



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58543 (13) C2

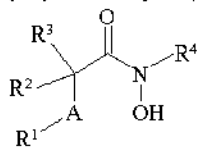
(51) 7 A61K31/16, C07D211/66

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) N-ГІДРОКСИ-2-(АЛКІЛ-, АРИЛ-, АБО ГЕТЕРОАРИЛСУЛЬФАНІЛ, -СУЛЬФІНІЛ АБО -СУЛЬФОНІЛ)-3-ЗАМІЩЕНІ АЛКІЛ-, АРИЛ- АБО ГЕТЕРОАРИЛАМІДИ ЯК ІНГІБІТОРИ МАТРИЧНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ**

1

2

(21) 99095311
 (22) 17 02 1998
 (24) 15 08 2003
 (86) PCT/US98/02987, 17 02 1998
 (31) 08/806,728
 (32) 27 02 1997
 (33) US
 (46) 15 08 2000, Бюл. № 3, 2000 р
 (72) Венкатесан Аранпакам Мудумбай, US, Гросу Джордж Теодор, US, Девіс Жамі Марі, US, Бейкер Жанні Леа, US
 (73) АМЕРИКАН ЦІАНАМІД КОМПАНІ, US
 (56) EP 0606046, 13 07 94
 WO 9635714, 14 11 96
 WO 9606074, 29 02 96
 WO 9320047, 14 10 93
 (57) 1 Сполука формули I



в якій

R^1 являє собою алкіл із 1-18 атомами вуглецю, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , алкеніл, що містить 3-18 атомів вуглецю із 1-3 подвійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , алкініл, що містить 3-18 атомів вуглецю із 1-3 потрійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , арил, що містить 6-10 атомів вуглецю, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , циклоалкіл, що містить 3-8 атомів вуглецю, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , насичений або ненасичений 5-10-членний моно- або біциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом, вибраний із O, S або NR^7 , необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , або гетероарил $-(CH_2)_0-6$, в якому дана гетероари-

льна група є 5-6-членною з одним або двома гетероатомами, незалежно вибраними з O, S і N, і необов'язково може бути заміщена однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , A являє собою -S-, -SO- або SO_2 , R^2 і R^3 , взяті з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне гетероциклічне кільце, що містить O, S або $N-R^7$, що необов'язково має один або два подвійні зв'язки, R^4 являє собою водень, алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , алкеніл, що містить 3-18 атомів вуглецю із 1-3 подвійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , алкініл, що містить 3-18 атомів вуглецю із 1-3 потрійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , феніл або нафтил, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , C_3-C_8 циклоалкіл або біциклоалкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , насичений або ненасичений 5-10-членний моно- або біциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом, вибраний із O, S або NR^7 , необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , R^5 являє собою C_7-C_{11} ароіл, C_2-C_6 алканойл, C_1-C_{12} алкіл, C_2-C_{12} алкеніл, C_2-C_{12} алкініл, F, Cl, Br, I, CN, CHO, C_1-C_6 алкокси, арилокси, гетероарилокси, C_3-C_6 алкенілокси, C_3-C_6 алкінілокси, C_1-C_6 алкоксиарил, C_1-C_6 алкоксигетероарил, C_1-C_6 алкіламіно- C_1-C_6 алкокси, C_1-C_2 алкіпендіокси, арилокси- C_1-C_6 алкіламін, C_1-C_{12} перфторалкіл, $S(O)_n-C_1-C_8$ алкіл, $S(O)_n$ -арил, де n дорівнює 0, 1 або 2, $OCOO-C_1-C_6$ алкіл, $OCOO$ арил, $CONR^6$, $COOH$, $COO-C_1-C_6$ алкіл, COO арил, $CONR^6R^6$, $CONHON$, NR^6R^6 , $SO_2NR^6R^6$, NR^6SO_2 арил, $NR^6CONR^6R^6$, $NHSO_2CF_3$, SO_2NH гетероарил, SO_2NHCO арил, $CONHSO_2-C_1-C_8$ алкіл, $CONHSO_2$ арил, SO_2NHCO арил, $CONHSO_2-C_1-C_6$ алкіл, $CONHSO_2$ арил, NH_2 , OH, арил, гетероарил, C_3-C_8 циклоалкіл або насичений, або ненасичений 5-10-

(13) C2

(11) 58543

(19) UA

членний моно- або біциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом, вибраний із O, S або NR^7 , де C_1-C_6 алкіл є лінійним або розгалуженим, гетероарил являє собою 5-10-членну моно- або біциклічну гетероарильну групу, що має 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S або NR^7 , а арил являє собою феніл або нафтил, необов'язково заміщений 1 або 2-ма групами, незалежно вибраними з галогену, ціано, аміно, нітро, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 алкокси або гідрокси, R^6 являє собою H, C_1-C_{18} алкіл, необов'язково заміщений OH, C_3-C_6 алкеніл, C_3-C_6 алкініл, C_1-C_6 перфторалкіл, $S(O)_n-C_1-C_6$ алкіл, $S(O)_n$ -арил, де n дорівнює 0, 1 або 2, або CO гетероарил, в якому гетероарил являє собою 5-10-членну моно- або біциклічну гетероарильну групу, що має 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S або NR^7 , а арил являє собою феніл або нафтил, необов'язково заміщений 1 або 2-ма групами, вибраними з галогену, ціано, аміно, нітро, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 алкокси або гідрокси, а R^7 являє собою C_7-C_{11} ароіл, C_2-C_6 алканоіл, C_1-C_{12} перфторалкіл, $S(O)_n-C_1-C_6$ алкіл, $S(O)_n$ -арил, де n дорівнює 0, 1 або 2, $COO-C_1-C_6$ алкіл, COO арил, $CONHR^6$, $CONR^6R^6$, $CONHOH$, $SO_2NR^6R^6$, SO_2CF_3 , SO_2NH гетероарил, SO_2NHCO арил, $CONHSO-C_1-C_6$ алкіл, $CONHSO_2$ арил, арил або гетероарил, в якому арил являє собою феніл або нафтил, необов'язково заміщений 1 або 2-ма групами, вибраними з галогену, ціано, аміно, нітро, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 алкокси або гідрокси, а гетероарил являє собою 5-10-членну моно- або біциклічну гетероарильну групу, що має 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S або N- C_1-C_6 алкілу, алкіл, що містить 1-18 атомів вуглецю, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , алкеніл, що містить 3-18 атомів вуглецю із 1-3 подвійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , алкініл, що містить 3-18 атомів вуглецю із 1-3 потрійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , арилалкіл, що містить 7-16 атомів вуглецю, в якому арил необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , біфенілалкіл, що містить 13-18 атомів вуглецю, в якому біфеніл необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , арилалкеніл, що містить 8-16 атомів вуглецю, в якому арил необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , циклоалкілалкіл або біциклоалкілалкіл, що містить 4-12 атомів вуглецю, в якому циклоалкіл або біциклоалкіл необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , насичений або ненасичений моно- або біциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом, вибраний із O, S або N- C_1-C_6 алкілу, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , або $R^8R^9N-C_1-C_6$ -алкоксиарил- C_1-C_6 -алкіл, де R^8 і R^9 незалежно вибрані із C_1-C_6 алкілу або R^8 і R^9 разом з азотом утворюють 5-7-членне насичене ге-

тероциклічне кільце, що необов'язково містить атом кисню, в якому арилна група являє собою феніл або нафтил,

або її фармацевтично прийнятна сіль

2 Сполука згідно з п 1, де

R^1 являє собою алкіл із 1-18 атомами вуглецю, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , алкеніл, що містить 3-18 атомів вуглецю із 1-3 подвійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

алкініл, що містить 3-18 атомів вуглецю із 1-3 потрійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

арил, що містить 6-10 атомів вуглецю, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

циклоалкіл, що містить 3-8 атомів вуглецю, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

насичений або ненасичений моно- або біциклічний 5-10-членний гетероцикл, що містить один гетероатом, вибраний із O, S або NR^7 , необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

або гетероарил- $(CH_2)_0-6$, в якому гетероарильна група є 5-6-членною з одним або двома гетероатомами, незалежно вибраними з O, S і N, може бути необов'язково заміщена однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

A являє собою -S-, -SO- або SO_2 ,

R^2 і R^3 , узяті з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне гетероциклічне кільце, що містить O, S або NR^7 , необов'язково з одним або двома подвійними зв'язками,

R^4 являє собою водень,

алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

алкеніл, що містить 3-18 атомів вуглецю із 1-3 подвійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

алкініл, що містить 3-18 атомів вуглецю із 1-3 потрійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

феніл або нафтил, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , C_3-C_6 циклоалкіл або біциклоалкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

R^5 являє собою H, F, Cl, Br, I, CN, CHO, C_7-C_{11} ароіл, C_2-C_6 алканоіл, C_1-C_{12} алкіл, C_2-C_{12} алкеніл, C_2-C_{12} алкініл, C_1-C_6 алкокси, арилокси, гетероарилокси, C_3-C_6 алкенілокси, C_3-C_6 алкінілокси, C_1-C_6 алкоксиарил, C_1-C_6 алкоксигетероарил, C_1-C_6 алкіламіно- C_1-C_6 алкокси, C_1-C_2 -алкілендіокси, арилокси- C_1-C_6 алкіламін, C_1-C_{12} перфторалкіл, $S(O)_n-C_1-C_6$ алкіл, $S(O)_n$ -арил, де n дорівнює 0, 1 або 2, $OCOO-C_1-C_6$ алкіл, $OCOO$ арил, $CONR^6R^6$, $COOH$, $COO-C_1-C_6$ алкіл, COO арил, $CONR^6R^6$, $CONHOH$, NR^6R^6 , $SO_2NR^6R^6$, NR^6SO_2 арил, $NR^6CONR^6R^6$, $NHSO_2CF_3$, SO_2NH гетероарил,

SO₂NHCO арил, CONHSO₂-C₁-C₆ алкіл, CONHSO₂ арил, SO₂NHCO арил, CONHSO₂-C₁-C₆ алкіл, CONHSO₂ арил, NH₂, OH, арил, гетероарил, C₃-C₈ циклоалкіл або насичений, або ненасичений 5-10-членний моно- або біциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом, вибраний із O, S або NR⁷, в якому гетероарил являє собою 5-10-членну моно- або біциклічну гетероарильну групу з 1-3 гетероатомами, незалежно вибраними з O, S або NR⁷, а арил являє собою феніл або нафтил, необов'язково заміщений 1 або 2-ма групами, незалежно вибраними з галогену, ціано, аміно, нітро, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкокси або гідрокси, R⁸ являє собою H, C₁-C₁₈ алкіл, необов'язково заміщений OH, C₃-C₆ алкеніл, C₃-C₆ алкініл, C₁-C₆ перфторалкіл, S(O)_n-алкіл або арил, де n дорівнює 0, 1 або 2, або SO гетероарил, в якому гетероарил являє собою 5-10-членну моно або біциклічну гетероарильну групу з 1-3 гетероатомами, незалежно вибрану з O, S або NR⁷, а арил являє собою феніл або нафтил, необов'язково заміщений 1 або 2-ма групами, вибраними з галогену, ціано, аміно, нітро, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкокси або гідрокси, а R⁷ являє собою C₇-C₁₁ ароіл, C₂-C₆ алканоліл, C₁-C₁₂ перфторалкіл, S(O)_n-алкіл, S(O)_n-арил, де n дорівнює 0, 1 або 2, COO алкіл, COO арил, CONHR⁶, CONR⁶R⁶, CONHOH, SO₂NR⁶R⁶, SO₂CF₃, SO₂NH гетероарил, SO₂NHCO арил, CONHSO₂ алкіл, CONHSO₂ арил, арил або гетероарил, де C₁-C₆ алкіл є лінійним або розгалуженим, гетероарил являє собою 5-10-членну моно- або біциклічну гетероарильну групу з 1-3 гетероатомами, незалежно вибраними із O, S або NR⁷, а арил являє собою феніл або нафтил, необов'язково заміщений 1 або 2-ма групами, вибраними з галогену, ціано, аміно, нітро, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкокси, або гідрокси, алкіл, що містить 1-18 атомів вуглецю, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵, алкеніл, що містить 3-18 атомів вуглецю із 1-3 подвійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵, алкініл, що містить 3-18 атомів вуглецю із 1-3 потрійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵, арилалкіл, що містить 7-16 атомів вуглецю, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵, біфенілалкіл, що містить 13-18 атомів вуглецю, де біфеніл необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵, арилалкеніл, що містить 8-16 атомів вуглецю, де арил необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵, циклоалкілалкіл або біциклоалкілалкіл, що містить 4-12 атомів вуглецю, де циклоалкіл або біциклоалкіл необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵, насичений або ненасичений моно- або біциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом, вибраний із O, S або N-C₁-C₆ алкілу, необов'язково заміще-

ний однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵, R⁸R⁹N-C₁-C₆-алкоксиарил-C₁-C₆-алкіл, де R⁸ і R⁹ незалежно вибрані із C₁-C₆ алкілу або R⁸ і R⁹ разом з азотом утворюють 5-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що необов'язково містить атом кисню, у якому арильна група являє собою феніл або нафтил, або її фармацевтично прийнятна сіль

3 Сполука згідно з п 2, в якій R¹ являє собою феніл, нафтил, алкіл, що містить 1-18 атомів вуглецю або гетероарил, такий як піридил, тієніл, імідазоліл або фураніл, необов'язково заміщений C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкокси, C₈-C₁₀ арилокси, гетероарилокси, C₃-C₆ алкенілокси, C₃-C₆ алкінілокси, галогеном, або S(O)_n-C₁-C₆алкіл-C₁-C₆ алкоксиарил або C₁-C₆ алкоксигетероарил, А являє собою -S-, -SO- або SO₂-, R² і R³, взяті з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне гетероциклічне кільце, що містить O, S або N-R⁷, необов'язково з одним або двома подвійними зв'язками, R⁴ являє собою водень, алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵, алкеніл, що містить 3-18 атомів вуглецю із 1-3 подвійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵, алкініл, що містить 3-18 атомів вуглецю із 1-3 потрійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵, феніл або нафтил, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵, C₃-C₆ циклоалкіл або біциклоалкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵, R⁵ являє собою H, C₇-C₁₁ ароіл, C₂-C₆ алканоліл, C₁-C₁₂ алкіл, C₂-C₁₂ алкеніл, C₂-C₁₂ алкініл, F, Cl, Br, I, CN, CHO, C₁-C₆ алкокси, арилокси, гетероарилокси, C₃-C₆ алкенілокси, C₃-C₆ алкінілокси, C₁-C₆-алкіламіно-C₁-C₆ алкокси, C₁-C₂-алкілендіокси, арилокси-C₁-C₆ алкіламін, C₁-C₁₂ перфторалкіл, S(O)_n-C₁-C₆ алкіл, S(O)_n-арил, де n дорівнює 0, 1 або 2, OCOOC₁-C₆ алкіл, OCOO арил, OCONR⁶, COOH, COO-C₁-C₆ алкіл, COO арил, CONR⁶R⁶, CONHOH, NR⁶R⁶, SO₂NR⁶R⁶, NR⁶SO₂ арил, NR⁶CONR⁶R⁶, NHSO₂CF₃, SO₂NH гетероарил, SO₂NHCO арил, CONHSO₂-C₁-C₆ алкіл, CONHSO₂ арил, SO₂NHCO арил, CONHSO₂-C₁-C₆ алкіл, CONHSO₂ арил, NH₂, OH, арил, гетероарил, C₃-C₈ циклоалкіл, насичений або ненасичений 5-10-членний моно- або біциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом, вибраний із O, S або NR⁷, в якому C₁-C₆ алкіл є лінійним або розгалуженим, гетероарил являє собою 5-10-членну моно- або біциклічну гетероарильну групу з 1-3 гетероатомами, незалежно вибраними з O, S або NR⁷, а арил являє собою феніл або нафтил, необов'язково заміщений 1 або 2-ма групами, вибраними з галогену, ціано, аміно, нітро, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкокси або гідрокси,

R^6 являє собою H , C_1 - C_{18} алкіл, необов'язково заміщений на OH , C_3 - C_6 алкеніл, C_3 - C_6 алкініл, C_1 - C_6 перфторалкіл, $S(O)_n$ -алкіл або арил, де n дорівнює 0, 1 або 2, або CO гетероарил, в якому гетероарил являє собою 5-10-членну моно- або біциклічну гетероарильну групу з 1-3 гетероатомами, незалежно вибраними з O , S або NR^7 , а арил являє собою феніл або нафтил, необов'язково заміщений 1 або 2-ма групами, вибраними з галогену, ціано, аміно, нпро, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_8 алкокси або гідрокси, а R^7 являє собою C_7 - C_{11} ароіл, C_2 - C_6 алканоіл, C_1 - C_{12} перфторалкіл, $S(O)_n$ -алкіл, $S(O)_n$ -арил, де n дорівнює 0, 1 або 2, COO алкіл, COO арил, $CONHR^6$, $CONR^6R^6$, $CONHOH$, $SO_2NR^6R^6$, SO_2CF_3 , SO_2NH гетероарил, SO_2NHCO арил, $CONHSO_2$ алкіл, $CONHSO_2$ арил, арил, або гетероарил, де арил являє собою феніл або нафтил, необов'язково заміщений 1 або 2-ма групами, незалежно вибраними з галогену, ціано, аміно, нпро, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 алкокси, або гідрокси, а гетероарил являє собою 5-10-членну моно- або біциклічну гетероарильну групу з 1-3 гетероатомами, незалежно вибраними з O , S або N - C_1 - C_6 алкілу, алкіл, що містить 1-18 атомів вуглецю, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , алкеніл, що містить 3-18 атомів вуглецю із 1-3 подвійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , алкініл, що містить 3-18 атомів вуглецю із 1-3 потрійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , арилалкіл, що містить 7-16 атомів вуглецю, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , біфенілалкіл, що містить 13-18 атомів вуглецю, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , арилалкеніл, що містить 8-16 атомів вуглецю, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , циклоалкілалкіл або біциклоалкілалкіл, що містить 4-12 атомів вуглецю, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , насичений або ненасичений моно- або біциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом, вибраний із O , S або NR - C_1 - C_8 алкілу, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 , R^8R^9N - C_1 - C_6 -алкоксиарил- C_1 - C_6 -алкіл, де R^8 і R^9 незалежно вибрані із C_1 - C_6 алкілу або R^8 і R^9 разом з азотом утворюють 5-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що необов'язково містить атом кисню, в якому дана арильна група являє собою феніл або нафтил, і її фармацевтично прийнятна сіль

4 Сполука згідно з п 1, яка представляє гідроксіамід
1-бензил-4-(4-метоксибензолсульфоніл)піперидин-4-карбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль

5 Сполука згідно з п 1, яка представляє гідроксіамід
4-(4-метоксибензолсульфоніл)-1-(3-

метоксибензил)піперидин-4-карбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль

6 Сполука згідно з п 1, яка представляє гідроксіамід
1-(3,4-дихлорбензил)-4-(4-метоксибензолсульфоніл)піперидин-4-карбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль

7 Сполука згідно з п 1, яка представляє гідроксіамід
4-(4-метоксибензолсульфоніл)-1-(4-метилбензил)піперидин-4-карбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль

8 Сполука згідно з п 1, яка представляє гідроксіамід
4-(4-метоксибензолсульфоніл)-1-нафталін-2-іл-метилпіперидин-4-карбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль

9 Сполука згідно з п 1, яка представляє гідроксіамід
1-бифеніл-4-ілметил-4-(4-метоксибензолсульфоніл)піперидин-4-карбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль

10 Сполука згідно з п 1, яка представляє гідроксіамід
4-(4-метоксибензолсульфоніл)-1-(3-метилбут-2-еніл)піперидин-4-карбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль

11 Сполука згідно з п 1, яка представляє гідроксіамід
1-(4-бромобензил)-4-(4-метоксибензолсульфоніл)піперидин-4-карбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль

12 Сполука згідно з п 1, яка представляє гідроксіамід
4-(4-метоксибензолсульфоніл)-1-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)бензил]піперидин-4-карбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль

13 Сполука згідно з п 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яку вибирають з групи сполук, до складу якої входять

гідроксіамід 4-(4-метоксибензолсульфоніл)-1-(3-фенілпропіл)піперидин-4-карбонової кислоти,
гідроксіамід 1-трет-бутил-4-(4-метоксибензолсульфоніл)піперидин-4-карбонової кислоти,
гідроксіамід 1-бутил-4-(4-метоксибензолсульфоніл)піперидин-4-карбонової кислоти,
гідроксіамід 1-циклооктил-4-(4-метоксибензолсульфоніл)піперидин-4-карбонової кислоти,
гідроксіамід 1-етил-4-(4-метоксибензолсульфоніл)піперидин-4-карбонової кислоти,
гідроксіамід 1-ізопропіл-4-(4-метоксибензолсульфоніл)піперидин-4-карбонової кислоти,
гідроксіамід 1-метил-4-(4-метоксибензолсульфоніл)піперидин-4-карбонової кислоти,
гідроксіамід 1-бензил-4-(4-бутоксibenзолсульфоніл)піперидин-4-карбонової кислоти,
гідроксіамід 1-(4-фторбензил)-4-(4-метоксибензолсульфоніл)піперидин-4-карбонової кислоти,
гідроксіамід 1-(4-фторбензил)-4-(4-бутоксibenзолсульфоніл)піперидин-4-карбонової кислоти,
гідроксіамід 4-(4-метоксибензолсульфоніл)-1-(4-метоксибензил)піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксамід 4-(4-метоксибензолсульфоніл)-1-[2-(4-метоксифеніл)етил]пiperидин-4-карбонової кислоти,

гідроксамід 4-(4-метоксибензолсульфоніл)-1-(2-фенілетил)пiperидин-4-карбонової кислоти,

гідроксамід 4-(4-н-бутоксibenзолсульфоніл)-1-(4-метоксибензил)пiperидин-4-карбонової кислоти,

гідроксамід 4-(4-метоксибензолсульфоніл)-1-(3-феноксипропіл)пiperидин-4-карбонової кислоти,

гідроксамід 4-(4-н-бутоксibenзолсульфоніл)-1-(3-феноксипропіл)пiperидин-4-карбонової кислоти,

гідроксамід 4-(4-метоксибензолсульфоніл)-1-(2-феноксietил)пiperидин-4-карбонової кислоти,

гідроксамід 4-(4-н-бутоксibenзолсульфоніл)-1-(2-феноксietил)пiperидин-4-карбонової кислоти,

гідроксамід 4-(4-метоксибензолсульфоніл)-1-[4-(2-пiperидин-1-ілетокси)бензил]пiperидин-4-карбонової кислоти

14 Спосіб інгибування патологічних змін, опосередкованих матричними металопротеїназами у ссавців, що включає введення ссавцю, що його потребує, терапевтично ефективно для інгибування матричної металопротеїнази кількості сполуки формули I по п 1

15 Спосіб згідно з п 14, в якому захворювання, що лікують, являє собою атеросклероз, утворення атеросклеротичної бляшки, редукування коронарного тромбозу від розриву атеросклеротичної бляшки, рестеноз, опосередковувана MMP остеопенія, запальні захворювання центральної нервової системи, старіння шкіри, ангіогенез, метастазування пухлин, ріст злоякісної пухлини, остеоартрит, ревматоїдний артрит, септичний артрит, виразка рогівки, аномальне загоєння ран,

захворювання кісток, протеїнурия, аневризми аорти, дегенеративне ураження хряща після ушкодження суглоба, демієлінізуючі захворювання нервової системи, цироз печінки, гломерулярне захворювання нирок, передчасний розрив ембріональних оболонок, запальні захворювання кишечника або захворювання періодонту

16 Спосіб згідно з п 14, в якому захворювання, що лікують, являють собою макулярну дегенерацію, діабетичну ретинопатію, проліферативну вітрео-ретинопатію, ретинопатію недоношених, очне запалення, кератоконус, синдром Шегрена, міопію, зпоякісні пухлини ока, ангіогенез/неоваскуляризацію судин ока і відторгнення роговкового імплантата

