), 913 ((2M-H)), Teoreticky: 458,175; Zjištěno: 458,1747

Analyticky vypočteno pro  $C_{23}H_{27}N_3O_5S$ : C, 60,37; H, 5,95; N, 9,19; S 7,01. Zjištěno: C, 60,29; H, 5,82; N, 9,08; S, 6,98.

#### Příklad 41

N-[1-[4-[[4-(trifluormethyl)fenoxy]fenoxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,

Připraveno podle postupů z příkladu 16C a 16E nahrazením 4-(4'-trifluormethylfenoxy)fenolu za 4-bromfenol v příkladu 16C.

b.t.:121-123.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,46-9,97 (C, 1H), 8,33 (S, 0,5H), 7,94 (S, 0,5H), 7,71 (S, 1H), 7,69 (S, 1H), 7,04-7,14 (C, 4H), 6,97-7,03 (C, 2H), 4,81-4,91 (C, 0,5H), 4,39-4,47 (C, 0,5H), 4,14-4,22 (C, 1H), 4,04-4,13 (C, 1H), 2,81 (S, 1,5H), 2,80 (S, 1,5H), 1,30 (S, 1,5H).

MS (ESI(-)) 494 ((M-H)), 530 (M+Cl), 989 (2M-H), 1011 (2M+Na2H) Teoreticky: 496,169; Zjištěno: 496,1696

Analyticky vypočteno pro  $C_{23}H_{24}N_3O_6$  Teoreticky: C, 55,75; H, 4,88; N, 8,48; F 11,50.

Zjištěno: C, 55,68; H, 4,92; N, 8,40; F, 11,24.

**Příklad 42**

N-[1-[[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-2-N-hydroxyformamid,

Připraveno podle postupů z příkladu 16C a 16E nahrazením 4'-trifluormethoxy-4-hydroxybifenolu za 4-bromfenol v příkladu 16C.

b.t.: 129,3-130.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,46-9,84 (c, 1H), 8,26 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,67 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,94-6,97 (c, 2H), 4,78-4,82 (c, 0,5H), 4,34-4,38 (c, 0,5H), 4,02-4,17 (c, 2H), 3,67-3,77 (c, 1H), 3,53-3,60 (c, 1H), 2,73 (s, 1,5H), 2,72 (s, 1,5H), 1,22 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

MS (ESI(-)) 494 ((M-H)), 530 (M+Cl), 989 (2M-H), 1011 (2M+Na-2H) Teoreticky:

496,1695; Zjištěno: 496,1680

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$  Teoreticky: C, 55,75; H, 4,88; N, 8,48; F 11,50.

Zjištěno: C, 55,69; H, 4,94; N, 8,23; F, 11,71.

**Příklad 43**

N-[1-[[[4'-(methylsulfonyl)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Připraveno podle postupů z příkladu 48A, 48B a 48C nahrazením 16B za 23A 4-bromfenol v příkladu 48A.

b.t.: 174-175.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,47-9,98 (c, 1H), 8,35 (s, 0,5H), 7,92-8,00 (s, 4,5H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,07-7,10 (c, 2H), 4,85-4,94 (c, 0,5H), 4,42-4,50 (0,5H), 4,13-4,30 (c, 2H), 3,76-3,86 (c, 1H), 3,63-3,69 (c, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,83 (s, 1,5H), 2,82 (s, 1,5H), 1,32 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

MS (ESI(-)): 488 (M-H), 977 (2M-H), 999 (2M+Na-2H)

ESI(+): 490 (M+H), 507 (M+NH<sub>4</sub>), 512 (M+Na)

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{28,5}\text{N}_3\text{O}_{7,75}\text{S}$ : Teoreticky: C, 54,91; H, 5,71; N, 8,35; S 6,37.

Zjištěno: C, 54,85; H, 5,76; N, 8,00; S, 6,31.

**Příklad 44**

N-[1-[[[3'-(kyanomethyl)-4'-methoxyl[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,

Připraveno podle postupů z příkladu 16C a 16E nahrazením 4-(3'-kyanomethyl-4'-methoxyfenyl)fenolu za 4-bromfenol v příkladu 16C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ; 1,275, 1,290 (6H), 2,788, 2,800 (3H), 3,566-3,641 (m, 1H), 3,708-3,821 (m, 1H), 4,047-4,214 (m, 2H), 4,399-4,416 (m, 0,5H), 4,846 (m, 0,5H), 6,973-7,013 (2H), 7,110-7,140 (1H), 7,543-7,608 (m, 4H), 7,291 (s, 0,5H), 8,319 (s, 0,5H), 9,576 (s, 0,5H), 9,904 (s, 0,5H).

MS (ESI) m/e 481 (M+H)<sup>+</sup>, 498 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 479 (M-H)<sup>-</sup>.

Analyticky vypočteno pro C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>•0,5MeOH: C, 61,68; H, 6,08; N, 11,28. Zjištěno: C, 62,07; H, 6,21; N, 10,91.

**Příklad 45**

N-[1-[[[3'-(kyanomethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-3-(4,4-dimethyl-2,5dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid,

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 5, vyjma vyhnutí se methylace v příkladu 5B a substituce 4-(3'-kyanomethylfenyl)fenolu za 4'-hydroxy-4-bifenylnitrilu v příkladu 5F.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ; 1,27 (s, 6H), 1,70-2,00 (m, 2H), 3,37-3,47 (m, 2H), 3,96-4,08 (s+m, 5H), 7,00-7,03 (d, 2H, 8,4Hz), 7,28-7,31 (d, 1 H, 8,7Hz), 7,426-7,477 (t, 1 H, 7,5Hz), 7,56-7,61 (m, 4H), 7,915 (s, 0,73H), 8,28-8,34 (1,27H), 9,55 (s, 0,75H), 9,96 (s, 0,25H),

MS (ESI) m/e 451 (M+H)<sup>+</sup>, 468 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 449 (M-H)<sup>-</sup>,

Analyticky vypočteno pro C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>\*MeOH: C; 62,22; H, 6,26; N, 11,61. Zjištěno: C, 62,25; H, 5,95; N, 11,57.

**Příklad 46**

N-[1-[[[(4'-butoxy[1,1'-bifenyl]-4-yl)sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,

#### Příklad 46A

1-(4-bromfenylothio)-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-propanon

Roztok 4-bromthiofenolu (2,15 g, 1,4 mmol) v DMF (50 ml) při pokojové teplotě se nechá reagovat s uhličitanem cesným (5,57 g, 17,1 mmol) po dobu 20 minut, pak se nechá reagovat v jedné dávce se sloučeninou příkladu 23A (2,5 g, 9,5 mmol), míchá se po dobu 1 hodiny při pokojové teplotě a zředí se vodou, extrahuje ethylacetátem, spojené extrakty se promyjí vodou a solankou, suší se ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), koncentruje se a purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 20 až 30 až 50% ethylacetát/hexan k získání 3,17 g (90 %) požadovaného produktu jako bílé pevné látky.

MS (APCI) m/e 371, 373 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 388, 390 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>, 369, 371 ( $\text{M}-\text{H}$ ), 405, 407 ( $\text{M}+\text{Cl}$ )<sup>-</sup>.

#### Příklad 46B

1-[(4'-butoxy[1,1'-bifenyl]-4-yl)thio]-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-propanon

Roztok z příkladu 46A (700 mg, 1,89 mmol) v DME (20 ml) při pokojové teplotě se nechá reagovat s 4-n-butoxybenzenboronovou kyselinou (549 mg, 2,83 mmol), tetrakis-(trifenyfosfin)-palladiem (218 mg, 0,189 mmol) a 1M uhličitanem sodným (3,54 ml, 3,54 mmol), reakční nádoba se zatěsňuje a zahřívá při teplotě 90°C po dobu 6 hodin, zředí se ethylacetátem, promyje se postupně nasyceným roztokem chloridu amonného, vody a solankou, suší se ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), koncentruje se a purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 30 až 50% ethylacetát/dichlormethan k získání 650 mg (78%) požadované sloučeniny jako žluté pevné látky.

MS (APCI) m/e 441 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 458 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>, 439 ( $\text{M}-\text{H}$ ), 475 ( $\text{M}+\text{Cl}$ )<sup>-</sup>.

#### Příklad 46C

N-[1-[[[(4'-butoxy[1,1'-bifenyl]-4-yl)thio]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví z 46B následně postupů popsanými v příkladu 2D, 2E, 2F.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ; 0,919-0,967 (t, 3H,  $J=7,2\text{Hz}$ ), 1,225-1,237 (s+s, 6H), 1,389-1,512 (m, 2H), 1,666-1,760 (m, 2H), 3,110-3,192 (m, 2H), 3,528-3,735 (m, 2H), 3,987-4,030 (t, 2H,  $J=6,3\text{Hz}$ ), 4,030 (m, 0,5H), 4,750 (m, 0,5H), 6,991-7,020 (d, 2H,  $J=9\text{ Hz}$ ), 7,383-7,417 (dd, 2H,  $J=1,8, 8,4\text{ Hz}$ ), 7,561-7,601 (4H), (1,5H), 9,56 (s, 7,767 (s, 0,5H), 8,299 (s, 1H), 8,337 (s, 0,5H), 9,457 (br s, 0,5H); 9,695 (br s, 0,5H),

MS (ESI)  $m/e$  484 (M-H) $^-$ ,

MS(FAB) s vysokým rozlišením. Vypočteno  $m/z$  pro  $m+485,1984$ , zjištěno  $m/z$  485,1980.

#### Příklad 46D

N-[1-[[[4'-butoxy[1,1'-bifeny]-4-yl)sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,

Roztok z příkladu 46C (127 mg, 0,262 mmol) v methanolu (2 ml) a pufr (1 ml) s pH 7 při teplotě  $0^\circ\text{C}$  se nechají reagovat s oxonem (402 mg, 0,655 mmol) po dobu 30 minut, pak při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny, neutralizuje se nasyceným hydrogenuhličitanem sodným, extrahuje se dichlormethanem, spojené extrakty se promyjí solankou, suší se ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a koncentrují. Surová směs se purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru ethylacetát/hexan pak 10% methanol/dichlormethan k získání 82 mg (60 %) požadované sloučeniny jako bílé látky.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ; 0,92-0,97 (t, 3H, 7,5Hz), 1,20-1,22 (s+s, 6H), 5 1,42-1,52 (m, 2H), 1,68-1,77 (m, 2H), 3,41-3,72 (m, 3,5H); 4,02-4,06 (t, 2H, 6,6Hz), 4,52 (m, 0,5H), 4,89 (m, 0,5H), 7,05-7,08 (d, 2H, 8,4Hz), 7,70-7,74 (2H), 7,91 (s, 3,5H), 8,10 (s, 0,5H), 8,32-8,35 (d, 1H, 9,6Hz), 9,48 (s, 0,5H), 9,62 (s, 0,5H).

MS (ESI)  $m/e$  518 (M+H) $^+$ , 535 (M+NH $_4$ ) $^+$ , 516 (M-H) $^-$ , 552 (M+Cl) $^-$ .

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ : C, 57,51; H, 6,08; N, 8,04. Zjištěno: C, 57,78; H, to 6,18; N, 7,84.

#### Příklad 47

N-[1-[[[(4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid,

#### Příklad 47A

1-brom-4-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)butan-2-on

K suspenzi  $\text{CuBr}_2$  (1,91 g, 8,5 mmol) a bromidu lithného (1,48 g, 17 mmol) v THF (10 ml) se přidá roztok 1,06 g (5,3 mmol) 1-((1', 2'Oxiranyl)propyl-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin (přípraveného z příkladu 5A následně podle postupu z příkladu 5C) v 15 ml THF. Reakční směs se míchá po dobu 2 hodin při pokojové, pak se rozdělí mezi ethylacetát a pufr o hodnotě pH 7. Organický extrakt se promyje solankou, suší se a koncentruje. Zbytek se filtruje přes sloupec silikagelu eluční soustavou ethylacetátu a filtrát se koncentruje k získání bílé pevné látky, která se rozpustí v acetonu (25 ml), ochladí se na teplotu  $10^\circ\text{C}$ , pak se nechá reagovat se 2,5 ml 8M Jonesova činidla a míchá se při pokojové teplotě po dobu 3 hodin. Reakce se zhasí 2 ml isopropanolu, pak se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organický extrakt se promyje solankou, suší se a koncentruje. Zbytek se filtruje přes sloupec silikagelu eluční soustavou ethylacetátu a filtrát se koncentruje k získání požadované sloučeniny.

#### Příklad 47B

N-[1-[[[(4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 16C a 16E, vyjma nahrazení 47A za 16B a 4'-hydroxy-4-bifenylylkarbonitrilu za 4-bromfenol v příkladu 16C.

b.t.202-204°C

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ; 1,272 (6H), 1,70-2,00 (m, 2H), 338-3,46 (t, 2H,  $J=6$  Hz), 3,92-4,18 (m, 2,5H), 4,46-4,57 (m, 0,5H), 7,03-7,06 (d, 2H,  $1=8,7$  Hz), 7,695-7,724 (d, 2H,  $J=8,7$  Hz), 7,82-7,92 (m, 6,5H), 8,26-8,35 (1,5H), 9,75(s), 9,96(s)(1H)

MS (ESI)  $m/e$  437 ( $M+H$ ) $^+$ , 454 ( $M+NH_4$ ) $^+$ , 459 ( $M-H$ ) $^-$ .

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ : C, 62,64; H, 5,60; N, 12,70, Zjištěno: C, 62,55; H, 5,47; N, 12,65.

**Příklad 48**

N-[1-[[[4'-(methylsulfonyl)(1,1'-bifenylyl)-4-yl]oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,

**Příklad 48A**

1-(4'-(thiomethyl)[1,1'-bifenylyl]-4-yl)oxy)-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-propanon

Roztok 4'-hydroxy-4-bifenylylmethylsulfidu (1,18 g, 5,47 mmol) v DMF (25 ml) při pokojové teplotě se nechá reagovat s uhličitanem cesným (2,23 g, 6,84 mmol) po dobu 20 minut, nechá se reagovat v jediné dávce s 23A (1,2 g, 4,56 mmol), míchá se po dobu 2 hodin při pokojové teplotě a zředí se vodou, extrahuje se ethylacetátem, spojené extrakty se promyjí vodou a solankou, suší se ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), koncentruje se a purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 50 až 80% ethylacetát/hexan k získání 1,0 g (55%) požadované sloučeniny jako bílé pevné látky.

MS (APCI) m/e 399 (M+H)<sup>+</sup>, 416 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 397 (M-H)<sup>-</sup>, 433 (M+Cl)<sup>-</sup>.

**Příklad 48B**

N-[1-[[[4'-(thiomethyl)[1,1'-bifenylyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví z 48A podle postupů popsanych v příkladech 2D, 2E, 2F.

MS (ESI) m/e 444 (M+H)<sup>+</sup>, 461 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 466 (M+Na)<sup>+</sup>, 433 (M+Cl)<sup>-</sup>.

**Příklad 48C**

N-[1-[[[4'-(methylsulfonyl)[1,1'-bifenylyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Roztok z příkladu 48B (440 mg, 0,993 mmol) v methanolu (100 ml) a vodě (50 ml) při teplotě 0°C se nechá reagovat s oxonem (1,27 g, 2,06 mmol) a hydrogenuhličitan sodný (174

mg, 2,06 mmol) po dobu 1 hodiny pak při pokojové teplotě po dobu 1,5 hodiny, rozředí se vodou, extrahuje dichlormethanem, spojené extrakty se promyjí solankou, suší se ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a koncentrují. Surová směs se purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 80% ethylacetát/hexan, pak 10% methanol/dichlormethan, pak se rekrystalizuje z dichlormethanu/hexan k získání 375 mg (79%) požadované sloučeniny jako ne bílé pevné látky.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1,26-1,27 (s+s, 6H), 3,24 (s, 3H), 3,53-3,80 (m, 2H), 4,08-4,24 (m, 2H), 4,37-4,48 (m, 0,5H), 4,80-4,92 (m, 0,5H), 7,04-7,08 (dd, 2H,  $J=3, 8,4$  Hz), 7,72-7,75 (d, 2H,  $J=8,7$  Hz), 7,89-8,00 (4,5H), 8,33-8,40 (1,5H), 9,56 (s, 0,5H), 9,88 (s, 0,5H).

MS (ESI)  $m/e$  476 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 493 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ , 474 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ , 510 ( $\text{M}+\text{Cl}$ ) $^-$ .

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ :

#### Příklad 49

N-[1-[[3'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

#### Příklad 49A

1-(4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-2-propanon

Požadovaná sloučenina se připraví jako v příkladě 3C, vyjma použití sukcinimidu draselného (0,10 g, 0,95 mmol) místo ftalimidu draselného. Purifikace triturací s ethylacetátem poskytne 0,19 g (68%) požadované sloučeniny jako bílé pevné látky.

MS (APCI)  $m/e$  383 ( $\text{M}+\text{Cl}$ ) $^+$ .

#### Příklad 49B

(-)-[1-(4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-2-prop-2-yl]hydroxylamin

Požadovaná sloučenina se připraví z 49B použitím postupu popsaného v příkladu 2D a 2E.

**Příklad 49C**

N-[1-[[[3'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-2-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví z 49B použitím postupu popsaného v příkladu 2.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10,01 (s, 0,5H), 9,63 (s, 0,5H), 8,34 (s, 0,5H), 7,98 (s, 0,5H), 7,90-7,82 (m, 4H), 7,73 (d, 2H,  $J=8,8$  Hz), 7,06-6,89 (m, 2H), 4,90-4,78 (m, 0,5H), 4,37-4,24 (m, 0,5H), 4,22-4,04 (m, 2H), 3,74-3,60 (m, 2H), 2,65-2,61 (m, 4H).

MS (ESI)  $m/e$  394 ( $M+H$ ) $^+$ , 411( $M+NH_4$ ) $^+$ , 392 ( $M-1$ ) $^+$ .

Analyticky vypočteno pro  $C_{21}H_{19}N_3O_5 \cdot H_2O$ : C, 61,30; H, 5,14; N, 10,21. Zjištěno: C, 61,20; H, 5,03; N, 10,03.

**Příklad 50**

N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,6-dioxo-1-piperidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví jako v příkladu 49, vyjma použití potassium-3,3-dimethylglutarimidu (0,16 g, 1,1 mmol) místo sukcinimdu draselného.

b.t. 121°C

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,88-9,78 (s, 0,5H), 9,60-9,52 (s, 0,5H), 8,31 (s, 0,5H), 7,95 (s, 0,5H), 7,90-7,82 (m, 4H), 7,73 (d, 2H,  $J=8,9$  Hz), 7,02 (d, 2H,  $J=8,8$  Hz), 4,88-4,77 (s, 1H), 4,30-3,78 (m, 4H), 2,56 (s, 4H), 0,98 (s, 6H).

MS (ESI) 436 ( $M+H$ ) $^+$ , 458 ( $M+Na$ ) $^+$ , 434 ( $M-H$ ) $^+$ .

**Příklad 51 a 52**

N-[1S-[[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-2-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

N-[1R-[[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-2-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

**Příklad 51A a 52A**

Roztok z příkladu 49B (0,2 g, 0,55 mmol), D-Mannosadiacetonid (0,13 g, 0,5 mmol) a kyselina octová (0,03 ml, 0,5 mmol) v  $\text{CHCl}_3$  (5 ml) se zahřívají při refluxu po dobu 16 hodin, chladí se a rozdělí se mezi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se promyje postupně vodou a solankou, suší se ( $\text{MgSO}_4$ ) a koncentruje. Purifikace pomocí HPLC poskytne dva enantiomery 51A (31%) a 52A (16%).

**Příklad 51B**

Roztok 51A v MeOH (1 ml) a HCl (konc.) (0,5 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 15 minut, nechá se reagovat s nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodného a rozdělí se mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se suší ( $\text{MgSO}_4$ ) a koncentruje k poskytnutí 0,014 g (79%) korespondujícího hydroxylaminu, který se pak formyluje jako v příkladu 2F. Požadovaná sloučenina se připraví podle příkladu 51B, ale použije se příkladu 52A místo příkladu 51A.

**Příklad 52B**

Požadovaná sloučenina se připraví podle příkladu 51B, ale použije se příklad 52A místo příkladu 51A

**Příklad 53**

N-[1-[[[(4'-kyano[[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)methyl]-2-(3-ethyl-3-methyl-2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví jako v příkladu 49, vyjma použití potassium-3-methyl-3-ethylsukcinimidu (0,22 g, 1,53 mmol) místo sukcinimidu draselného.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,99-9,94 (br, 0,5H), 9,64-9,58 (br, 0,5H), 8,31 (d, 0,5H,  $J=1,8$  Hz), 7,93 (d, 0,5H,  $J=2,9$  Hz), 7,87 (q, 4H,  $J=4,1$  Hz), 7,74 (d, 2H,  $J=8,9$  Hz), 7,04 (dd, 2H,  $J=8,8, 2,6$  Hz), 4,93-4,81 (m, 0,5H), 4,44-4,33 (m, 0,5H), 4,24-4,05 (m, 2H), 3,85-3,71 (m, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 2,69-2,38 (m, 2H), 1,64-1,46 (m, 2H), 1,18 (d, 3H,  $J=4,4$  Hz), 0,85-0,75 (m, 3H).

MS (ESI) 436 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ , 434 ( $\text{M} - \text{H}$ ) $^+$ , 458 ( $\text{M} + \text{Na}$ ) $^+$ , 453 ( $\text{M} + \text{NH}_4$ ) $^+$ .

Analyticky vypočteno pro  $C_{24}H_{25}N_3O_5$ : C, 66,19; H, 5,78; N, 9,64. Zjištěno: C, 66,07; H, 5,85; N, 9,37.

#### Příklad 54

N-[4-[4-[[4-chlorfenoxy)fenyl]sulfonyl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-N-hydroxyformamid

#### Příklad 54A

Požadovaná sloučenina se připraví jako v příkladu 2d, ale použije se 5,6-dihydro-2H-pyran-2-onu (4,3 g, 43 mmol) místo 1-(4-(4'-karbonitrilfenyl)fenoxy)-3-thiofenoxypropan-2-onu a O-benzylhydroxylaminu místo hydroxylaminu k získání korespondujícího oximu. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 1% methanol/dichlormethan poskytne 8,5 g (96%) požadované sloučeniny jako čiré tekutiny. MS (ESI) 207 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 54B

N-[4-[4-[[4-chlorfenoxy)fenyl]sulfonyl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-N-hydroxyformamid

K roztoku fenoxyfenyl-4-chlor-4'-methylsulfonu (0,76 g, 2,7 mmol) (příprava popsaná v *J. Med. Chem.* 29, 427-433, 1986) při teplotě -78°C se přidá n-BuLi (1,1 ml, 2,7 mmol). Po 15 minutách míchání při teplotě -78°C se přidá BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> následované příkladem 54A. Po 1 hodině se reakční směs rozdělí mezi vodu a ethylacetát, suší se (MgSO<sub>4</sub>) a koncentruje. Rekrystalizace ethylacetátem poskytne 0,41 g (35%) požadované sloučeniny jako bílé pevné látky.

MS (ESI) 488 (M+H)<sup>+</sup>, 510 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### Příklad 54C

N-[4-[4-[[4-chlorfenoxy]fenyl]sulfonyl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-N-hydroxyformamid

Roztok 54B (0,05 g, 0,10 mmol) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) se nechá reagovat s anhydridem kyseliny p-methoxyfenyl-formové, míchá se při pokojové teplotě po dobu 16 hodin, nechá se reagovat s  $\text{H}_2\text{O}$  a rozdělí se mezi ethylacetát a solanku. Organická vrstva se suší ( $\text{MgSO}_4$ ) a koncentruje se. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 10% ethylacetát/dichlormethan poskytne 0,017 g (32%) požadované sloučeniny jako bílé pevné látky.

MS (ESI) 516 (M+H)<sup>+</sup>, 533 (M+NH<sub>4</sub>), 538 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### Příklad 54D

N-[4-[4-[[4-chlorfenoxy]fenyl]sulfonyl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-N-hydroxyformamid

Roztok 54C (0,017 g, 0,033 mmol) a černého Pd (0,006 g) v dioxanu (2 ml) a octové kyseliny (2 ml) se míchá pod  $\text{H}_2$  po dobu 20 minut, nechá se reagovat s  $\text{NaHCO}_3$ , rozdělí se mezi ethylacetát a vodu. Organické vrstvy se suší ( $\text{MgSO}_4$ ) a koncentrují. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 2%MeOH/dichlormethan poskytne 0,002 (14%) požadované sloučeniny.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,50-9,45 (br, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90-7,86 (m, 2H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 4H), 3,70-3,58 (m, 4H), 3,55-3,44 (m; 2H), 2,22-2,07 (m, 2H), 2,07-1,91 (m, 2H).

MS (ESI) 424 (M-H)<sup>+</sup>, 426 (M+H)<sup>+</sup>, 448 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### Příklad 55

N-[1-[[4'-kyano[1,1'-bifenylyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-[[[(2-methoxykarbonyl)fenyl]thio]ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupu z příkladu 2B, C, D, E, F, ale použije se methylthiosalicylátu (600 mg, 2,39 mmol) místo thiofenolu v příkladu 2B. Směs dvou rotamerů:

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10,11 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90-7,83 (m, 10 H), 7,75-7,71 (m, 4H), 7,59-7,55 (m, 4H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 4H), 4,75 (m, 1H), 4,280-4,24 (m, 4H), 4,18 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,31-3,18 (m, 4H);

MS (ESI)  $m/e$  463 ( $M+1$ ) $^+$ .

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ : C, 64,92; H, 4,79; N, 6,06. Zjištěno: C, 64,69; H, 4,63; N, 5,92.

### Příklad 56

N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifenyl)-4-yl)oxy]methyl]-5-[(4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]pentyl]-N-hydroxyformamid,

### Příklad 56A

6-(4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-hex-1-en

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 5A, ale použije se 6-hydroxy-4-methylkumarinu (500 mg, 2,84 mmol) místo 5,5-dimethylhydantoinu a 5-hexen-1-olu místo 3-buten-1-ol. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 20% ethylacetát/hexany poskytne 560 mg (76%) požadované sloučeniny.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  7,34 (dd, 1H), 7,24-7,20 (m, 2H), 6,40 (d, 1H), 5,90-5,77 (m, 1H), 5:04 (dq, 1H), 4,98 (dq, 1H), 4,06 (t, 2H), 2,43 (d, 3H), 2,10 (q, 2H), 1,75 (dt, 2H), 1,53 (dt, 2H).

### Příklad 56B

N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifenyl)-4-yl)oxy]methyl]-5-[(4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]pentyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 5C, 1B, 2C, 2D, 2E a 2F, ale použije se 56A (500 mg, 1,94 mmol) místo 5B v příkladu 56B. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 50% acetát/hexany poskytne 400 mg (75%) požadované sloučeniny.

Směs dvou rotamerů:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,89 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,86 (m, 8H), 7,73-7,70 (m, 4H), 7,34 (d, 2H), 7,24-7,21 (m, 4H), 7,08-7,04 (m, 4H), 6,40 (s, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,18-3,99 (m, 9H), 2,43 (s, 6H), 1,86-1,54 (m, 12H); MS (ESI)  $m/e$  513 ( $M+1$ ) $^+$ .

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$ : C, 70,30; H, 5,51; N, 5,47. Zjištěno: C, 70,52; H, 5,85; N, 5,20.

### Příklad 57

N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-4-[(4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]butyl]-N-hydroxyformamid,

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupu z příkladu 56, ale použije se 4-penten-1-olu místo 5-hexen-1-olu v příkladu 56A.

Směs dvou rotamerů:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,94 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (m, 8H), 7,73-7,70 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,26-7,22 (m, 4H), 7,08-7,05 (m, 4H), 6,40 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,17-4,04 (m, 9H), 2,44 (s, 6H), 1,77 (m, 8H); MS (ESI)  $m/e$  499 ( $M+1$ ) $^+$ .

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$ : C, 68,03; H, 5,41; N, 5,47. Zjištěno: C, 68,21; H, 5,25; N, 5,28.

### Příklad 58

N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-4-[(4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl)oxy]butyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupu z příkladu 56, ale použije se 7-hydroxy-4-methylkumarinu (500 mg, 2,8 mmol) místo 6-hydroxy-4-methylkumarin a 4-penten-1-ol místo 5-hexen-1-olu v příkladu 56A.

Směs dvou rotamerů:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,95 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90-7,82 (m, 8H), 7,73-7,67 (m, 6H), 7,08-7,04 (m, 4H), 7,01-6,95 (m, 4H), 6,21 (s, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,20-4,01 (m, 9H), 2,40 (s, 6H), 1,80-1,74 (m, 8H); MS (ESI)  $m/e$  499 ( $M+1$ ) $^+$ .

Analyticky vypočteno pro  $C_{29}H_{26}N_2O_6$ : C, 69,87; H, 5,26; N, 5,62. Zjištěno: C, 69,51; H, 5,33; N, 5,40.

### Příklad 59

N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifenylyl]-4-yl]oxy)methyl]-5-[(4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl)oxy]pentyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupu z příkladu 56, ale použije se 7-hydroxy-4-methylkumarinu (500 mg, 2,8 mmol) místo 6-hydroxy-4-methylkumarin.

Směs dvou rotamerů:  $^1H$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,89 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90-7,82 (m, 8H), 7,73-7,66 (m; 6H), 7,08-7,03 (m, 4H), 6,98-6,94 (m, 2H), 6,21 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,15-3,98 (m, 9H), 2,40 (s, 6H), 1,84-1,40 (m, 12H); MS (ESI)  $m/e$  513 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Analyticky vypočteno pro  $C_{30}H_{28}N_2O_6$ : C, 70,30; H, 5,51; N, 5,47. Zjištěno: C, 70,35; H, 5,52; N, 5,17.

### Příklad 60

N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifenylyl]-4-yl]oxy)methyl]-2-(5,5-dimethyl-2,4-dioxo-3-oxazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví jako v příkladu 49, vyjma použití 5,5-dimethyloxazolidinin-2,4-dionu (300 mg, 0,8 mmol) místo sukcinimidu.

Směs dvou rotamerů:  $^1H$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10,08 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90-7,83 (m, 8H); 7,7,4 (d, 4H), 7,06 (d, 4H), 4,90 (m, 1H), 4:47 (m, 1H), 4,24-4,16 (m, 4H), 3,85 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,64,3,61 (m, 1H), 1,49 (s, 6H), 1,48 (s, 6H);

MS (ESI)  $m/e$  441 ( $M+18$ )<sup>+</sup>.

### Příklad 61

N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifenylyl]-4-yl)sulfonyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

**Příklad 61A**

1-[(4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)thio]-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-propanon

Roztok 4'-thiol-4-bifenylkarbonitrilu (150 mg, 0,71 mmol) v 6 ml DMF při teplotě -5°C se nechá reagovat s uhličitanem draselným (89 mg, 0,645 mmol) a 1-brom-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidin-1-yl)-2-propanon (179 mg, 0,645 mmol), míchá se po dobu 1 hodiny při teplotě -5°C, zhasí se nasyceným NH<sub>4</sub>Cl, extrahuje se ethylacetátem, promyje se solankou, suší se nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtruje se a koncentruje na pevnou látku. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 1:1 ethylacetát/hexany poskytne 200 mg (75%) požadované sloučeniny.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 7,94-7,87 (m, 4H), 7,72 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,32 (s, 6H).

**Příklad 61B**

N-[1-[[[(4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)thio]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,

Požadovaná sloučenina se připraví z 61A podle postupů z příkladu 2D, 2E, a 2F.

Směs dvou rotamerů: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,76 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,93-7,87 (m, 8H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,50-7,44 (m, 4H), 4,60 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 4H), 3,25-3,15 (m, 4H), 2,77 (s, 6H), 1,25 (s, 12H).

**Příklad 61C**

N-[1-[[[(4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)sulfonyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Roztok 61B (81 mg, 0,18 mmol) v 4:1 THF/H<sub>2</sub>O při teplotě 0°C se nechá reagovat s oxonem (140 mg) a NaHCO<sub>3</sub> (33 mg), míchá se po dobu 30 minut při teplotě 0°C, pak při teplotě 23°C po dobu 1 hodiny, zhasí se H<sub>2</sub>O, extrahuje se ethylacetátem, promyje se solankou, suší se nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtruje se a koncentruje na bílou pevnou látku. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 2% methanol/dichlormethan poskytne 43 mg (49%) požadované sloučeniny.

Směs dvou rotamerů:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,71 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07-7,96 (m, 16H), 7,74 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,74-3,60 (m, 4H), 3,55-3,44 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,24-1,22 (m, 12H);

MS (ESI)  $m/e$  485 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ : C, 57,01; H, 4,99; N, 11,56. Zjištěno: C, 56,86; H, 5,21; N 11,28.

### Příklad 62

N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví jako v příkladu 49, vyjma použití 1-methylhydantoinu místo sukcinimidu.

Směs rotamerů:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,97 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90-7,83 (m, 8H), 7,73 (d, 4H), 7,03 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 4,88-4,84 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,22-4,08 (m, 4H), 3,97 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,75-3,57 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,85 (s, 3H);

MS (ESI)  $m/e$  409 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$ : C, 61,76; H, 4,94; N, 13,72. Zjištěno: C, 61,47; H, 5,00; N, 13,39.

### Příklad 63

N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 61, ale použije se 1-brom-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidin-1-yl)-2-propanonu místo 1-brom-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidin-1-yl)-2-propanon v příkladu 61A.

Směs rotamerů:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,66 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,07-7,96 (s, 16H), 7,74 (s, 1H), 4,94-4,86 (m, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 3,80-3,37 (m, 8H), 1,23-1,20 (m, 12H);

MS (ESI)  $m/e$  488 ( $M+18$ )<sup>+</sup>,

Analyticky vypočteno pro  $C_{22}H_{22}N_4O_6S$ : C, 56,16; H, 4,71; N, 11,91. Zjištěno: C, 56,12; H, 5,00; N, 11,59.

#### Příklad 64

O-N-[1-[[[(4'-chlor-[1,1'-bifenylyl]-4-yl)oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

#### Příklad 64A

1-[4''-chlor-1',1''-bifenylyl]-4'-yl)oxy]-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-propan-2-on

Roztok z příkladu 16B (0,81 g, 2,93 mmol), 4-chlor-4'-hydroxybifenyl (0,5 g, 2,44 mmol) a uhličitanu draselného (0,35 g, 2,57 mmol) v suchém DMF (50 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 1,5 hodiny a pak se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Vodná vrstva se oddělí a extrahuje ethylacetátem (1x). Spojené organické vrstvy se zředí ekvivalentním objemem hexanů a promyjí se postupně vodou (3x), solankou (2x), suší se ( $Na_2SO_4$ ) a koncentrují k získání 0,89 g voskové shluknuté pevné látky, která se purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 40% ethylacetát/dichlormethan k získání 0,46 g (47%) požadované sloučeniny jako bezbarvé pevné látky.

b.t. 165-166°C

MS (DCI/ $NH_3$ ) m/e 379 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>.

#### Příklad 64B

O-N-[1-[[[(4'-chlor-[1,1'-bifenylyl]-4-yl)oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Keton z příkladu 64B se postupně konvertuje na korespondující oximy, hydroxylamin a konečný produkt jak je popsáno v příkladech 2D, 2E a 2F. Požadovaná sloučenina se purifikuje na sloupci silikagelu v poměru 2,5% methanol/dichlormethan k získání požadované sloučeniny jako bezbarvé pevné látky, která se rekrystalizuje z ethylacetátu/hexany.

b.t. 124-125 °C

MS (DCI/ $NH_3$ ) m/e 446 ( $M+H$ )<sup>+</sup> a 463 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,90(s; 0,5H), 9,58 (s; 0,5H), 8,32 (s; 0,5H), 7,92 (s; 0,5H), 7,65 (d; 2H;  $J=9$  Hz), 7,61 (d; 2H;  $J=9$ Hz), 7,47 (d; 2H;  $J=9$  Hz), 6,99 (d; 1H;  $J=9$  Hz), 6,97 (d; 1H;  $J=9$  Hz), 4,86 (m; 0,5H), 4,42 (m; 0,5H), 4,08-4,23 (m; 2H), 3,82-3,70 (m; 1H), 3,55-3,65 (m; 1H), 2,80 (s; 1,5H), 2,78 (s; 1,5H), 1,30 (s; 3H), 1,28 (s; 3H);

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}$ : C, 59,26; H, 5,42; N, 9,42. Zjištěno: C, 59,54; H, 5,61; N, 9,13.

### Příklad 65

(+)-N-[1-[[[3'-kyanomethyl-[1,1'-bifenyl]-4-y)oxy]methyl]-2-(3,5,5-trimethyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid

### Příklad 65A

1-(3-[(3'-kyanomethyl-[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]-propan-2-on-1-yl)-3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin

Požadovaná sloučenina se připraví jako v příkladu 5F, ale použije se 4'-hydroxy-3-bifenylkarbonitrilmethanu (0,95 g, 2,80 mmol) místo 4'-hydroxy-4-bifenylkarbonitrilu. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou 100% ethylacetátu poskytne 0,78 g požadované sloučeniny.

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/e$  437 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ .

### Příklad 65B

(+)-N-[1-[[[3'-kyanomethyl-[1,1'-bifenyl]-4-y)oxy]methyl]-2-(3,5,5-trimethyl-2,4dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid,

Příklad 65A (0,78 g, 1,87 mmol) se postupně zpracovává podle procedury v příkladu 2D, 2E a 2F bez purifikace meziproduktů. Purifikací na sloupci silikagelu eluční soustavou 100% ethylacetátu se získá 500 mg (1,08 mmol) požadované sloučeniny.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO) 9,99 (s, 0,5H), 9,58 (s, 0,5H), 8,36 (s, 0,5H), 7,92 (s, 0,5H),  $\delta$  7:60 (m; 4H), 7,46 (t; 1H  $J=8$  Hz), 7,30 (d; 1H;  $J=8$  Hz), 7,02 (d; 2H;  $J=8$  Hz), 4,50 (m,



0,5H), 4,18 (m; 0,5H), 4,12 (s; 2H), 4,10 (m, 2H), 3,45 (m; 2H), 2,80 (s; 3H), 1,92 (m; 1H), 1,80 (m; 1H), 1,30 (s; 6H).