17 Спосіб інгибування патологічних змін, опосередкованих TNF- α конвертуючим ферментом (TACE) у ссавців, який включає введення ссавцю, що його потребує, терапевтично ефективно для інгибування TACE кількості сполуки формули I по п 1

18 Спосіб згідно з п 14, в якому захворювання, що лікують, являють собою ревматоїдний артрит, відторгнення трансплантата, кахексію, анорексію, запалення, лихоманку, інсулінорезистентність, септичний шок, застійну серцеву недостатність, запальне захворювання центральної нервової системи, запальне захворювання кишечника або ВІЛ-інфекцію

19 Фармацевтична композиція, що включає фармацевтичний носій і терапевтично ефективно для інгибування матричної металопротеїнази або TACE кількість сполуки формули I по п 1

Матричні металопротеїнази (MMPs) являють собою групу ферментів, які задіяні в патологічне руйнування з'єднувальної тканини і базальних мембран. Ці ендopeптидази, що містять цинк, складаються із декількох підгруп ферментів, що включають колагенази, стромелізини і желатинази. Було показано, що серед цих видів желатинази найбільше задіяні в ріст і поширення злоякісних пухлин. Відомо, що рівень експресії желатинази підвищується зі злоякісністю і що желатиназа може руйнувати базальну мембрану, що веде до метастазів пухлини. Недавно було показано, що ангіогенез, необхідний для росту солідних пухлин, має желатиназний компонент у своїй патології. Більш того, існує доказ, який припускає, що желатиназа бере участь у розриві бляшки, асоційованій з атеросклерозом. Інші стани, опосередковувані MMPs, представляють собою рестеноз, опосередковуване MMP порушення остеогенезу, запальні захворювання центральної нервової системи, старіння шкіри, ріст злоякісної пухлини, остеоартрит, ревматоїдний артрит, септичний артрит, виразка рогівки, аномальне загоєння рани, кісткове захворювання, протеїнурия, захворювання аневризми аорти, втрата переродженого хряща після ушкодження суглоба, демієлінізуюче захворювання нервової системи, цироз печінки, гломерулярне захворю-

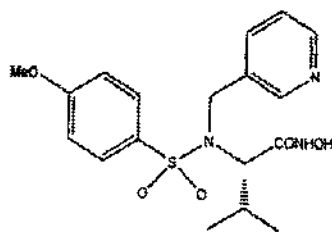
вання нирок, передчасне руйнування плодових оболонок, захворювання запалення стравоварильного тракту, періодонтальне захворювання, пов'язане з віком дегенерація жовтої плями, діабетична ретинопатія, проліферативна вітрео-ретинопатія, рання ретинопатія, очне запалення, кератоконус, Sjogren's синдром, міопія, зпоякісні пухлини ока, ангіогенез/реvasкуляризація судин ока і відторгнення роговкового імплантата. Що стосується останніх оглядів, дивись (1) Recent Advances in Matrix Metalloproteinase Ubhibitor Research, R P Beckett, A H Davidson, A H Drummond, P Huxley and M Whittaker, Research Focus, Vol 1, 16-26, (1996), (2) Curr Opin Ther Patents (1994) 4(1) 7-16, (3) Curr Medicinal Chem (1995) 2 743-762, (4) Exp Opin Ther Patents (1995) 5(2) 1087-110, (5) Exp Opin Ther Patents (1995) 5(12) 1287-1196

TNF(фактор некроза пухлини)- α перетворювальний фермент (TACE) каталізує утворення TNF- α із попередника білка TNF- α , зв'язаного з мембраною. TNF- α представляє собою передзапальний цитокін, який, як думають, виконує свою функцію при ревматоїдному артриті, септичному шоку, відторгненні імплантата, кахексії, анорексії, запаленні, застійній серцевій недостатності, запальному захворюванні центральної нервової системи, запальному захворюванні страво-

варильного тракту, інсулінової резистентності і HIV-інфекції, крім його власних добре освітлених протипухлинних властивостей. Наприклад, вивчення антитіл до TNF- α -антитіл і трансгенних тварин показало, що блокування утворення TNF- α придушує розвиток артриту. Дане спостереження недавно було поширено також і на людей.

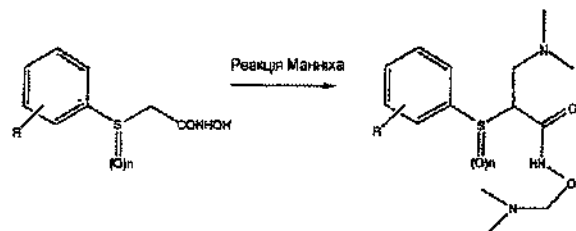
Передбачається, що невеликі молекули інгібіторів MMPs і TACE мають, із цієї причини, можливість для лікування ряду хворобливих станів. Хоча був ідентифікований і описаний у літературі ряд інгібіторів MMP і TACE, більшість цих молекул представляють собою пептидні і пептидо-подібні сполуки, які, як і треба очікувати, біодоступні і мають фармакокінетичні утруднення, звичайні для таких сполук, що обмежують їх клінічну ефективність. Низькомолекулярні, сильні, тривалі дії, перорально біодоступні інгібітори MMPs і/або TACE є, отже, дуже бажаними для потенційного постійного лікування вищезгаданих хворобливих станів.

Останнім часом з'явилися два посилання (Патент США 5455258 і Європейська Патентна Заявка 606046), які описують арилсульфонамідо-заміщені гідроксамові кислоти. У даних документах розглядаються сполуки, проілюстровані на прикладі CGS 27023A. У них представлені тільки інгібітори неперитидноматричних металопротеїназ, описаних до даного часу.



CGS 27023A

Salah із співаєт, Liebigs Ann Chem 195, (1973) описали деякі похідні арилзаміщених тіо- і арилзаміщених сульфонільних ацетогідроксамової кислоти загальної формули I. Дані сполуки були одержані для вивчення реакції Манніха. Згодом вони були протестовані на їх фунгіцидну активність.



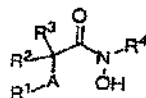
1

Деякі сульфонкарбонові кислоти описані в патенті США 4933367. Було показано, що ці сполуки виявляють гіполікемічну активність.

Даний винахід стосується нових, низькомолекулярних, неперитидних інгібіторів матричних металопротеїназ (MMPs) і TNF- α -перетворювального

ферменту (TACE), призначених для лікування артриту, пухлинних метастазів, тканинної виразки, аномального загоєння ран, періодонтального захворювання, кісткового захворювання, діабету (інсулінова резистентність) і HIV-інфекції.

Згідно з даним винаходом пропонується група сполук загальної формули I:



I

де

R^1 представляє собою алкіл, що містить 1-18 вуглецевих атомів, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

алкеніл, що містить 3-18 вуглецевих атомів із 1-3 подвійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

алкініл, що містить 3-18 вуглецевих атомів, із 1-3 потрійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

арил, що містить 6-10 вуглецевих атомів, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

циклоалкіл, що містить 3-8 вуглецевих атомів, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

насичений або ненасичений 5-10-членним моно- або біциклічним гетероциклом, що містить один гетероатом, вибраний із O, S або NR^7 , необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

або гетероарил- $(CH_2)_0-6$, в якому гетероарильна група є 5-6-членною з одним або двома гетероатомами, незалежно вибраними з O, S, і N, і необов'язково може бути заміщена однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

A представляє собою -S-, -SO- або -SO₂-

R^2 і R^3 , взяті з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне гетероциклічне кільце, що містить O, S або NR^7 , необов'язково з однією або двома подвійними зв'язками,

R^4 представляє собою водень

алкіл, що містить 1-8 вуглецевих атомів, необов'язково заміщеними однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

алкеніл, що містить 3-18 вуглецевих атомів, із 1-3 подвійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

алкініл, що містить 3-18 вуглецевих атомів, із 1-3 потрійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

феніл або нафтил, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

C₃-C₈ циклоалкіл або біциклоалкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

насичений або ненасичений 5-10-членний моно- або біциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом, вибраний із O, S або NR^7 , необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

R^5 представляє собою H , C_7 - C_{11} ароіл, C_2 - C_6 алканоліл, C_2 - C_{12} алкіл, C_2 - C_{12} алкеніл, C_2 - C_{12} алкініл, F, Cl, Br, I, CN, CHO, C_1 - C_6 алкокси, арилокси, гетероарилокси, C_3 - C_6 апкенилокси, C_3 - C_8 алкінілокси, C_1 - C_6 алкоксиарил, C_1 - C_8 алкоксигетероарил, C_1 - C_6 алкіламіно- C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_2 алкілендіоксид, арилокси- C_1 - C_6 алкіламіно, C_1 - C_{12} перфторалкіл, $S(O)_n$ - C_1 - C_6 алкіл, $S(O)_n$ -арил, де n дорівнює 0, 1 або 2, $OCOO$ C_1 - C_6 алкіл, $OCOO$ арил, $CONR^6$, $COOH$, COO C_1 - C_6 алкіл, COO арил, $CONR^6R^6$, $CONHOH$, NR^6R^6 , $SO_2NR^6R^6$, NR^6SO_2 арил, $NR^6CONR^6R^6$, $NHSO_2CF_3$, SO_2NH гетероарил, SO_2NHSO_2 арил, $CON-HSO_2$ - C_1 - C_6 алкіл, $CONHSO_2$ арил, SO_2NHPCO арил, $CONHSO_2$ - C_1 - C_6 алкіл, $CONHSO_2$ арил, NH_2 , OH, арил, гетероарил, C_3 - C_8 циклоалкіл, або насичений або ненасичений 5-10-членний моно- або біциклічний гетероцикл, - один гетероатом, що містить, вибраний із O, S або NR^7 , в якому C_1 - C_6 алкіл є лінійним або розгалуженим, гетероарил представляє собою 5-10-членну моно- або біциклічну гетероарильну групу, із 1-3 гетероатомами, незалежно вибраними з O, S або NR^7 , а арил представляє собою феніл або нафтил, необов'язково заміщений 1 або 2-ма групами, вибраними з галогену, ціано, аміно, нітро, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкокси, або гідрокси,

R^6 представляє собою H , C_1 - C_{18} алкіл, необов'язково заміщений на OH, C_3 - C_6 алкеніл, C_3 - C_6 алкініл, C_1 - C_6 перфторалкіл, $S(O)_n$ - C_1 - C_6 алкіл, $S(O)_n$ арил, де n дорівнює 0, 1 або 2, або COгетероарил, в якому гетероарил представляє собою 5-10-членну моно- або біциклічну гетероарильну групу, із 1-3 гетероатомами, незалежно вибраними з O, S або NR^7 , а арил представляє собою феніл або нафтил, необов'язково заміщений 1 або 2-ма групами, вибраними з галогену, ціано, аміно, нітро, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкокси, або гідрокси,

а R^7 представляє собою C_7 - C_{11} ароіл, C_2 - C_6 алканоліл, C_1 - C_{12} перфторалкіл, $S(O)_n$ - C_1 - C_6 -алкіл, $S(O)_n$ арил, де n дорівнює 0, 1 або 2, COO - C_1 - C_6 -алкіл, COO арил, $CONHR^6$, $CONR^6R^6$, $CONHOH$, $SO_2NR^6R^6$, SO_2CF_3 , SO_2NH гетероарил, SO_2NHSO_2 арил, $CONHSO_2$ - C_1 - C_6 -арил, $CONHSO_2$ арил, або гетероарил, де арил представляє собою феніл або нафтил, необов'язково заміщений 1 або 2-ма групами, незалежно вибраними з галогену, ціано, аміно, нітро, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкокси, або гідрокси, а гетероарил представляє собою 5-10-членну моно- або біциклічну гетероарильну групу, що має 1-3 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S або N - C_1 - C_6 алкіл,

алкіл, що містить 1-18 вуглецевих атомів, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

алкеніл, що містить 3-18 вуглецевих атомів із 1-3 подвійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

алкініл, що містить 3-18 вуглецевих атомів із 1-3 потрійними зв'язками, необов'язково заміщений

однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

арилалкіл, що містить 7-16 вуглецевих атомів, в якому арил необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

біфенілалкіл, що містить 13-18 вуглецевих атомів, в якому біфеніл необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

арилалкеніл, що містить 8-16 вуглецевих атомів, в якому арил необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

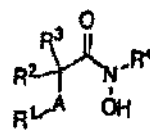
циклоалкілалкіл або біциклоалкілалкіл, що містить 4-12 вуглецевих атомів, в якому циклоалкіл або біциклоалкіл група необов'язково заміщена однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

насичений або ненасичений моно- або біциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом, вибраний із O, S або N - C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

R^8R^9N - C_1 - C_6 -алкоксиарил- C_1 - C_6 -алкіл, де R^8 і R^9 незалежно вибрані із C_1 - C_6 алкілу або R^8 і R^9 разом з азотом утворюють 5-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що необов'язково містить атом кисню, в якому дана арильна група представляє собою феніл або нафтил,

і його фармацевтичне прийнятні солі

Більш переважною сполукою даного винаходу є група сполук загальної формули (Ia)



Ia

в якій

R^1 представляє собою алкіл, що містить 1-18 вуглецевих атомів, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

алкеніл, що містить 3-18 вуглецевих атомів, із 1-3 подвійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

алкініл, що містить 3-18 вуглецевих атомів, із 1-3 потрійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

арил, що містить 6-10 вуглецевих атомів, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

циклоалкіл, що містить 3-8 вуглецевих атомів, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

насичений або ненасичений моно- або біциклічний 5-10 членний гетероцикл, що містить один гетероатом, вибраний із O, S або NR^7 , необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

або гетероарил- $(CH_2)_0-6$, в якому дана гетероарильна група є 5-6-членною з одним або двома гетероатомами, незалежно вибраними з O, S і N,

може бути необов'язково заміщена однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

A представляє собою -S-, -SO- або SO_2 -,

R^2 і R^3 , взяті з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне гетероциклічне кільце, що містить O, S або N- R^7 , що необов'язково має одне або два подвійні зв'язки,

R^4 представляє собою водень,

алкіл, що містить 1-6 вуглецевих атомів, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

алкеніл, що містить 3-18 вуглецевих атомів, із 1-3 подвійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

алкініл, що містить 3-18 вуглецевих атомів, із 1-3 потрійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

феніл або нафтил, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

C_3 - C_8 циклоалкіл або біциклоалкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

R^5 представляє собою H, F, Cl, Br, I, CN, CHO, C_7 - C_{11} арил, C_2 - C_6 алканол, C_1 - C_{12} алкіл, C_1 - C_{12} алкеніл, C_2 - C_{12} алкініл, C_1 - C_6 алкокси, арилокси, гетероарилокси, C_3 - C_6 алкенілокси, C_3 - C_6 алкінілокси, C_1 - C_6 алкоксиарил, C_1 - C_6 алкоксигетероарил, C_1 - C_6 -алкіламіно- C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_2 -алкілендіокси, арилокси- C_1 - C_6 алкіламін, C_1 - C_{12} перфторалкіл, $S(O)_n$ - C_1 - C_6 алкіл, $S(O)_n$ -арил, де n дорівнює 0, 1 або 2, $OCOO$ - C_1 - C_6 алкіл, $OCOO$ арил, $CONR^6$ $COOH$, COO - C_1 - C_6 алкіл, COO -арил, $CONR^6R^6$, $CONHOH$, NR^6R^6 , $SO_2NR^6R^6$, NR^6SO_2 арил, $NR^6CONR^6R^6$, $NHSO_2CF_3$, SO_2NH гетероарил, SO_2NHCO арил, $CONHSO_2$ - C_1 - C_6 алкіл, $CONHSO_2$ арил, SO_2NHCO арил, $CONHSO_2$ - C_1 - C_6 алкіл, $CONHSO_2$ арил, NH_2 , OH, арил, гетероарил, C_3 - C_8 циклоалкіл, або насичений або ненасичений 5-10-членний моно- або біциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом, вибраний із O, S або NR^7 , в якому гетероарил представляє собою 5-10-членну моно- або біциклічну гетероарильну групу з 1-3 гетероатомами, незалежно вибраними з O, S або NR^7 , а арил представляє собою феніл або нафтил, необов'язково заміщений 1 або 2-ма групами, незалежно вибраними з галогену, ціано, аміно, нітро, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 алкокси, або гідрокси,

R^6 представляє собою H, C_1 - C_{18} алкіл, необов'язково заміщений на OH, C_3 - C_6 алкеніл, C_3 - C_6 алкініл, C_1 - C_6 перфторалкіл, $S(O)_n$ алкіл або арил, де n дорівнює 0, 1 або 2, або COгетероарил, в якому гетероарил представляє собою 5-10-членну моно- або біциклічну гетероарильну групу з 1-3 гетероатомами, незалежно вибрану з O, S або NR^7 , а арил представляє собою феніл або нафтил, необов'язково заміщений 1 або 2-ма групами, вибраними з галогену, ціано, аміно, нітро, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 алкокси або гідрокси,

а R^7 представляє собою C_7 - C_{11} арил, C_2 - C_6 алканол, C_1 - C_{12} перфторалкіл, $S(O)_n$ -алкіл, $S(O)_n$ -арил, де n дорівнює 0, 1 або 2, COO алкіл, COO -арил, $CONHR^6$, $CONR^6R^6$, $CONHOH$, $SO_2NR^6R^6$,

SC_2CF_3 , SO_2NH гетероарил, SO_2NHCO арил, $CONHSO_2$ алкіл, $CONHSC_2$ арил, гетероарил, в якому C_1 - C_6 алкіл є лінійним або розгалуженим, гетероарил представляє собою 5-10-членну моно- або біциклічну гетероарильну групу, із 1-3 гетероатомами, незалежно вибрану з O, S або NR^7 , а арил представляє собою феніл або нафтил, необов'язково заміщений 1 або 2-ма групами, вибраними з галогену, ціано, аміно, нітро, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 алкокси, або гідрокси,

алкіл, що містить 1-18 вуглецевих атомів, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

алкеніл, що містить 3-18 вуглецевих атомів із 1-3 подвійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

алкініл, що містить 3-18 вуглецевих атомів із 1-3 потрійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

арилалкіл, що містить 7-16 вуглецевих атомів, в якому арил необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

біфенілалкіл, що містить 13-18 вуглецевих атомів, в якому біфеніл необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

арилалкеніл, що містить 8-16 вуглецевих атомів, в якому арил необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

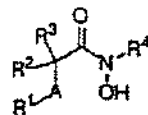
циклоалкілалкіл або біциклоалкілалкіл, що містить 4-12 вуглецевих атомів, в якому циклоалкіл або біциклоалкіл необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ,

насичений або ненасичений моно- або біциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом, вибраний із O, S або N- C_1 - C_6 алкілу, необов'язково заміщений однією або двома- групами, незалежно вибраними з R^5 ,

R^8R^9 - N - C_1 - C_6 -алкоксиарил- C_3 - C_6 -алкіл, де - R^8 і R^9 незалежно вибрані з C_1 - C_6 алкілу або R^8 і R^9 разом з азотом утворюють 5-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що необов'язково містить атом кисню, в якому дана арильна група представляє собою феніл або нафтил,

і його фармацевтично прийнятну соль

Найбільш переважною групою сполук є сполук з нижченаведеною формулою (Ib),



Ib

в якій

R^1 представляє собою феніл, нафтил, алкіл, що містить 1-18 вуглецевих атомів або гетероарил, такий як піридил, тієніл, імідазоліл або фураніл, необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкілом, C_1 - C_6 алкокси, C_6 - C_{10} арилокси, гетероарилокси, C_3 - C_6 алкенілокси, C_3 - C_6 алкінілокси, галогеном, або $S(O)_n$ - C_1 - C_6 алкіл C_1 - C_6 алкоксиарилом або C_1 - C_6 алкоксигетероарилом,

А представляє собою -S-, -SO- або -SO₂-, R² і R³, узяті з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне гетероциклічне кільце, що містить O, S або NR⁷, що необов'язково має один або два подвійні зв'язки,

R⁴ представляє собою водень, алкіл, що містить 1-6 вуглецевих атомів, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵,

алкеніл, що містить 3-18 вуглецевих атомів із 1-3 подвійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵,

алкініл, що містить 3-18 вуглецевих атомів із 1-3 потрійними зв'язками, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵,

феніл або нафтил, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵,

C₃-C₈ циклоалкіл або біциклоалкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵,

R⁵ представляє собою H, C₇-C₁₁ ароіл, C₂-C₆ алканоліл, C₁-C₁₂ алкіл, C₂-C₁₂ алкеніл, C₂-C₁₂ алкініл, F, Cl, Br, I, CN, CHO, C₁-C₆ алкокси, арилокси, гетероарилокси, C₃-C₆ алкенілокси, C₃-C₆ алкінілокси, C₁-C₆ алкіламіно-C₁-C₆ алкокси, C₁-C₂ алклендіокси, арилокси-C₁-C₆ алкіламіні, C₁-C₁₂ перфторалкіл, S(O)_n-C₁-C₆ алкіл, S(O)_n-арил, де n дорівнює 0, 1 або 2, OCOO C₁-C₆ алкіл, OCOOарил, OCONR⁶, COOH, COO C₁-C₆ алкіл, COOарил, CONR⁶R⁶, CONHOH, NR⁶R⁶, SO₂NR⁶R⁶, NR⁶SO₂арил -NR⁶SO₂арил, NHSO₂CF₃, SO₂NHгетероарил, SO₂NHCOарил, CONHSO₂-C₁-C₆ алкіл, CONHSO₂арил, SO₂NHCOарил, CONHSO₂-C₁-C₆ алкіл, CONHSO₂арил, NH₂, OH, арил, гетероарил, C₃-C₈ циклоалкіл, насичений або ненасичений 5-10-членний моно- або біциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом, вибраний із O, S або NR⁷, в якому C₁-C₆ алкіл є лінійним або розгалуженим, гетероарил представляє собою 5-10-членну моно- або біциклічну гетероарильну групу з 1-3 гетероатомами, незалежно вибраними з O, S або NR⁷, а арил представляє собою феніл або нафтил, необов'язково заміщений 1 або 2-ма групами, вибраними з галогену, ціано, аміно, нітро, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкокси, або гідрокси,

R⁶ представляє собою H, C₁-C₁₈ алкіл, необов'язково заміщений на OH, C₃-C₆ алкеніл, C₃-C₆ алкініл, C₁-C₆ перфторалкіл, S(O)_n алкіл або арил, де n дорівнює 0, 1 або 2, або COгетероарил, в якому гетероарил представляє собою 5-10-членну моно- або біциклічну гетероарильну групу з 1-3 гетероатомами, незалежно вибрану з O, S або NR⁷, а арил представляє собою феніл або нафтил, необов'язково заміщений 1 або 2-ма групами, вибраними з галогену, ціано, аміно, нітро, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкокси, або гідрокси,

а R⁷ представляє собою C₇-C₁₁ ароіл, C₂-C₆ алканоліл, C₁-C₁₂ перфторалкіл, S(O)_n-алкіл, S(O)_n-арил, де n дорівнює 0, 1 або 2, COOалкіл, COOарил, CONHR⁶, CONR⁶R⁶, CONHOH, SO₂NR⁶R⁶, SO₂CF₃, SO₂NHгетероарил, SO₂NHCOарил, CONHSO₂алкіл, CONHSO₂арил, арил, або гетероарил, де арил представляє собою феніл або наф-

тил, необов'язково заміщений 1 або 2-ма групами, незалежно вибраними з галогену, ціано, аміно, нітро, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкокси, або гідрокси, а гетероарил представляє собою 5-10-членну моно- або біциклічну гетероарильну групу з 1-3 гетероатомами, незалежно вибрану з O, S або N-C₁-C₆ алкілу,

алкіл, що містить 1-18 вуглецевих атомів, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵,

алкеніл, що містить 3-18 вуглецевих атомів із 1-3 подвійних зв'язків, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵,

алкініл, що містить 3-18 вуглецевих атомів із 1-3 потрійних зв'язків, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵,

арилалкіл, що містить 7-16 вуглецевих атомів, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵,

біфенілалкіл, що містить 13-18 вуглецевих атомів, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵,

арилалкеніл, що містить 8-16 вуглецевих атомів, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵,

циклоалкілалкіл або біциклоалкілалкіл, що містить 4-12 вуглецевих атомів, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵,

насичений або ненасичений моно- або біциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом, вибраний із O, S або NR-C₁-C₆ алкіл, необов'язково заміщений одним або двома групами, незалежно вибраними з R⁵,

R⁸R⁹N-C₁-C₆-алкоксиарил-C₁-C₆-алкіл, де R⁸ і R⁹ незалежно вибрані із C₁-C₆ алкілу або R⁸ і R⁹ разом з азотом утворюють 5-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що необов'язково містить атом кисню, в якому дана арильна група представляє собою феніл або нафтил,

і його фармацевтично прийнятні солі

Найбільш переважні сполуки даного винаходу, що інгібують матричну металопротеїназу і TACE, представляють собою

гідроксиамід 1-бензил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(3-метокси-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 1-(3,4-дихлорбензил)-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(4-метилбензил)-піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-нафталін-2-іл-метилпіперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 1-біфеніл-4-ілметил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(3-метил-бут-2-еніл)піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 1-(4-бромо-бензил)-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(3-феніл-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 1-трет-бутил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 1-бутил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 1-циклооктил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 1-етил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 1-ізопропіл-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 1-метил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 1-бензил-4-(4-бутоксид-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 1-(4-фторо-бензил)-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 1-(4-фторо-бензил)-4-(4-бутоксид-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(4-метоксибензил)-піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-[2-(4-метоксифеніл)-етил]-піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(2-феніл-етил)-піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 4-(4-н-бутоксид-бензолсульфоніл)-1-(4-метокси-бензил)-етил]-піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(3-фенокси-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 4-(4-н-бутоксид-бензолсульфоніл)-1-(3-фенокси-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(2-фенокси-етил)-піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 4-(4-н-бутоксид-бензолсульфоніл)-1-(2-фенокси-етил)-піперидин-4-карбонової кислоти,

гідроксиамід 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-бензил]-піперидин-4-карбонової кислоти,

Необхідно мати на увазі, що визначення сполук формул I, If і Ib, коли R^1 , R^2 , R^3 і R^4 містять асиметричні вуглеці, охоплюють усі можливі стереоізомери і їх суміші, які мають обговорювану нижче активність. Зокрема, вони охоплюють рацемічні модифікації і будь-які оптичні ізомери, що мають вищевказану активність. Оптичні ізомери можуть бути одержані в чистому вигляді за допомогою стандартних методик поділу. Якщо не за-

значено інакше, термін "алкіл" стосується лінійної або розгалуженої алкільної групи C_1-C_6 , арильна представляє собою феніл або нафтил. Фармацевтичні прийнятні солі представляють собою солі, одержані з фармацевтично прийнятними органічними і неорганічними кислотами, такими як молочна, лимонна, оцтова, винокам'яна, бурштинова, малеїнова, малінова, хлористоводнева, бромистоводнева, фосфорна, азотна, сірчана, метансульфорова, і відомі аналогічні прийнятні кислоти.