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 482 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Analyticky vypočteno pro C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: C, 64,66; H, 6,03; N, 12,07. Zjištěno

### Příklad 66

(+)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-y)oxy]methyl]-2-isopropylthioethyl]-N-hydroxyformamid

### Příklad 66A

(+)-1-[(4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]-3-isopropylthio-2-propanol

Roztok isopropylthiol (0,48 g, 6,4 mmol) v THF (20 ml) se nechá reagovat s K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,5 g, 3,6 mmol). Po 30 minutách se v jediné dávce přidá 3-[(4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]-(1,2)-oxiran (0,8 g, 3,19 mmol). Výsledný roztok se míchá po dobu 3 hodin při teplotě 70°C, zhasí se přidáním přebytku roztoku vodného hydrogenuhličitanu sodného a rozdělí se mezi ethylacetát a solanku. Organická vrstva se suší (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), produkt se purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou 50% ethylacetát/hexany k získání 0,9 g (2,75 mmol, 86%) požadované sloučeniny.

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> a 362 (M+NH<sub>4</sub>+NH<sub>3</sub>).

### Příklad 66B

(+)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-y)oxy]methyl]-2-isopropylthioethyl]-N-hydroxyformamid

Příklad 66A se zpracovává podle postupů v příkladu 2C, 2D, 2E a 2F, čímž se získá požadovaná sloučenina jako světle oranžová pěna.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) 9,99 (s; 0,5H), 9,60 (s; 0,5H), 8,42 (s; 0,5H), 8,04 (s; 0,5H), d 7,85 (m; 4H), 7,75 (d; 2H J=9 Hz), 7,05 (d; 2H; J=9 Hz), 4,63 (m; 1H), 4,17 (m; 3H), 3,0 (m; 1H), 2,79 (m; 1H), 1,22 (dd; 6H; J=7,50 Hz);

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 388 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Analyticky vypočteno pro C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 64,86; H, 5,94; N, 7,57. Zjištěno:

**Příklad 67**

(+)-N-[1-[[[(3'-kyanomethyl-[1,1'-bifenyl]-4-y)oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,

**Příklad 67A**

(+)-1-[4-(3'-kyanomethylfenyl)fenoxy]methyl]-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-2-propanol

Požadovaná sloučenina se připraví jako v příkladu 4A, ale použije se 4'-hydroxy-3-bifenylnitrilmethanu (170 mg, 0,64 mmol) a 3,5,5-trimethylhydantoin (37 mg, 0,96 mmol) místo 4'-hydroxy-4-bifenylnitril a 5,5-dimethylhydantoin. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou 100% ethylacetátu poskytne 130 g požadované sloučeniny.

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 415 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

**Příklad 67B**

(+)-N-[1-[[[(3'-kyanomethyl-[1,1'-bifenyl]-4-y)oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Příklad 67A se zpracovává podle postupů v příkladu 2C, 2D, 2E a 2F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

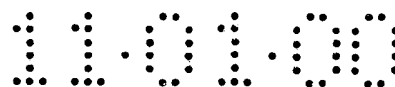
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) 9,86 (s; 0,5H), 9,58 (s; 0,5H), 8,34 (s; 0,5H), 7,92 (s; 0,5H), d 7,60 (m; 4H), 7,46 (t; 1H 1=8 Hz), 7,30 (d; 1H; J=8 Hz), 7,02 (d; 2H; J=8Hz), 4,85 (m; 0,5H), 4,42 (m; 0,5H), 4,10 (m; 2H), 4,12 (s; 2H), 3,68 (m; 1H), 3,62 (m; 1H), 2,80 (s; 3H), 1,30 (s; 6H).

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 468 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Analyticky vypočteno pro C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: C, 62,85; H, 5,84; N, 11,85. Zjištěno

**Příklad 68**

(+)-N-[1-[[[(4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-2-(3-ethyl-4,4-dimethyl-2,5dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,

**Příklad 68A****4,4-dimethyl-2,5-dioxo-N-(4-methoxybenzyl)imidazolidin**

Roztok 4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin (17,0 g, 133 mmol), 4-methoxybenzylchloridu (30,0 g, 192 mmol) a uhličitanu draselného (27,5 g, 200 mmol) v suchém DMF (600 ml) se zahřívá při 80°C pod dusíkem po dobu 3 hodin. Objem se redukuje za vysokého vakua na asi 1/4 původního objemu a výsledný roztok se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Vodná vrstva se oddělí extrahuje se ethylacetátem (2x). Spojené organické extrakty se postupně promyjí vodou (2x) a solankou (2x), suší se (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a koncentrují za vakua k získání 32,97 g pevné látky. Čirá požadovaná sloučenina se obdrží po rekrystalizaci z ethylacetátu a hexanů ve 24,5 g (74%) bezbarvé pevné látky.

b.t. 109-111°C;

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 249 (M+H)<sup>+</sup> a 266 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

**Příklad 68B****3-Ethyl-1-(4'-methoxybenzyl)-2,5-dioxo-4,4-dimethylimidazolidin**

Roztok 4,4-dimethyl-2,5-dioxo-N-(4-methoxybenzyl)imidazolidinu (3,5 g, 14,1 mmol) v THF (100 ml) se nechá reagovat s hydridem sodným (0,5 g, 21,2 mmol), míchá se po dobu 10 minut, nechá se reagovat s jodethanem (3,3 g, 21,2 mmol), míchá se po dobu 3 hodin při teplotě 50°C, pak se nechá reagovat s roztokem HCl (10%) a rozdělí se mezi ethylacetát a solanku. Organická vrstva se suší a koncentruje k získání 3,8 g (13,8 mmol, 98%) požadované sloučeniny jako bílé pevné látky.

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 294 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

**Příklad 68C****3-Ethyl-2,5-dioxo-4,4-dimethylimidazolidin**

Roztok 3-ethyl-1-(4'-methoxybenzyl)-2,5-dioxo-4,4-dimethylimidazolidin (3,86 g, 14,0 mmol) v methoxybenzenu (100 ml) se nechá reagovat s trichloridem hlinitým (5,5 g, 42 mmol), míchá se po dobu 30 minut při teplotě 75°C, pak se reakční směs nalije do roztoku HCl (10%) a rozdělí se mezi ethylacetát a solanku. Organická vrstva se suší a koncentruje. Purifikace rekrystalizací pomocí ethylacetátu poskytne 2,1 g (13,5 mmol, 96 %) požadované sloučeniny jako bílou pevnou látku.

**Příklad 68D**

1-[(4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]-2-(3-ethyl-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinyl)-2-propanon

Roztok 3-ethyl-2,5-dioxo-4,4-dimethylimidazolidinu (0,7 g, 4,5 mmol) v DMF (100 ml) se nechá reagovat s uhličitanem draselným (0,6g, 4,5 mmol) a 1-[(4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]-3-brom-2-propynonem (1,0 g, 3,0 mmol), míchá se po dobu 20 hodin při teplotě 25°C, pak se reakce vlije do roztoku vodné HCl (10%) a rozdělí se mezi ethylacetát a solanku. Organická vrstva se suší a koncentruje. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou 50% ethylacetátu poskytne 0,8 g (1,97 mmol, 66%) požadované sloučeniny jako bílé pevné látky. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 424 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

**Příklad 68E**

(+)-N-[1-[[[(4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-2-(3-ethyl-4,4-dimethyl-2,5dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Příklad 68B (0,72 g, 1,77 mmol) se postupně zpracovává podle postupů v příkladu 2D, 2E a 2F bez purifikace meziproductů. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 60% ethylacetát/hexany poskytne 158 mg (0,35 mmol) požadované sloučeniny.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) 9,85 (s; 0,5H), 9,54 (s, 0,5H), 8,32 (s; 0,5H), 7,94 (s;0,5H), d 7,86 (m; 4H), 7,72 (d; 2H J=9 Hz), 7,08 (d;2H; J=9 Hz), 4,85 (m; 0,5H), 4,42 (m; 0,5H), 4,18 (m; ZH), 3,78 (m; 1H), 3,62 (m; 1H), 1,32 (s; 6H), 1,12 (m; 3H).

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 468 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Analyticky vypočteno pro C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: C, 64,00; H, 5,78; N, 12,44. Zjištěno

**Příklad 69**

(+)-N-[1-[[[(4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-2-(3-benzyl-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,

**Příklad 69A**

**3-benzyl-1-(4'-methoxybenzyl)-2,5-dioxo-4,4-dimethylimidazolidin**

Požadovaná sloučenina se připraví jako v příkladu 68B, ale použije se benzyljódu (3,9 g, 18 mmol) místo jodethanu. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou 50% ethylacetátu poskytne 4,0 g požadované sloučeniny.

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 356 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

**Příklad 69B****3-benzyl-2,5-dioxo-4,4-dimethylimidazolidin**

Roztok 3-benzyl-1-(4'-methoxybenzyl)-2,5-dioxo-4,4-dimethylimidazolidinu (3,9 g, 11,54 mmol) v acetonitrilu (100 ml) se nechá reagovat s roztokem dusičnanu amonno-ceritého (31 g, 57,7 mmol) v 65 ml vody, míchá se po dobu 15 minut při teplotě 25°C, pak se reakce rozředí ethylacetátem a rozdělí se mezi ethylacetát a solanku. Organická vrstva se suší a koncentruje. Purifikace rekrystalizací soustavou ethylacetát/hexan poskytne 1,58 g (7,25 mmol, 63%) požadované sloučeniny jako bílé pevné látky.

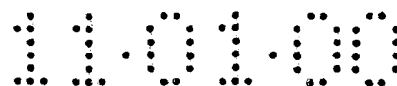
MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 236 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

**Příklad 69C****1-[(4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]-3-(3-ethyl-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-2-propanon**

Požadovaná sloučenina se připraví jako v příkladu 68D, ale použije se 3-benzyl-2,5-dioxo-4,4-dimethylimidazolidinu (0,5 g, 2,28 mmol) místo použití 3-ethyl-2,5-dioxo-4,4-dimethylimidazolidinu. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru ethylacetát/chloroform poskytne 634 mg požadované sloučeniny.

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 485 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

**Příklad 69D****(+)-N-[1-[[[(4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-2-(3-benzyl-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid**



Příklad 69C (0,62 g, 1,33 mmol) se postupně zpracovává podle postupů v příkladu 2D, 2E a 2F bez purifikace meziproductů. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 70% ethylacetát/hexany poskytne 230 mg (0,45 mmol) požadované sloučeniny.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO) 9,95 (s; 0,5H), 9,64 (s; 0,5H), 8,35 (s; 0,5H), 7,94 (s; 0,5H), d 7,86 (m; 4H), 7,75 (d; 2H  $J=9$  Hz), 7,30 (d; 2H;  $J=9$  Hz), 7,25 (m; 3H), 7,06 (m; 2H), 4,90 (m; 0,5H), 4,52 (s; ZH), 4,50 (m; 0,5H), 4,18 (m; 2H), 3,82 (m; 1H), 3,62 (m; 1H), 1,22 (s; 6H).  
MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/e$  530 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ .

### Příklad 70

(+)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-y)oxy]methyl]-2-(3,5,5-trimethyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

### Příklad 70A

1-[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]-3-(3,5,5-trimethyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinyl)-2-propanol

Roztok 5,5-dimethylhydantoinu (2,0 g, 15,6 mmol) v DMF (20 ml) se nechá reagovat s tert-butoxidem sodným (1,5 g, 15,6 mmol), míchá se po dobu 10 minut, pak se nechá reagovat s jodmethanem (2,2 g, 15,6 mmol), míchá se po dobu 3 hodin při teplotě 40°C. Výsledný roztok se nechá reagovat s tert-butoxidem sodným (1,5 g, 15,6 mmol) následovně s 3-[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-y)oxy]-(1,2)-oxiranem (1,15 g, 4,58 mmol), míchá se po dobu 20 minut při teplotě 100°C, pak se nechá reagovat s roztokem HCl (10%) a rozdělí se mezi ethylacetát a solanku. Organická vrstva se suší a koncentruje k získání 1,35 g (75%) požadované sloučeniny jako bílé pevné látky.

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/e$  411 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ .

### Příklad 70B

1-[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-y)oxy]-3-(3,5,5-trimethyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinyl)-2-propanon

Příklad 70A (1,35 g, 3,4 mmol) se zpracovává podle postupů v příkladu 2C. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou 30% ethylacetátu poskytne 1,2 g (3,1 mmol, 90%) požadované sloučeniny.

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/e$  409 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ .

**Příklad 70C**

(+)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-y]oxy]methyl]-2-(3,5,5-trimethyl-2,4-dioxo-1-imidazolidiny]ethyl]-N-hydroxyformamid

Příklad A-264890,0-B (1,2 g, 3,07 mmol) se postupně zpracovává podle postupů v příkladu 2D, 2E a 2F bez purifikace meziproductů. Purifikace na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 30% ethylacetát/hexany poskytne 380 mg (2,29 mmol) požadované sloučeniny.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) 9,90 (s; 0,5H), 9,68 (s; 0,5H), 8,38 (s; 0,5H), 7,98 (s; 0,5H), d 7,88 (m; 4H), 7,72 (d; 2H J=9 Hz), 7,08 (d; 2H; 1=9 Hz), 4,92 (m; 0,5H), 4,42 (m; 0,5H), 4,20 (m; 2H), 3,50 (m; 2H), 2,88 (s; 3H), 1,32 (s; 6H).

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 454 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Analyticky vypočteno pro C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: C, 63,30; H, 5,55; N, 12,69. Zjištěno

**Příklad 71**

N-[1-[[[4'-methoxy[1,1'-bifenyl]-4-yl)sulfonyl]methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid;

**Příklad 71A**

4'-methoxy-4-thiomethylbifenyl

Roztok 4-bromthioanisolu (6,15 g, 29,4 mmol) v DMF (60 ml) se postupně nechá reagovat s acetát palladnatým (0,34 g, 1,5 mmol) a tri-*o*-tolylfosfinem (0,94 g, 3,0 mmol) pak s 4-methoxyfenylboronovou kyselinou (5,06 g, 32,3 mmol) a uhličitánem cesným (19,2 g, 58,8 mmol). Směs se míchá po dobu 8 hodin při teplotě 75°C, pak při teplotě refluxu po dobu 15 hodin. Výsledná suspenze se rozdělí mezi vodu a ether/hexan(2:1). Organická vrstva se suší Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a koncentruje se k získání surového produktu jako žluté pevné látky. Rekrystalizace v etheru při teplotě -20°C poskytne 2,61 g (39%) požadované sloučeniny.

MS (ESI) m/e 231 (M+H).

**Příklad 71B**

4-(4'-methoxyfenyl)-fenylmethylsulfon

Roztok z příkladu 71A (2,61 g, 11,3 mmol) v chloroformu (100 ml) se nechá reagovat s *m*-chlorperbenzoovou kyselinou (6,52 g, 22,7 mmol), míchá se po dobu 3 hodin při teplotě

0°C a pak se zahřívá při teplotě 10°C po dobu 1 hodiny. Směs se rozdělí mezi zředěný vodný hydrogenuhličitan sodný a chloroform, suší se (MgSO<sub>4</sub>) a koncentruje k získání surového produktu jako bílé pevné látky. Rekrytalizací v dichlormethanu a etheru se získá 1,89 g (64%) požadované sloučeniny.

MS (ESI) m/e 263 (M+H) a 280(M+NH<sub>4</sub>).

#### Příklad 71C

N-[1-[[4'-methoxy[1,1'-bifenyl]-4-yl)sulfonyl]methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid;

Suspenze příkladu 71B (0,26 g, 1,0 mmol) v THF (40 ml) zchlazená na -78°C pod atmosférou argonu se nechá reagovat s n-BuLi (0,40 ml 2,5M roztoku v hexanu, 1,0 mmol) a míchá se po dobu 3 hodiny. Výsledná suspenze se nechá reagovat s BF<sub>3</sub>\*Et<sub>2</sub>O (0,127 ml, 1,0 mmol), pak s O-benzyloximem acetaldehydu (0,15 g, 1,0 mmol) J. Med. Chem. 1997, vol. 40, number 13, str. 1955-1968 (Stewart, et. al.). [J. Med. Chem. 1997, vol. 40, 1955-1968 (Stewart, et. al.)] v THF (10 ml). Míchá se po dobu 1 hodiny při teplotě -78°C, pak 1 hodinu při teplotě refluxu. Směs rozdělí mezi ether a fosfátový pufr o pH 7. Organické extrakty se promyjí solankou, suší se (MgSO<sub>4</sub>) a koncentrují k získání surového produktu jako bílého prášku, který se purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru dichlormethan/methanol k získání 15 g (36 %) požadované sloučeniny.

MS (ESI+) m/e 412 (M+H).

#### Příklad 71D

N-[1-[[[(4'-methoxy[1,1'-bifenyl]-4-yl)sulfonyl]methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid

Roztok z příkladu 71C (0,11 g, 0,27 mmol) v THF (50 ml) zchlazený na 0°C pod atmosférou argonu se nechá reagovat s acetanhydridem kyseliny marvenčí (0,24 g, 2,7 mmol), míchá se po dobu 5 minut při teplotě 0°C a pak po dobu 6 hodin při teplotě refluxu. Po té se provede rozdělení mezi 1N HCl a ethylacetát. Organické extrakty se promyjí solankou, suší se (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a koncentrují k získání surového olejového produktu, který se purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru dichlormethan/methanol k získání 114 mg (96%) požadované sloučeniny.

MS (ESI+) m/e 263 (M+H) a 280(M+NH<sub>4</sub>).

#### Příklad 71E

N-[1-[[[(4'-methoxy[1,1'-bifenyl]-4-yl)sulfonyl]methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid

Roztok z příkladu 71D (114 mg, 0,26 mmol) v THF (20 ml) se nechá reagovat s 10% palladia na aktivním uhlí (35 mg, katalytické množství) a s plynným vodíkem za atmosférického tlaku a míchá se při teplotě refluxu po dobu 18 hodin. Suspenze se filtruje přes vrstvu Celitu a koncentruje se k získání surového produktu jako bílé pevné látky, která se purifikuje triturací v ethylacetátu k získání 66 mg (73%) požadované sloučeniny.

b.t. 197-198°C;

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,16 (d, 1,5H,  $J=6,6$  Hz), 1,22 (d, 1,5H,  $J=6,6$  Hz), 3,43-3,70 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,28-4,41 (m, 0,5H), 4,62-4,76 (m, 0,5H), 7,08 (d, 2H,  $J=8,7$  Hz), 7,74 (d, 2H,  $J=8,7$  Hz), 7,87-7,96 (m, 4,5H), 8,08 (s, 0,5H); 9,47 (s, 0,5H), 9,89 (s, 0,5H);

MS (ESI+)  $m/e$  350 (M+H), 367 (M+NH $_4$ );

Analyticky vypočteno pro C $_{17}$ H $_{19}$ NO $_5$ S·H $_2$ O: C, 55,57; H, 5,76; N, 3,81. Zjištěno: C, 55,32; H, 5,20; N, 3,67.

### Příklad 72

N-[1-[[[4'-chlor(1,1'-bifenylyl)-4-yl)sulfonyl]methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se syntetizuje podle postupů popsaných v příkladu 71, vyjma použití 4-chlorfenylboronové kyseliny místo 4-methoxyfenylboronové kyseliny v příkladu 71A. Purifikace syrového konečného produktu rekrystalizací v ethylacetátu poskytne 36 mg požadované sloučeniny.

b.t. 178-180°C;

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,16 (d, 1,5H,  $J=6,6$  Hz), 1,22 (d, 1,5H,  $J=6,6$  Hz), 3,50 (dd, 1H,  $J=4,8,14,7$  Hz), 3,57-3,73 (m, 1H), 4,28-4,41 (m, 0,5H), 4,61-4,77 (m, 0,5H), 7,59 (d, 2H,  $J=8,4$  Hz), 7,81 (d, 2H,  $J=8,4$  Hz), 7,91 (s, 0,5H), 7,92-8,00 (m, 4H), 8,07 (s, 0,5H), 9,45 (s, 0,5H), 9,86 (s, 0,5H);

MS (ESI+)  $m/e$  354 (M+H), 376 (M+Na);

Analyticky vypočteno pro C $_{16}$ H $_{16}$ NO $_4$ SCl: C, 54,31; H, 4,55; N, 3,95. Zjištěno: C, 54,46; H, 4,43; N, 3,85.

### Příklad 73

N-[1-[[[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)fenyl)sulfonyl]methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,

Požadovaná sloučenina se syntetizuje podle postupů popsanych v příkladu 71, vyjma použití 3,4-methyendioxybenzenboronové kyseliny místo 4-methoxyfenylboronové kyseliny v příkladu 71A.

b.t. 200-201°C.

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,16 (d, 1,5H,  $J=6,6$  Hz), 1,22 (d, 1,5H,  $J=6,6$  Hz), 3,44-3,70 (m, 2H), 4,28-4,40 (m, 0,5H), 4,61-4,76 (m, 0,5H), 6,11 (s, 2H), 7,06 (d, 1H;  $J=7,8$  Hz), 7,29 (d, 1H,  $J=8,4$  Hz), 7,39 (s, 1H), 7,86-7,94 (m, 4,5H), 8,08 (s, 0,5H), 9,48 (s, 0,5H), 9,90 (s, 0,5H);

MS (ESI+) 364 (M+H), 381 (M+NH<sub>4</sub>);

Analyticky vypočteno pro C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>S: C, 56,19; H, 4,71; N, 3,85. Zjištěno: C, 55,97; H, 4,62; N, 3,81.

#### Příklad 74

N-[1-[[[4-(4-chlorfenoxy)fenyl]sulfonyl]methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid

#### Příklad 74A

4-chlorfenoxyfenylmethylsulfon

Roztok 4-chlorfenolu (5,54 g, 43 mmol) v DMSO (75 ml) se nechá postupně reagovat se t-butoxidem draselným (5,15 g, 46 mmol) pak s roztokem 4-fluorfenylmethylsulfonem (5,00 g, 29 mmol) v DMSO (25 ml), zahřívá se při teplotě 120°C po dobu 2 hodin, zchladí se na teplotu refluxu, pak se rozdělí mezi dichlormethan a 1N hydroxid sodný, suší se (MgSO<sub>4</sub>) a koncentruje k získání surového produktu jako bílé pevné látky. Rekrystalizací z ethylacetátu a hexanu se obdrží 5,44 g (66%) požadované sloučeniny.

MS (ESI+) m/e 300 (M+NH<sub>4</sub>)

#### Příklad 74B

N-[1-[[[4-(4-chlorfenoxy)fenyl]sulfonyl]methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví z příkladu 74A podle postupů popsanych v příkladu 71C-71E. Purifikací surové konečné sloučeniny rekrystalizací v ethylacetátu se získá 388 mg požadované sloučeniny.

b.t. 144-145°C;

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,15 (d, 1,5H,  $1=6,6$  Hz), 1,21 (d, 1,5H,  $J=6,6$  Hz), 3,39-3,68 (m, 2H), 4,25-4,37 (m, 0,5H), 4,60-4,70 (m, 0,5H), 7,16-7,23 (m, 4H), 7,53 (d, 2H,  $1=8,9$  Hz), 7,83-7,92 (m, 2,5H), 8,06 (s, 0,5H), 9,45 (s, 0,5H), 9,87 (s, 0,5H);

MS (ESI+) 370 (M+H), 387 (M+NH $_4$ );

Analyticky vypočteno pro C $_{16}$ H $_{16}$ NO $_5$ SCl: C, 51,96; H, 4,36; N, 3,78. Zjištěno: C, 52,22; H, 4,37; N, 3,80.

### Příklad 75

N-[1-[[4'-methoxy[1,1'-bifeny]-4-yl)sulfonyl]methyl]propyl]-N-hydroxyformamid

### Příklad 75A

1-(4'-methoxy[1,1'-bifeny]-4-yl)sulfonyl]-2-butanol

Roztok z příkladu 71B (0,70 g, 2,67 mmol) v THF (200 ml) zchlazený na  $-78^\circ\text{C}$  pod argonem se nechá reagovat s n-BuLi (1,17 ml 2,5M roztoku v hexanu, 2,93 mmol), míchá se po dobu 4 hodin při teplotě  $-78^\circ\text{C}$ , pak se nechá reagovat po kapkách s propionaldehydem (0,40 ml, 5,34 mmol). Vzniklá reakční směs se zahřívá při teplotě refluxu po dobu 1,5 hodiny, zhasí se nasyceným vodným roztokem NH $_4$ Cl (50ml), rozdělí se mezi ether a vodu, suší se (MgSO $_4$ ) a koncentruje se k získání 0,90 g surového produktu, který se purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru dichlormethan/methanol k získání 0,78 g (91%) požadované sloučeniny.

MS (ESI+) 321 (M+H), 338 (M+NH $_4$ ).

### Příklad 75B

1-(4'-methoxy[1,1'-bifeny]-4-yl)sulfonyl]-2-buten

Roztok z příkladu 75A (0,45 g, 1,40 mmol) v dichlormethanu (40 ml) zchlazeného na  $0^\circ\text{C}$  se nechá postupně po kapkách reagovat s triethylaminem (0,29 ml, 2,11 mmol) a methasulfonylchloridem (0,12 ml, 1,55 mmol). Míchá se při teplotě refluxu po dobu 3 hodin, pak se nechá reagovat s 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undek-7-enem (0,21 ml, 1,40 mmol), provádí se reflux po dobu 2 hodin, zchladí se na teplotu refluxu a rozdělí se mezi zředěný roztok hydrogenuhličitanu sodného a dichlormethan. Organický extrakt se promyje 1N HCl, pak solankou, suší se (Mg $_2$ SO $_4$ ) a koncentruje se k získání surového produktu jako bílé pevné látky. Rekrytalizací v etheru při teplotě  $-20^\circ\text{C}$  se získá 0,34 g (80%) požadované sloučeniny.

MS (ESI+) 303 (M+H), 320 (M+NH<sub>4</sub>).

### Příklad 75C

N-[1-[[[(4'-methoxy[1,1'-bifeny]-4-yl)sulfonyl]methyl]propyl]-N-hydroxyformamid

Roztok z příkladu 75B (0,34 g, 1,12 mmol) v THF (40 ml) se nechá reagovat s hydroxylaminhydrochloridem (0,39g, 5,62 mmol) a uhličitanem draselným (0,78 g, 5,62 mmol), provádí se reflux po dobu 5 hodin, zchladí se na teplotu refluxu, rozdělí se mezi ether a vodu, suší se (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a koncentruje se k získání surového produktu jako čirého, berbarvého oleje. Rekrystalizací z ethylacetátu a etheru se získá 0,25 g (67%) požadovaná sloučenina.  
MS (ESI+) 336(M+H).

### Příklad 75D

N-[1-[[[(4'-methoxy[1,1'-bifeny]-4-yl)sulfonyl]methyl]propyl]-N-hydroxyformamid

Roztok z příkladu 75C (0,24 g, 0,72 mmol) v THF (30 ml) zchlazený na 0°C se nechá reagovat s anhydridem kyseliny mravenčí (64 mg, 0,72 mmol), míchá se po dobu 2 hodiny, rozdělí se mezi vodu a dichlormethan, suší se (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a koncentruje k získání 0,25 g surového produktu, který se rekrystalizuje v ethylacetátu k obdržení 106 mg (41%) požadované sloučeniny.

b.t. 199-200°C;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,69-0,80 (m, 3H), 1,40-1,69 (m, 2H), 3,41-3,69 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,96-4,07 (m, 0,5H), 4,43-4,54 (m, 0,5H), 7,08 (d, 2H, J=9,0 Hz), 7,71-7,78 (m, 2H), 7,87-7,96 (m, 4,5H), 8,17 (s, 0,5H), 9,49 (s, 0,5H), 9,84 (s, 0,5H);

MS (ESI+) 364 (M+H), 381 (M+NH<sub>4</sub>);

Analyticky vypočteno pro C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>S: C, 59,48; H, 5,82; N, 3,85. Zjištěno: C, 59,67; H, 5,77; N, 3,80.

### Příklad 76

N-[1-[1,1-dimethyl-2-[(4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifeny]-4-yl)sulfonyl]ethyl]-N-hydroxyformamid

### Příklad 76A

4-(4'-trifluormethylfenyl)-fenylmethylsulfon

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupu, který je v příkladu 73A nahrazením 4-trifluormethylfenylboronové kyseliny za 3,4-methyendioxybenzenboronovou kyselinu. Purifikace rekrystalizací v ethylacetátu a etheru poskytne 3,70 g (72%) požadované sloučeniny.

MS (ESI+) m/e 384 (M+NH<sub>4</sub>);

#### Příklad 76B

1(4'-trifluormethyl[1,1'-bifenyl]-4-yl)sulfonyl]-2-methyl-2-propanol

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupu v příkladu 75A nahrazením příkladu 76A za příklad 71B a nahrazením acetonu za propionaldehyd. Purifikace surového produktu rekrystalizací v ethylacetátu, etheru a pentanu poskytne 1,40 g (73%) požadované sloučeniny.

MS (ESI+) m/e 376 (M+NH<sub>4</sub>).

#### Příklad 76C

N-[1-[1,1-dimethyl-2-[(4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl)sulfonyl]ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví z příkladu 76B podle postupů popsaných v příkladech 75B, 75C a 75D. Purifikace konečného produktu rekrystalizací v ethylacetátu a etheru poskytne 17 mg požadované sloučeniny.

b.t. 167-169°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,52 (s, 6H), 3,71 (s, 2H), 7,83-8,03 (m, 8,5H), 8,17 (s, 0,5H), 9,43 (s, 0,5H), 10,0 (s, 0,5H);

MS (ESI+) 402 (M+H), 419 (M+NH<sub>4</sub>), 424 (M+Na);

Analyticky vypočteno pro C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>F<sub>3</sub>SC: C, 53,86; H, 4,52; N, 3,48. Zjištěno: C, 53,58; H, 4,48; N, 3,19.

#### Příklad 77

N-[1-[(fenylmethoxy)methyl]-2-[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifenyl]-4yl)sulfonyl]ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se syntetizuje podle postupů popsaných v příkladech 75A-75D, vyjma nahrazení příkladu 76A za příklad 71B a nahrazení benzyloxyacetaldehydu za propionaldehyd v příkladu 75A. Purifikace surového konečného produktu rekrystalizací v ethylacetátu poskytne 0,53 g požadované sloučeniny.

b.t. 172°C;

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,37-3,61 (m, 3H), 3,61-3,72 (m, 1H), 4,28-4,50 (m, 2,5H), 4,81-4,93 (m, 0,5H), 7,20-7,35 (m, 0,5H), 7,85-8,06 (m, 8,5H), 8,18 (s, 0,5H), 9,57 (s, 0,5H), 9,96 (s, 0,5H);

MS (ESI+) 494 (M+H), 511 (M+NH<sub>4</sub>);

Analyticky vypočteno pro C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>F<sub>3</sub>S: C, 58,41; H, 4,49; N, 2,83. Zjištěno: C, 58,43; H, 4,54; N, 2,77.

### Příklad 78

N-[1-(hydroxymethyl)-2-[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifeny]-4-yl]sulfonyl]ethyl]-N-hydroxyformamid

Roztok z příkladu 78 (35 mg, 0,07 mmol) v THF (3 ml) a methanolu (5 ml) se nechá reagovat s palladiem na aktivním uhlí (10%) (30 mg, 0,03 mmol) a plynným vodíkem za atmosférického tlaku, míchá se při teplotě refluxu po dobu 16 hodin, filtruje se přes Celit a koncentruje se k získání surového produktu. Purifikace rekrystalizacemi v ethylacetátu, etheru a hexanu poskytne 20 mg (70%) požadované sloučeniny.

b.t. 159-161°C;

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,25-3,68 (m, 4H), 3,98-4,10 (m, 0,5H), 4,54-4,66 (m, 0,5H), 4,97-5,09 (m, 1H), 7,81-8,07 (m, 0,5H), 8,14 (s, 0,5H), 9,44 (s, 0,5H), 9,85 (s, 0,5H);

MS (ESI+) 404 (M+H), 421 (M+NH<sub>4</sub>), 426 (M+Na);

Analyticky vypočteno pro C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>5</sub>F<sub>3</sub>S: C, 50,61; H, 3,99; N, 3,47. Zjištěno: C, 50,57; H, 3,93; N, 3,37.

### Příklad 79

N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifeny]-4-yl]thio]ethyl]-N-hydroxyformamid

### Příklad 79A

1-[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifeny]-4-yl]thio]-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidinyl-1-yl)-2-propanon

Směs z příkladu 46A (698 mg, 1,88 mmol), tetrakis (217 mg, 0,19 mmol), 4-trifluorfenylboronová kyselina (714 mg, 3,76 mmol) a NaOH (1M, 3,76 ml, 3,76 mmol) v DME (20 ml) se refluxuje pod Ar po dobu 4 hodin. Směs se odpaří na malý objem a rozdělí se

mezi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /solanku. Vrstva  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se spojí, suší se ( $\text{Na}_2\text{SO}_2$ ), filtruje se a odpařuje do suchosti. Purifikace surového konečného produktu na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 20%-40% ethylacetát/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  poskytne 0,820 g požadované sloučeniny.  
MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>, 437 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

### Příklad 79B

N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifenylyl]-4-yl]thio]ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se získá podle postupů v příkladech 2D-F (včetně), ale nahrazením příkladu 79A (0,82 g, 1,88 mmol) za příklad 2C. Purifikace surového konečného produktu na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 5% methanol/dichlormethan poskytne 434 mg požadované sloučeniny.

b.t. 172-174°C;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  d 9,75 a 9,52 (br s, 1H), 8,37 a 8,33 (s, 1H), 8,31 a 7,77 (s, 1H), 7,90 (d; 2H, 1 = 8,4 Hz), 7,81 (d, 2H, 1 = 8,4 Hz), 7,71 (m, 2H), 7,47 (m 2H), 4,60 a 4,09 (m, 1H), 3,52-3,77 (m, 2H), 3,08-3,46 (m, 2H), 1,28 a 1,25 a 1,23 (s, 6H),

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 499 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>, 482 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{F}_3\text{O}_4\text{S}\cdot 0,5\text{CH}_3\text{OH}$ : C, 54,31; H, 4,86; N, 8,44. Zjištěno: C, 54,43; H, 4,82; N, 8,08.

### Příklad 80

N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifenylyl]-4-yl]sulfonyl]ethyl]-N-hydroxyformamid

Příklad 79 se konvertuje na příklad 80 podle postupu popsáno v příkladu 46D.

b.t. 180-182°C;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,66 a 9,51 (br s, 1H), 8,39 a 8,35 (s, 1H), 8,10 a 7,73 (s, 1H), 7,79-8,02 (m, 6H), 7,89 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,91 a 4,55 (m, 1H), 3,45-3,80 (m, 4H), 1,24 a 1,23 a 1,21 (s, 6H).

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 531 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>, 514 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{F}_3\text{O}_6\text{S}\cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$ : C, 50,14; H, 4,49; N, 7,97. Zjištěno: C, 50,27; H, 4,49; N, 7,97.

**Příklad 81**

N-[1-[(2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[(4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifenyl]4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid

**Příklad 81A**

1-brom-3-(2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)propan-2-on

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů v příkladech 16A a 16B, ale nahrazením hydantoinu za 1,5,5-trimethylhydantoin.

**Příklad 81B**

N-[1-[(2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[(4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifenyl]4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů popsaného v příkladech 16C a 16E, ale nahrazením 81A za 16B a 4-(4'-trifluormethoxy-fenyl)-fenolu za 4-bromfenol.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,92 (s, 0,5H), 9,60 (BS, 0,5H), 8,31 (s, 0,5H), 8,16 (s, 0,5H), 8,14 (s, 0,5H), 7,92 (s, 0,5H), 7,76-7,72 (m, 4H), 7,64-7,62 (d, 4H, J=8,4 Hz), 7,42-7,40 (d, 4H, J=8,6 Hz), 7,02-6,98 (m, 4H), 4,84-4,82 (m, 0,5H), 4,38-4,35 (m, 0,5H), 4,19-4,04 (MM, 4H).

Analyticky vypočteno pro C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>F<sub>3</sub>: C, 52,98; H, 4,00; N, 9,13. Zjištěno: C, 53,01; H, 4,03; N, 9,13.

**Příklad 82**

N-[1-[[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl)sulfonyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů popsaných v příkladu 46A, 46B, 46C a 46D, vyjma nahrazení příkladu 16B za 23A v příkladu 46A a 4-trifluormethylbenzenboronové kyseliny za 4-butyloxybenzenboronovou kyselinu v příkladu 46B.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,70 (s, 0,5H), 9,54 (s, 0,5H), 8,10 (s, 0,5H), 8,05-7,97 (m, 6H), 7,89 (d, 2H, J=7,8 Hz), 7,75 (s, 0,5H), 4,97-4,86 (m, 0,5H), 4,60-4,48 (m, 0,5H), 3,80-3,44 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

MS (ESI) 528 (M+H), 545 (M+NH<sub>4</sub>), 526 (M-H).

Analyticky vypočteno pro  $C_{23}H_{24}N_3O_6SF_3$ : C, 52,36; H, 4,58; N, 7,96. Zjištěno: C, 52,05; H, 4,70; N, 7,63.

### Příklad 83

N-[1-[[4'-butyl[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,00-9,94 (br, 0,5H), 9,64-9,58 (br, 0,5H), 8,34 (s, 0,5H), 7,98 (s, 0,5H), 7,58 (d, 2H,  $J=8,8$  Hz), 7,52 (d, 2H,  $J=8,6$  Hz), 7,24 (d, 2H,  $J=8,5$  Hz), 7,00-6,92 (m, 2H), 4,92-4,79 (m, 0,5H), 4,41-4,30 (m, 0,5H), 4,20-4,03 (m, 2H), 3,95 (d, 2H,  $J=7,8$  Hz), 3,75-3,57 (m, 2H), 2,86 (s, 1,5H), 2,85 (s, 1,5H), 2,60 (t, 2H,  $i=7,4$  Hz), 1,63-1,51 (m, 2H), 1,39-1,25 (m, 2H), 0,91 (t, 3H,  $J=7,4$  Hz).

MS (ESI) 440 (M+H), 457 (M+NH<sub>4</sub>), 438 (M-H).

Analyticky vypočteno pro  $C_{24}H_{29}N_3O_5 \cdot 0,25H_2O$ : C, 64,92; H, 6,69; N, 9,46. Zjištěno: C, 64,76; H, 6,62; N, 9,29.

### Příklad 84

N-[1-[(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů popsaných v příkladech 16C a 16E, vyjma nahrazení příkladu 26A za 16B a 4-(4'-trifluormethoxy)fenolu za 4-bromfenol.

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,02-9,92 (br, 0,5H), 9,64-9,58 (br, 0,5H), 8,35 (s, 0,5H), 7,98 (s, 0,5H), 7,74 (d, 2H,  $J=8,9$  Hz), 7,64 (d, 2H,  $J=8,8$  Hz), 7,41 (d, 2H,  $J=8,1$  Hz), 7,03-6,97 (m, 2H), 4,91-4,82 (m, 0,5H), 4,41-4,31 (m, 0,5H), 4,21-4,07 (m, 2H), 3,96 (d, 2H,  $J=7,7$  Hz), 3,72-3,57 (m, 2H), 2,86 (s, 1,5H), 2,85 (s, 1,5H).