Відповідно до цього, у даному винаході пропонується фармацевтична композиція, яка включає сполуку даного винаходу в сполученні або в асоціації з фармацевтично прийнятним носієм. Зокрема, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка включає ефективну кількість сполуки даного винаходу і фармацевтично прийнятний носій.

Створені композиції переважно адаптовані для перорального введення. Однак, вони можуть бути пристосовані для інших режимів введення, наприклад, для парентерального введення пацієнтам.

Для того, щоб досягти сталості при введенні, краще, щоб будь-яка композиція даного винаходу являла собою форму одиничної дози. Відповідні форми одиничної дози включають таблетки, капсули, і порошки в пакетах-саше і флаконах. Такі форми одиничної дози можуть містити від 0,1 до 100 мг будь-якої сполуки даного винаходу. Сполуки даного винаходу можуть бути введені перорально в дозі, в інтервалі від 0,01 до 100 мг на кг. Така композиція може бути уведена від 1 до 6 разів на день, звичайно - 1-4 рази на день.

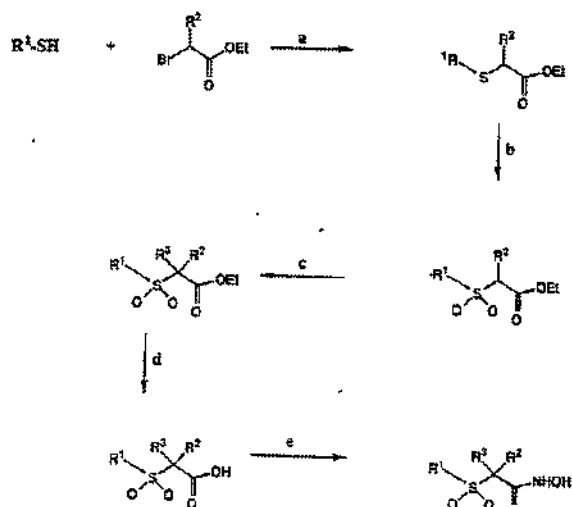
Композиції згідно з винаходом можуть бути приготовлені зі звичайними ексципієнтами, такими як наповнювачі, дезінтегратори, які зв'язують агенти, лабриканти, смакові агенти і подібні. Вони готуються звичайним способом. Даний винахід також стосується способу одержання сполук згідно з винаходом.

Спосіб згідно з винаходом. Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути одержані відповідно до одного з основних способів даних нижче.

Відповідну заміщену похідну меркапттану алкілюють, використовуючи або заміщений (схема 1), або незаміщений (схема 2) ефір α -бромоцтової кислоти в киплячому ацетоні, використовуючи K_2CO_3 у кількості основи, одержану таким чином: сульфідну похідну окислювали м-хлорпербензойною кислотою в CH_2Cl_2 або використовуючи Оксон у суміші метанол/вода. Сульфон, одержаний вищевказаним способом далі може бути або алкілюваний, використовуючи різні галогенні алкіли, з одержанням дизаміщених похідних, або він може бути гідролізований, використовуючи NaOH/MeOH при кімнатній температурі. Далі, одержану карбонову кислоту перетворюють у похідну гідроксамової кислоти шляхом взаємодії із сумішшю оксаленхлорид/ДМХ (каталітично). І гідроксиамін/триетиламін.

Схема 1

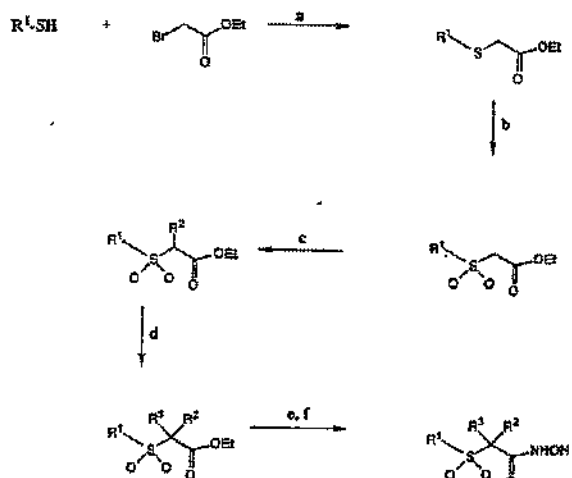
СМНТЕ3



- a K_2CO_3 /Ацетон/при температурі кипіння із зворотним холодильником,
 b м-хлорпербензойна кислота
 c K_2CO_3 /18-Краун-6/ R^3Br /Ацетон/при температурі кипіння із зворотним холодильником
 d $NaOH$ /MeOH/ТГФ/кімнатна температура
 e $(CDCl_3)_2/CH_2Cl_2/Et_3N/NH_2OH$ HCl

Схема 2

СМНТЕ3



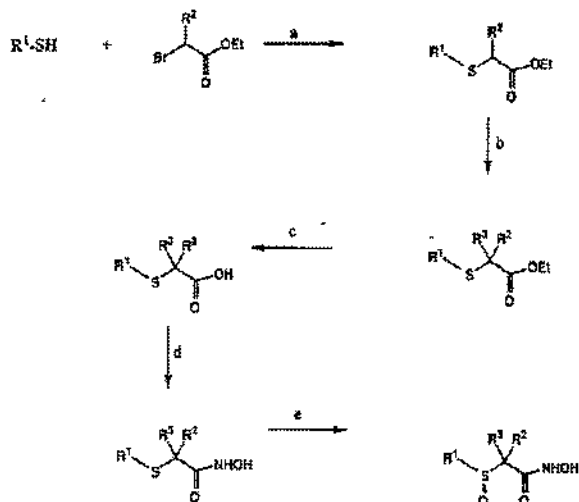
- a K_2CO_3 /Ацетон/при температурі кипіння із зворотним холодильником,
 b м-хлорпербензойна кислота
 c K_2CO_3 /18-Краун-6/ R^2Br /Ацетон/при температурі кипіння із зворотним холодильником
 d R^3Br /10 N $NaOH$ /BzN(Et) $_3$ / CH_2Cl_2 /кімнатна температура
 e $NaOH$ /MeOH/ТГФ/кімнатна температура
 f $(CDCl_3)_2/CH_2Cl_2/Et_3N/NH_2OH$ HCl

Як викладено коротенько на Схемі 3, сульфідна похідна може бути додатково алкілювана з використанням ліпий-біс(триметилсиліл)аміду в ТГФ при $0^\circ C$. Дану алкілювану або монозаміщену сполуку гідролізували і перетворювали в похідну гідроксамової кислоти. Сульфінільні похідні одержували шляхом окислення сульфідних похідних

гідроксамової кислоти за допомогою H_2O_2 у метанольному (MeOH) розчині,

Схема 3

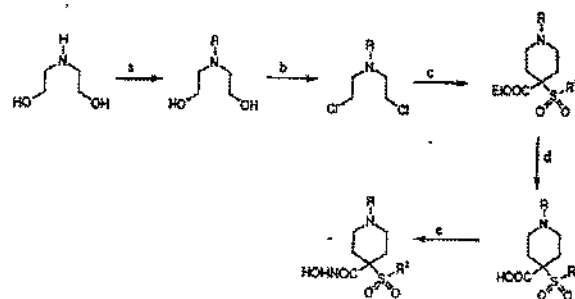
СМНТЕ3



- a K_2CO_3 /Ацетон/при температурі кипіння із зворотним холодильником,
 b R^3Br /HMDS(гексаметилдисилазан)/ТГФ
 c $NaOH$ /MeOH/ТГФ/кімнатна температура
 d $(CDCl_3)_2/CH_2Cl_2/Et_3N/NH_2OH$ HCl
 e MeOH/ H_2O_2 /кімнатна температура

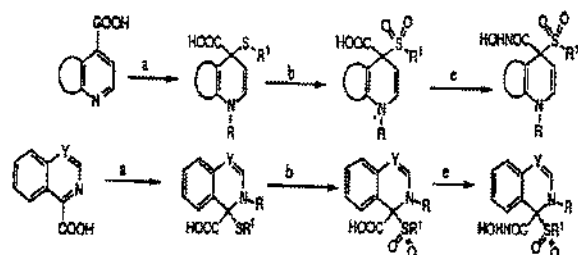
Відповідні гідроксиаміди 1-заміщеної-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти були одержані, виходячи з діетаноламіну і відповідних заміщених алкільного або арильного галогідів (Схема 4). Похідні N-заміщеного діетаноламіну були перетворені в дихлорсполуки з використанням тіонілхлориду. Відповідні дихлориди реагували з заміщеними похідними етилового ефіру сульфонилоцтової кислоти в присутності K_2CO_3 /18-Краун-6 у киплячому ацетоні. Одержані таким чином етилові ефіри 1-заміщеної-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти були перетворені в гідроксиамід, як зазначено на Схемі 4. В альтернативному випадку ці класи сполук і інших гетероциклів могли бути одержані, як зазначено на Схемі 5 і 6.

Схема 4



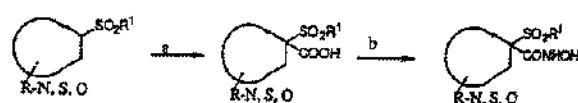
- a K_2CO_3 /RBr/Ацетон/при температурі кипіння із зворотним холодильником,
 b $SOCl_2/CH_2Cl_2$
 c $R^1SO_2CH_2COOEt/K_2CO_3$ /18-Краун-6/Ацетон/при температурі кипіння із зворотним холодильником
 d $NaOH$ /ТГФ/MeOH/кімнатна температура
 e $(CDCl_3)_2/NH_2OH$ HCl/ Et_3N

Схема 6



- a) $R^1Br/R^1SH/CHCl_3/npr$ температури кипіння зі зворотним холодильником,
 b) Оксон/MeOH,
 c) $(CDCl_3)_2/NH_2OH \cdot HCl/Et_3N$

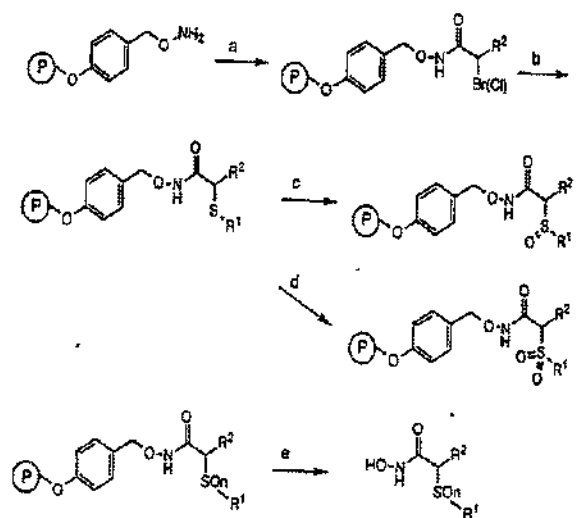
Схема 6



- a) $LiN(TMS)_2/THF/0^\circ C/CO_2$; b) $(COCl)_2/NH_2OH \cdot HCl/Et_3N$

Альтернативно, на Схемах 7-11 приведені способи одержання сполук гідроксамової кислоти з використанням твердофазного носія (P)

Схема 7



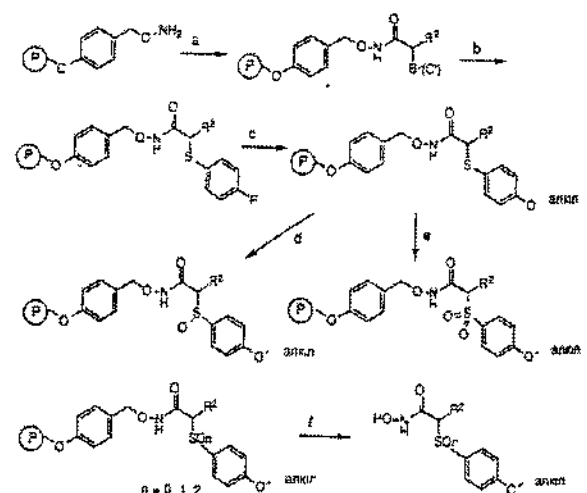
Реагенти й умови а) 2-галоїдна кислота (3,0екв), 1-гідроксибензтриазолгідрат (HOBt, 6,0екв), 1,3-діізопропіл-карбодімід (DIG, 4,0екв), DMF, 25°C, 2-16 годин, б) Тіол (5,0екв), йодид натрію (5,0екв), 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 3,0екв), THF, 25°C, 12-16 годин, c) 70%-ий трет-бутилгідроксипероксид (40екв), бензолсульфонова кислота (2,0екв), DCM, 25°C, 12-24 години, d) mCPBA (5,0екв), DCM, 25°C, 12-24 години, e) TFA DCM (1/1), 25°C, 1 година

4-О-метилгідроксиамін-феноксиметил-співполі(стирол-1%-дивинілбензол)-смола гідроксиламінова смола) може бути сумісна з 2-галоїдною кислотою з одержанням гідроксамат-фірної смоли Дану реакцію сполучення здійснювали в присутності карбодіміду, такого як DIG (діізопропілкарбодімід), в інертному розчиннику, такому як DMO, при кімнатній температурі Галоїдна група може бути заміщена на тіол в присутності

основи, такої як DBU (1,5-діазабіцикло[5.4.0]ундец-5-ен), в інертному розчиннику, такому як ТГФ, при кімнатній температурі Сульфід може бути окислений до сульфоксиду шляхом взаємодії з агентом, що окислює, таким як трет-бутилгідроксипероксид у присутності кислотного катализатора, такого як бензолсульфонова кислота, в інертному розчиннику, такому як DXM, при кімнатній температурі Альтернативно, даний сульфід може бути окислений до сульфону шляхом взаємодії з агентом, що окислює, таким як метахлорпероксибензойна кислота, в інертному розчиннику, такому як DXM, при кімнатній температурі Сульфід, сульфоксид, або сульфен може бути оброблений і кислотою, такою як трифтороцтова кислота, і в інертному розчиннику, такому як DXM, до вивільнення вільної гідроксамової кислоти

На Схемі 8 показаний спосіб одержання гідроксамових кислот, що мають алкоксигрупи, приєднані до ароматичного кільця

Схема 8

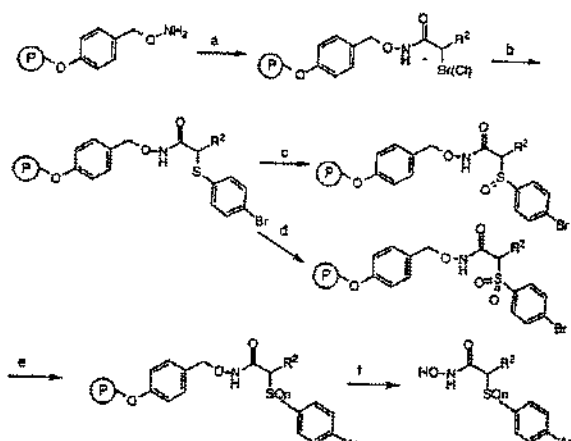


Реагенти й Умови а) 2-галоїдна кислота (3,0екв), 1-гідроксибензтриазолгідрат (HOBt, 6,0екв), 1,3-діізопропіл-карбодімід (DIG, 4,0екв), DMF, 25°C, 2-16 годин б) 4-фторбензолтіол (5,0екв), йодид натрію (5,0екв), 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 3,0екв), ТГФ, 25°C, 12-16 годин, c) Спирт (15,0екв), йодид натрію (15,0екв), 80°C, 15 годин, d) 70%-ий трет-бутилгідроксипероксид (40екв), бензолсульфонова кислота (2,0екв), DXM, 25°C, 12-24 години, e) mCPBA (5,0екв), DXM, 25°C 12-24 години, f) TFA OXM (1/1), 25°C, 1 година

Гідроксиламінову смолу можуть сумістити з 2-галоїдною кислотою, а галоїдна група могла бути заміщена на фторбензолтіол, як описано раніше Потім групу фтору можна замінити на спирт у присутності основи, такої як натрійгідрид, в інертному розчиннику, такому як DMF при температурі приблизно 80°C Алкоксибензолсульфанільний ефір гідроксамової кислоти може бути потім окислений або до відповідного сульфінільного, або до сульфонільного ефіру гідроксамової кислоти, як описано раніше Вільні гідроксамові кислоти можуть бути вивільнені, як описано раніше

На Схемі 9 показаний спосіб одержання 2-бісарилсульфаніл-, сульфініл-, і сульфонілгідроксамової кислот

Схема 9

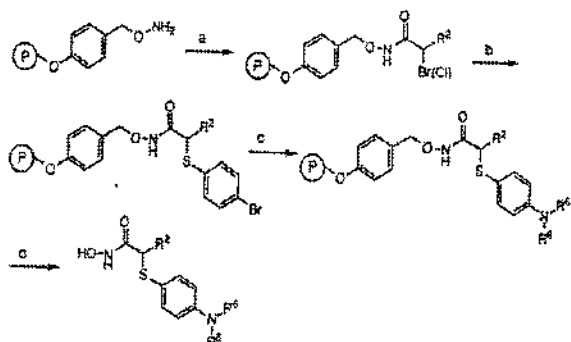


Реагенти і умови а) 2-галогідна кислота (3,0екв), 1-гідроксибензотриазолгідрат (HOBT, 6,0екв), 1,3-діізопропіл-карбодімід (DIC, 4,0екв), DMФ, 25°C, 2-16 годин б) 4-бромбензолтіол (5,0екв), йодид натрію (5,0екв), 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU, 3,0екв), ТГФ, 25°C, 12-16 годин, с) 70%-ий трет-бутилгідропероксид (40екв), бензолсульфонова кислота (2,0екв), DM, 25°C, 12-24 години, d) mCPBA (5,0екв), DXM, 25°C, 12-24 години, e) Арилборна кислота (2,0екв), тетра-кис(трифенілфосфін)паладій(0) (0,1екв), 10%-ий водний натрій карбонат (10,0екв), DME (1,2-диметоксигетан, глім), 80°C, 8 годин, f) TFA DXM (1 1), 25°C, 1 година

Гідроксиламінову смолу, можна сумістити з 2-галогідною кислотою, а галогідна група може бути заміщена бромбензолтіолом, як описано раніше. Потім бромбензолсульфаніловий ефір гідроксамової кислоти можна окислити або відповідним сульфінільним, або сульфонільним ефіром гідроксамової кислоти, як описано раніше. Потім групу бром можна замінити на арильну групу шляхом взаємодії з арилборною кислотою в присутності катализатора, такого як тетра-кис(трифенілфосфін)паладій(0), і основи, такої як натріюкарбонат, в інертному розчиннику, такому як DME (1,2-диметоксигетан), при температурі біля 80°C. Вільні гідроксамові кислоти можуть бути вивільнені, як описано раніше.

На Схемі 10 показаний спосіб одержання гідроксамових кислот з аміногрупами, приєднаними до ароматичного кільця.

Схема 10



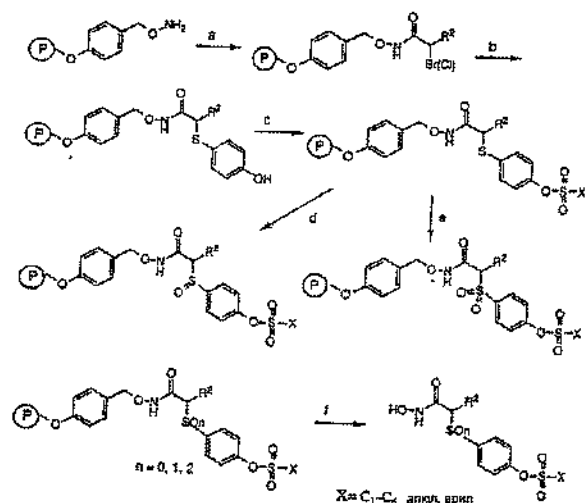
Реагенти і умови а) 2-галогідна кислота (3,0екв), 1-гідроксибензотриазолгідрат (HOBT,

6,0екв), 1,3-діізопропіл-карбодімід (DIC, 4,0екв), DMФ, 25°C, 2-16 годин б) 4-бромбензолтіол (5,0екв), йодид натрію (5,0екв), 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU, 3,0екв), ТГФ, 25°C, 12-16 годин, с) Амін (20,0екв), трис (добензіліденацетон) дипаладій(0) (0,2екв), (S)-(-)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил-((S)-BINAP, 0,8екв), натрій-трет-бутоксид (18,0екв), діоксан, 80°C, 8 годин, d) TFA DXM (1 1), 25°C, 1 година

Гідроксиламінова смола може сполучитися з 2-галогідною кислотою, а галогідна група може бути заміщена бромбензолтіолом, як описано раніше. Потім цю групу бром можна замінити на амін у присутності катализатора, такого як трис(добензіліденацетон) дипаладій (0), і ліганду, такого як (S)-BINAP, і основи, такої як трет-бутоксиднатрій, в інертному розчиннику, такому як діоксан при температурі біля 80°C. Вільні гідроксамові кислоти можуть бути вивільнені, як описано раніше.