MS (ESI) 468 (M+H), 485 (M+NH<sub>4</sub>), 466 (M-H).

Analyticky vypočteno pro  $C_{21}H_{20}N_3O_6F_3$ : C, 53,96; H, 4,31; N, 8,99. Zjištěno: C, 53,85; H, 4,40; N, 8,85.

### Příklad 85

N-[4-[4-[(4'-chlor[[1,1'-bifenyl]-4-yl)sulfonyl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl]N-hydroxyformamid

**Příklad 85A**

N-[4-[4-[(4'-chlor[[1,1'-bifeny]-4-yl)sulfonyl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl)]N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupu popsaneho v příkladu 54A, vyjma použití 4'-chlor-40methylsulfon-bifenyly místo fenoxifenyl-4-chlor-4'-methylsulfonu

**Příklad 85B**

N-[4-[4-[(4'-chlor[[1,1'-bifeny]-4-yl)sulfonyl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl)]N-hydroxyformamid

Roztok 85A (0,436 g, 0,92 mmol) se nechá reagovat s (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>3</sub>B (4,6 ml, 1M roztok v THF, 4,6 mmol), pak se odstává k míchání přes noc při pokojové teplotě. Roztok se koncentruje, rozdělí se mezi ethylacetát a vodný Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a organický extrakt se suší (MgSO<sub>4</sub>), koncentruje a pak purifikuje na chromatografickém sloupci k získání požadované sloučeniny v 51% výtěžku.

**Příklad 85C**

N-[4-[4-[(4'-chlor[[1,1'-bifeny]-4-yl)sulfonyl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl)]N-hydroxyformamid

Příklad 85B se koncentruje na požadovanou sloučeninu použije se formylace příkladu 2F.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,52-9,48 (br, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,97 (ts, 4H), 7,81 (d, 2H, 1=8,4 Hz), 7,59 (d, 2H, J=8,5 Hz), 3,72 (s, 2H), 3,69-3,46 (m, 4H), 2,35-1,94 (m, 4H).

MS (ESI) 410 (M+H), 427 (M+NH<sub>4</sub>), 432 (M+Na), 408 (M-H).

**Příklad 86**

N-[1-[[[4-(4-chlorfenoxy)fenyl]sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů popsanych v příkladech 46A, 46C a 46D, vyjma použití 4-(4'-chlorfenoxy)thiofenolu místo 4-bromthiofenolu.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 9,67 (s, 0,5H), 9,50 (s, 0,5H), 8,36 (d, 1H, J=13,2 Hz), 8,10 (s, 0,5H), 7,90 (dd, 2H, J=8,8, 3,0 Hz), 7,68 (s, 0,5H), 7,53 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,20 (d, 4H, J=8,8 Hz), 4,89-4,77 (m, 0,5H), 4,52-4,40 (m, 0,5H), 3,68-3,38 (m, 4H), 1,251,21 (m, 6H)



MS (ESI) 496 (M+H), 513 (M+NH<sub>4</sub>), 494 (M-H).

Analyticky vypočteno pro C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>SCl: C, 50,85; H, 4,47; N, 8,47. Zjištěno: C, 50,53; H, 4,58; N, 8,25.

### Příklad 87

N-[1-[[[4-(4-chlorfenoxy)fenyl]sulfonyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů popsanych v příkladech 46A, 46C a 46D, vyjma použití 16B místo 23A a 4-(4'-chlorfenoxy)thiofenolu místo 4-bromthiofenolu.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 9,78-9,71 (m, 0,5H), 9,58-9,49 (m, 0,5H), 8,09 (s, 0,5H), 7,89 (dd, 2H, J=5,8, 2,9 Hz), 7,68 (s, 0,5H), 7,53 (d, 2H, J=9,2 Hz), 7,20 (d, 4H, J=8,8 Hz), 4,88-4,78 (m, 0,5H), 4,50-4,38 (m, 0,5H), 3,72-3,40 (m, 4H), 2,76 (s, 1,5H), 2,76 (s, 1,5H), 1,26-1,22 (m, 6H).

MS (ESI) 510 (M+H), 527 (M+NH<sub>4</sub>), 508 (M-H).

Analyticky vypočteno pro C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>SCl: C, 51,81; H, 4,74; N, 8,23. Zjištěno: C, 51,61; H, 4,90; N, 7,96.

### Příklad 88

N-[1-[[[4-butyl[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů popsanych v příkladech 46A, 46C a 46D, vyjma použití 16B místo 23A v příkladu 46A a n-butybenzenboronové kyseliny za 4-butyloxybenzenboronovou kyselinu.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 9,70 (s, 0,5H), 9,54 (s, 0,5H), 8,10 (s, 0,5H), 7,94 (d, 4H, J=1,0 Hz), 7,73 (s, 0,5H), 7,69 (dd, 2H, J=8,1, 2,0 Hz), 7,35 (td, 7H, J=8,4 Hz), 4,96-4,86 (m, 0,5H), 4,60-4,48 (m, 0,5H), 3,77-3,42 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,64 (t, 2H, J=7,4 Hz), 1,64-1,54 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 0,91 (t, 3H, J=7,5 Hz).

MS (ESI) 516 (M+H), 533 (M+NH<sub>4</sub>), 538 (M+Cl), 514 (M-H).

Analyticky vypočteno pro C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: C, 60,56; H, 6,45; N, 8,14. Zjištěno: C, 60,32; H, 6,44; N, 8,09.

### Příklad 89



N-[1-[[[4'-butyl[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy)methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 23B, vyjma nahrazení 4-(4'-butylfenyl)-fenolu místo 4-(4'-ethoxyfenyl)-fenolu.

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  0,93 (t, 3H,  $J=8$  Hz), 1,28 (s, 6H), 1,30-1,39 (m, 2H), 1,50-1,65 (m, 2H), 2,60 (t, 2H,  $J=7$  Hz), 3,51-3,64 (m, 1H), 3,67-3,80 (m, 1H), 4,03-4,24 (m, 2H), 4,35-4,48 (m, 0,5H), 4,78-4,92 (m, 0,5H), 6,99 (dd, 2H,  $J=3,9$  Hz), 7,25 (d, 2H,  $J=9$  Hz), 7,53 (d, 2H,  $J=9$  Hz), 7,58 (d, 2H,  $J=9$  Hz), 7,94 (s, 0,5H), 8,34 (d, 1H,  $J=6$  Hz), 8,39 (s, 0,5H), 9,55 (s, 0,5H), 9,87 (s, 0,5H).

MS (ESI-) 452 (M-H).

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ : C, 66,20; H, 6,88; N, 9,26. Zjištěno: C, 65,99; H, 6,71; N, 9,19.

#### Příklad 90

N-[1-[[[3'-(kyanomethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 23B, vyjma nahrazení 4-(3'-kyanomethylfenyl)-fenolu místo 4-(4'-ethoxyfenyl)-fenolu.

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2,80 (s, 6H), 3,52-3,83 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,12-4,25 (m, 2H), 4,38 (4,46, mH,  $J=0,5$  Hz), 4,80-4,90 (m, 0,5H), 7,03 (dd, 2H,  $J=3,9$  Hz), 7,30 (d, 1H,  $J=10$  Hz), 7,48 (t, 1H,  $J=10$  Hz), 7,57-7,66 (m, 4H), 7,93 (s, 0,5H), 8,34 (d, 1H,  $J=6$  Hz), 8,39 (s, 0,5H), 9,55 (s, 0,5H), 9,88 (s, 0,5H).

MS (ESI-) 435 (M-H).

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0,25\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ : C, 62,87; H, 5,71; N, 12,21.

Zjištěno: C, 62,85; H, 5,80; N, 12,16.

#### Příklad 91

N-[1-[4-(2-thienyl)fenoxy]methyl]-2-[1-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 16C a 16E, vyjma nahrazení 4-(4'-(2-thienyl)fenyl)fenolu za 4-bromfenolu.

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  1,29 (s, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,54-3,66 (m, 1H), 3,69-3,84 (m, 1H), 4,04-4,22 (m, 2H), 4,33-4,47 (m, 0,5H), 4,77-4,90 (m, 0,5H), 6,96 (dd, 2H,  $J=3,9$  Hz), 7,08-7,13 (m,  $\sim 1\text{H}$ ), 7,38 (d, 1H,  $J=3$  Hz), 7,46 (d, 1H,  $J=4$  Hz), 7,59 (d, 2H,  $J=9$  Hz), 7,92 (s, 0,5H), 8,31 (s, 0,5H), 9,54 (s, 0,5H), 9,86 (s, 0,5H).

MS (ESI-) 416 (M-H).

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}\cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ : C, 56,92; H, 5,61; N, 9,95, Zjištěno: C, 56,65; H, 5,48; N, 9,77.

### Příklad 92

N-[1-[[3-nitro[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 16C a 16E, vyjma nahrazení 4-fenyl-2-nitrofenolu za 4-bromfenol v příkladu 16C.

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,28 (s, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,54-3,65 (m, 1H), 3,70-3,88 (m, 1H), 4,22-4,39 (m, 2H), 4,40-4,50 (m, 0,5H), 4,80-4,91 (m, 0,5H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,71 (d, 2H,  $J=8$  Hz), 7,87 (s, 0,5H), 8,0 (d, 1H,  $J=9$  Hz), 8,16 (dd, 1H,  $J=3,6$  Hz), 8,29 (s, 0,5H), 9,55 (s, 0,5H), 9,80 (s, 0,5H).

MS (ESI-) 455 (M-H).

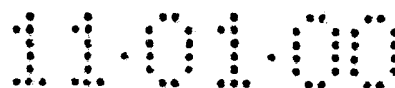
Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_7$ : C, 57,88; H, 5,29; N, 12,27. Zjištěno: C, 57,62; H, 5,44; N, 11,95.

### Příklad 93

N-[1-[[4'-methyl[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]methyl]-2-[[3-(methylsulfonyl)amino]fenyl]ethyl]-N-hydroxyformamid

### Příklad 93A

3-(methylsulfonyl)amino-1-brom-benzen



m-bromanilin se rozpustí v 40 ml pyridinu a zchladí se na 0°C, po té se po kapkách injekční stříkačkou přidá MsCl. Po 10 minutách se roztok zahřeje na pokojovou teplotu a míchá se po dobu 4 hodin. Po koncentraci ve vakuu se zbytek rozdělí mezi 350 ml H<sub>2</sub>O a 500 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> v děličce. Organické vrstvy se oddělí a promyjí 100 ml 3N HCl, 200 ml nasyceného NaHCO<sub>3</sub> a suší nad MgSO<sub>4</sub>. Po filtraci a koncentraci ve vakuu se získá nebilá pevná látka. Tento produkt se rekrystalizuje z CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexany k získání 6,7g (90%) 93A jako bílých jehliček.

### Příklad 93B

#### 3-(methylsulfonyl)amino-1-(prop-2-enyl)-benzen

Použije se skleněnou zátkou uzavřené nádoby se suspenduje sulfonamid 93A (3,0 g, 12,1 mmol) v 10 ml toluenu a následovně adicí činidla allyltributylSn a pod Argonem po dobu 5 minut. K výše uvedené suspenzi se přidá 280 mg (2 mol %) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> a baňka se pořádně upevní skleněnou zátkou a zahřívá se při teplotě 120°C po dobu 17 hodin. Po 15 minutách se získá homogenní roztok, který se po 30 minutách změní do tmavě hnědé. Po ochlazení se odflitruje promytím s CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH katalyzátor. Koncentrací filtrátu a následovnou purifikací na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 10% ethylacetát/hexany a pak 20% ethylacetát/hexany se získá sloučenina 93B 0,99 g (38%) jako bezbarvý olej, který se stánním přejde na pevnou látku.

### Příklad 93C

#### N-[1-[[4'-methyl[1,1'-bifényl]-4-yl]oxy]methyl]-2-[[3-(methylsulfonyl)amino]fenyl]ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví z příkladu 93B a to nejdříve epoxidací jak je popsáno v příkladu 5C, otevřením epoxidu 4'-hydroxy-4-bifénylkarbonitrilu jako v příkladu 5F a následovně postupem popsaným v příkladech 2C až do 2F.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,32 (s, 3H), 2,88 (d, 2H, J=6 Hz), 2,96 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 4,03-4,11 (m, 1H), 4,15-4,27 (m, 1,5H), 4,72-4,82 (bs, 0,5H), 6,97-7,10 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,50 (d, 2H, J=9 Hz), 7,57 (d, 2H, J=9 Hz), 7,73 (s, 0,5H), 8,25 (s, 0,5H), 9,18 (s, 0,5H), 10,01 (s, 0,5H).

MS (ESI-) 453 (M-H).

Analyticky vypočteno pro  $C_{24}H_{26}N_2O_5S$ : C, 63,41; H, 5,76; N, 6,16. Zjištěno: C, 63,16; H, 6,12; N, 5,76.

#### Příklad 94

N-[1-[[[3-(diethylamino)karbonyl]fenyl]methyl]-2-[(4'-methyl[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid

#### Příklad 94A

3-brom-1-(N,N-diethylkaboxamid)-benzen

Diethylamin (10,0, 97 mmol) se rozpustí v 60 ml suchého ethyletheru a zchladí se na 0°C. Benzoylchlorid (3,67 mmol, 28 mmol) se rozpustí v 10 ml suchého ethyletheru a pomalu se přidá po kapkách injekční stříkačkou do výše uvedeného roztoku. Vzniklá řídká suspenze po adicí a míchání se po následujících 10 minut míchá při teplotě 0°C, pak se zahřívá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Směs se vlije do děličky obsahující 500 ml ethyletheru a 75 ml 10% NaOH. Organické vrstvy se separují a promyjí podruhé 75 ml 10% NaOH, následovně 75 ml 10% HCl a 200 ml vody. Nakonec se promyje 100 ml solanky suší se  $MgSO_4$ , filtruje a pak koncentruje ve vakuu, čímž se obdrží sloučenina 94A jako bezbarvá tekutá látka 5,9g (83%), která se použije bez další purifikace.

#### Příklad 94B

N-[1-[[[3-(diethylamino)karbonyl]fenyl]methyl]-2-[(4'-methyl[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladech 93B a 93C, vyjma nahrazení 94A za 93A.

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,98-1,20 (bd, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,93 (d, 2H, J=6 Hz), 3,11-3,48 (bd, 4H), 4,0-4,13 (m, 1H), 4,16-4,30 (m, 1,5H), 4,74-4,86 (bs, 0,5H), 6,98 (d, 2H, J=9 Hz), 7,13-7,40 (m, 6H), 7,50 (d, 2H, J=8 Hz), 7,56 (d, 2H, J=9 Hz), 7,73 (s, 0,5H), 8,23 (s, 0,5H), 9,63 (s, 0,5H), 10,02 (s, 0,5H).

MS (ES1+) 461 (M+H).

Analyticky vypočteno pro  $C_{28}H_{32}N_2O_4 \cdot 1,5H_2O$ : C, 68,97; H, 7,23; N, 5,71. Zjištěno: C, 68,96; H, 7,09; N, 5,42.

### Příklad 94C

N-[1-[[[3-(diethylamino)karbonyl]fenyl]methyl]-2-[(4'-methyl[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupu popsáno v příkladech 93B a 93C, vyjma nahrazení 94A za 93A.

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,98-1,20 (bd, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,93 (d, 2H,  $J=6$  Hz), 3,11-3,48 (bd, 4H), 4,0-4,13 (m, 1H);, 4,16-4,30 (m, 1,5H), 4,7-4,86 (bs, 0,5H), 6,98 (d, 2H,  $J=9$  Hz), 7,13-7,40 (m, 6H), 7,50 (d, 2H,  $J=8$  Hz), 7,56 (d, 2H,  $J=9$  Hz), 7,73 (s, 0,5H), 8,23 (s, 0,5H), 9,63 (s, 0,5H), 10,02 (s, 0,5H).

MS (ESI+) 461 (M+H).

Analyticky vypočteno pro  $C_{28}H_{32}N_2O_4 \cdot 1,5H_2O$ : C, 68,97; H, 7,23; N, 5,74. Zjištěno: C, 68,96; H, 7,09; N, 5,42.

### Příklad 95

N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-2-[(4'-kyano [1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid

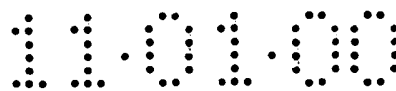
Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladů 5F, 5G a 5H, vyjma použití příkladu 3B místo 5E.

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4,18-4,36 (m, 4H), 4,43-4,57 (bs, 0,5H), 4,97-5,03 (bs, 0,5H), 7,10 (d, 4H,  $J=9$ Hz); 7,77 (d, 4H,  $J=9$  Hz), 7,81-7,95 (m, 8H), 8,13 (s, 0,5H), 8,42 (s, 0,5H), 9,75 (s, 0,5H), 10,15 (s, 0,5H),

MS (DCI/ $NH_3$ ) M+H (490), M+18 (507).

Analyticky vypočteno pro  $C_{30}H_{23}N_3O_4 \cdot 0,25H_2O$ : C, 72,93; H, 4,79; N, 8,50. Zjištěno: C, 72,80; H, 4,74; N, 8,26.

### Příklad 96



N-[1-[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4.-yl)oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 23B, vyjma nahrazení 4-(4'-kyanofenyl)-fenolu místo 4-(4'-ethoxyfenyl)-fenolu.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,27 (s, 6H), 3,50-3,66 (m, 1H), 3,67-3,82 (m, 1H), 4,08-4,28 (m, 2H), 4,38-4,50 (m; 0,5H), 4,80-4,93 (m, 0,5H), 7,06 (dd, 2H, J=3,9 Hz), 7,73 (d, 2H, J=9 Hz), 7,82-7,93 (m, 4H), 7,94 (s, 0,5H), 8,35 (d, 1 H, J=6 Hz), 8,40 (s, 0,5H), 9,56 (s, 0,5H), 9,87 (s, 0,5H).

MS (ESI-) 421 (M-H).

Analyticky vypočteno pro C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>\*0,25H<sub>2</sub>O: C, 61,89; H, 5,31; N, 13,12. Zjištěno: C, 61,82; H, 5,34; N, 12,82.

#### Příklad 97

N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(2-methoxyethoxy)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 23B, vyjma nahrazení 4-(4'-(2-methoxyethoxy)-fenyl)-fenolu místo 4-(4'-ethoxyfenyl)-fenolu.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,26 (s, 6H), 3,33 (s, 3H), 3,50-3,64 (m, 1H), 3,66-3,69 (m, 2H), 3,70-3,81 (m, 1H), 4,03-4,22 (m, 4H), 4,35-4,48 (m, 0,5H), 4,78-4,90 (m, 0,5H), 6,98 (dd, 4H, J=3,9 Hz), 7,55 (dd, 4H, J=3,6 Hz), 7,91 (s, 0,5H), 8,33 (d, 1H, J=7 Hz), 8,40 (s, 0,5H), 9,55 (s, 0,5H), 9,86 (s, 0,5H).

MS (ESI-) 470 (M-1).

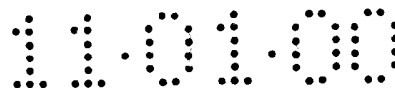
Analyticky vypočteno pro C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: C, 61,13; H, 6,19; N, 8,91. Zjištěno: C, 60,86; H, 6,41; N, 8,65.

#### Příklad 98

N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[(4'-propoxy[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 23B, vyjma nahrazení 4-(4'-propyloxyfenyl)-fenolu místo 4-(4'-ethoxyfenyl)-fenol.

b.t. 158-160°C



Analyticky vypočteno pro  $C_{24}H_{29}N_3O_6$ : C, 63,28; H, 6,42; N, 9,22. Zjištěno: C, 63,25; H, 6,48; N, 9,29.

MS (ESI): +456 (m+1), +473 (m+18), -454 (m-1), -490 (m+35)

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 0,90 (3H, t, J=6 Hz), 1,17 (2,4H, s), 1,20 (3,6H, s), 1,65 (2H, sextet, J=6 Hz), 3,46-3,55 (1H, m), 3,59-3,74 (1H, m), 3,86 (2H, t, J=6 Hz), 3,96-4,06 (1H, m), 4,06-4,14 (1H, m), 4,28-4,38 (0,6H, m), 4,72-4,51 (0,4H, m), 6,88 (4H, d, J= 4,8 Hz), 7,42, (2H, d, J=4,8 Hz), 7,44 (2H, d, J=4,8 Hz), 7,83 (0,4H, s), 8,24 (1H, s), 8,28 (0,6H, s), 9,43 (0,6H, s), 9,74 (0,4H, s),

$^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 10,4; 22,0; 24,4; 24,5; 36,0; 36,4; 52,1; 56,1; 57,8; 57,9; 64,7; 65,0; 69,0; 114,8; 115,0; 127,2; 132,0; 132,8; 132,9; 155,0; 155,2; 157,0; 157,1; 157,9; 158,2; 163,1; 177,2; 177,3.

#### Příklad 99

N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[(4'-pentyloxy[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 23B, vyjma nahrazení 4-(4'-pentyloxyfenyl)fenolu místo 4-(4'-ethoxyfenyl)-fenol.

$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) δ 0,90 (t, 3H, J=6,9 Hz), 1,27 (s, 6H), 1,3-1,5 (m, 4H), 1,7-1,8 (m, 2H), 3,5-3,8 (m, 2H), 3,98 (t, 2H, J=6,9 Hz), 4,0-4,2 (m, 2H), 4,35-4,45 (m, 0,5H), 4,8-4,9 (m, 0,5H), 6,9-7,0 (m, 4H), 7,5-7,6 (m, 4H), 7,92 (s, 0,5H), 8,3-8,4 (m, 1,5H), 9,53 (s, 0,5H), 9,84 (s, 0,5H).

MS (ESI) 484 (M+H), 501 (M+NH<sub>4</sub>).

Analyticky vypočteno pro  $C_{26}H_{33}N_3O_6$ : C, 64,57; H, 6,87; N, 8,68. Zjištěno: C, 64,27; H, 6,85; N, 8,60.

#### Příklad 100

N-[1-[[[3'-(kyanomethyl)[1,1'-bifeny]-4-yl]sulfonyl]methyl]-3-(4,4-dimethyl-2,5dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 61, ale použije se příkladu 23A místo příkladu 16B a 4'-thiol-3-kyanomethylbifenyly místo 4'-thiol-4-bifenylylkarbonitrilu v příkladu 61A.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,98 (br, 0,5H), 9,63 (br, 0,5H), 8,31 (s, 0,5H), 8,23 (s, 0,5H), 8,12 (s, 0,5H), 7,99-7,92 (m, 4H), 7,82 (s, 0,5H), 7,74 (m, 2H), 7,57 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 4,52 (m, 0,5H), 4,14 (s, 2H), 4,00 (m, 0,5H), 3,69-3,57 (m, 2H), 3,42-3,28 (m, 2H), 2,02-1,88 (m, 1H), 1,78-1,64 (m, 1H), 1,21 (s, 6H);

MS (ESI)  $m/e$  499 ( $M+1$ ) $^+$ .

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ : C, 57,82; H, 5,26; N, 11,24. Zjištěno: C, 57,56; H, 5,41; N, 10,89.

### Příklad 101

N-[1-[[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 46, vyjma nahrazení 16B za 23A v příkladu 46A a 4-trifluormethoxybenzenboronové kyseliny za 4-butoxybenzenboronovou kyselinu v příkladu 46B.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,72 (br, 0,5H), 9,56 (br, 0,5H), 8,10 (s, 0,5H), 7,99 (m, 4H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,74 (s, 0,5H), 7,53 (d, 2H), 4,91 (m, 0,5H), 4,54 (m, 0,5H), 3,75-3,44 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 1,24-1,22 (m, 6H);

MS (ESI)  $m/e$  544 ( $M+1$ ) $^+$ .

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ : C, 50,83; H, 4,45; N, 7,73. Zjištěno: C, 51,17; H, 4,77; N, 7,29.

### Příklad 102

N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 61, ale použije se příkladu 26A místo příkladu 16B v příkladu 61A.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,83 (s, 0,5H), 9,58 (s, 0,5H), 8,09 (s, 0,5H), 8,04-8,00 (m, 8H), 7,80 (s, 0,5H), 4,94-4,85 (m, 0,5H), 4,53-4,43 (m, 0,5H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,78-3,44 (m, 4H), 2,80 (s, 1,5H), 2,79 (s, 1,5H);

MS (ESI)  $m/e$  457 ( $M+1$ ) $^+$ .

Analyticky vypočteno pro  $C_{21}H_{20}N_4O_6S$ : C, 55,26; H, 4,42; N, 12,27. Zjištěno: C, 54,99; H, 4,38; N, 12,07.

### Příklad 103

N-[1-[[[3'-(kyanomethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 46, vyjma nahrazení příkladu 16B za 23A v příkladu 46A a 3-kyanomethylbenzenboronové kyseliny za 4-butoxybenzenboronovou kyselinu v příkladu 46B.

Požadovaná sloučenina se připraví obvyklou cestou z  $\alpha$ -bromketonu a 4-bromthiofenolu.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,71 (s, 0,5H), 9,56 (s, 0,5H), 8,10 (s, 0,5H), 8,03-7,94 (m, 4H), 7,75 (m, 2,5H), 7,57 (t, 2H), 7,46 (d, 2H), 4,96-4,88 (m, 0,5H), 4,59-4,49 (m, 0,5H), 4,14 (s, 2H), 3,69-3,48 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H);

MS (ESI)  $m/e$  499 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Analyticky vypočteno pro  $C_{24}H_{26}N_4O_6S$ : C, 57,82; H, 5,26; N, 11,24. Zjištěno: C, 57,73; H, 5,36; N, 10,95.

### Příklad 104

N-[1-[[[4'-(kvano[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxyl]methyl]-2-(1,6-dihydro-3-methyl-6-oxo-1-pyridazinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 3C a 3D, vyjma nahrazení draselné soli 6-methyl-3(2H)-pyridazinonu (generovaný in situ s uhličitanem draselným) za ftalimid draselný v příkladu 3C.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,31 (s, 0,5H), 7,91 (s, 0,5H), 7,76 (s, 4H), 7,67-7,64 (d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,94 (dd, 1H), 5,20-5,11 (m, 0,5H), 4,64-4,52 (m, 2H), 4,42-4,32 (m, 2H), 4,27-4,19 (m, 0,5H), 2,35 (s, 1,5H), 2,34 (s, 1,5H);

MS (ESI)  $m/e$  405 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Analyticky vypočteno pro  $C_{22}H_{20}N_4O_4$ : C, 65,34; H, 4,98; N, 13,85. Zjištěno: C, 64,85 H, 5,36; N, 13,44.

**Příklad 105**

N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl)sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 61, ale použije se příkladu 47A místo příkladu 16B v příkladu 61A.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,98 (s, 0,5H), 9,62 (s, 0,5H), 8,31 (s, 0,5H), 8,22 (s, 0,5H), 8,12 (s, 0,5H), 8,05-7,96 (m, 8H), 7,82 (s, 0,5H), 4,55-4,46 (m, 0,5H), 4,07-3,97 (m, 0,5H), 3,70-3,56 (m, 2H), 3,32-3,24 (m, 2H), 2,02-1,88 (m, 0,5H), 1,76-1,64 (m, 0,5H), 1,21-1,18 (m, 6H);

MS (ESI) m/e 485 (M+1)<sup>+</sup>.

**Příklad 106**

N-[1-[[[4-(4-fluorfenoxy)fenyl)sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 61, ale použije se příkladu 26A místo příkladu 16B a 4-(4'-fluorfenoxy)benzenthiole místo 4'-thiol-4-bifenylnitrilu v příkladu 61A.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,66 (s, 0,5H), 9,50 (s, 0,5H), 8,39 (s, 0,5H), 8,35 (s, 0,5H), 8,10 (s, 0,5H), 7,88 (dd, 2H), 7,68 (s, 0,5H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,88-4,80 (m, 0,5H), 4,51-4,41 (m, 0,5H), 3,70-3,39 (m, 4H), 1,24-1,22 (m, 6H);

MS (ESI) m/e 480 (M+1)<sup>+</sup>.

Analyticky vypočteno pro C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S: C, 52,60; H, 4,62; N, 8,76. Zjištěno: C, 52,79; H, 4,57; N, 8,68.

**Příklad 107**

N-[1-[[[4-(4-pyridinyl)fenoxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinylethyl)-N-hydroxyformamid

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,53-9,97 (c, 1H), 8,55-8,60 (c, 7H), 8,32 (s, 1/2H), 7,92 (s, 1/2H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,01-7,08 (c, 2H), 4,82-4,89 (c, 1/2H), 4,39-4,46 (c, 1/2H), 4,18-4,25 (c, 1H), 4,08-4,17 (c, 1H), 3,71-3,83 (c, 1H), 3,57-3,66 (c, 1H), 2,78 (s, 1,5H), 2,77 (s, 1,5H), 1,27 (s, 3H), 1,26 (s, 3H):

MS (ESI(+)) 413 (M+H), 435 (M+Na), 847 (2M+Na)

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ : C, 59,84; H, 5,98; N, 13,29. Zjištěno: C, 60,18; H, 6,05; N, 13,10.

### Příklad 108

(S)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,

### Příklad 108A

(R)-(4-(4'-(trifluormethoxy)fenoxy)-3-benzyloxy-2-propanol

Roztok 4-(4'-trifluormethoxyfenyl)-fenolu (1,85 g, 7,3 mmol) a (S)-2-(benzyloxymethyl)-oxiran (1,0g, 6,1 mmol) v DMF (15 ml) se nechá reagovat s uhlíčitanem draselným (1,007g, 7,3 mmol), pak se míchá přes noc při teplotě 80°C. Reakční směs se po té ochladí na refluxní teplotu, vlije do vody (100 ml) a dvakrát extrahuje ethylacetátem (200 ml x 2). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným vodným  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , vodou, solankou, suší se ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a koncentrují. Purifikace mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 20 až 25% ethylacetát/hexan k získání 2,03g (80 % výtěžek) 108A jako bílé pevné látky.

### Příklad 108B

Roztok z příkladu 108A (1,505 g, 3,6 mmol), di-Boc-hydroxylamin (1,007 g, 4,3 mmol), trifenyfosfin (1,23 g, 4,7 mmol) v THF (15 ml) se nechá reagovat s diethylazodikarboxylátem (0,735 ml, 4,7 mmol) při pokojové teplotě, míchá se po dobu 1 hodiny, pak se koncentruje. Surový produkt se purifikuje na chromatografickém sloupci eluční soustavou v poměru 10% ethylacetát/hexan k získání 1,16 g (50%) sloučeniny 108B.

**Příklad 108C**

Roztok z příkladu 108B (248 mg, 0,4 mmol) v THF (3 ml) se přes noc hydrogenuje (balón naplněný H<sub>2</sub>) za přítomnosti 23 mg 10% Pd na aktivním uhlí. Reakční směs se filtruje, koncentruje a purifikuje chromatograficky na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 25% ethylacetát/hexan k získání 180mg (85%) požadované sloučeniny.

**Příklad 108D**

Roztok z příkladu 108C (228 mg, 0,42 mmol), 5,5-dimethylhydantoin (94 mg, 0,73 mmol) a trifenyfosfin (165 mg, 0,63 mmol) v THF (4 ml) se nechá reagovat s diethylazodikarboxalátem (0,1 ml, 0,63 mmol), který se přidává po kapkách injekční stříkačkou. Výsledný světle žlutý roztok se míchá při teplotě refluxu po dobu 45 min, koncentruje se a chromatograficky purifikuje na sloupci silikagelu eluční soustavou v poměru 25% ethylacetát/hexan k získání 193 mg (71%) sloučeniny 108D.

**Příklad 108E**

(S)-N-[ 1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamin

Roztok z příkladu 108D (191 mg, 0,29 mmol) v methylenchloridu (3 ml) se nechá reagovat s TFA (1,5 ml), který se přidává po kapkách injekční stříkačkou. Reakce se míchá při teplotě refluxu po dobu 40 minut, pak se koncentruje a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodný NaHCO<sub>3</sub>. Organické extrakty se promyjí solankou, suší se (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a koncentrují k získání 113 mg (86%) sloučeniny 108E jako bílé pevné látky.

**Příklad 108F**

(S)-N-[ 1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví z 108E podle postupu z příkladu 2F  
MS (ESI) m/e 482 (M+H)<sup>+</sup>.

**Příklad 109**

(R)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 108, vyjma použití (R)-2-(benzyloxymethyl)-oxiran místo použití (S)-2-(benzyloxymethyl)-oxiranu.

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,86 (s, 0,5H), 9,55 (s, 0,5H), 8,39 (s, 0,5H), 8,35 (s, 0,5H), 8,33 (s, 0,5H), 7,93 (s, 0,5H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,02 (dd, 2H), 4,91-4,80 (m, 0,5H); 4,47-4,38 (m, 0,5H), 4,23-4,06 (m, 2H), 3,79-3,50 (m, 2H), 1,27 (s, 1,5H), 1,26 (s, 1,5H);

MS (ESI)  $m/e$  482 ( $M+1$ ) $^+$ .

**Příklad 110**

N-[1-[[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 5, vyjma vyhnutí se methylace v příkladu 5B a substituce 4-(4'-trifluormethoxyfenyl)fenolu za 4'-hydroxy-4-bifenylnitrilu v příkladu 5F.

b.t. 197,1-197,9°C

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 1,27 (s, 6H), 1,70-2,00 (m, 2H), 3,35-3,46 (2H), 3,97-4,16 (m, 2,75H), 4,51 (br s, 0,25H), 7,00-7,03 (d, 2H,  $J=9$  Hz); 7,39-7,42 (d, 2H,  $J=9$  Hz), 7,60-7,63 (d, 2H,  $J=9$  Hz), 7,72-7,75 (d, 2H,  $J=9$  Hz), 8,25-8,35 (2H), 9,55 (s, 0,75H), 9,95 (br s, 0,25H).

MS (ESI)  $m/e$  496 ( $M+H$ ) $^+$ , 518 ( $m+Na$ ), 494 ( $m-H$ ) $^-$ , 530 ( $m+Cl$ ) $^-$ .

Analyticky vypočteno pro  $C_{23}H_{24}F_3N_3O_6$ : C, 55,75; H, 4,88; N, 8,48. Zjištěno: C, 55,72; H, 5,07; N, 8,59.

**Příklad 111**

N-[1-[4-[(4-pyridinylthio)fenoxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 23B, vyjma nahrazení (připraveno adicí 4-hydroxythiofenolu na 4-chlorpyridin) za 4-(4'-butyloxyfenyl)-fenol.

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 1,258-1,272 (s+s, 6H), 3,492-3,793 (m, 2H), 4,082-4,248 (m, 2H), 4,437 (m, 0,5H), 3,861 (m, 0,5H), 5,759 (s, 1H), 6,927-6,948 (dd, 2H,  $J=1,5, 4,8$  Hz), 7,063-7,102 (dd, 2H,  $J=3, 8,7$  Hz), 7,529-7,557 (d, 2H,  $J=8,4$  Hz), 7,939 (s, 0,5H), 8,323-8,343 (dd, 2H,  $J=1,2, 4,8$  Hz), 8,391 (s, 0,5H), 9,555 (s, 0,5H), 9,866 (s, 0,5H), MS (ESI)  $m/e$  431 (M+H) $^+$ , 453 (m+Na) $^+$ , 429 (m-H) $^-$ , 465 (m+Cl) $^-$ .

### Příklad 112

N-[1-[[[(4-chlorfenoxy)fenyl]sulfonyl]methyl]-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 61, vyjma nahrazení za 4-(4'-chlorfenoxy)benzentholu za 4'-thiol-4-bifenylylkarbonitril a příkladu 47A za příklad 16B v příkladu 61A.

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) 9,94 (s, 0,5H), 9,58 (s, 0,5H), 8,23 (d, 0,5H,  $J=9,5$  Hz), 8,11 (s, 0,5H), 8,05 (d, 0,5H,  $J=9,2$  Hz), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,76 (s, 0,5H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 4H), 4,52-4,41 (m, 0,5H), 4,10-3,92 (m, 0,5H), 3,66-3,37 (m, 2H), 3,31-3,24 (m, 3H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,28-1,21 (m, 6H).

MS (ESI) 508 (M-H), 510 (M+H), 532 (M+Na).

### Příklad 113

N-[1-[[[(4'-kyano[1,1'-bifenylyl]-4-yl)oxyl]methyl]-2-(1,6-dihydro-6-oxo-1-pyridazinylethyl)]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 104, vyjma použití pyridazinonu místo 6-methyl-3(2H)-pyridazinonu.

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) 9,99 (s, 0,5H), 9,64 (s, 0,5H), 8,28 (s, 0,5H), 7,96-7,83 (m, 0,5H), 7,75-7,71 (m, 2,0H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,07-6,95 (m, 3H), 5,11-5,00 (m, 0,5H), 4,62-4,12 (m, 4,5H),

MS (ESI) 391 (M+H), 413 (M+Na), 389 (M-H).

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ : C, 63,15; H, 4,79; N, 14,02. Zjištěno: C, 63,33; H, 4,66; N, 13,68.

**Příklad 114**

N-[1-[[[4'-(aminosulfonyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 16C a 16E, vyjma nahrazení 4-(4'-sulfonamidfenyl)-fenolu za 4-bromfenol.

b.t. 203-205°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): d 9,88 (bs, 1/2H), 9,54 (bs, 1/2H), 8,32 (s, 1/2H), 7,56-8,01 (c, 5 1/2H), 7,34 (s, 1H), 7,00-7,14 (c, 4H), 4,78-4,97 (c, 1/2H), 4,34-4,50 (c, 1/2H), 4,06-4,27 (c, 2H), 3,69-3,85 (c, 1H), 3,57-3,68 (c, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,17-1,28 (c, 6H),

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): d 176,5; 176,2; 163,1; 158,1; 154,2; 154,1; 128,3; 128,2; 128,0; 127,0; 126,8; 126,2; 115,2; 64,8; 60,7; 36,7; 36,4; 24,2; 21,4.

MS (ESI(+)) 491 (M+H), 508 (M+NH<sub>4</sub>), 513 (M+Na).