На Схемі 11 показаний спосіб одержання гідроксамових кислот, що мають сульфонатні групи, приєднані до ароматичного кільця.

Схема 11



X = C₁-C₆ алкил, арил

Реагенти і умови а) 2-галогідна кислота (3,0екв), 1-гідроксибензотриазолгідрат (HOBT, 6,0екв), 1,3-діізопропіл-карбодімід (DIC, 4,0екв), DMФ, 25°C, 2-16 годин б) 4-гідроксибензолтіол (5,0екв), йодид натрію (5,0екв), 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU, 3,0екв), ТГФ, 25°C, 12-16 годин, с) Сульфонілхлорид (5,0екв), триетиламін (2,0екв), DXM, 25°C, 8 годин, d) 70%-ий трет-бутилгідропероксид (40екв), бензолсульфонова кислота (2,0екв), DXM, 25°C, 12-24 години, e) mCPBA (5,0екв), DXM, 25°C, 12-24 години, f) TFA DXM (1 1), 25°C, 1 година

Гідроксиламінова смола може сполучитися з 2-галогідною кислотою, а галогідна група може бути заміщена гідроксибензолтіолом, як описано раніше. Гідроксибензолсульфанільний ефір гідроксамової кислоти може бути потім окислений або до відповідного сульфінільного, або сульфонільного ефіру гідроксамової кислоти, як описано раніше. Гідроксигрупа може бути потім сульфонільована в реакції із сульфонілхлоридом у присутності основи, такої як триетиламін, в інертному розчиннику, такому як DXM, при кімнатній температурі. Вільні

гідроксамові кислоти можуть бути вивільнені, як описано раніше

Нижченаведені приклади ілюструють, а не обмежують об'єм даного винаходу HPLC-чистота сполук, одержаних за допомогою комбінованих методик, подана у вигляді області, вираженої у відсотках, при заданій довжині хвилі (%@ nm)

Приклад 1

N-гідрокси-2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-2-метил-3-феніл-пропіонамід

До розчину 4-метоксибензолтіолу, що перемішується, (2,8г, 20ммоль) і безводного K_2CO_3 (10г, надлишок) у безводному ацетоні (100мл), у круглодонну колбу добавляли етиловий 2-бромпропіонат (3,6г, 20ммоль) і дану реакційну суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 8 годин при ретельному перемішуванні. По закінченні, дану реакцію охолоджували, відфільтровували солі каїю і дану реакційну суміш концентрували. Одержаний залишок екстрагували хлороформом і промивали H_2O і розчином 0,5 N NaOH. Органічний шар дали ретельно промивали водою, збезводнювали над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували, що дає етиловий ефір 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-пропіонової кислоти у вигляді ясно-жовтого масла. Вихід 4,5г (94 %), MS, 241 (M+H)⁺

До розчину етилового ефіру 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-пропіонової кислоти (2,44г, 10ммоль), що перемішується, у ТГФ (100мл) при -4°C, повільно добавляли біс(триметилсиліл)амід літію (1M розчин, 15мл, 15ммоль). Одержану жовтого кольору реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, а потім її охолоджували до 0°C, при яких її перемішували протягом додаткової години. Температуру даної суміші знову охолоджували до -40°C і по краплях добавляли бензилбромід (1,72г, 10ммоль) у ТГФ. Дану реакцію нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі перед зупинкою її крижаною водою, екстрагували хлороформом і промивали водою. Одержаний органічний шар збезводнювали над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували і хроматографували на колонці із силікагелем за допомогою 10% етил ацетату гексану, що дає етиловий ефір 2-(4-метоксифенілсульфаніл)-2-метил-3-фенілпропіонової кислоти у вигляді безбарвного масла. Вихід 860мг, (26%), MS 331 (M+H)⁺

Етиловий ефір 2-(4-метоксифенілсульфаніл)-2-метил-3-фенілпропіонової кислоти (4,12г, 12ммоль) розчиняли в метанолі (50мл) і добавляли 10 N NaOH (20мл). Цю реакцію залишали перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі. Одержану реакційну суміш концентрували, розбавляли сумішшю 1:1 гексан діетиловий ефір і екстрагували з H_2O . Водний шар охолоджували льодом і підкислювали до pH 3,0. Потім цю кислоту екстрагували хлороформом, а органічний шар збезводнювали над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували, що дає 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-2-метил-3-фенілпропіонову кислоту у вигляді легкоплавкої твердої речовини. Вихід 580мг, 16%, MS 303,2 (M+H)⁺

До розчину 2-(4-метоксифенілсульфаніл)-2-метил-3-фенілпропіонової кислоти (0,5г,

1,65ммоль), що перемішується, і DMF (2 краплі) у CH_2Cl_2 (100мл) при 0°C краплинним способом добавляли оксалілхлорид (1,0г, 8ммоль). Після цього додавання одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Одночасно, в окремій колбі в суміші ТГФ вода (5 л, 30мл) при 0°C протягом 1 години перемішували суміш гідроксиламінідхлориду (2,0г, 29ммоль) і триетиламіну (5мл, надлишок). По закінченні 1 години, оксалілхлоридну реакційну суміш концентрували, а одержаний блідо-жовтий залишок розчиняли у 10мл CH_2Cl_2 і повільно доливали до гідроксиламіну при 0°C. Дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин і концентрували. Одержаний залишок екстрагували хлороформом і ретельно промивали водою. Одержаний продукт виділяли очищенням за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі і елюювали етилацетатом.

Виділяти

N-гідрокси-2-(4-метоксифенілсульфаніл)-2-метил-3-фенілпропіонамід у вигляді безбарвної твердої речовини. Тпл 88°C, Вихід, 300мг, 57%, MS 318 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$) δ 1,32 (с, 3H), 3,07 (д, J=11Гц, 1H), 3,23 (д, J=11Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 6,83-7,36 (м, 9H)

Приклад 2

N-гідрокси-2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-2-феніл-ацетамід

Етиловий ефір 2-(4-метоксифенілсульфаніл)-фенілоцтової кислоти одержували відповідно до загального способу, як викладено в Прикладі 1. З вихідної етилового α -бромфенілацетату (7,18г, 31,4ммоль) і 4-метокситіофенолу (4,4г, 31,4ммоль) було виділено 8,5г даного продукту у вигляді ясно-жовтого масла. Вихід 90%, MS 303,1 (M+H)⁺

Етиловий ефір 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-2-фенілоцтової кислоти одержували з вихідної етилового ефіру 2-(4-метоксифенілсульфаніл)-фенілоцтової кислоти (3,0г, 10ммоль), розчиненого в метанолі (50мл), і 10 N NaOH (20мл). Дану одержану реакційну суміш обробляли так само як і в Прикладі 1. Вихід 1,9г, 70%. Легкоплавка тверда речовина MS 273 (M+H)⁺

З вихідної 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-фенілоцтової кислоти (1,05г, 3,83ммоль) і методу, який викладений у Прикладі 1, виділяли 1,154мг N-гідрокси-2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-2-феніл-ацетаміду у вигляді безбарвної твердої речовини. Тпл 155°C, Вихід 14%, MS 290 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (30 МГц, $DMSO-d_6$) δ 3,72 (с, 3H), 4,68 (с, 1H), 6,86-7,44 (м, 9H)

Приклад 3

Гідроксамід 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-2,5-диметил-гекс-4-енової кислоти

Етиловий ефір 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-2,5-диметил-гекс-4-енової кислоти одержували за методом з Прикладу 1, другий параграф. З вихідної етилового ефіру (4-метокси-фенілсульфаніл)-пропіонової кислоти (3,5г, 14,3ммоль), і ізопренілброміду (2,25г, 15ммоль) було виділено 2,2г даного продукту у вигляді масла. Вихід 50%, MS 310 (M+H)⁺

2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-2,5-диметил-гекс-4-енову кислоту одержували з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-2,5-

диметил-гекс-4-енової кислоти (2,0г, 6,4ммоль), розчиненого в метанолі (50мл), і 10 N NaOH (20мл) Одержану реакційну суміш обробляли, як викладено в Прикладі 1 Вихід складає 1,9г, 99% легкоплавкої твердої речовини MS 280 (M+H)⁺

3 вихідної 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-2,5-диметил-гекс-4-енової кислоти (1,67г, 5,8ммоль) і за методом, як викладено в Прикладі 1, було виділено 1,5г гідроксиаміду 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-2,5-диметил-гекс-4-енової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини Тпл 89°C, Вихід 94%, MS 296 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,34 (с, 3H), 1,61 (с, 3H), 1,74 (с, 3H), 2,41-2,58 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 5,17 (т, J=7,5Гц, 1H), 6,86 (д, J=12,4Гц, 2H), 7,35 (д, J=12,4Гц, 2H)

Приклад 4

N-гідрокси-2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-3-метил-бутирамід

Етиловий ефір 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-3-метил-масляної кислоти одержували відповідно до загального способу з Прикладу 1 3 вихідної етилового 2-бromo-3-метил-бутаноату (20,9г, 100ммоль) і 4-метоксибензолтолу (14,0г, 100ммоль), було виділено 30г даного продукту Вихід 99%, Ясно-жовте масло, MS 271 (M+H)⁺

2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-3-метил-масляну кислоту одержували з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-3-метил-масляної кислоти (5,8г, 21,6ммоль), розчиненого в метанолі (50мл), і 10 N NaOH (30мл)

Одержану реакційну суміш обробляли, як викладено в Прикладі 1 Вихід 5,0г, 99% Легкоплавка тверда речовина (M+H)⁺

3 вихідної 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-3-метил-масляної кислоти (4,39г, 18,3ммоль) і за методикою, що викладена в Прикладі 1, у вигляді безбарвної твердої речовини виділяли 1,5г N-гідрокси-2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-3-метил-бутирамід Тпл 119°C, Вихід 33%, MS 256 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,90-1,07 (м, 6H), 1,84-1,96 (м, 1H), 3,07 (д, J=8,8Гц, ¹H), 3,75 (с, 3H), 6,88 (д, J=15Гц, 2H), 7,35 (д, J=15Гц, 2H)

Приклад 5

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфаніл)-2-метил-3-феніл-пропіонамід

N-гідрокси-2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-2-метил-3-феніл-пропіонамід (400мг, 1,26ммоль) (одержаний у Прикладі 1) розчиняли в метанолі (100мл) і добавляли 30%-ий H₂O₂ (10мл) Дану реакційну суміш перемішували протягом 48 годин при кімнатній температурі, час, протягом якого реакцію охолоджували до 0°C і зупиняли за допомогою розчину насиченого Na₂SO₃ (20мл) Дана реакційна суміш робилась мутною, її перемішували протягом 4-х годин до концентрування на водяній бані кімнатної температури, розбавляли водою, екстрагували за допомогою CHCl₃ і промивали за допомогою H₂O₂ Одержаний органічний шар збезводнювали над MgSO₄, фільтрували і концентрували Названу сполуку виділяли колонковою хроматографією на силікагелі елюювали 75%-им етилацетат гексаном

Легкоплавка тверда речовина Вихід 220мг (52%), MS 334/1 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,11 (с, 2H), 1,22 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 7,00-7,61 (м, 9H)

Приклад 6

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфаніл)-2,5-диметил-гекс-4-енової кислоти

3 вихідної гідроксиаміду 2-(4-метокси-бензолсульфаніл)-2,5-диметил-гекс-4-енової кислоти (900мг, 3,0ммоль) (одержаного в Прикладі 3) і за методикою, викладеною в Прикладі 5, у вигляді безбарвної твердої речовини виділяли гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфаніл)-2,5-диметил-гекс-4-енової кислоти Вихід 104мг (10%), Тпл 108°C, MS 312 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,88 (с, 3H), 1,59 (с, 3H), 1,68 (с, 3H), 2,27-2,80 (м, 2H), 5,02 (т, J=7,5Гц, 1H), 7,09 (д, J=9Гц, 2H), 7,39 (д, J=9Гц, 2H)

Приклад 7

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфаніл)-3-метил-бутирамід

3 вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфаніл)-3-метил-бутирамід (1г, 3,9ммоль), що одержали в Прикладі 4, і за методикою з Прикладу 5, у вигляді безбарвної твердої речовини виділяли N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфаніл)-3-метил-бутирамід Вихід 420мг (40%), Тпл 163°C, MS 272 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,89-1,12 (м, 6H), 1,63-1,74 (м, 1H), 3,13 (д, J=7Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 6,94-7,65 (м, 4H)

Приклад 8

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфаніл)-2-феніл-ацетамід

3 вихідної N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфаніл)-2-феніл-ацетамід (240мг, 0,83ммоль), який одержали в Прикладі 2, і за методикою викладеною в Прикладі 5, у вигляді безбарвної твердої речовини був виділений N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфаніл)-2-феніл-ацетамід Вихід 100мг (40%), Тпл 135°C, MS 304 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 3,75 (с, 3H), 4,38 (с, 1H), 6,92-7,89 (м, 9H)

Приклад 9

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-феніл-пропіонамід

До розчину, що перемішується, із 4-метокси-бензолтолу (2,8г, 20ммоль) і безводного K₂CO₃ 10г, надлишок) у безводному ацетоні (100мл) у круглодонній колбі вносили α-брометилацетат (3,3г, 20ммоль) і дану реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 8 годин при ретельному перемішуванні По закінченні, дану реакційну суміш залишали охолоджуватися, калійні солі відфільтровували і одержану реакційну суміш концентрували Одержаний залишок екстрагували хлороформом і промивали за допомогою H₂O і 0,5 N розчину NaOH Органічний шар додатково ретельно промивали водою, збезводнювали над MgSO₄, фільтрували і концентрували Етиловий ефір (4-метокси-фенілсульфаніл)-оцтової кислоти виділяли у вигляді блідо-жовтого масла Вихід 4,4г (100%), MS 227 (M+H)⁺

До розчину 60%-ої 3-хлорпероксибензойної кислоти (14,0г, 40ммоль), що перемішується, у метиленхлориді (100мл) при 0°C повільно добавляли етиловий ефір (4-метокси-фенілсульфаніл)-оцтової кислоти (4,4г, 20ммоль) у CH₂Cl₂ (15мл) Дана реакційна суміш робилась мутною і її перемішували при кімнатній температурі протягом 6

годин. Потім цю реакційну суміш розбавляли гексаном (300мл) і перемішували протягом 15 хвилин. Відфільтровували частинки твердої речовини і добавляли розчин Na_2SO_3 до одержаного органічного шару, який перемішували протягом, щонайменше, 3-х годин до того як дану суміш екстрагували за допомогою CHCl_3 і промивали за допомогою H_2O . Органічний шар збезводнювали над MgSO_4 , фільтрували і концентрували і виділяли у вигляді масла безбарвний етиловий ефір (4-метокси-фенілсульфоніл)-оцтової кислоти. Вихід 100%, MS 259,1 (M+H)⁺.

До розчину, що перемішується, з етилового ефіру (4-метокси-фенілсульфоніл)-оцтової кислоти (2,5г, 10ммоль), бензилброміду (1,8г, 10ммоль) і 18-Крон-6 (500мг) в ацетоні (250мл) добавляли K_2CO_3 (10г, надлишок) і дану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 24 годин. По закінченні, цю реакційну суміш фільтрували, а одержаний ацетоновий шар концентрували. Одержаний залишок екстрагували хлороформом, ретельно промивали водою, збезводнювали над безводним MgSO_4 , фільтрували і концентрували. Одержаний продукт очищали за допомогою силікагельної колонокової хроматографії, елюювали 30%-им етилацетатгексаном. Елюований продукт, етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-3-пропіонової кислоти, був виділений у вигляді легкоплавкої твердої речовини. Вихід 3,0г, 86 %. Легкоплавка тверда речовина, MS 349 (M+H)⁺.

До розчину етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-3-пропіонової кислоти (348мг, 1ммоль), що перемішується, у метанолі (25мл) добавляли 10 N NaOH (10мл). Цю реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. По закінченні, дану реакційну суміш концентрували й обережно нейтралізували розведеною HCl. Одержаний залишок екстрагували хлороформом, ретельно промивали водою, збезводнювали і концентрували. Одержаними продукт очищали силікагельною колоноковою хроматографією шляхом елюювання за допомогою етилацетатметанолу (95/5), що дає 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-3-пропіонову кислоту у вигляді безбарвного масла. Вихід 250мг, 89%, MS 321 (M+H)⁺.

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-3-пропіонової кислоти (200мг, 0,625ммоль) і за методикою, викладеною в Прикладі 1, виділяли у вигляді коричневої твердої речовини 150мг N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-3-фенілпропіонаміду. Вихід 71%, Тпл 180°C, MS 336 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 3,2 (м, 1H), 3,8 (с, 3H), 4,0-4,2 (м, 2H), 7,0-8,0 (м, 9H).

Приклад 10

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-гексанової кислоти

Етиловий ефір 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-гексанової кислоти одержували відповідно до загального способу, який викладений у Прикладі 1. З вихідної етилового 2-бромогексаноату (7г, 32ммоль) і 4-метоксибензоліолу (4,2г, 30ммоль), було виділено 8,3г даного продукту. Вихід 98%, Ясно-жовте масло, MS 283 (M+H)⁺.

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-

фенілсульфаніл)-гексанової кислоти (2,8г, 10ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 9, у вигляді безбарвної твердої речовини виділяли 9,3г етилового ефіру 2-(4-метокси-фенілсульфоніл)-гексанової кислоти. Вихід 95%, Тпл 62°C, MS 314 (M+H)⁺.

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-феніл-сульфоніл)-гексанової кислоти (2г, 6,3ммоль) за методикою, яка викладена в Прикладі 9, було виділено 1,5г (83 %) 2-(4-метокси-фенілсульфоніл)-гексанової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини. Тпл 116°C, MS 287 (M+H)⁺.

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-гексанової кислоти і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, у вигляді безбарвної твердої речовини було виділено 700мг гідроксиаміду 2-94-метокси-бензолсульфоніл)-гексанової кислоти. Вихід 80 %, Тпл 130°C, MS 302 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 0,786 (т, J=7,2Гц, 3H), 1,1-1,3 (м, 4H), 1,6-1,8 (м, 2H), 3,7 (м, 1H), 3,9 (с, 3H), 7,2 (д, J=11Гц, 2H), 7,8 (д, J=11Гц, 2H), 9,3 (с, 1H), 10,9 (с, 1H).

Приклад 11

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-тетрадеканової кислоти

Етиловий ефір 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-тетрадеканової кислоти одержували відповідно до загального способу, який викладений у Прикладі 1. З вихідних відповідних етил-2-бромоміристату (5,0г, 14,9ммоль) і 4-метокситофенолу (1,9г, 13,4ммоль) було виділено 5,0г даного продукту. Вихід 98%, Ясно-жовте масло, MS 393 (M+H)⁺.

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-тетрадеканової кислоти (3,9г, 10ммоль) і за методикою, що викладена в Прикладі 9, у вигляді безбарвної твердої речовини було виділено 3,2г етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-тетрадеканової кислоти. Вихід 76%, Масло, MS 425 (M+H)⁺.

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-тетрадеканової кислоти (2,5г, 5,9ммоль) у вигляді безбарвної твердої речовини за методикою, яка викладена в Прикладі 9, було виділено 2,0г (85%) 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-тетрадеканової кислоти. Тпл 82°C, MS 397 (M+H)⁺.

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-тетрадеканової кислоти (1,14г, 2,9ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 670мг гідроксиаміду 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-тетрадеканової кислоти, твердої речовини не зовсім білого кольору. Вихід 57%, Тпл 114°C, MS 414 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 0,85 (т, J=7Гц, 3H), 1,16-1,27 (м, 20H), 1,66 (м, 2H), 3,62-3,70 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 7,12 (д, J=15Гц, 2H), 7,73 (д, J=15Гц, 2H).

Приклад 12

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-фенілпропіонамід

До розчину, що перемішується, з етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-3-фенілпропіонової кислоти (1,0г, 3ммоль) (приклад 9), метилйодиду (1мл, надлишок) і 18-Крон-6 (500мг) в ацетоні (250мл), був доданий K_2CO_3 (10г, надлишок) і дану реакційну суміш нагрівали при тем-

пературі кипіння зі зворотним холодильником протягом 24 годин. По закінченні, цю реакційну суміш фільтрували, а ацетоновий шар концентрували. Одержаний залишок екстрагували хлороформом, ретельно промивали водою, збездюювали над безводним $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Одержаний продукт очищали силікагелевою колонковою хроматографією шляхом елювання його за допомогою 30%-ого етилацетат гексану, що дає етиловий ефір 2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2-метил-3-феніл-пропіонової кислоти у вигляді безбарвного масла. Вихід 1,0г, 98%, MS 349 (M+H)⁺.

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2-метил-3-феніл-пропіонової кислоти (900мг, 2,7ммоль), за методикою, яка викладена в Прикладі 9, було виділено 8-50мг (кількісно) 2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2-метил-3-феніл-пропіонової кислоти. Безбарвне масло, MS 335 (M+H)⁺.

З вихідної 2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2-метил-3-феніл-пропіонової кислоти (900мг, 2,7ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 450мг N-гідрокси-2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2-метил-3-феніл-пропіонамиду у вигляді коричневої твердої речовини. Вихід 48%, Т пл 58°C, MS 350 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,4 (с, 3H), 3,1 (д, J=9Гц, 1H), 3,6 (д, J=9Гц, 1H), 3,9 (с, 3H), 6,8-7,8 (м, 9H).

Приклад 13

Гідроксиамід 2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2,5-диметил-гекс-4-енової кислоти

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонової кислоти (Приклад 1) (12г, 50ммоль) і за методикою, що викладена в Прикладі 9, було виділено 12г етилового ефіру 2-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонової кислоти у вигляді напівтвердої речовини. Вихід 100%, MS 256,1 (M+H)⁺.

За методикою, яка викладена в Прикладі 12, із вихідної етилового ефіру 2-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонової кислоти і ізопренілброміду (1,0г, 6ммоль) був одержаний етиловий ефір 2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2,5-диметил-гекс-4-енової кислоти (1г, 3,6ммоль). Вихід 1,0г, 81%, Безбарвне масло, MS 341 (M+H)⁺.

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2,5-диметил-гекс-4-енової кислоти (900мг, 2,6ммоль) за методикою, що викладена в Прикладі 9, було виділено 800мг (96%) 2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2,5-диметил-гекс-4-енової кислоти. MS 313-(M+H)⁺.

З вихідної 2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2,5-диметил-гекс-4-енової кислоти (1,0г, 3,2ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 700мг гідроксиаміду, 2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2,5-диметил-гекс-4-енової кислоти у вигляді легкоплавкої твердої речовини. Вихід 67%, MS 328 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,3 (с, 3H), 1,5 (д, J=6,2Гц, 6H), 2,5-3,0 (м, 2H), 3,9 (с, 3H), 7,0 (д, J=11Гц, 2H), 7,8 (д, J=11Гц, 2H).

Приклад 14

3-(біфеніл-4-іл)-N-гідрокси-2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2-метил-пропіонамід

За методикою, яка викладена в Прикладі 12, із

вихідної етилового ефіру 2-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонової кислоти (2,7г, 10ммоль) і 4-(хлорметил) біфенілу (2,5г, 12ммоль) був одержаний етиловий ефір 3-(біфеніл-4-іл)-2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2-метил-пропіонової кислоти. Вихід 4,0г, 91%, Безбарвне масло, MS 438 (M+H)⁺.

З вихідної етилового ефіру 3-(біфеніл-4-іл)-2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2-метил-пропіонової кислоти за методикою, яка викладена в Прикладі 9, було виділено 2,5г (89%) 3-(біфеніл-4-іл)-2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2-метил-пропіонової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини. Т пл 161°C, MS 411 (M+H)⁺.