**Příklad 115**

N-[1-[[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 46, vyjma nahrazení 4-trifluormethoxybenzenboronové kyseliny za 4-butyloxybenzenboronovou kyselinu v příkladu 46B.

b.t. 195-197°C

<sup>1</sup>H NMR, (DMSO-d<sub>6</sub>): d 9,62 (bs, 1H), 8,29-8,43 (c, 1H), 8,10 (s, 1/2H), 7,95-8,05 (c, 4H), 7,92 (d, 1H, J=3 Hz), 7,88 (d, 1H, J=3 Hz), 7,74 (s, 1/2H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,87-4,99 (c, 1/2H), 4,50-4,63 (c, 1/2H), 3,43-3,80 (c, 4H), 1,22 (s, 6H),

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): d 177,2; 177,1; 162,3; 157,1; 155,0; 154,8; 148,7; 144,0; 143,9; 138,0; 137,8; 137,5; 129,2; 128,6; 128,4; 127,9; 127,7; 121,5; 118,4; 57,8; 53,3; 53,0; 51,3; 47,5; 38,8; 38,1; 24,31; 24,30.

MS (ESI(+)) 530 (M+H), 547 (M+NH<sub>4</sub>), 552 (M+Na), 1076 (2M+NH<sub>4</sub>), 1081 (2M+Na)

HRMS: Vypočteno: 530,120 Zjištěno: 530,1193

Analyticky vypočteno pro  $C_{22}H_{22}F_3N_3O_7S$ : C, 49,90; H, 4,19; N, 7,94; F, 10,76; S, 6,06.

Zjištěno: C, 49,58; H, 4,10; N, 7,75; F, 11,04; S, 5,96.

### Příklad 116

N-[1-[4-((4-pyridinyloxy)fenyl)sulfonyl]]ethyl]-N-hydroxyformamid

### Příklad 116A

4-[4-(methylsulfonyl)fenoxy]pyridin

Směs 4-methylsulfonylfenolu (2,93 g, 17 mmol) a 4-chlorpyridinhydrochloridu (2,93 g, 19,5 mmol) se zahřeje na 150°C, což má za výsledek pozvolné tání. Při této teplotě tzn. 150°C se míchá po dobu 4 hodin, pak se směs rozdělí mezi ethylacetát a 1N NaOH. Organický extrakt se suší nad  $MgSO_4$  a koncentruje na 1,3 g žluté pevné látky. Pevná látka se rekrystalizuje z ethylacetát-etheru k získání 0,81 g požadované sloučeniny jako bílé pevné látky.

### Příklad 116B

N-[1-[4-((4-pyridinyloxy)fenyl)sulfonyl]]ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 75, vyjma substituování příkladu 116A za 71B a acetaldehydu za propionaldehyd.

b.t. 180-181°C

$^1H$  NMR, 400MHz (DMSO- $d_6$ ): d 9,71 (bs, 1H), 8,54 (d, 2H, J=3 Hz), 8,05 (s, 1/2H), 7,97 (d, 2H, J=6 Hz), 7,84 (s, 1/2H), 7,49 (d, 2H, J=6 Hz), 7,03-7,13 (c, 2H), 4,63-4,73 (c, 1/2H), 4,28-4,39 (c, 1/2H), 3,59-3,78 (c, 1H), 3,48 (dd, 1H, J=3,10,5 Hz), 1,20 (dd, 3H, J=4,5, 10,5 Hz),

$^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ ): d 162,62; 162,61; 161,33; 158,33; 158,31; 156,74; 151,77; 135,40; 135,13; 130,74; 130,45; 120,56; 120,34; 113,27; 56,50; 49,69; 45,02; 19,05; 17,71.

MS (ES1(+)) 337 (M+H), 359 (M+Na), 391 (M+Na+MeOH), 695 (2M+Na)

Analyticky vypočteno pro  $C_{15}H_{16}N_2O_5S \cdot 0,5H_2O$ : C, 52,16; H, 4,96; N, 8,11; S, 9,28. Zjištěno: C, 52,32; H, 4,78; N, 7,98; S, 9,45.

**Příklad 117**

N-[1-[[[(4-kyanofenoxy)fenyl]sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 61, vyjma nahrazení 4-(4'-kyanofenoxy)benzenthionu za 4-thiol-4-bifenylnitril a příklad 23A za příklad 16B v příkladu 61A.

$^1\text{H NMR}$ , 400MHz (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,70 (s, 0,5H), 9,50 (s, 0,5H), 8,39 (s, 0,5H), 8,34 (s, 0,5H), 8,10 (s, 0,5H), 7,98-7,91 (m, 4H), 7,68 (s, 0,5H), 7,37-7,27 (m, 4H), 4,88-4,77 (m, 0,5H), 4,52-4,41 (m, 0,5H), 3,78-3,39 (m, 4H), 1,24-1,22 (m, 6H);

MS (ESI)  $m/e$  487 ( $M+1$ ) $^+$ .

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ : C, 54,31; H, 4,56. Zjištěno: C, 54,17; H, 4,79.

**Příklad 118**

N-[1-[[4-[[4-(trifluormethoxy)fenyl]sulfonyl]methyl]-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 61, vyjma nahrazení 4-(4'-trifluormethoxy)benzenthionu za 4'-thiol-4-bifenylnitril a příklad 47A za příklad 16B v příkladu 61A.

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) 9,96 (s, 0,5H), 9,60 (s, 0,5H), 8,32 (s, 0,5H), 8,23 (s, 0,5H), 8,11 (s, 0,5H), 7,93-7,86 (m, 2H), 7,75 (s, 0,5H), 7,48 (d, 0,5H,  $J=8,8$  Hz), 7,25 (dd, 4H,  $J=22,8, 8,8$  Hz), 4,53-4,42 (m, 0,5H), 4,04-3,93 (m, 0,5H), 3,65-3,46 (m, 2H), 3,34-3,22 (m, 2H), 2,02-1,62 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

MS (ESI) 560 ( $M+H$ ), 577 ( $M+\text{NH}_4$ ), 582 ( $M+\text{Na}$ ), 558 ( $M-H$ ).

Analyticky vypočteno pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_8\text{SF}_3$ : C, 49,37; H, 4,32; N, 7,51. Zjištěno: C, 49,46; H, 4,23; N, 7,47.

**Příklad 119**

N-[1-[[4-[[4-(trifluormethoxy)fenyl]sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid

Požadovaná sloučenina se připraví podle postupů z příkladu 61, vyjma nahrazení 4-(4'-trifluormethoxyfenoxy)benzenthiole za 4'-thiol-4-bifenylnitril v příkladu 61A.

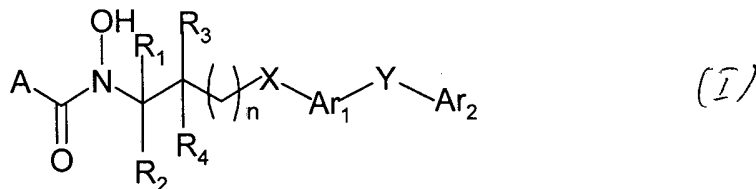
$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) 9,51 (s, 0,5H), 9,70 (s, 0,5H), 8,09 (s, 0,5H), 7,91 (dd, 2H,  $J=8,9, 3,1$  Hz), 7,68 (s, 0,5H), 7,47 (d, 2H,  $J=9,2$  Hz), 7,31-7,21 (m, 4H), 4,90-4,78 (m, 0,5H), 4,51-4,40 (m, 0,5H), 3,74-3,40 (m, 4H), 2,76 (d, 3H,  $J=1,7$  Hz), 1,27-1,22 (m, 6H).

MS (ESI) 558 (M-H), 560 (M+H), 577 (M+NH<sub>4</sub>), 582 (M+Na).

Analyticky vypočteno pro C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>SF<sub>3</sub>: C, 49,37; H, 4,32; N, 7,51. Zjištěno: C, 49,41; H, 4,29; N, 7,36.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce (I):



nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo prekurzory léčiva, přičemž substituent A je vodík;

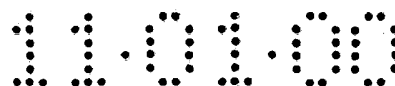
index n je nula;

substituenty  $R_1$  a  $R_3$  jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z

- (1) vodíku
- (2) alkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;

substituenty  $R_2$  a  $R_4$  jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z

- (1) vodíku;
- (2) alkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (3) alkenylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (4) alkynylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (5) alkoxyalkylu;
- (6) alkoxykarbonylalkylu, přičemž alkylénová a alkylová skupina mají nezávisle od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (7) halogenalkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (8) hydroxyalkylu, přičemž alkylénová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (9) -(alkylén)-S(O)<sub>p</sub>-alkylu, přičemž alkylén má od 1 do 6 atomů uhlíku a alkyl má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (10) fenylu;
- (11) fenylalkoxyalkylu, přičemž alkylénová a alkylová skupina mají nezávisle od 1 do 6 atomů uhlíku;



- (12) fenylalkylu, přičemž alkylénová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (13) fenoxyalkylu, přičemž alkylénová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (14) -(alkylen)-N(R<sub>5</sub>)SO<sub>2</sub>-fenyl, přičemž alkylénová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku a substituent R<sub>5</sub> je vybrán ze skupiny sestávající se z
- (a) vodíku a
  - (b) alkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (15) (heterocykl)oxyalkylu, přičemž alkylénová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (16) -(alkylen)-S(O)<sub>p</sub>-heterocykl, přičemž alkylénová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (17) -(alkylen)-heterocykl, přičemž alkylénová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- a
- (18) -(alkylen)-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, přičemž alkylénová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku; přičemž pro (15)-(17) je heterocykl vybrán ze skupiny sestávající se z
- (a) pyridylu,
  - (b) pyrazinylu,
  - (c) pyridazinylu,
  - (d) furylu,
  - (e) thienylu,
  - (f) isoxazolylu,
  - (g) oxazolylu,
  - (h) thiazolylu,
  - (i) isothiazolylu a
- přičemž pro (10)-(17) jsou fenyl, fenylové části fenylalkoxyalkylu, fenylalkylu, -(alkylen)-N(R<sub>5</sub>)SO<sub>2</sub>-fenylu, fenoxyalkylu a -(alkylen)-S(O)<sub>p</sub>-fenylu, a heterocyklu, heterocyklických částí (heterocykl)oxyalkylu, -(alkylen)-heterocykl a -(alkylen)-S(O)<sub>p</sub>-heterocykl případně substituovány jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z
- (a) alkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
  - (b) alkoxy skupiny mající od 1 do 6 atomů uhlíku;
  - (c) alkoxyalkylu, přičemž alkylénová skupina a alkylénová skupina mají nezávisle od 1 do 6 atomů uhlíku;
  - (d) halogenu;

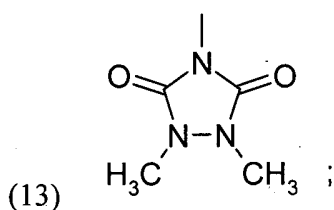
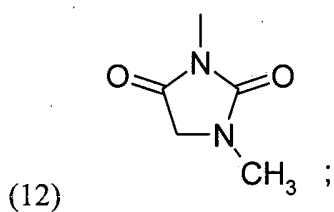
- (e) halogenalkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
  - (f) hydroxy skupiny;
  - (g) hydroxyalkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
  - (h) -(alkylen)-heterocykl;
  - (i) -(alkylen)-fenylu,
  - (j) -N(R<sub>5</sub>)SO<sub>2</sub>-alkylu,
  - (k) fenylu, přičemž fenyl je případně substituován 1, 2, 3, 4 nebo 5 substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z
    - (i) kyano skupiny
    - (ii) nitro skupiny a
    - (iii) halogenu,
  - (l) -C(O)OR<sub>5</sub>; a
  - (m) -C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, přičemž substituenty R<sub>x</sub> a R<sub>y</sub> jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z
    - (i) alkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku,
    - (ii) fenylu a
    - (iii) fenylalkylu,přičemž pro (ii) a (iii) jsou fenyl a fenylová část fenylalkylu případně substituovány substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající s z halogenu a alkoxy skupiny mající od 1 do 6 atomů uhlíku;
- přičemž pro (18) jsou substituenty R<sub>6</sub> a R<sub>7</sub> nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z
- (a) atom vodíku;
  - (b) alkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
  - (c) cykloalkylu majícího od 3 do 8 atomů uhlíku;
  - (d) cykloalkylalkylu, přičemž cykloalkylová skupina má od 3 do 8 atomů uhlíku a alkylenová skupina má od 1 do 10 atomů uhlíku;
  - (e) alkanoylu majícího od 1 do 10 atomů uhlíku;
  - (f) fenylu a
  - (g) fenylalkylu, přičemž alkylenová skupina má od 3 do 10 atomů uhlíku,

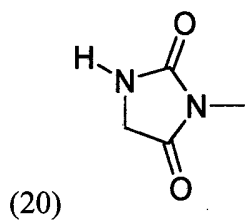
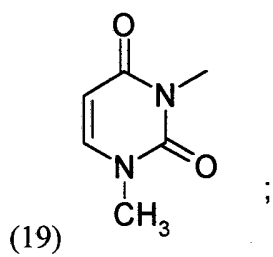
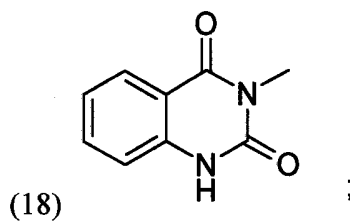
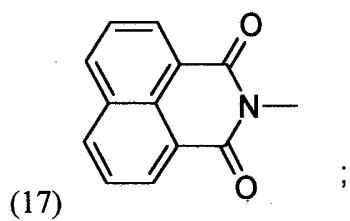
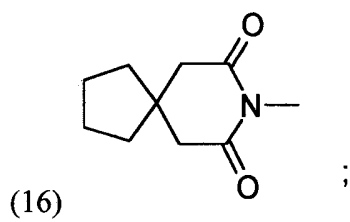
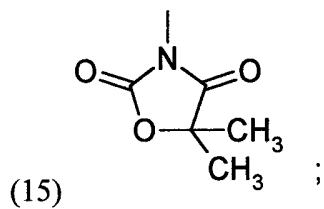
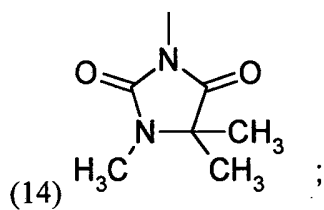
přičemž pro (f) a (g) jsou fenyly a fenylová část fenyalkylu případně substituovány jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z

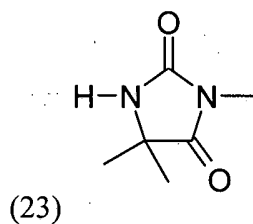
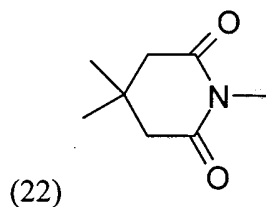
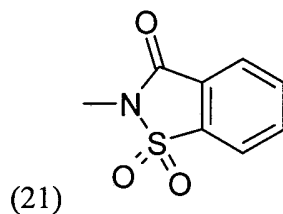
- (i) alkyly majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (ii) alkoxy skupiny mající od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (iii) perfluoroalkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (iv) halogenu;
- (v) halogenalkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku a
- (vi) alkanoylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku; nebo

substituenty  $R_6$  a  $R_7$  jsou spojeny dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, a vytvoří definovanou skupinu vybraná ze skupiny sestávající se z

- (1) morfolinyly
- (2) thiomorfolinyly;
- (3) thiomorfolinylsulfonu;
- (4) pyrrolidinyly;
- (5) piperazinyly;
- (6) piperidinyly;
- (7) sukcinimidylu;
- (8) maleimidylu;
- (9) glutarimidylu;
- (10) ftalimidylu;
- (11) naftalimidylu;







příčemž pro (1)-(23) jsou skupiny definované substituenty  $R_6$  a  $R_7$  spojeny dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, případně substituovány jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými za skupiny sestávající se z

- (a) halogenu,
- (b) alkylu,
- (c) alkoxy skupiny,
- (d) fenoxyskupiny,
- (e) fenylalkylu a
- (f) benzyloxy skupiny; nebo

substituenty  $R_1$  a  $R_2$  jsou spojeny dohromady s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny, a vytváří kruh vybraný ze skupiny sestávající se z

- (1) spiroalkylu majícího od 3 do 8 atomů uhlíku
- (2) tetrahydropyranylu; nebo

substituenty  $R_3$  a  $R_4$  jsou spojeny s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny, a vytváří spiroalkylovou skupinu mající od 3 do 8 atomů uhlíku; nebo

substituenty  $R_1$  a  $R_3$  jsou spojeny dohromady s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny, za vzniku 5-, 6-, nebo 7-členného kruhu;

substituent X je vybrán ze skupiny sestávající se z

- (1) -O-;
- (2)  $\text{NR}_5\text{SO}_2^-$ ;
- (3)  $-\text{S}(\text{O})_p^-$ ; a
- (4)  $-\text{C}(\text{O})^-$ ;

příčemž každá skupina je nakreslena se svým koncem levé části, který je koncem připojeným na alkylenovou skupinu a se svým koncem pravé části, který je koncem připojeným na  $\text{Ar}_1$ ;

$\text{Ar}_1$  je fenyl, který je případně substituován jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z

- (a) alkyly majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (b) perfluoralkyly majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (c) halogenu;
- (d) halogenalkyly majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (e) alkoxy skupiny mající od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (f) hydroxy skupiny;
- (g) hydroxyalkyly majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (h) alkoxyalkyly, přičemž alkyl a alkylenová skupina mají nezávisle od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (i) nitro skupiny;

substituent Y je vybrán ze skupiny sestávající se z

- (1) kovalentní vazby;
- (2) -O-;
- (3) alkylenu majícího od 2 do 4 atomů uhlíku;
- (4) piperidinyly,
- (5) alkenylenu majícího 2 atomy uhlíku;
- (6) alkynylenu majícího 2 atomy uhlíku;
- (7)  $-\text{S}(\text{O})_p^-$  a
- (8)  $-\text{C}(\text{O})^-$ ; a

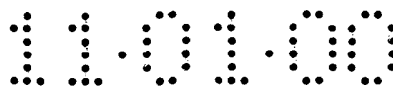


substituent  $Ar_2$  je arylová skupina vybraná ze skupiny sestávající se z

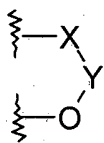
- (1) fenylu;
- (2) pyridylu;
- (3) pyrazinylu;
- (4) pyridazinylu;
- (5) furylu;
- (6) thienylu;
- (7) isoxaloylu;
- (8) oxazolylu;
- (9) thiazolylu a
- (10) isothiazolylu,

přičemž arylová skupina je případně substituovaná s jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z

- (a) alkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (b) alkoxy skupiny mající od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (c) alkoxy skupiny mající od 1 do 6 atomů uhlíku substituované alkoxy skupinou mající od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (d) -alkyl-CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>;
- (e) -alkyl-NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>;
- (f) alkoxyalkylu, přičemž alkylová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku a alkylenová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (g) kyano skupiny;
- (h) kyanoalkylové skupiny mající od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (i) halogenu;
- (j) halogenalkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (k) hydroxy skupiny;
- (l) hydroxyalkylové skupiny mající od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (m) hydroxyalkylové skupiny, přičemž alkylová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (n) thioalkoxy skupiny mající od 1 do 6 atomů uhlíku;



- (o) thioalkoxyalkylu, přičemž alkylová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku a alkylenová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (p) fenylalkoxy skupiny, přičemž alkylenová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (q) fenoxyskupiny;
- (r) fenoxalkylu, přičemž alkylenová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (s) (heterocykl)oxy skupiny;
- (t) (heterocykl)oxyalkylu, přičemž alkylenová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (u) perfluoralkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (v) perfluoroalkoxy skupiny, přičemž perfluoralkylová část má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (w) sulfinylalkylu, přičemž alkylová část má od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (x) sulfonylalkylu, přičemž alkylová část má od 1 do 6 atomů uhlíku;



- (y) , přičemž substituent X je vybrán ze skupiny  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  a  $-\text{O}-$

a

substituent Y je vybrán z  $-\text{C}(\text{O})-$  a  $-(\text{C}(\text{R}'')_2)_v-$ , kde substituent

R je vodík nebo alkyl mající od 1 do 4 atomů uhlíku a index v je 1-3;

- (z)  $-\text{N}(\text{R}_5)\text{SO}_2\text{R}_5$ , přičemž substituent  $\text{R}_5$  je definován výše a substituent  $\text{R}_5$  je vybrán ze skupiny sestávající se z
  - (i) vodíku a
  - (ii) alkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku; a
- (aa)  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_5)$ ,  
přičemž pro (s) a (t) jsou heterocyklické části (heterocykl)oxy skupiny a (heterocykl)oxyalkylu vybrány ze skupiny sestávající se z
  - (i) pyridylu;
  - (ii) pyrazinylu;
  - (iii) pyridazinylu;
  - (iv) furylu;
  - (v) thienylu;

- (vi) isoxazolyly;
- (vii) oxazolyly;
- (viii) thiazolyly a
- (ix) isothiazolyly a

příčemž pro (s) a (t) jsou heterocyklické části (heterocykl)oxy skupiny a (heterocykl)oxyalkylu případně substituovány jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z

- (i) alkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (ii) alkoxy skupiny mající od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (iii) perfluoroalkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (iv) halogenu;
- (v) kyano skupiny;
- (vi) kyanoalkylu;
- (vii) halogenalkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (viii) alkanoylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;

příčemž pro (q) a (r) jsou fenylová část fenoxyskupiny a fenoxyalkylu případně substituovány jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z

- (i) alkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (ii) alkoxy skupiny od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (iii) perfluoroalkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (iv) halogenu;
- (v) kyano skupiny;
- (vi) kyanoalkylu;
- (vii) halogenalkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
- (viii) alkanoylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;

2. Sloučenina podle nároku 1, přičemž

substituent A je vodík;

substituenty R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> jsou nezávisle vybrány z vodíku nebo alkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;

substituent X je vybrán ze skupiny sestávající se z

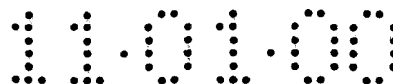
- (1) -O-,
- (2) -S(O)<sub>p</sub>-, a
- (3) -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>-; a

substituent Ar<sub>1</sub> je fenyl, který je případně substituovaný.