З вихідної 3-(біфеніл-4-іл)-2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2-метил-пропіонової кислоти (2,0г, 4,8ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 1,2г 3-(біфеніл-4-іл)-N-гідрокси-2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2-метил-пропіонамиду у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід 58%, Т пл 177°C, MS 426 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,4 (с, 3H), 3,2 (д, J=9Гц, 1H), 3,7 (д, J=9Гц, 1H), 3,9 (с, 3H), 7,0-7,8 (м, 13H), 9,7 (ушир, с, 1H).

Приклад 15

Гідроксиамід 1-(4-метоксибензолсульфоніл)-2,5,9-триметилдека-4,8-дієнової кислоти

За методикою, яка викладена в Прикладі 12, із вихідної етилового ефіру 2-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонової кислоти (2,7г, 10ммоль) і геранілброміду (3,0г, 13ммоль) був одержаний етиловий ефір 2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2,5,9-триметилдека-4,8-дієнової кислоти. Вихід 4,0г, 98%, Безбарвне масло, MS 409 (M+H)⁺.

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2,5,9-триметилдека-4,8-дієнової кислоти було виділено 2,8г (96%) 2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2,5,9-триметилдека-4,8-дієнової кислоти за методикою, яка викладена в Прикладі 9. MS 379 (M+H)⁺.

З вихідної 2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2,5,9-триметилдека-4,8-дієнової кислоти (2,0г, 5,2ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 1,8г гідроксиаміду 2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2,5,9-триметилдека-4,8-дієнової кислоти у вигляді безбарвного масла. Вихід 88%, MS 396 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,4 (с, 3H), 1,6 (с, 3H), 1,65 (с, 3H), 1,7 (с, 3H), 2,0-3,1 (м, 6H), 3,9 (с, 3H), 5,5 (м, 2H), 6,98 (д, J=9,0Гц, 2H), 7,7 (д, J=9,0Гц, 2H).

Приклад 16

3-циклогексил-N-гідрокси-2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2-метил-пропіонамід

За методикою, яка викладена в Прикладі 12, був одержаний етиловий ефір 3-циклогексил-2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2-метил-пропіонової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонової кислоти і бромометилциклогексану (1,8г, 10ммоль). Вихід 3,5г, 95%, жовте масло, MS 369 (M+H)⁺.

З вихідної етилового ефіру 3-циклогексил-2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2-метилпропіонової кислоти було виділено 2,5г (90%) 3-циклогексил-2-(4-метоксибензолсульфоніл)-2-метилпропіонової кислоти за методикою, яка викладена в Прикладі

9 Т пл 116°C, MS 341 (M+H)⁺

3 вихідної 3-циклогексил-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метилпропіонової кислоти (2,0г, 5,8ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 1,1г 3-циклогексил-N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метилпропіонамід у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід 55%, Т пл 58°C, MS 356 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,4 (с, 3H), 2,3-1,0 (м, 13H), 3,9 (с, 3H), 7,0 (д, 8,8Гц, 2H), 7,69 (д, 9,0Гц, 2H)

Приклад 17

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонамід

За методикою, яка викладена в прикладі 12, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти (2,7г, 10ммоль) і 4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-бензилхлориду (2,9г, 10ммоль). Вихід 4,8г, 98%, Коричневе масло, MS 490 (M+S)⁺

3 вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти (4,0г, 7,9ммоль) було виділено 3,5г (Вихід 94%) 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти у вигляді безбарвних кристалів за методикою, яка викладена в прикладі 9 Т пл 106°C, MS 462,5 (M+H)⁺

3 вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти і за методикою, яка викладена в прикладі 1, був виділений 1г N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонамід у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід 1г, 48%, Т пл 98°C, MS 477 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,2 (с, 3H), 3,5-1,5 (м, 16H), 3,9 (с, 3H), 4,4 (м, 1H), 6,5-7,8 (м, 8H), 10,8 (ушир, с, 1H)

Приклад 18

Гідроксиамід 2-[4-(2-азепан-1-іл-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти

За методикою, яка викладена в прикладі 12, був одержаний етиловий ефір 2-[4-(2-азепан-1-іл-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти і 1-[2-(4-хлорометилфенокси)етил]-азепану (3,03г, 10ммоль). Вихід 4,5г, 90%, Коричневе масло, MS 504 (M+H)⁺

3 вихідної етилового ефіру 2-[4-(2-азепан-1-іл-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти було виділено 3,5г (Вихід 94%) 2-[4-(2-азепан-1-іл-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти у вигляді напівтвердої речовини за методикою, яка викладена в прикладі 9 MS 476 (M+H)⁺

3 вихідної 2-[4-(2-азепан-1-іл-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти (2,0г, 4,2ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, був виділений 1г гідроксиаміду 2-[4-

(2-азепан-1-іл-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід 1,8г, 87%, Т пл 68°C, MS 477 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,23 (с, 3H), 3,5-1,7 (м, 18H), 3,8 (с, 3H), 4,2 (м, 1H), 6,4-7,89 (м, 8H), 10,9 (ушир, с, 1H)

Приклад 19

Гідроксиамід 2-[4-(2-азепан-1-іл-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пентанової кислоти

Етиловий ефір 2-[4-(2-азепан-1-іл-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пентанової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 12 3 вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пентанової кислоти (3,5г, 11,7ммоль) і 1-[2-(4-хлорометил-фенокси)-етил]-азепану (3,9г, 12,8ммоль). Вихід 2,58г (42%), Коричневе масло, MS 532,4 (M+H)⁺

2-[4-(2-азепан-1-іл-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пентанова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 2-[4-(2-азепан-1-іл-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пентанової кислоти (2г, 3,76ммоль), розчиненого в метанолі (300мл), і 10 N NaOH (15мл). Одержану суміш обробляли так, як викладено в прикладі 1. Вихід 830мг (44%), Коричнева тверда речовина, Т пл 55°C, MS 504,4 (M+H)⁺

3 вихідної 2-[4-(2-азепан-1-іл-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пентанової кислоти (690мг, 1,37ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 1,240мг гідроксиаміду 2-[4-(2-азепан-1-іл-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пентанової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід 34%, Т пл 85°C, MS 477 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,71 (т, J=7,3Гц, 3H), 0,78-1,77 (м, 16H), 3,04-3,46 (м, 4H), 3,87 (с, 3H), 4,26 (м, 2H), 6,87 (д, J=8,7Гц, 2H), 7,14 (м, 4H), 7,71 (д, J=9Гц, 2H), 9,07 (с, 1H), 10 (с, 1H)

Приклад 20

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діізопропіламіно-етокси)-феніл]-пропіонамід

За методикою, яка викладена в прикладі 12, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діізопропіламіно-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти (5,4г, 20ммоль) і 4-(2-N,N-діізопропіламіно-етокси)-бензилхлориду (6,1г, 20ммоль). Вихід 8,9г, 88%, Жовте масло, MS 506,5 (M+H)⁺

3 вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діізопропіламіно-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти (4,0г, 7,9ммоль) було виділено 3,5г (Вихід 92%) 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діізопропіламіно-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти у вигляді безбарвних кристалів за методикою, яка викладена в прикладі 9 Т пл 68°C, MS 478,6 (M+H)⁺

3 вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діізопропіламіно-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти (2,0г, 4,1ммоль) і за методи-

кою, яка викладена в прикладі 1, був виділений 1г 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діізопропіламіно-етокси)-феніл]-пропіонамід у вигляді безбарвної твердої речовини Вихід 1г, 48%, Т пл 98°C (HCl-сіль), MS 493 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,2 (с, 3H), 1,3 (д, 6H), 1,4 (д, 6H), 3,5-1,5 (м, 6H), 3,9 (с, 3H), 4,4 (с, 2H), 6,5-7,8 (м, 8H), 10,8 (ушир, с, 1H)

Приклад 21

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-феніл]-пропіонамід

За методикою, що викладена в прикладі 12, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти з вихідної етилової ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти (5,4г, 20ммоль) і 4-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-бензилхлориду (5,5г, 20ммоль) Вихід 8,5г, 89%, Коричневе масло, MS 478,6 (M+H)⁺

З вихідної етилової ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти (3,5г, 7,7ммоль) було виділено 3,0г (Вихід 85%) 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти у вигляді безбарвних кристалів за методикою, яка викладена в прикладі 9 Т пл 96-98°C, MS 450,5 (M+H)⁺

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти (2,0г, 4,4ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, був виділений 1г 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-феніл]-пропіонамід у вигляді безбарвної твердої речовини Вихід 1г, 48%, Т пл 56-59°C (HCl-сіль), MS 465,5 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,2 (т, 6H), 1,3 (с, 3H), 3,2-3,9 (м, 8H), 3,9 (с, 3H), 4,3 (с, 2H), 6,5-7,8 (м, 8H), 8 (ушир, с, 1H)

Приклад 22

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[3-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонамід

За методикою, що викладена в прикладі 12, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[3-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти з вихідної етилової ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти (5,2г, 20ммоль) і 3-(2-піперидин-1-іл-етокси)-бензилхлориду (6,0г, 20ммоль) Вихід 8,2г, 83%, Коричневе масло, MS 490 (M+H)⁺

З вихідної етилової ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[3-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти (6,0г, 12,2ммоль) було виділено 4,9г (Вихід 79%) 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[3-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти у вигляді безбарвних кристалів за методикою, яка викладена в прикладі 9 Т пл 112°C, MS 462,5 (M+H)⁺

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[3-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти (3,0г, 6,5ммоль) і за методи-

кою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 1,8г 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[3-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонамід у вигляді безбарвної твердої речовини Вихід 1,8г, 58%, Т пл 74°C, MS 477 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,25 (с, 3H), 1,6-1,8 (м, 6H), 2,5-3,7 (м, 8H), 3,9 (с, 3H), 4,4 (т, 2H), 6,7-7,8 (м, 8H), 10,8 (ушир, с, 1H)

Приклад 23

3-(4-{3-[4-(3-хлоро-феніл)-піперазин-1-іл]-пропокси}-феніл)-N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонамід

За методикою, яка викладена в прикладі 12, був одержаний етиловий ефір 3-(4-{3-[4-(3-хлоро-феніл)-піперазин-1-іл]-пропокси}-феніл)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-етил-пропіонової кислоти з вихідної етилової ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонової кислоти (2,72г, 10ммоль) і 1-[2-(4-хлорометил-фенокси-етил)-4-(3-хлоро-феніл)-піперазину] (4,2г, 11ммоль) Вихід 5,5г, 89%, Коричневе масло, MS 616 (M+H)⁺

З вихідної етилової ефіру 3-(4-{3-[4-(3-хлоро-феніл)-піперазин-1-іл]-пропокси}-феніл)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонової кислоти (4,0г, 6,5ммоль) було виділено 3,0г (Вихід 78%) 3-(4-{3-[4-(3-хлоро-феніл)-піперазин-1-іл]-пропокси}-феніл)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонової кислоти у вигляді безбарвних кристалів за методикою, яка викладена в прикладі 9 Т пл 196°C, MS 588,1 (M+H)⁺

З вихідної 3-(4-{3-[4-(3-хлоро-феніл)-піперазин-1-іл]-пропокси}-феніл)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонової кислоти (3,0г, 5,1ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 1,8г 3-(4-{3-[4-(3-хлоро-феніл)-піперазин-1-іл]-пропокси}-феніл)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонамід у вигляді біло-жовтої твердої речовини Вихід 1,8г, 55%, Т пл 122°C (HCl-сіль), MS 640 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,2 (с, 3H), 3,4-1,5 (м, 14H), 3,9 (с, 3H), 4,5 (м, 2H), 6,5-8,2 (м, 12H), 10,3 (ушир, с, 1H)

Приклад 24

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-гекс-4-енової кислоти

До розчину з етилової ефіру, що перемішується, (4-метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (5,16г, 20ммоль), ізопренілброміду (3,0г, 20ммоль) і 18-крон-6 (500мг) в ацетоні (250мл) був доданий K₂CO₃ (10г, надлишок) і суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 24 годин. По закінченні, цю реакційну суміш фільтрували, а ацетоновий шар концентрували. Одержаний залишок екстрагували хлороформом, ретельно промивали водою, збездювали над безводним MgSO₄, фільтрували і концентрували. Одержаний продукт очищали силікагелевою колонковою хроматографією, елюювали 30%-им етилацетат гексаном. У вигляді безбарвного масла був виділений продукт етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-гекс-4-енової кислоти Вихід 3,0г, 93%

За методикою, що викладена в прикладі 12, одержували етиловий ефір 2-(4-метокси-

бензолсульфоніл)-5-метил-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-гекс-4-енової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-гекс-4-енової кислоти (3,26г, 10ммоль) і 4-(2-морфолін-1-іл-етокси)-бензилхлориду (3,0г, 11ммоль) Вихід 4,5г, 82%, Коричневе масло, MS 546 (M+N)*

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-гекс-4-енової кислоти (3,0г, 5,5ммоль) було виділено 2,1г (Вихід 75%) 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-гекс-4-енової кислоти у вигляді напівтвердої речовини за методикою, яка викладена в прикладі 9 MS 518,6 (M+N)*

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-гекс-4-енової кислоти (1,0г, 1,9ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 450мг гідроксиаміду 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-гекс-4-енової кислоти у вигляді блідо-жовтої твердої речовини Вихід 450мг, 45%, Тпл 92 °C (HCl-сіль), MS 640 (M+N)*, ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,3 (д, 3H), 1,65 (д, 2H), 3,5-1,8 (м, 14H), 3,9 (с, 3H), 4,5 (м, 2H), 5,4 (м, 1H), 6,5-7,9 (м, 8H), 11,5 (ушир, с, 1H)

Приклад 25

N-гідрокси-2-(4-етокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-феніл]-пропіонамід

До розчину, що перемішується, із 4-гідроксифенолу (12,6г, 100ммоль) і триетиламіну (15,0г, 150ммоль) у хлороформі (400мл) по краплях доливали 2-бромоетилпропіонат (18,2г, 100ммоль) Дану реакційну суміш кип'ятили при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 1 години і охолоджували до кімнатної температури Охолоджену реакційну суміш промивали водою, збезднювали і концентрували У вигляді безбарвного масла був виділений етиловий ефір 2-(4-гідрокси-фенілсульфаніл)-пропіонової кислоти Вихід 22,0г, 99%, MS 227 (M+N)*

До розчину, що перемішується, з етилового ефіру 2-(4-гідрокси-фенілсульфаніл)-пропіонової кислоти (11,3г, 50ммоль) і K₂CO₃ (50г, надлишок) в ацетоні (300мл, надлишок) був доданий етилідодид і нагрітий при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 8 годин По закінченні нагрівання реакційну суміш фільтрували і концентрували Одержаний залишок екстрагували хлороформом і ретельно промивали водою Його збезднювали і сконцентрували У вигляді безбарвного масла був виділений продукт етиловий ефір 2-(4-етокси-фенілсульфаніл)-пропіонової кислоти Вихід 12,0г, 98%, MS 255 (M+N)*

Етиловий ефір 2-(4-етокси-фенілсульфаніл)-пропіонової кислоти перетворювали в етиловий ефір 2-(4-етокси-фенілсульфоніл)-пропіонової кислоти, як описано в прикладі 9, параграф 2

За методикою, яка викладена в прикладі 12, був одержаний етиловий ефір 2-(4-етокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-етокси-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти (3,5г,

12,2ммоль) і (2-N,N-діетиламіно-етокси)-бензилхлориду (3,5г, 12,2ммоль) Вихід 4,8г, 80%, Коричневе масло, MS 492,6 (M+N)*

З вихідної етилового ефіру 2-(4-етокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти (4,0г, 8,1ммоль) було виділено 3,2г (Вихід 80%) 2-(4-етокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти у вигляді напівтвердої речовини за методикою, яка викладена в прикладі 9 MS 464,5 (M+N)*

З вихідної 2-(4-етокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти (2,0г, 4,3ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1 було виділено 1,2г 2-(4-етокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти у вигляді безбарвної легкоплавкої твердої речовини Вихід 1,2г, 57%, (HCl-сіль), MS 640 (M+N)*, ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,9 (т, 3H), 1,1 (т, 6H), 1,3 (с, 3H), 3,2-3,9 (м, 8H), 3,9 (с, 3H), 4,3 (с, 2H), 6,5-7,8 (м, 8H), 10,8 (ушир, с, 1H)

Приклад 26

Гідроксиамід (4E)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5,9-диметил-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-дека-4,8-дієнової кислоти

До розчину, що перемішується, з етилового ефіру (4-метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (5,16г, 20ммоль), геранілброміду (4,2г, 20ммоль) і 18-Крон-6 (500мг) в ацетоні (250мг) добавляли K₂CO₃ (10г, надлишок) і одержану суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 24 годин По закінченні кип'ятіння цю реакційну суміш фільтрували, а її ацетоновий шар концентрували Одержаний залишок екстрагували хлороформом, ретельно промивали водою, збезднювали над безводним MgSO₄, фільтрували і концентрували Одержаний продукт очищали силікагелевою колонковою хроматографією, елюювали 30%-им етилацетаттесаном Даний продукт, етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5,9-диметил-дека-4,8-дієнової кислоти, виділяли у вигляді безбарвного масла Вихід 7,0г, 89%

За методикою, що викладена в прикладі 12, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5,9-диметил-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-дека-4,8-дієнової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5,9-диметил-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-дека-4,8-дієнової кислоти і 4-(2-морфолін-1-іл-етокси)-бензилхлориду (800мг, 2,5ммоль) Вихід 1,2г, 76%, Коричневе масло, MS (M+N)*

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5,9-диметил-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-дека-4,8-дієнової кислоти було виділено 1,5г (Вихід 80%) 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5,9-диметил-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-дека-4,8-дієнової кислоти у вигляді напівтвердої речовини за методикою, яка викладена в прикладі 9 MS 586,6 (M+N)*

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5,9-диметил-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-дека-4,8-дієнової кислоти (1,0г, 1,7ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділе-

но 550мг гідроксиаміду (4E)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5,9-диметил-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-дека-4,8-дієнної кислоти білдо-жовтої твердої речовини Вихід 550мг, 53%, Т пл 61 °C (HCl-сіль), MS 638 (M+H)⁺

Приклад 27

Гідроксиамід 2-[4-(2-діетиламіно-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-гексанової кислоти

Етиловий ефір 2-[4-(2-діетиламіно-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-гексанової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 12 з вихідної етилової ефіру (4-метокси-бензолсульфоніл)-гексанової кислоти (4г, 12,7ммоль) і [2-(4-хлорометил-фенокси)-етил]-діетиламіну (3,38г, 14ммоль) Вихід 8,21г неочищеної речовини (100%), коричневе масло, MS 520,4 (M+H)⁺

2-[4-(2-діетиламіно-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-гексанова кислота була одержана з вихідної етилової ефіру 2-[4-(2-діетиламіно-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-гексанової кислоти (8г, 15,4ммоль), розчиненого в метанолі (200мл) і 10N NaOH (30мл) Одержану суміш обробляли як викладено в прикладі 1 Вихід 3,88 неочищеної речовини (51%), коричневе масло, MS 492 (M+H)⁺

З вихідної 2-[4-(2-діетиламіно-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-гексанової кислоти (3,88г, 7,89ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 1,800мг гідроксиаміду 2-[4-(2-діетиламіно-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-гексанової кислоти у вигляді жовтого порошку Вихід 20%, Т пл 67°C, MS 507,4 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,75 (т, J=7,1Гц, 3H), 1,05 (м, 2H), 1,23 (т, J=7,2Гц, 6H), 1,37-1,91 (м, 2H), 3,13 (м, 4H), 3,38-3,51 (м, 4H), 3,87 (с, 3H), 4,3 (т, J=4,8Гц, 2H), 6,88 (д, J=8,7Гц, 2H), 7,15 (м, 4H), 7,7 (д, J=9Гц, 2H), 9,07 (с, 1H), 10,1 (с, 1H)

Приклад 28

N-гідрокси-2-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонамід

За методикою, яка викладена в прикладі 12, був одержаний етиловий ефір 2-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти з вихідної етилової ефіру 2-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти (3,1г, 10ммоль) з етилового ефіру 2-(4-гідроксид-фенілсульфаніл)-пропіонової кислоти і п-бутилброміду за методикою, яка викладена в прикладі 27, одержаний 4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-бензилхлорид (3,0г, 10,1ммоль) Вихід 4,5г, 84%, Коричневе масло, MS 532,7 (M+H)⁺

З вихідної етилової ефіру 2-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти було виділено 4,2г (Вихід 88%) 2-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини, за методикою, яка викладена в прикладі 9 MS 504,6 (M+H)⁺

З вихідної 2-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти (3,0г, 5,9ммоль) і за методи-

кою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 1,3г 2-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонамід у вигляді безбарвної твердої речовини Т пл 65°C, Вихід 1,3г, 42% (HCl-сіль), MS 478,5 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,9 (т, 3H), 1,2 (с, 3H), 1,3-1,9 (м, 10H), 2,8-4,5 (м, 12H), 6,8-7,8 (м, 8H), 10,8 (ушир, с, 1H)

Приклад 29

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[3-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-феніл]-пропіонамід

За методикою, яка викладена в прикладі 12, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[3-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-феніл]-пропіонова кислота з вихідної етилової ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти (5,0г, 18ммоль) і (2-N,N-діетиламіно-етокси)-бензилхлориду (4,9г, 18ммоль) Вихід 8,1г, 93%, Коричневе масло, MS 478,1 (M+H)⁺

З вихідної етилової ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[3-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти (8,1г, 16,9ммоль) було виділено за методикою, яка викладена в прикладі 9, 6,7г (Вихід 88%) 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[3-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти у вигляді безбарвної напівтвердої речовини Т пл 78-81, MS 450,1 (M+H)⁺

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[3-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти (6,7г, 15ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, був виділений 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[3-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-феніл]-пропіонамід у вигляді безбарвної легкоплавкої твердої речовини Вихід 1,5г, 21% (HCl-сіль), MS 450,5 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 1,21 (т, 6H), 1,26 (с, 3H), 3,18-3,24 (м, 2H), 3,38 (м, 4H), 3,43-3,46 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 4,30 (с, 2H), 6,76-6,78 (д, 2H), 6,84-7,2 (м, 6H), 10,3 (ушир, с, 1H)

Приклад 30

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[2-морфолін-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонамід

За методикою, яка викладена в прикладі 12, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[2-морфолін-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти з вихідної етилової ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти (5,2г, 20ммоль) і 3-(2-морфолін-1-іл-етокси)-бензилхлориду (6,0г, 20ммоль) Вихід 9,1г, 93%, Коричневе масло, MS 492 (M+H)⁺

З вихідної етилової ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[2-морфолін-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти (10,0г, 20,3ммоль) було виділено 8,0г (Вихід 86%) 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[2-морфолін-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти у вигляді безбарвних кристалів, за методикою, яка викладена в прикладі 9, MS 464,4 (M+H)⁺

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[2-морфолін-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти (4,55г, 9,8ммоль) і за методи-

кою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 440мг 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[2-морфолін-1-іл-етокси]-феніл]-пропіонамиду у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід 440мг, 9%, Т пл 63°C, MS 479,5 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 1,26 (с, 3H), 3,18-3,8 (м, 12 H), 3,9 (с, 3H), 4,4 (м, 2H), 6,7-8,8 (м, 8H), 10,8 (ушир, с, 1H)

Приклад 31

Гідроксиамід 6-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-гексанова кислота

За методикою, яка викладена в Прикладі 9, був одержаний етиловий ефір 6-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-гексанової кислоти з вихідної етилової ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (5,0г, 20ммоль) і 4-фатапімідобромобутану (5,66г, 20ммоль). Вихід 8,4г, 97%, Безбарвне масло, MS 474 (M+H)