3. Sloučenina podle nároku 2, přičemž substituent R<sub>2</sub> je alkyl mající od 1 do 6 atomů uhlíku.

4. Sloučenina podle nároku 3 vybraná ze skupiny sestávající se z

- (±)-N-[1-[[[3'-(kyanomethyl)-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]pentyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-3-methylbutyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-methylbutyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]pentyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[2-[[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]-1-methylpropyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-methoxy-[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-chlor-[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)fenyl]sulfonyl]methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4-(4-chlorfenoxy)fenyl]sulfonyl]methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-methoxy-[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]propyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[1,1-dimethyl-2-[[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[4-[[[4-pyridinyloxy]fenyl]sulfonyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,



5. Sloučenina podle nároku 2, přičemž substituent  $R_2$  je vodík.
6. Sloučenina podle nároku 5, která má vzorec  $N-[2-[(4'-\text{kyano}-[1,1'-\text{bifényl}]-4\text{-yl)oxy]ethyl]-N\text{-hydroxyformamid}$ .
7. Sloučenina podle nároku 2, přičemž substituent  $R_2$  je vybrán ze skupiny sestávající se z
  - (1) fenyly, přičemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná;
  - (2) fenoxalkylu, přičemž alkylénová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku a kde fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná;
  - (3)  $-(\text{alkylen})-\text{S}(\text{O})_p\text{-fenyl}$ , přičemž alkylénová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku, index  $p$  je nula a fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná ;
  - (4)  $-(\text{alkylen})-\text{S}(\text{O})_p\text{-alkyl}$ ;
  - (5) hydroxyalkylu, přičemž alkylénová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku;
  - (6)  $-(\text{alkylen})-\text{N}(\text{R}_5)\text{SO}_2\text{-fenyl}$ , přičemž alkylénová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku, fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná; a substituent  $R_5$  je vybrán ze skupiny sestávající se z
    - (a) vodíku
    - (b) alkylu majícího od 1 do 6 atomů uhlíku;
  - (7) fenylalkoxyalkylu, přičemž alkylénová a alkyllová skupina mají nezávisle od 1 do 6 atomů uhlíku a fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná;
  - (8)  $-(\text{alkylen})\text{-heterocykl}$ , přičemž heterocykl je nesubstituovaný nebo substituovaný
  - (9)  $(\text{heterocykl})\text{oxyalkyl}$ , přičemž alkylénová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku a heterocykl je nesubstituovaný nebo substituovaný a
  - (10)  $-(\text{alkylen})\text{-fenyl}$ , přičemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná.

8. Sloučenina podle nároku 7 vybraná ze skupiny sestávající se z
- (±)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-2-fenoxyethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-2-(fenylthio)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-2-(4-methylfenylethyl)-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[2-[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]-1-(4'-fluorfenylethyl)]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-2-(4-fluorofenyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[3'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-2-[methyl[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino]ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-2-[[2-methoxykarbonyl]fenyl]thio)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-5-[(4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]pentyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-4-[(4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]butyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-4-[(4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl)oxy]butyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-5-[(4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl)oxy]pentyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-2-isopropylthioethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[(fenylmethoxy)methyl]-2-[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-(hydroxymethyl)-2-[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4'-methyl[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-2-[[3-(methylsulfonyl)amino]fenyl]ethyl]-N-hydroxyformamid;



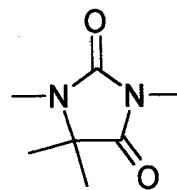
(±)-N-[1-[[[3-(diethylamino)karbonyl]fenyl]methyl]-2-[(4'-methyl[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid;

N-[1-[[[(4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-2-[(4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid;

N-[1-[[[(4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxyl]methyl]-2-(1,6-dihydro-3-methyl-6-oxo-1-pyridaziny)ethyl]-N-hydroxyformamid; a

N-[1-[[[(4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxyl]methyl]-2-(1,6-dihydro-6-oxo-1-pyridaziny)ethyl]-N-hydroxyformamid.

9. Sloučenina podle nároku 2, přičemž substituent  $R_2$  je -(alkylen)- $NR_6R_7$ .



10. Sloučenina podle nároku 9, přičemž  $-NR_6R_7$  je

11. Sloučenina podle nároku 10 vybraná ze skupiny sestávající se z

(±)-N-[1-[[[(4'-butoxy[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;

(±)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[(4'-ethoxy[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid;

(±)-N-[1-[[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)fenoxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;

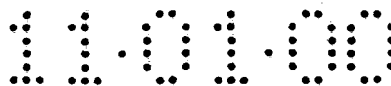
(±)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid;

(±)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid;

(±)-N-[1-[[[3'-(kyanomethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid ,



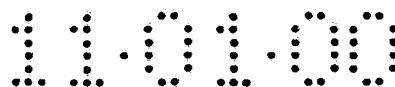
- (±)-N-[1-[[4'-butoxy[1,1'-bifenyl]-4-yl)sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformunid;
- (±)-N-[1-[[4'-(methylsulfonyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]thio]ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4-(4-chlorfenoxy)fenyl)sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4'-butyl[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[3'-(kyanomethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(2-methoxyethoxy)[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-propoxy[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid;
- N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-pentyloxy[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[3'-(kyanomethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4-(4-fluorfenoxy)fenyl)sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;



(S)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]ethyl)-N-hydroxyformamid;  
 (R)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]ethyl)-N-hydroxyformamid;  
 N-[1-[[[4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid;  
 N-[1-[4-[(4-pyridinylthio)fenoxymethyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;  
 N-[1-[[[(4-chlorofenoxi)fenyl]sulfonyl]methyl]-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid;  
 N-[1-[[[4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-bifeny]-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;  
 N-[1-[[[(4-kyanofenoxi)fenyl]sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid; a  
 N-[1-[[[4-[(trifluoromethoxy)fenoxi]fenyl]sulfonyl]methyl]-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid.

12. Sloučenina podle nároku 9 vybraná ze skupiny sestávající se z

(±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(2,3-dihydro-1,3-dioxo-1H-isoindol-2-yl)ethyl]-N-hydroxyformamid;  
 (±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)ethyl]-N-hydroxyformamid;  
 (±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)propyl]-N-hydroxyformamid;  
 (±)-N-[1-[4-[(2-E-fenylethenyl)fenoxymethyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;  
 (±)-N-[1-[[[4-(2-furanyl)fenoxymethyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;  
 (±)-N-[1-[[[4'-butoxy[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;



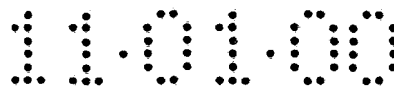
- (±)-N-[1-[[4-(4'-fluor[1,1'-bifeny]l)-4-yl)oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluoromethyl)[1,1'-bifeny]l)-4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4-(4'-methoxy[1,1'-bifeny]l)-4-yl)oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4-(4'-methyl[1,1'-bifeny]l)-4-yl)oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4-(4'-butoxy[1,1'-bifeny]l)-4-yl)oxy]methyl]-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4-(3-thienyl)fenoxymethyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4-([1,1'-bifeny]l)-4-yl)oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4-(3'-chlor-4'-fluor[1,1'-bifeny]l)-4-yl)oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4-(2'-methyl[1,1'-bifeny]l)-4-yl)oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4-(4'-kyano[1,1'-bifeny]l)-4-yl)oxy]methyl]-2-(2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4-(4'-kyanol[1,1'-bifeny]l)-4-yl)oxy]methyl]-2-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4-(4-fenyl-1-piperidinyl)fenoxymethyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4-(4'-kyano[1,1'-bifeny]l)-4-yl)oxy]methyl]-2-[4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-(3-pyridinylmethyl)-1-imidazolidinyl]ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4-(3'-kyano[1,1'-bifeny]l)-4-yl)oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4-(4'-(methylthio)[1,1'-bifeny]l)-4-yl)oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[4-[[4-(trifluoromethyl)fenoxymethyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;



- (±)-N-[1-[[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-2-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[[4'-(methylsulfonyl)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[[3'-(kyanomethyl)-4'-methoxyl[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[[3'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,6-dioxo-1-piperidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- N-[1S-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- N-[1R-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3-ethyl-3-methyl-2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(5,5-dimethyl-2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[[4'-chlor-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl)-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[[3'-kyanomethyl-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,5,5-trimethyl)-2,4-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[[3'-kyanomethyl-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3-ethyl-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3-benzyl-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;

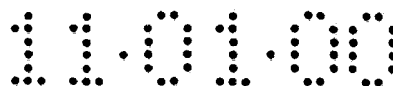


- (±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,5,5-trimethyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[(2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[[4'-butyl[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid
- (±)-N-[1-[[[4-(4-chlorfenoxy)fenyl]sulfonyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[[4-butyl[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[4-(2-thienylfenoxy)methyl]-2-[1-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[[3-nitro[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[[3'-(kyanomethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[[4-(4-pyridinyl)fenozy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- N-[1-[[4'-(aminosulfonyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid; a
- N-[1-[[[4-[[4-(trifluormethoxy)fenoxy]fenyl]sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid.

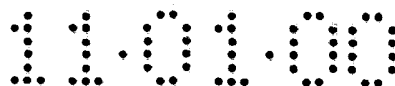


13. Sloučenina podle nároku 1, přičemž substituenty R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> jsou spojeny dohromady s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny, aby vznikl kruh vybraný z
- (1) spiroalkylu majícího od 3 do 8 atomů uhlíku a
  - (2) tetrahydropyranylu.
14. Sloučenina podle nároku 13 vybraná ze skupiny sestávající se z
- N-[4-[4-[[4-chlorfenoxy]fenyl]sulfonyl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-N-hydroxyformamid.
- N-[4-[4-[[4'-chlor[1,1'-bifeny]-4-yl]sulfonyl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-N-hydroxyformamid.
15. Sloučenina vybraná ze skupiny sestávající se z
- (±)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-fenoxyethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(fenylthio)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(2,3-dihydro-1,3-dioxo-1H-isoindol-2-yl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-3-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[3'-(kyanomethyl)-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]pentyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-3-methylbutyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-methylbutyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]pentyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(4-methylfenyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[2-[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]-1-(4-fluorfenyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(4-fluorfenyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,

(±)-N-[1-[[4-(4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,  
 N-[2-[[4-(4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyacetamid,  
 N-[2-[[4-(4'-kyano-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,  
 (±)-N-[1-[4-[(2E-fenylethenyl)fenoxy)methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-  
 imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,  
 (±)-N-[1-[4-(2-furanyl)fenoxy)methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-  
 N-hydroxyformamid,  
 (±)-N-[1-[[4-(4'-butoxy[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-  
 imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,  
 (±)-N-[1-[[4-(4'-fluor[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-  
 imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,  
 (±)-N-[1-[(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-  
 bifeny]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,  
 (±)-N-[1-[[4-(4'-methoxy[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-  
 imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,  
 (±)-N-[1-[[4-(4'-methyl[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-  
 imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,  
 (±)-N-[1-[[4-(4'-butoxy[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-  
 imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,  
 (±)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[(4'-ethoxy[1,1'-bifeny]-4-  
 yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,  
 (±)-N-[1-[[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)fenoxy)methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-  
 imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,  
 (±)-N-[1-[[4-(4'-butoxy[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)methyl]-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-  
 imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,  
 (±)-N-[1-[[4-(3-thienyl)fenoxy)methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-  
 hydroxyformamid,  
 (±)-N-[1-[[4-([1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-  
 imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,  
 (±)-N-[1-[[4-(3'-chlor-4'-fluor-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-  
 imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,

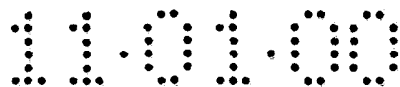


- (±)-N-[1-[[2-(2'-methyl[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4-(4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)methyl]-2-(2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4-(4'-kyano(1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)methyl]-2-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4-(4'-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid
- (±)-N-[1-[[4-(4-fenyl-1-piperidinyl)fenoxymethyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4-(4'-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[3-(3'-kyano(1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)methyl]-2-[methyl[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4-(4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)methyl]-2-[4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-(3-pyridinylmethyl)-1-imidazolidinyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[2-[[4-(4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]-1-methylpropyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[3-(3'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[4-(4'-(methylthio)[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4-(4-(trifluormethyl)fenoxymethyl)-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4-(4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-2-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[4-(4'-(methylsulfonyl)[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[3-(3'-kyanomethyl)-4'-methoxy[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[3-(3'-kyanomethyl)[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)methyl]-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid,



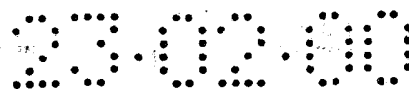
- (±)-N-[1-[[[4'-butoxy[1,1'-bifeny]l-4-yl)sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]l-4-yl)oxy]methyl]-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-(methylsulfonyl)[1,1'-bifeny]l-4-yl]oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[3'-kyano[1,1'-bifeny]l-4-yl)oxy]methyl]-2-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]l-4-yl)oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,6-dioxo-1-piperidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- N-[1S-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]l-4-yl)oxy]methyl]-2-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- N-[1R-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]l-4-yl)oxy]methyl]-2-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]l-4-yl)oxy]methyl]-2-(3-ethyl-3-methyl-2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[4-[4-[[[4-chlorfenoxy]fenyl]sulfonyl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]l-4-yl)oxy]methyl]-2-[[[2-methoxykarbonyl]fenyl]thio]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]l-4-yl)oxy]methyl]-5-[(4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]pentyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]l-4-yl)oxy]methyl]-4-[(4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]butyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]l-4-yl)oxy]methyl]-4-[(4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl)oxy]butyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]l-4-yl)oxy]methyl]-5-[(4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl)oxy]pentyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]l-4-yl)oxy]methyl]-2-(5,5-dimethyl-2,4-dioxo-3-oxazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]l-4-yl)sulfonyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,

- (±)-N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano(1,1'-bifenyl)-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-chlor-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[3'-kyanomethyl-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,5,5-trimethyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-isopropylthioethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[3'-kyanomethyl-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3-ethyl-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3-benzyl-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-kyano-[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,5,5-trimethyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinylethyl)-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-methoxy[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid;
- (±)-N-[1-[[[4'-chlor(1,1'-bifenyl)-4-yl]sulfonyl]methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid
- (±)-N-[1-[[[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)fenyl]sulfonyl]methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4-(4-chlorfenoxy)fenyl]sulfonyl]methyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-methoxy[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]propyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[1,1-dimethyl-2-[(4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[(fenylmethoxy)methyl]-2-[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-(hydroxymethyl)-2-[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]thio]ethyl]-N-hydroxyformamid,



- (±)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifeny]-4-yl]sulfonyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[(2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-bifeny]-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-butyl[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[4-[4-[(4'-chlor[1,1'-bifeny]-4-yl)sulfonyl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl]N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4-(4-chlorfenoxy)fenyl]sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4-(4-chlorfenoxy)fenyl]sulfonyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4-butyl[1,1'-bifeny]-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4-butyl[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[3'-(kyanomethyl)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[4-(2-thienyl)fenoxy]methyl]-2-[1-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[3-nitro[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-methyl[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-[[3-(methylsulfonyl)amino]fenyl]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[3-(diethylamino)karbonyl]fenyl]methyl]-2-[[4'-methyl[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- N-[1-[[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]methyl]-2-[[4'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,

- (±)-N-[1-[[4-(4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(2-methoxyethoxy)[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[(4'-propoxy[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[(4'-pentyloxy[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[3'-(kyanomethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-(4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)sulfonyl]methyl]-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[3'-(kyanomethyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]sulfonyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-(4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxyl]methyl]-2-(1,6-dihydro-3-methyl-6-oxo-1-pyridazinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4'-(4'-kyano[1,1'-bifenyl]-4-yl)sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4-(4-fluorfenoxyl)fenyl]sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (±)-N-[1-[[[4-(4-pyridinyl)fenoxyl]methyl]-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (S)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- (R)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid,
- N-[1-[[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifenyl]-4-yl]oxy]methyl]-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid;
- N-[1-[4-[(4-pyridinylthio)fenoxyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid;



N-[1-[[4-[[4-(trifluormethoxy)fenoxyl]fenyl]sulfonyl]methyl]-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-N-hydroxyformamid; a

N-[1-[[4-[[4-(trifluormethoxy)fenoxyl]fenyl]sulfonyl]methyl]-2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N-hydroxyformamid.

16. Sloučenina podle nároku 15, která má vzorec

(S)-N-[1-[(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-[[4'-(trifluormethoxy)[1,1'-bifeny]-4-yl]oxy]ethyl]-N-hydroxyformamid.

17. Použití sloučeniny podle nároku 1 pro přípravu léčiva pro inhibici matrixových metalloproteinas u savců, při potřebě takového ošetření.

18. Přípravek pro inhibici matrixových metalloproteinas zahrnující farmaceutický nosič a terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1.