З вихідної етилової ефіру 6-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-гексанової кислоти (8,4г, 17,7ммоль) було виділено за методикою, яка викладена в Прикладі 9, 6,95г (88%) 6-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-гексанової кислоти у вигляді безбарвного масла MS 446 (M-H)

З вихідної 6-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-гексанової кислоти і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 1,1г гідроксиаміду 6-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-гексанової кислоти у вигляді ясно-коричневої твердої речовини, Вихід 46%, Т пл 146-148°C, MS 461,2 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 1,44 (с, 3H), 1,61-3,77 (м, 8H), 3,82 (с, 3H), 6,92-8,21 (м, 8H), 10,70 (ушир, с, 1H), 11,20 (ушир, с, 1H)

Приклад 32

3-[4-(2-діетиламіно-етокси)-феніл]-2-(4-фуран-2-іл-бензолсульфоніл)-N-гідрокси-2-метил-пропіонамід

До розчину, що перемішується, із 4-бромотіофенолу (19,0г, 100ммоль) і триетиламіну (15,0г, 150ммоль) у хлороформі (400мл) по краплях добавляли 2-бромоетилпропіонат (18,2г, 100ммоль). Дану реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 1год і охолоджували до кімнатної температури. Цю реакційну суміш промивали водою, збезднювали і концентрували. Був виділений етиловий ефір 2-(4-бromo-фенілсульфаніл)-пропіонової кислоти у вигляді безбарвного масла. Вихід 28,0г, 99%, MS 290 (M+H)

Етиловий ефір 2-(4-бromo-фенілсульфаніл)-пропіонової кислоти був перетворений в етиловий ефір 2-(4-бromo-фенілсульфоніл)-пропіонової кислоти за методикою, яка описана в прикладі 9, параграф 2

Суміш з етилової ефіру 2-(4-бromo-фенілсульфоніл)-пропіонової кислоти (6,4г, 20ммоль), 2-(трибутил)станіл-фурану (7,5г, 21ммоль) і (Ph₃P)₄Pd (500мг) нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником у дегазованому толуолі (250мл) протягом 8 годин. По

закінченні нагрівання дану реакційну суміш фільтрували через Целг і концентрували. Відфільтрований продукт очищали за допомогою силіагелевої колонкової хроматографії шляхом елюювання 50%-им етилацетат гексаном. Безбарвне масло. Вихід 5,9г, 95%, MS 309 (M+H)⁺

За методикою, яка викладена в прикладі 12, був одержаний етиловий ефір 2-(4-(2-фураніл-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти з вихідної етилової ефіру 2-(4-(2-фураніл-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти і 4-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-бензил-хлориду (3,5г, 12,2ммоль). Вихід 5,0г, 97%, Коричневе масло, MS 514,6 (M+H)⁺

З вихідної етилової ефіру 2-(4-(2-фураніл-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти (5,1г, 10,0ммоль) за методикою, яка викладена в прикладі 9, було виділено 3,8г (Вихід 78%) 2-(4-(2-фураніл-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти Т пл 58°C, MS 486,5 (M+H)⁺

З вихідної 2-(4-(2-фураніл-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти (5,0г, 10,3ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 1,2г 2-(4-(2-фураніл-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-феніл]-пропіонамиду у вигляді безбарвної легкоплавкої твердої речовини. Вихід 3,2г, 62% (HCl-сіль), MS 502 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,23 (т, 6H), 1,4 (с, 2H), 2,8 (кв, 4H), 3,0 (т, 2H), 4,1 (т, 2H), 6,5-8,0 (м, 7H)

Приклад 33

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-бутирамід

Етиловий ефір 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-масляної кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9. З вихідної етилової 2-бромбутирату (10,71г, 55ммоль) і 4-метокситіофенолу (7г, 50ммоль) було одержано 5,19г (40%) даного продукту, прозоре масло, MS 255,2 (M+H)⁺

Етиловий ефір 2-(4-метокси-фенілсульфоніл)-масляної кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9. З вихідної етилової ефіру 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-масляної кислоти (5г, 20ммоль) Вихід 5,74г (100%), прозоре масло, MS 287,1 (M+H)⁺

За методикою, що викладена в прикладі 12, був одержаний 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-масляної кислоти з вихідної етилової ефіру 2-(4-метокси-фенілсульфоніл)-масляної кислоти (3,5г, 12,2ммоль) і 4-[2-(хлорометил-фенокси)-етил]-морфоліну (2,34г, 6,7ммоль). Вихід 5,7г, 100%, Коричневе масло, MS 506,4 (M+H)⁺

З вихідної етилової ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-масляної кислоти (5,54г, 11ммоль) було виділено 2,9г (Вихід 55%) 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-масляної кислоти у вигляді безбарвної напівтвердої речовини за методикою, яка викладена в прикладі 9 MS 478,3 (M+H)⁺

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-масляної кислоти і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 510мг N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-бутирамід у вигляді коричневої твердої речовини. Вихід 2%, Тпл 51°C, MS 461,2 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,90 (т, J=7,2Гц, 3H), 1,69-1,96 (м, 4H), 2,67 (т, 2H), 3,34 (м, 8H), 3,87 (с, 3H), 4,04 (м, 2H), 6,8 (д, J=8,7Гц, 2H), 7,14 (м, 4H), 7,73 (д, J=4,7Гц, 2H), 9,08 (с, 1H), 10,8 (с, 1H).

Приклад 34

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-бензил]-бутирамід

За методикою, що викладена в прикладі 12, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-бензил]-масляної кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-масляної кислоти і 1-[2-(4-хлорометил-фенокси)-етил]-піперидину (0,85г, 3,36ммоль). Вихід 1,07г, 62%, Коричневе масло, MS 504,4 (M+H)⁺.

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-бензил]-масляної кислоти (3,7г, 7,3ммоль) було виділено 2,2г (Вихід 63%) 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-бензил]-масляної кислоти у вигляді безбарвної напівтвердої речовини за методикою, яка викладена в прикладі 9 MS 476 (M+H)⁺.

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-бензил]-масляної кислоти і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 360мг 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-бензил]-бутирамід у вигляді коричневої твердої речовини. Вихід 16%, Тпл 75°C, MS 491,3 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,90 (т, J=7,1Гц, 3H), 1,36-1,96 (м, 4H), 2,4-2,63 (м, 14H), 3,87 (с, 3H), 4,01 (т, J=5,9Гц, 2H), 6,8 (д, J=8,5Гц, 2H), 7,11 (м, 4H), 7,71 (д, J=8,8Гц, 2H), 9,09 (с, 1H), 10,8 (с, 1H).

Приклад 35

Гідроксамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-пентанової кислоти

Етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-пентанової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9 з вихідної етилового 2-бромовалеріату (8,23г, 39,3ммоль) і 4-метокситіофенолу (5г, 35,7ммоль) було одержано 10,46г даного продукту (100%), прозоре масло, MS 269 (M+H)⁺.

Етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пентанової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9 з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфаніл)-пентанової кислоти (6,9г, 27,4ммоль). Вихід 7,07г (86%), прозоре масло, MS 300,9 (M+H)⁺.

За методикою, яка викладена в прикладі 12, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфаніл)-пентанової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пентанової кислоти (3,0г, 10,8ммоль) і 4-[2-

(хлорометил-фенокси)-етил]-морфоліну (3,45г, 11,9ммоль). Вихід 3,08г, 62%, Коричневе масло, MS 520,4 (M+H)⁺.

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-пентанової кислоти (2,73г, 5,27ммоль) було виділено за методикою, яка викладена в прикладі 9, 1,45г (Вихід 56%) 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-пентанової кислоти у вигляді безбарвної напівтвердої речовини MS 492,3 (M+H)⁺.

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-пентанової кислоти (1,01г, 2,05ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 190мг гідроксаміду 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-пентанової кислоти у вигляді коричневої твердої речовини. Вихід 18%, Тпл 101°C, MS 507,4 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,71 (т, J=7Гц, 3H), 1,58-1,82 (м, 4H), 3,12-3,98 (м, 12H), 3,87 (с, 3H), 4,35 (т, 2H), 6,89 (д, J=8,7Гц, 2H), 7,15 (м, 4H), 7,74 (д, J=8,9Гц, 2H), 9,08 (с, 1H).

Приклад 36

Гідроксамід 2-[4-(2-азепан-1-іл-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-октанової кислоти

Етиловий ефір 2-[4-(2-азепан-1-іл-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-октанової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9 з вихідної етилового ефіру 2-бромooктанаоату (11,8г, 47,3ммоль) і 4-метокситіофенолу (6г, 43ммоль). Вихід 7,24г (57%), прозоре масло, MS 312,2 (M+H)⁺. Етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-октанової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9 з вихідної метилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфаніл)-октанової кислоти (4,0г, 13,6ммоль). Вихід 3,7г (83%), прозоре масло, MS 343,3 (M+H)⁺.

За методикою, яка викладена в прикладі 12, із вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-октанової кислоти (1,69г, 5,18ммоль) і 1-[2-(4-хлорометилфенокси)-етил]-азепану (1,73г, 6,0ммоль) був одержаний етиловий ефір 2-[4-(2-азепан-1-іл-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-октанової кислоти. Вихід 4,86г, 99%, Коричневе масло, MS 574,5 (M+H)⁺.

З вихідної етилового ефіру 2-[4-(2-азепан-1-іл-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-октанової кислоти (4,8г, 8,37ммоль) за методикою, яка викладена в прикладі 9, було виділено 1,55г (Вихід 34%) 2-[4-(2-азепан-1-іл-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-октанової кислоти у вигляді безбарвної напівтвердої речовини MS 551 (M+H)⁺.

З вихідної 2-[4-(2-азепан-1-іл-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-октанової кислоти і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 300мг гідроксаміду 2-[4-(2-азепан-1-іл-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-октанової кислоти. Вихід 27%, Тпл 85°C, MS 561,6 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,81 (т, J=6,6Гц, 3H), 1,08-1,82 (м, 14H), 3,13-3,51 (м,

12Н), 3,87 (с, 3Н), 4,33 (т, 2Н), 6,88 (д, J=8,7Гц, 2Н), 7,14 (м, 4Н), 7,7 (д, J=9Гц, 2Н), 9,06 (с, 1Н), 10,28 (с, 1Н)

Приклад 37

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфаніл)-октанової кислоти

Етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфаніл)-октанової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9 з вихідної етилового-2-бромooкxанoату (11,8г, 47,3ммоль) і 4-метокситофенолу (6г, 43ммоль) Вихід 7,24г (57%), прозоре масло, MS 311,2 (M+H)⁺

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфаніл)-октанової кислоти (3,1г, 10ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 9, було виділено 2,55г (Вихід 90%) 2-(4-метокси-бензолсульфаніл)-октанової кислоти у вигляді безбарвної напівтвердої речовини MS 283 (M+H)⁺

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфаніл)-октанової кислоти (4,25г, 16ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 3,64г гідроксиаміду 2-(4-метокси-бензолсульфаніл)-октанової кислоти Вихід 76%, Т пл 90°C, MS 298,2 (M+H)⁺

Приклад 38

Гідроксиамід 2-(4-фторо-фенілсульфаніл)-октанової кислоти

Етиловий ефір 2-(4-фторо-фенілсульфаніл)-октанової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9 з вихідної етилового 2-бромooкxанoату (6,47г, 24,7ммоль) і 4-фторотoфeнoлу (3г, 23,4ммоль) 6,31г (90%), прозоре масло, MS 299 (M+H)⁺

З вихідної етилового ефіру 2-(4-фторо-фенілсульфаніл)-октанової кислоти (3,1г, 10ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 9, було виділено 2,89г (Вихід 100%) 2-(4-фторо-фенілсульфаніл)-октанової кислоти у вигляді безбарвної напівтвердої речовини

З вихідної 2-(4-фторо-фенілсульфаніл)-октанової кислоти (2,49г, 9,2ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 2,72г гідроксиаміду 2-(4-фторо-фенілсульфаніл)-октанової кислоти Вихід 99%, Т пл 58°C, MS 284 (M+H)⁺

Приклад 39

Гідроксиамід 2-(1-метил-1Н-імідазол-2-ілсульфаніл)-октанової кислоти

Етиловий ефір 2-(1-метил-1Н-імідазол-2-ілсульфаніл)-октанової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9 з вихідної етилового 2-бромooкxанoату (12,1г, 48ммоль) і 1-метил-2-меркаптоімідазолу (5г, 43,8ммоль) Вихід 12г (96%), прозоре масло, MS (M+H)⁺

З вихідної етилового ефіру 2-(1-метил-1Н-імідазол-2-ілсульфаніл)-октанової кислоти (12г, 42,2ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 9, було виділено 10,2г (Вихід 95%) 2-(1-метил-1Н-імідазол-2-ілсульфаніл)-октанової кислоти Т пл 95°C, MS 257,1 (M+H)⁺

З вихідної 2-(1-метил-1Н-імідазол-2-ілсульфаніл)-октанової кислоти (7,84г, 30,6ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було

виділено 2,77г гідроксиаміду 2-(1-метил-1Н-імідазол-2-ілсульфаніл)-октанової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини Вихід 33%, Т пл 125°C, MS 272,2 (M+H)⁺

Приклад 40

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-3-нафталін-2-іл-пропіонамід

За методикою, що викладена в Прикладі 9, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (5,0г, 20ммоль) і 2-бромометилнафталін (4,4г, 20ммоль) Вихід 7,2г, 91%, Безбарвне масло, MS 399 (M+H)⁺

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-3-нафталін-2-іл-пропіонової кислоти (3,7г, 9ммоль) і за методикою, що викладена в прикладі 9, було виділено 23,3г (96%) 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-3-нафталін-2-іл-пропіонової кислоти

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-3-нафталін-2-іл-пропіонової кислоти (2,2г, 5,9ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 820мг N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-3-нафталін-2-іл-пропіонамиду у вигляді ясно-коричневої твердої речовини Вихід 36%, Т пл 161-163°C, MS 502 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 3,32 (д, J=7,0Гц, 1Н), 3,69 (д, J=7,0Гц, 1Н), 3,82 (с, 3Н), 5,02 (с, 1Н), 6,92-7,89 (м, 11Н)

Приклад 41

Гідроксиамід N-гідрокси-2-(4-метокси-фенілметансульфоніл)-2-метил-3-фенілпропіонової кислоти

4-метоксибензилмеркаптан (7,0г, 45ммоль), етиловий 2-бромoproпionat (8,2г, 46ммоль) і порошок, висушений у сушильній шафі, калійкарбонат (10г, 72ммоль) у 150мл ацетону нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 18год Нагріту суміш охолоджували, фільтрували і фільтрат концентрували Одержаний залишок поглинали 150мл метиленхлориду, промивали водою (150мл), збездволювали над безводним натрійсульфатом і випарювали з виходом 12г (99%), безбарвна рідина, MS 255,1 (M+H)⁺ Даний продукт використовували без подальшого очищення

До крижаного (5°C) розчину етилового ефіру 2-(4-метокси-фенілметансульфоніл)-пропіонової кислоти (5,7г, 21ммоль) у 100мл CH₂Cl₂ порціями добавляли (7,2г, 40ммоль) n-хлоробензойну кислоту і цю суміш мішали протягом 1год Цю реакцію розбавляли гексаном (500мл) і перемішували при 25°C протягом 30 хвилин при кімнатній температурі Одержану суміш фільтрували, а органічний шар обробляли насиченим водним натрійбісульфітом (200мл) Цей гексановий розчин, що містить значений продукт, промивали водою, збездволювали (Na₂SO₄) і концентрували Вихід 5,5г (91%), безбарвне масло, MS 287,1 (M+H)⁺

За методикою, яка викладена в Прикладі 9, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-фенілметансульфоніл)-2-метил-3-фенілпропіонової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-фенілметансульфоніл)-пропіонової кислоти (2г, 7ммоль) і бензилброміду (1,3г, 7,7ммоль) Вихід 3,0г, 100%, Легкоплавка тверда речовина, MS 377 (M+H)⁺

2-(4-метокси-фенілметансульфоніл)-2-метил-3-феніл-пропіонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-фенілметансульфоніл)-2-метил-3-феніл-пропіонової кислоти, розчиненого в метанолі (50мл) і 10 N NaOH (30мл) Одержану реакційну суміш обробляли, як викладено в Прикладі 9 Вихід 930мг, 31% Безбарвна тверда речовина, Т пл 106-108°C, MS 347 (M+H)⁺

3 вихідної 2-(4-метокси-фенілметансульфоніл)-2-метил-3-феніл-пропіонової кислоти (2,7г, 7,0ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 266мг гідроксиаміду N-гідрокси-2-(4-метокси-фенілметансульфоніл)-2-метил-3-фенілпропіонової кислоти у вигляді ахроматично білої твердої речовини, Вихід 10%, Т пл 58-59°C, MS 364,2 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 1,28 (с, 3H), 2,84-2,88 (д, 1H), 3,81-3,86 (д, 1H), 4,59-4,63 (д, 1H), 4,69-4,74 (д, 1H), 6,94-6,98 (д, 2H), 7,29-7,33 (д, 4H), 9,24 (с, 1H), 10,88 (с, 1H)

Приклад 42

Гідроксиамід 5-метил-2-(3-метил-бут-2-еніл)-2-(толуол-4-сульфоніл)-гекс-4-енової кислоти

Етиловий ефір 5-метил-2-(3-метил-бут-2-еніл)-2-(толуол-4-сульфоніл)-гекс-4-енової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9 3 вихідної етилового α-(p-толуолсульфоніл)ацетату (2,9г, 10,9ммоль) і 4-бromo-2-метилбутену (3,42г, 23ммоль) Вихід 4,6г, дубильне масло, MS 379,2 (M+H)⁺

5-метил-2-(3-метил-бут-2-еніл)-2-(толуол-4-сульфоніл)-гекс-4-енова кислота була одержана відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9 3 вихідної етилового ефіру 5-метил-2-(3-метил-бут-2-еніл)-2-(толуол-4-сульфоніл)-гекс-4-енової кислоти (4,5г, 11ммоль), етанолу (15мл) і 10 N натрійгідроксиду

3 вихідної 5-метил-2-(3-метил-бут-2-еніл)-2-(толуол-4-сульфоніл)-гекс-4-енової кислоти (4,1г, 11ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 1,07г гідроксиаміду 5-метил-2-(3-метил-бут-2-еніл)-2-(толуол-4-сульфоніл)-гекс-4-енової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини, Вихід 30%, Т пл 108-110°C, MS 366,2 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 1,49 (с, 6H), 1,62 (с, 6H), 2,41 (с, 3H), 2,53-2,63 (м, 4H), 5,00-5,05 (т, 2H), 7,40-7,43 (д, 2H), 7,59-7,62 (д, 2H), 9,04 (с, 1H), 10,80 (с, 1H)

Приклад 43

Гідроксиамід 2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сульфоніл)-3-феніл-пропіонової кислоти

Етиловий ефір 2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сульфоніл)-3-феніл-пропіонової кислоти (одержаний із 3-меркапто-2-метилфурану) був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9 3 вихідної етилового ефіру 2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сульфоніл)-3-феніл-пропіонової кислоти (2,9г, 11,9ммоль), бензилброміду (2,22г, 13ммоль) і калійкарбонату (10г) в ацетоні (75мл) Вихід (99%), амброве масло, MS 337,1 (M+H)⁺

2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сульфоніл)-3-феніл-пропіонова кислота була одержана відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9 3 вихідної етилового ефіру 2-метил-2-

(2-метил-фуран-3-сульфоніл)-3-феніл-пропіонової кислоти (4,8г, 14,3ммоль), розчиненого в етанолі (25мл) і 10 N натрійгідроксиду (10мл) Вихід 3,7г (84%), біла тверда речовина, MS 307,4 (M+H)⁺

3 вихідної 2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сульфоніл)-3-феніл-пропіонової кислоти (3,58г, 12ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 1,078г гідроксиаміду 2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сульфоніл)-3-феніл-пропіонової кислоти у вигляді жовтогарячої твердої речовини Вихід 29%, Т пл 68-70°C, MS 324 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 1,27 (с, 3H), 2,81-2,86 (д, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,61-3,66 (д, 1H), 6,66 (с, 1H), 7,19-7,25 (м, 5H), 7,76 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 10,81 (с, 1H)

Приклад 44

Гідроксиамід 2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сульфоніл)-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти

Етиловий ефір 2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сульфоніл)-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9 3 вихідної етилового ефіру 2-(2-метил-фуран-3-сульфоніл)-пропіонової кислоти (2,4г, 9,8ммоль) і 1-[2-(4-хлорометилфенокси)-етил]-піперидину (2,98г, 10,7ммоль), Вихід 2,4г (92%), амброве масло, MS 464,2 (M+H)⁺

2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сульфоніл)-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонова кислота була одержана відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 1, із вихідної етилового ефіру 2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сульфоніл)-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти (2,01г, 4,5ммоль), розчиненого в етанолі (20мл) і 10 N натрійгідроксиду (10мл) Одержану суміш обробляли як викладено в прикладі 9 Вихід 2,03г, амброві кристали Т пл 66-68°C, MS 434 (M+H)⁺

3 вихідної 2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сульфоніл)-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти (2,03г, 6ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 1,36г гідроксиаміду 2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сульфоніл)-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти у вигляді твердої речовини амбрового кольору, Вихід 32%, Т пл 115-117°C, MS 451,1 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 1,15-1,22 (м, 2H), 1,75 (с, 3H), 1,78 (с, 3H), 2,98-3,03 (м, 2H), 3,42-3,47 (м, 2H), 3,5 (с, 3H), 6,65 (с, 1H), 6,87-6,90 (д, 2H), 7,12-7,17 (д, 2H), 10,35 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 11,70 (с, 1H)

Приклад 45

Гідроксиамід 2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-2-(тіофен-2-сульфоніл)-пропіонової кислоти

Етиловий ефір 2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-2-(тіофен-2-сульфоніл)-пропіонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9, із вихідної етилового ефіру 2-тіофен-2-сульфоніл)-пропіонової кислоти (одержаного з 2-меркаптотіофену і етилефіру 2-бромопропіонової кислоти) (4,4г, 17,7ммоль) і 1-[2-(4-хлорометилфенокси)-етил]піперидину (5,3г, 19,5ммоль), Вихід (96%), напівтверда речовина,

MS 466

2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл-2-(тіофен-2-сульфоніл)-пропіонова кислота була одержана відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9, із вихідної етилового ефіру 2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-фент-2-(тіофен-2-сульфоніл)-пропіонової кислоти (9,8г, 20ммоль), розчиненого в етанолі (20мл) і 10 N натрійгідроксиду (20мл) Оержану суміш обробляли як викладено в прикладі 1 Вихід 4,5г (49%), біла тверда речовина з Т пл 170-172°C, MS 436,3 (M+H)

3 вихідної 2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл-2-(тіофен-2-сульфоніл)-пропіонової кислоти (3,6г, 8,0ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 345мг гідроксиаміду 2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл-2-(тіофен-2-сульфоніл)-пропіонової кислоти у вигляді ахроматично білої твердої речовини, Вихід 10%, Т пл 115-118°C, MS 451,2 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 1,29 (с, 3H), 1,66-1,78 (м, 6H), 2,81-2,86 (д, 1H), 2,96-3,99 (м, 4H), 3,39-3,47 (м, 2H), 3,51-3,59 (д, 1H), 4,32 (м, 2H), 6,72-6,74 (д, 1H), 6,87-6,96 (д, 2H), 7,01-7,20 (м, 3H), 7,31-7,33 (м, 1H), 7,69-7,72 (м, 1H), 7,83- 7,84 (м, 1H), 8,07-8,08 (дд, 1H), 8,17 (дд, 1H), 9,0 (с, 1H), 10,0 (с, 1H), 10,78 (с, 1H)

Приклад 46

Гідроксиамід 2-(октан-1-сульфоніл)-3-[4-(2-піперидин-іл-етокси)-феніл]пропіонової кислоти

Етиловий ефір 2-(октан-1-сульфоніл)-3-[4-(2-піперидин-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9, із вихідної етилового ефіру 2-(октан-1-сульфоніл)-пропіонової кислоти (5,0г, 18ммоль) і 1-[2-(4-хлорометилфеноксидетил)-піперидину (5,6г, 19,7ммоль), Вихід 8,9г (96%), амброве масло, MS 495

2-(Октан-1-сульфоніл)-3-[4-(2-піперидин-іл-етокси)-феніл]-пропіонова кислота була одержана відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9, із вихідної етилового ефіру 2-(октан-1-сульфоніл)-3-[4-(2-піперидин-іл-етокси)-феніл]-пропіонової-кислоти (8,9г, 18ммоль), етанолу (25мл) і 10 N натрійгідроксиду (25мл) Вихід 6,0г (72%)

3 вихідної 2-(октан-1 -сульфоніл)-3-[4-(2-піперидин-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти (3,6г, 7,7ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 3,3г гідроксиаміду 2-(октан-1-сульфоніл)-3-[4-(2-піперидин-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти у вигляді дубильної твердої речовини, Вихід 89%, Т пл 69-70°C, MS 483,2 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 687 (т, 3H), 1,27-1,69 (м, 15H), 2,71-2,75 (д, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,65-3,69 (д, 1H), 6,86-6,89 (д, 2H), 7,08-7,11 (д, 2H), 9,16 (с, 1H), 10,70 (с, 1H)

Приклад 47

Гідроксиамід 3-біфеніл-4-іл-2-метил-2-(1-метил-¹H-імідазол-2-сульфоніл)-пропіонової кислоти

Етиловий ефір 3-біфеніл-4-іл-2-метил-2-(1-метил-¹H-імідазол-2-сульфоніл)-пропіонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9, із вихідної етилового ефіру 2-метил-(1-метил-¹H-

імідазолсульфоніл)-пропіонової кислоти (одержаного з (1-метил-2-меокаптоімідазолу і 2-бромоетиппропіонату) (3,0г, 12,2ммоль) і 4-хлорометилбіфенілу (2,97г, 15ммоль) Вихід 5,9г (99%), легкоплавка тверда речовина, MS 413 (M+H)⁺

3-біфеніл-4-іл-2-метил-2-(1-метил-¹H-імідазол-2-сульфоніл)-пропіонова кислота була одержана відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9 3 вихідної етилового ефіру 3-біфеніл-4-іл-2-метил-2-(1-метил-¹H-імідазол-2-сульфоніл)-пропіонової кислоти (5,0г, 11,9ммоль), етанолу (15мл) і 10 N натрійгідроксиду (10мл) Вихід 2,8г (61%), коричнева тверда речовина з Т пл 119-122°C, MS 385,2 (M+H)

3 вихідної 3-біфеніл-4-іл-2-метил-2-(1-метил-¹H-імідазол-2-сульфоніл)-пропіонової кислоти (2,8г, 7,0ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 112мг гідроксиаміду 3-біфеніл-4-іл-2-метил-2-(1-метил-¹H-імідазол-2-сульфоніл)-пропіонової кислоти у вигляді твердої речовини кольору таніну, Вихід 4%, Т пл 112°C, MS 451,2 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,911 (с, 3H), 3,3 (с, 3H), 3,5 (д, 1H), 6,8 (д, 1H), 6,9 (д, 1H), 7,18-7,66 (м, 5H), 7,30-7,33 (д, 2H), 7,55-7,58 (д, 2H)

Приклад 48

Гідроксиамід 2-метил-3-феніл-2-(тіофен-2-сульфоніл)-пропіонової кислоти

Етиловий ефір 2-метил-3-феніл-2-(тіофен-2-сульфоніл)-пропіонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9, із вихідної етилового ефіру 2-(тіофен-2-сульфоніл)-пропіонової кислоти (3,0г, 12ммоль) і бензилброміду (2,48г, 15ммоль) Вихід 5,2г (%), танінове масло, MS 339,1 (M+H)

2-метил-3-феніл-2-(тіофен-2-сульфоніл)-пропіонова кислота була одержана відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9, із вихідної етилового ефіру 2-метил-3-феніл-2-(тіофен-2-сульфоніл)-пропіонової кислоти (5,0г, 15ммоль), етанолу (30мл) і 10 N натрій гідроксиду (10мл) Вихід 5,6г MS 310,0 (M+H)

3 вихідної 2-метил-3-феніл-2-(тіофен-2-сульфоніл)-пропіонової кислоти (5,0г, 16ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 1,8г гідроксиаміду 2-метил-3-феніл-2-(тіофен-2-сульфоніл)-пропіонової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини, Вихід 40%, Т пл 116-117°C, MS 451,2 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 1,29 (с, 3H), 3,33 (д, 1H), 3,69 (д, ¹H), 7,18-7,30 (м, 5H), 7,74 (м, 1H), 9,13 (с, ¹H), 10,80 (с, ¹H)

Приклад 49

Гідроксиамід 2-[8-(1-карбокси-етансульфоніл)-октан-1-сульфоніл]-пропіоновоїкислоти

Етиловий ефір 2-[8-(1-карбокси-етансульфоніл)-октан-1-сульфоніл]-пропіонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9, із вихідної етилового ефіру 2-[8-(1-етоксикарбоніл-етилсульфаніл)-октил-сульфаніл]-пропіонової кислоти (10,2г, 26ммоль) і перокси-моноперсульфату натрію (64г, 104ммоль) Вихід 9,87г (86%), безбарвна рідина, MS 442,9 (M+H)

2-[8-(1-карбокси-етансульфоніл)-октан-1-

сульфоніл]-пропіонова кислота була одержана відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 1 з вихідної етилового ефіру 2-[8-(1-карбокси-етансульфоніл)-октан-1-сульфоніл]-пропіонової кислоти (3,0г, 6,8ммоль), етанолу (15мл) і 10 N натрійгідроксиду (15мл) Вихід 2,7г (98%), біла тверда речовина Тпл 99-102°C, MS 387 (M+H)⁺

З вихідної 2-[8-(1-карбокси-етансульфоніл)-октан-1-сульфоніл]-пропіонової кислоти і за методикою, яка викладена в прикладі 1, був виділений 641мг гідроксиаміду 2-[8-(1-карбокси-етансульфоніл)-октан-1-сульфоніл]-пропіонової кислоти у вигляді масла кольору амбрі, Вихід 23%, MS 434,0 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 1,27-3,23 (м, 22H), 3,33 (м, 2H), 8,9 (с, ¹H), 9,28 (с, 1H)

Приклад 50

Гідроксиамід 2-(4-бромо-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти

Етиловий ефір 2-(4-бромо-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9, із вихідної етилового α-(4-бромофенілсульфоніл)ацетату (5,0г, 16ммоль) і 1-[2-(4-хлорометилфенокси)-етил]-піперидину (4,97г, 16ммоль) Вихід 6,1г (71%), танінове масло, MS 541,1 (M+H)⁺

2-(4-бромо-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонова кислота була одержана відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9, із вихідної етилового ефіру 2-(4-бромо-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти (6,5г, 20ммоль), етанолу (30мл) і 10 N натрійгідроксиду (15мл) Вихід 6,3г (100%), жовта тверда речовина з Тпл 125-127°C, MS 512,5 (M+H)⁺

З вихідної 2-(4-бромо-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 1,07г гідроксиаміду 2-(4-бромо-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини, Вихід 17%, MS 525,4 (M+H)⁺

Приклад 51

3-(4-бромо-феніл)-N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонамід

За методикою, яка викладена в Прикладі 9, був одержаний етиловий ефір 3-(4-бромо-феніл)-N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти (3,0г, 11ммоль) і 4-бромбензилброміду (3,0г, 12ммоль) Вихід 4,67г, 96%, Безбарвне масло, MS 441 (M+H)⁺

3-(4-бромо-феніл)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 3-(4-бромо-феніл)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонової кислоти (4,0г, 9,0ммоль), розчиненого в метанолі (50мл) і 10 N NaOH (30мл) Одержану реакційну суміш обробляли як викладе-

ні в Прикладі 9 Вихід 3,0г, 78% Легкоплавка тверда речовина MS 413 (M+H)⁺

З вихідної 3-(4-бромо-феніл)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонової кислоти (2,7г, 6,5ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 2,26г 3-(4-бромо-феніл)-N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонамиду у вигляді ахроматично білої твердої речовини, Вихід 81%, Тпл 86-88°C, MS 429,8 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,42 (с, 3H), 1,77 (ушир, с, 1H), 3,28 (д, J=7,0Гц, 1H), 3,68 (д, J=7,0Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 7,01-7,76 (м, 8H), 9,71-9,88 (ушир, с, 1H)

Приклад 52

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-нафталін-2-іл-пропіонамід

За методикою, яка викладена в Прикладі 9, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-нафталін-2-іл-пропіонової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти і 2-бромометилнафталіну (4,4г, 20ммоль) Вихід 8,0г, 97%, Безбарвні кристали, Тпл 182-184°C, MS 413 (M+H)⁺

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-нафталін-2-іл-пропіонової кислоти (4,6г, 11ммоль) за методикою, яка викладена в Прикладі 9, було виділено 4,2г (98%) 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-нафталін-2-іл-пропіонової кислоти у вигляді безбарвних кристалів Тпл 144-146°C, MS 384,9 (M+H)⁺

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-нафталін-2-іл-пропіонової кислоти (2,4г, 6,2ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 1,6г N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-нафталін-2-іл-пропіонамиду у вигляді ахроматично білої твердої речовини, Вихід 64%, Тпл 185-187°C, MS 400,2 ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,56 (с, 3H), 3,28 (д, J=8,0Гц, 1H), 3,81 (д, J=8Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 4,88 (ушир, с, 1H), 7,02-7,92 (м, 11H)

Приклад 53

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-3-метил-бутирамід

Етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-3-метил-бутирамиду була одержана відповідно до загального способу, який викладений у Прикладі 1 з вихідної етилового 2-бромо-N-метил-бутаноату (20,9г, 100ммоль) і 4-метокси-бензоліолу (14,0г, 100ммоль) було виділено 30г етилового ефіру 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-3-метил-масляної кислоти Вихід 99%, Ясно-жовте масло, MS 269 (M+H)⁺

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-3-метил-масляної кислоти (2,68г, 10ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 9 для окиснення, було виділено 3г етилового ефіру 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-3-метил-масляної кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини Вихід 99%, Тпл 53°C, MS 273 (M+H)⁺

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-3-метил-масляної кислоти (3,0г, 10ммоль) за методикою, яка викладена в Прикладі 9, було виділено 2,7г (96%) 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-3-метил-масляної кислоти у ви-

гляді безбарвної твердої речовини Т пл 96°C, MS 273 (M+H)⁺

3 вихідної 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-3-метил-масляної кислоти (2,0г, 7,34ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 9, було виділено 590мг N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-3-метил-бутирамиду у вигляді безбарвної твердої речовини Т пл 220°C, Вихід 28%, MS 288 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,88 (д, J=6,7Гц, 3H), 1,07 (д, J=6,7Гц, 3H), 2,09-2,20 (ушир, с, 1H), 3,53 (д, J=9, ¹H), 7,12-7,17 (м, 2H), 7,74-7,79 (м, 2H)

Приклад 54

Гідроксиамід 1 -(4-метокси-бензолсульфоніл)-циклопентанкарбонової кислоти

За методикою, яка викладена в Прикладі 9, був одержаний етиловий ефір 1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-циклопентанкарбонової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти і 1,4-дибромбутану (2,4г, 7,6ммоль) Вихід 2,4г, 78%, Безбарвна тверда речовина, Т пл 86-88°C, MS 313 (M+H)⁺

1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-циклопентанкарбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-циклопентанкарбонової кислоти (2,2г, 7,0ммоль), розчиненого в метанолі (50мл) і 10 N NaOH (30мл) Одержану реакційну суміш обробляли, як викладено в Прикладі 9 Вихід 1,66г, 83% Безбарвна тверда речовина, Т пл 112-115°C, MS 285 (M+H)⁺

3 вихідної 1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-циклопентанкарбонової кислоти (442мг, 1,5ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 410мг гідроксиамиду 1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-циклопентанкарбонової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини з Т пл 89-91°C, Вихід 88%, MS 400,2 ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,65-1,82 (м, 4H), 2,17-2,42 (м, 4H), 3,87 (с, 3H), 7,0 (д, J=8Гц, 2H), 7,7 (ушир, с, 1H), 7,72 (д, J=8Гц, 2H), 9,73 (ушир, с, 1H)

Приклад 55

3-(2-бromo-феніл)-N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонамід

За методикою, яка викладена в Прикладі 9, був одержаний етиловий ефір 3-(2-бromo-феніл)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти (2,0г, 7,3ммоль) і 2-(бromo)бензилбромиду (2,0г, 8ммоль) Вихід 3,1г, 87%, Безбарвне масло, MS 441 (M+H)⁺

3-(2-бromo-феніл)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 3-(2-бromo-феніл)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонової кислоти (3,0г, 68ммоль), розчиненого в метанолі (50мл) і 10 N NaOH (30мл) Одержану реакційну суміш обробляли як викладено в Прикладі 9 Вихід 1,7г, 63% Воскоподібна тверда речовина, MS 414 (M+H)⁺

3 вихідної 3-(2-бromo-феніл)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонової кислоти (470мг, 1,1ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 9, було виділено 380мг 3-(2-бromo-

феніл)-N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини Т пл 93-96°C, Вихід 77%, MS 400,2 ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,3 (с, 3H), 3,32 (д, J=7,0Гц, 1H), 3,69 (д, J=7,0Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 6,92-7,89 (м, 8H)

Приклад 56

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-5-феніл-пент-4-енової кислоти

За методикою, яка викладена в Прикладі 9, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-5-феніл-пент-4-енової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти і цинамилбромиду (2,1г, 11ммоль) Вихід 3,51г, 82%, Безбарвне масло, MS 389 (M+H)⁺

2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-5-феніл-пент-4-енова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-5-феніл-пент-4-енової кислоти (3,0г, 11ммоль), розчиненого в метанолі (50мл) і 10 N NaOH (30мл) Одержану реакційну суміш обробляли як викладено в Прикладі 9 Вихід 1,9г, 68%, жовтувате масло, MS 361 (M+R)⁺

3 вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-5-феніл-пент-4-енової кислоти (440мг, 1,2ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 420мг гідроксиамиду 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-5-феніл-пент-4-енової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини Т пл 162-164°C, Вихід 92%, MS 376 ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,41 (с, 3H), 3,0-3,18 (м, 1H), 3,30 (д, J=11Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 5,9-6,1 (м, 1H), 6,53 (д, J=11Гц, 1H), 7,1-7,72 (м, 9 H), 9,12 (ушир, с, 1H)

Приклад 57

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-феніл-2-(3-феніл-пропіл)-пентанової кислоти

За методикою, яка викладена в Прикладі 9, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-феніл-2-(3-феніл-пропіл)-пентанової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (4,0г, 15,8ммоль) і 3-бромпропілбензолу (6,4г, 32ммоль) Вихід 3,7г, 47%, Безбарвне масло, MS 495 (M+H)⁺

2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-феніл-2-(3-феніл-пропіл)-пентанова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-феніл-2-(3-феніл-пропіл)-пентанової кислоти (2,0г, 4ммоль), розчиненого в метанолі (50мл) і 10 N NaOH (30мл) Одержану реакційну суміш обробляли як викладено в Прикладі 9 Вихід 1,18г, 63% Воскоподібна тверда речовина, MS 449,2 (M+H-H₂O)⁺

3 вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-феніл-2-(3-феніл-пропіл)-пентанової кислоти (600мг, 1,2ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 420мг гідроксиамиду 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-феніл-2-(3-феніл-пропіл)-пентанової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини Т пл 118-120°C, вихід 68%, MS 482 ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,52-1,68 (м, 2H), 1,74-1,92 (м, 2H), 1,98-2,20 (м, 4H), 2,58-2,72 (м, 4H), 3,86 (с, 3H), 6,93 (д, J=11Гц, 2H), 7,02-7,63 (м, 10 H), 7,81 (д, J=11Гц, 2H)

Приклад 58

Гідроксиамід 2-аліл-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пент-4-енової кислоти

За методикою, яка викладена в Прикладі 9, був одержаний етиловий ефір 2-аліл-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пент-4-енової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (3,0г, 11,6ммоль) і алілброміду (4мл, надлишок) Вихід 3,8г, 92%, Жовте масло, MS 338 (M+N)⁺

2-аліл-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пент-4-енова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 2-аліл-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пент-4-енової кислоти (2,3г, 6,5ммоль), розчиненого в метанолі (50мл) і 10 N NaOH (30мл) Одержану реакційну суміш обробляли як викладено в Прикладі 9 Вихід 1,76г, 87%, жовтувате масло, MS 311 (M+N)⁺

3 вихідної 2-аліл-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пент-4-енової кислоти (1,5г, 4,8ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 1,5г гідроксиаміду 2-аліл-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пент-4-енової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини Тпл 114-116°C, Вихід 99%, MS 328 ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,62 (с, 1H), 2,70-2,80 (м, 4H), 3,9 (с, 3H), 5,16-5,27 (м, 4H), 5,81-5,94 (м, 2H), 7,12 (д, J=8Гц, 2H)

Приклад 59

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пропіл-пентанової кислоти

Гідроксиамід 2-аліл-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пент-4-енової кислоти (326мг, 1,0ммоль) (приклад 26) був розчинений у метанолі (50мл) і підований над 10% Pd/C (100мг) при кімнатній температурі, при тиску 49psi протягом 4-х годин По закінченні пдрвання, дана реакційна суміш була відфільтрована, а метанол віддалений Одержана тверда речовина була кристалізована з метанолу Вихід 250мг, 75%, MS 326 ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,92 (т, J=4,0Гц, 6H), 1,27-1,59 (м, 4H), 1,78-2,02 (м, 4H), 3,86 (с, 3H), 6,04 (ушир, с, 1H), 6,97 (д, J=9Гц, 2H), 7,76 (д, J=9Гц, 2H)

Приклад 60

2-бензил-N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-3-феніл-пропіонамід

За методикою, яка викладена в Прикладі 9, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-3-феніл-пропіонової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (1,0г, 3,8ммоль) і бензил-броміду (4мл, надлишок) Вихід 1,2г, 72%, Жовте масло, MS 439 (M+N)⁺

2-бензил-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-3-феніл-пропіонова кислота була одержана з етилового ефіру 2-бензил-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-3-феніл-пропіонової кислоти (1,0г, 2,2ммоль), розчиненого в метанолі (50мл) і 10 N NaOH (30мл) Одержану реакційну суміш обробляли як викладено в Прикладі 9 Вихід 580мг, 62%, Воскоподібна тверда речовина, MS 409 (M-N)

3 вихідної 2-бензил-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-3-феніл-пропіонової кислоти 9410мг, 1ммоль, і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 225мг 2-бензил-N-

гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-3-феніл-пропіонамиду у вигляді воскоподібної твердої речовини Вихід 52%, MS 426 ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 3,25 (д, J=14Гц, 2H), 3,52 (д, J=14Гц, 2H), 3,9 (с, 3H), 6,93 (д, J=8Гц, 2H), 7,02-7,26 (м, 9H), 7,61 (д, J=8Гц, 2H), 7,87 (д, J=4Гц, 1H), 9,58 (ушир с, 1H)

Приклад 61

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-пиридин-3-іл-пропіонамід

До розчину, що перемішується, з етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)пропіонової кислоти (2,7г, 10ммоль), 3-пікопілхлорид-гідрохлориду (3,2г, 20ммоль), і триетиламонійхлориду (1г) у метиленхлориді (400мл), було додано 10 N NaOH (30мл) Одержану реакцію продовжували витримувати при кімнатній температурі протягом 48 годин По закінченні витримування, відокремлювали органічний шар і ретельно промивали його водою Відділений органічний шар збезводнювали, фільтрували і концентрували Одержаний неочищений продукт очищали за допомогою силікагелевої колонкової хроматографії Колонку елюювали за допомогою 50%-го етилацетат гексану Етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-пиридин-3-іл-пропіонової кислоти був виділений у вигляді коричневого масла Вихід 3,0г, 82%, Коричнве масло, MS 364 (M+N)⁺

3 вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-пиридин-3-іл-пропіонової кислоти (2,5г, 6,8ммоль) за методикою, яка викладена в Прикладі 9, було виділено 1,8г (79%) 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-пиридин-3-іл-пропіонової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини Тпл 58°C, MS 336 (M+N)⁺

3 вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-пиридин-3-іл-пропіонової кислоти (410мг, 1ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 225мг N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-пиридин-3-т-пропіонамиду у вигляді безбарвної твердої речовини 52%, Тпл 98°C, MS 351 ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,4 (с, 3H), 3,1 (д, J=9,0, ¹H), 3,65 (д, J=9,1, ¹H), 3,9 (с, 3H), 7-8,5 (м, 8H)

Приклад 62

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-іл метил-деканової кислоти

3 вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (7,5г, 29ммоль) і 1-бромоектану (6,7г, 35ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 9, було виділено 8г монооктилової сполуки, етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-деканової кислоти Вихід 8,0г 74%, MS 370 (M+N)⁺

За методикою, яка викладена в прикладі 29, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-деканової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-деканової кислоти (8,0г, 21,6ммоль) і 3-пікопілхлорид-гідрохлорид (4,1г, 25ммоль) Вихід 6,5г, 68%, Коричнве масло, MS (M+N)⁺

3 вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-деканової кислоти (5,0г, 11ммоль), за методикою, яка викла-

дена в Прикладі 9, було виділено 4,5г (91 %) 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-деканової кислоти Т пл 159°C, MS 434 (M+H)⁺

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-деканової кислоти (2,5г, 5,7ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 1,4г гідроксиаміду 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-деканової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини 50%, Т пл 62°C, MS 448 ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,86 (т, 6,9Гц, 3H), 1,25-2,17 (м, 14 H), 3,3 (д, J=14Гц, ¹H), 3,5 (д, J=14Гц, ¹H), 3,9 (с, 3H), 6,8-8,6 (м, 8H)

Приклад 63

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-пиридин-3-ілметил-гекс-4-енової кислоти

За методикою, яка викладена в Прикладі 9, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-гекс-4-енової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (6,0г, 23ммоль) і ізопренілброміду (3,0г, 20ммоль) Вихід 6,52г, 86%, Безбарвне масло, MS (M+H)⁺

За методикою, яка викладена в Прикладі 29, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-пиридин-3-ілметил-гекс-4-енової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-гекс-4-енової кислоти (4,0г, 12,2ммоль) і 3-пикопілхлорид-гідрохлориду (2,1г, 13ммоль) Вихід 4,14г, 81%, Коричневе масло, MS 418(M+H)⁺

2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-пиридин-3-ілметил-гекс-4-енова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-пиридин-3-ілметил-гекс-4-енової кислоти (4,0г, 9,5ммоль), розчиненого в метанолі (50мл) і 10 N NaOH (30мл) Одержану реакційну суміш обробляли як викладено в Прикладі 9 Вихід 3,2г, 87%, тверда речовина кольору слонячої кістки, Т пл 117-119°C, MS 390 (M+H)⁺

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-пиридин-3-ілметил-гекс-4-енової кислоти (2,1г, 5,4ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 1,82г гідроксиаміду 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-пиридин-3-ілметил-гекс-4-енової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини Вихід 82%, Т пл 89-92°C, MS 405 ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,63 (с, 3H), 1,76 (с, 3H), 2,62-2,78 (м, 2H), 3,3 (д, J=4,0Гц, 1H), 3,63 (д, J=4,0Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 5,26 (м, 1H), 7,12-7,88 (м, 6H), 8,27-8,33 (м, 2H)

Приклад 64

2-бензил-4-дізопропіламіно-N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-бутирамід

За методикою, яка описана в Прикладі 29, був одержаний етиловий ефір 2-бензил-4-дізопропіламіно-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-масляної кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-3-феніл-пропіонової кислоти (Приклад 9) і 2-дізопропіламіноетилхлорид-гідрохлориду (4,0г, 20ммоль) Вихід 3,2г, 79%, тверда речовина кольору слонячої кістки, Т пл 89-91°C, MS 476,4 (M+H)⁺

З вихідної етилового ефіру 2-бензил-4-дізопропіламіно-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-масляної кислоти (3,53г, 7,5ммоль) за методикою, яка викладена в Прикладі 9, було виділено 2,8г (86%) етиловий ефір 2-бензил-4-дізопропіламіно-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-масляної кислоти Т пл 136-138°C, MS 448,5 (M+H)⁺

З вихідної етиловий ефір 2-бензил-4-дізопропіламіно-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-масляної кислоти (1,85г, 4,1ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 1,3г 2-бензил-4-дізопропіламіно-N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-бутирамід у вигляді легкоплавкої воскоподібної твердої речовини, Вихід 68%, MS 463,3 ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,98 (д, J=11Гц, 6H), 1,16 (д, J=11Гц, 6H), 1,92 (м, 2H), 2,46 (м, 2H), 2,71 (м, 2H), 3,18 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 6,98 (д, J=8Гц, 2H), 7,18-7,22 (м, 5H), 7,92 (д, J=8Гц, 2H), 8,12 (с, 1H)

Приклад 65

3-циклогексил-N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-пропіонамід

За методикою, яка викладена в Прикладі 9, був одержаний етиловий ефір 3-циклогексил-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-пропіонової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (4,0г, 15ммоль) і 1-бромометилциклогексану (2,7г, 15ммоль) Вихід 5,0г, 94%, Безбарвне масло, MS 355 (M+H)⁺

За методикою, яка викладена в Прикладі 29, був одержаний етиловий ефір 3-циклогексил-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-пропіонової кислоти з вихідної етилового ефіру 3-циклогексил-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти (1,5г, 4,2ммоль) і 3-пикопілхлориду (1,0г, 6ммоль) Вихід 1,0г, 38%, Безбарвне масло, MS 446 (M+H)⁺

З вихідної етилового ефіру 3-циклогексил-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-пропіонової кислоти (1,3г, 2,9ммоль) за методикою, яка викладена в Прикладі 9, було виділено 1,0г (83%) 3-циклогексил-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-пропіонової кислоти Т пл 92°C, MS 417,5 (M+H)⁺

З вихідної 3-циклогексил-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-пропіонової кислоти (1,0г, 2,4ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 80мг 3-циклогексил-N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-пропіонамід у вигляді безбарвної хлористоводневої солі, Вихід 71%, Т пл 57-60°C, MS 433 ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,8-2,08 (м, 13H), 3,3 (д, J=14Гц, 1H), 3,7 (д, J=14Гц, 1H), 3,9 (с, 3H), 7,0-8,5 (м, 8H)

Приклад 66

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-4-метил-2-пиридин-3-ілметил-пентанової кислоти

За методикою, яка викладена в Прикладі 9, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-4-метил-пентанової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (5,0г, 20ммоль)

і 1-бромо-2-метилпропану (2,6г, 20ммоль). Вихід 6,0г, 95%, Безбарвне масло, MS 315 (M+H)⁺

За методикою, яка викладена в Прикладі 29, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-4-метил-2-пиридин-3-ілметил-пентанової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-4-метил-пентанової кислоти (3,1г, 10ммоль) і 3-пікопілхлорид-гідрохлориду (1,8г, 11ммоль). Вихід 3,0г, 75%, Безбарвне масло, MS 406 (M+H)⁺

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-4-метил-2-пиридин-3-ілметил-пентанової кислоти (1,2г, 2,9ммоль) за методикою, яка викладена в Прикладі 9, було виділено 1,0г 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-4-метил-2-пиридин-3-ілметил-пентанової кислоти у вигляді безбарвних кристалів Т пл 188-186°C, MS 378 (M+H)⁺

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-4-метил-2-пиридин-3-ілметил-пентанової кислоти і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 180мг гідроксиаміду 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-4-метил-2-пиридин-3-ілметил-пентанової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини, Вихід 21%, Т пл 78°C, MS 393,4 Н ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,65 (д, 6,3Гц, 3Н), 0,89 (д, J=6,2Гц, 3Н), 1,7 (м, 1Н), 2,06 (м, 2Н), 3,85 (с, 3Н), 6,8-8,5 (м, 10Н)

Приклад 67

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-хінолін-6-іл-пропіонамід

За методикою, яка викладена в Прикладі 29, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-хінолін-6-іл-пропіонової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти (95,2г, 20ммоль) і 7-бромометилхіноліну (4,4г, 20ммоль). Вихід 4,5г, 54%, Блідо-жовта тверда речовина, Т пл 86°C, MS 414 (M+H)⁺

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-хінолін-6-іл-пропіонової кислоти за методикою, яка викладена в Прикладі 9, було виділено 2,5г (90%) 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-хінолін-6-іл-пропіонової кислоти у вигляді безбарвних кристалів Т пл 106-108°C, MS 386,4 (M+H)⁺

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-хінолін-6-іл-пропіонової кислоти (2,0г, 5,2ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 1,2г N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-хінолін-6-іл-пропіонамиду у вигляді безбарвної твердої речовини, Вихід 57%, Т пл 206°C, MS 401,4 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,4 (с, 3Н), 3,19 (м, 1Н), 3,8-4,0 (м, 4Н), 7,1-8,95 (м, 12Н)

Приклад 68

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензилсульфоніл)-6-фенокси-2-пиридин-3-ілметил-гексанової кислоти

За методикою, яка викладена в Прикладі 9, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензилсульфоніл)-6-фенокси-гексанової кислоти (2,5г, 10ммоль) із вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти і 1-бромо-4-феноксибутану (2,2г, 10ммоль). Вихід 3,8г, 93%, Безбарвне масло, MS 407 (M+H)⁺

За методикою, яка викладена в Прикладі 9, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-

бензилсульфоніл)-6-фенокси-2-пиридин-3-ілметил-гексанової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензилсульфоніл)-6-фенокси-гексанової кислоти і 3-пікопілхлориду (1,8г, 11ммоль). Вихід 3,5г, 71%, Безбарвне масло, MS 498 (M+H)⁺

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензилсульфоніл)-6-фенокси-2-пиридин-3-ілметил-гексанової кислоти (3,0 г, 6,0 ммоль) за методикою, яка викладена в Прикладі 9, було виділено 2,8 г (Вихід Кількісно) 2-(4-метокси-бензилсульфоніл)-6-фенокси-2-пиридин-3-ілметил-гексанової кислоти у вигляді безбарвних кристалів Т пл 148-151 °C, MS 470,5 (M+H)⁺

З вихідної 2-(4-метокси-бензилсульфоніл)-6-фенокси-2-пиридин-3-ілметил-гексанової кислоти (2,0г, 4,3ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 1,5г гідроксиаміду 2-(4-метокси-бензилсульфоніл)-6-фенокси-2-пиридин-3-ілметил-гексанової кислоти, Вихід 72%, Т пл 68°C, MS 485,5 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,5-2,5 (м, 8Н), 3,4 (ушир с, 2Н), 3,8 (с, 3Н), 6,8-8,7 (м, 13Н)

Приклад 69

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-пиридин-3-ілметил-гексанової кислоти

За методикою, яка викладена в Прикладі 9, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-гексанової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (10,0г, 39ммоль) і 1-бромо-3-метилбутану (6,0г, 40ммоль). Вихід 8,5г, 62%, Безбарвне масло, MS 329 (M+H)⁺

За методикою, яка викладена в Прикладі 9, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-пиридин-3-ілметил-гексанової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-гексанової кислоти (6,0г, 18ммоль) і пікопілхлорид-гідрохлориду (4,1г, 25ммоль). Вихід 4,5г, 60%, Коричневе масло, MS 420 (M+H)⁺

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-пиридин-3-ілметил-гексанової кислоти за методикою, яка викладена в Прикладі 9, було виділено 2,6г (92%) 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-пиридин-3-ілметил-гексанової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини Т пл 173°C, MS 392 (M+H)⁺

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-пиридин-3-ілметил-гексанової кислоти (1,0г, 2,5ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 800мг гідроксиаміду 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-пиридин-3-ілметил-гексанової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини. Гідрохлорид був одержаний шляхом пропускання газоподібного хлористого водню через метанольний розчин гідроксиаміду. Вихід 72%, Т пл 62°C (HCl-сіль), MS 408 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,76 (м, 6Н), 1,2-2,0 (м, 5Н), 3,5 (ушир кв, 2Н), 7,1-8,8 (м, 8Н), 11,1 (ушир с, 1Н)

Приклад 70

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-гексанової кислоти

Трет-бутиловий ефір (4-метокси-фенілсульфаніл)-оцтової кислоти був одержаний

відповідно до загального способу, який викладений у Прикладі 1 з вихідних відповідних 1-бромотрет-бутилацетату (5,3г, 27ммоль) і 4-метоксибензолтіолу (3,7г, 27ммоль) було виділено 6,4г даного продукту Вихід 98%, Ясно-жовте масло, MS 255 (M+H)⁺

Трет-бутиловий ефір (4-метокси-фенілсульфоніл)-оцтової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у Прикладі 9 з вихідної трет-бутилового ефіру (4-метокси-фенілсульфоніл)-оцтової кислоти (5,0г, 20ммоль) і 57%-ний 3-хлоропероксибензойної кислоти (12,0г, 40ммоль) було виділено 5,3г даного продукту Вихід 92%, Воскоподібна тверда речовина, MS 287,1 (M+H)⁺

Трет-бутиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піридин-3-ілпропіонової кислоти був одержаний відповідно до методики, що викладена в Прикладі 9 з вихідної трет-бутилового ефіру (4-метокси-фенілсульфоніл)-оцтової кислоти (20,0г, 70,0ммоль) і 3-піколілхлориду (7,28г, 44,4ммоль) за допомогою силікагелевої хроматографії (50%-ий етилацетат гексан) було виділено 10,5г даного продукту Вихід 63%, біла тверда речовина, Т пл 93-94°C, MS 378,0 (M+H)⁺

Трет-бутиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-піридин-3-ілметил-гексанової кислоти був одержаний відповідно до методики, яка викладена в Прикладі 9 з вихідної трет-бутилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піридин-3-ілпропіонової кислоти (2,0г, 5,3ммоль) і n-бутилброміду (0,73г, 5,3ммоль) було виділено 1,20г даного продукту Вихід 52%, жовтувата смола, MS 434,3 (M+H)⁺

Суміш із трет-бутилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-піридин-3-ілметил-гексанової кислоти (1,1г, 2,5ммоль) у метиленхлорид/ТФА (1/1) був перемішаний при кімнатній температурі протягом приблизно 2-х годин. Потім дані розчинники випарювали, а 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-піридин-3-ілметил-гексанову кислоту очищали шляхом силікагелевої хроматографії (30%-ий метанол/метиленхлорид) Вихід 0,90г, 94%, біла тверда речовина, Т пл 70°C, MS 376,1 (M+H)⁺

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-піридин-3-ілметил-гексанової кислоти був одержаний у відповідності зі способом, який викладений у Прикладі 1 з вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-піридин-3-ілметил-гексанової кислоти (0,31г, 0,81ммоль) і гідроксиамінгідрохлориду (0,70г, 10ммоль) було виділено 0,13г даного продукту Вихід 37%, біда жовтувата тверда речовина, Т пл 65°C, MS 392,9 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,80 (т, J=7,2Гц, 3H), 1,10-1,25 (м, 2H), 1,25-1,50 (м, 2H), 1,70-2,00 (м, 2H), 3,53 (д, J=14,4Гц, 1H), 3,62 (д, J=14,4Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 7,15 (д, J=8,9Гц, 2H), 7,71 (д, J=8,9Гц, 2H), 7,90-8,00 (м, 1H), 8,40-8,45 (м, 1H), 8,70-8,85 (м, 2H), 11,0 (ушир с, 1H), ІК (KBr, см⁻¹) 3084м, 2958с, 1671м

Приклад 71

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-окт-2-ініл-дец-4-інової кислоти

Названа сполука була одержана відповідно до методики, яка викладена в прикладі 9 із вихідної

трет-бутилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (2,86г, 10ммоль) і 1-бromo-2-октину (3,80г, 20ммоль) було виділено 4,4г даного продукту Вихід 100%, жовтувата смола, MS 446,9 (M+H)⁺

2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-окт-2-ініл-дец-4-інова кислота була одержана у відповідності зі способом, який викладений у прикладі 70 з вихідної трет-бутилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-окт-2-ініл-дец-4-інової кислоти (4,40г, 10,0ммоль) було виділено 2,0г даного продукту Вихід 49%, біла тверда речовина, Т пл 61°C, MS 345,1 (M-H)

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-окт-2-ініл-дец-4-інової кислоти був одержаний у відповідності зі способом, який викладений у прикладі 1 з вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-окт-2-ініл-дец-4-інової кислоти (0,36г, 0,81ммоль) і гідроксиамінгідрохлориду (0,70г, 10ммоль) було виділено 0,25г даного продукту Вихід 62%, біла тверда речовина, Т пл 83-84°C, 462,0 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,82-0,90 (м, 6H), 1,15-1,45 (м, 12 H), 1,90-2,05 (м, 4H), 2,86 (ушир д, J=17,0Гц, 2H), 3,00 (ушир д, J=17,0Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 7,15 (д, J=10,0Гц, 1H), 7,71 (д, J=10,0Гц, 1H), 9,20 (ушир с, 1H), 10,90 (ушир с, 1H), ІК (KBr, см⁻¹) 3344 м, 3208м, 2930м, 2870м, 1677с, 1592с,

Анал Обчислено для C₂₅H₃₅NO₅S

C, 65,05, H, 7,64, N, 3,03

Виявлено C, 65,26, H, 7,68, N, 2,90

Приклад 72

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-бут-2-ініл-гекс-4-іннової кислоти

Трет-бутиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-бут-2-ініл-гекс-4-інової кислоти був одержаний відповідно до методики, яка викладена в Прикладі 9 з вихідної трет-бутилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (2,86г, 10ммоль) і 1-бromo-2-бутану (2,68г, 20ммоль) було виділено 3,50г даного продукту Вихід 90%, біла тверда речовина, Т пл 85-87°C, MS 391,0 (M+H)⁺

2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-бут-2-ініл-гекс-4-інова кислота була одержана відповідно до методики, яка викладена в прикладі 70 з вихідної трет-бутилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-бут-2-ініл-гекс-4-інової кислоти (3,0г, 7,7ммоль) виділено 2,5г даного продукту Вихід 97%, біла тверда речовина, Т пл 141-143°C, MS 333,1 (M-H)

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-бут-2-ініл-гекс-4-інової кислоти був одержаний у відповідності зі способом, який викладений у прикладі 1 з вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-бут-2-ініл-гекс-4-інової кислоти (0,27г, 0,81ммоль) і гідроксиамінгідрохлориду (0,70г, 10ммоль) було виділено 0,23г даного продукту Вихід 89%, біла тверда речовина, Т пл 135-137°C, MS 482,0 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 1,67 (с, 6H), 2,70-3,10 (м, 4H), 3,88 (с, 3H), 7,15 (д, J=10,0Гц, 2H), 7,71 (д, J=10,0Гц, 2H), 9,20 (ушир с, 1H), 10,90 (ушир с, 1H), ІК (KBr, см⁻¹) 3301с, 3161м, 2922м, 1640м, 1595с, 1500м

Приклад 73

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-проп-2-ініл-пент-4-інової кислоти

Трет-бутиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-проп-2-ініл-пент-4-інової кислоти був одержаний відповідно до методики, що викладена в Прикладі 9 з вихідної трет-бутилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (2,0г, 7,0ммоль) і пропарплбромиду (1,77г, 15ммоль) було виділено 1,90г даного продукту Вихід 75%, біла тверда речовина, Т пл 113-115°C, MS 382,1 (M+H)⁺

2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-проп-2-ініл-пент-4-інова кислота була одержана відповідно до методики, яка викладена в Прикладі 70 з вихідної трет-бутилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-проп-2-ініл-пент-4-інової кислоти (1,70г, 4,7ммоль) було виділено 1,30г даного продукту Вихід 90%, біла тверда речовина, Т пл 156°C, MS 305,1 (M+H)⁺

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-проп-2-ініл-пент-4-інової кислоти був одержаний у відповідності зі способом, який викладений у Прикладі 1 з вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-проп-2-ініл-пент-4-інової кислоти (0,25г, 0,81ммоль) і гідроксиламінугідрохлориду (0,70г, 10ммоль) було виділено 0,22г даного продукту Вихід 85%, біла тверда речовина, Т пл 156°C, MS 321,9 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 2,00-2,13 (м, 2H), 3,00-3,30 (м, 4H), 3,90 (с, 3H), 7,01 (д, J=9,0Гц, 2H), 7,82 (д, J=9,0Гц, 2H), 8,76 (ушир с, 1H), 10,65 (ушир с, 1H), ІК (KBr, см⁻¹) 3392с, 3293с, 3271м, 2955м, 1650с, 1594с

Анал Обчислено для C₁₅H₁₅NO₅S

C, 56,07, H, 4,70, N, 4,36

Виявлено C, 55,65, H, 4,67, N, 4,10

Приклад 74

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-дец-4-інової кислоти

Названу сполуку одержували відповідно до методики, яка викладена в Прикладі 38 з вихідної трет-бутилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пиридин-3-ілпропіонової кислоти (2,20г, 5,8ммоль) і 1-бромо-2-октину (1,14г, 6ммоль) було виділено 2,60г даного продукту Вихід 92%, жовтувата смола, MS 486,0 (M+H)⁺

Суміш трет-бутилового ефіру 2-(4-метокси-бензол-сульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-дец-4-інової кислоти (2,60г, 5,35ммоль) у метиленхлорид/TFA (1/1) перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 2-х годин (Посилання на приклад 70) Потім розчинники випарювали і 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-дец-4-інову кислоту очищали шляхом силікагелевої хроматографії (~30%-ий метанол/метиленхлорид) Вихід 2,0г, 87%, Біла тверда речовина, Т пл 148°C, MS 428,1 (M-H)

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-дец-4-інової кислоти був одержаний відповідно до методики, яка викладена у Прикладі 1 з вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-дец-4-інової кислоти (0,71г, 1,62ммоль) і гідроксиламінугідрохлориду (1,39г, 20ммоль), було виділено 0,48г даного продукту Вихід 67%, не зовсім біла тверда речовина, Т пл 65°C, MS 321,9 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,84 (т, J=6,8Гц, 3H), 1,10-1,40 (м, 6H), 1,85-2,00 (м, 2H), 2 (д, J=17,9Гц, 1H), 2,90 (д, J=17,9Гц, 1H), 3,50 (д, J=13,7Гц, 1H), 3,74

(д, J=13,7Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 7,19 (д, J=9,0Гц, 2H), 7,76 (д, J=9,0Гц, 2H), 7,85-7,89 (м, 1H), 8,37-8,40 (м, 1H), 8,70-8,80 (м, 2H), 11,0 (ушир с, 1H), ІК (KBr, см⁻¹) 3157м, 3095м, 2932с, 2858м, 1671м, 1593с

Анал Обчислено для C₂₃H₂₈N₂J₅S HCl 0,9 H₂O

C, 55,56, H, 6,24, N, 5,63

Виявлено C, 55,84, H, 6,19, N, 5,59

Приклад 75

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-пент-4-інової кислоти

Трет-бутиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-пент-4-інової кислоти був одержаний відповідно до методики, яка викладена в прикладі 38 з вихідної трет-бутилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пиридин-3-ілпропіонової кислоти (3,77г, 10ммоль) і пропарплбромиду (1,74г, 13ммоль), було виділено 2,50г даного продукту Вихід 60%, жовтувата тверда речовина, Т пл 132-133°C, MS 416,0 (M+H)⁺

2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-пент-4-інова кислота була одержана відповідно до методики, яка описана в Прикладі 70 з вихідної трет-бутилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-пент-4-інової кислоти (2,0г, 4,8ммоль) було виділено 1,2г даного продукту Вихід 69%, біла тверда речовина, Т пл 119-121°C, MS 398,1 (M-H)⁺

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-пент-4-інової кислоти був одержаний у відповідності зі способом, який викладений у Прикладі 1 з вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-пент-4-інової кислоти (0,29г, 0,81ммоль) і гідроксиламінугідрохлориду (0,70г, 10ммоль) було виділено 0,065г даного продукту Вихід 25%, не зовсім біла тверда речовина, Т пл 70°C, MS 375,0 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 1,19 (ушир с, 1H), 2,90-3,00 (м, 2H), 3,55 (д, J=13,8Гц, 1H), 3,67 (д, J=13,8Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 7,18 (д, J=9,0Гц, 2H), 7,75 (д, J=9,0Гц, 2H), 7,80-7,89 (м, 1H), 8,35-8,40 (м, 1H), 8,70-8,80 (м, 2H), 11,1 (ушир с, 1H), ІК (KBr, см⁻¹) 3168м, 3095с, 1670м, 1593с

Приклад 76

Гідроксиамід 2-(4-фторо-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-гекс-4-інової кислоти

Трет-бутиловий ефір 2-(4-фторо-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти був одержаний відповідно до методики, яка викладена в Прикладі 1 з вихідної, 4-фтортіофенолу (30,0г, 230ммоль) і трет-бутилбромацетату (45,67г, 230ммоль) було виділено 53,4г даного продукту Вихід 100%, блідо-жовтувате масло, MS 243,1 (M+H)⁺

Трет-бутиловий ефір 2-(4-фторо-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у Прикладі 9 з вихідної трет-бутилового ефіру 2-(4-фторо-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (48,4г, 200ммоль) і 3-хлорпероксибензойної кислоти (121,3г, (57%), 400ммоль) було виділено 48,0г даного продукту Вихід 88%, блідо-жовтувате масло, MS 275,1 (M+H)⁺

Названа сполука була одержана відповідно до методики, яка викладена в Прикладі 70 з вихідної трет-бутилового ефіру 2-(4-фторо-бензолсульфоніл)-2-пиридин-3-ілметил-гекс-4-інової кислоти (1,83г, 5,0ммоль) і 1-бромо-2-бутану

(0,67г, 5,0ммоль) було виділено 2,18г даного продукту Вихід 100%, жовтувата смола, MS 419,2 (M+H)⁺

2-(4-фторо-бензолсульфоніл)-2-піридин-3-ілметил-гекс-4-інова кислота була одержана у відповідності зі способом, який викладений у Прикладі 38 З вихідної трет-бутилового ефіру 2-(4-фторо-бензолсульфоніл)-2-піридин-3-ілметил-гекс-4-інової кислоти (2,1г, 5,0ммоль), було виділено 1,20г даного продукту Вихід 67%, не зовсім біла тверда речовина, Т пл 150°C, MS 360,2 (M-H)

Гідроксиамід 2-(4-фторо-бензолсульфоніл)-2-піридин-3-ілметил-гекс-4-інової кислоти був одержаний у відповідності зі способом, який викладений у Прикладі 1 З вихідної 2-(4-фторо-бензолсульфоніл)-2-піридин-3-ілметил-гекс-4-інової кислоти (0,29г, 0,81ммоль) і гідроксиламінид-гидрохлориду (0,70г, 10ммоль) було виділено 0,15г даного продукту Вихід 45%, тверда біла речовина, Т пл 190°C, MS 377,2 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 1,60 (с, 3H), 2,70-3,00 (м, 2H), 3,53 (д, J=13,8Гц, 1H), 3,74 (д, J=13,8Гц, 1H), 7,50-7,58 (м, 2H), 7,80-7,95 (м, 3H), 8,35-8,40 (м, 1H), 8,74-8,79 (м, 2H), 11,1 (ушир с, 1H), ІК (KBr, см⁻¹) 3154м, 3105с, 3068с, 2875м, 1630ω, 1590с,

Анал Обчислено для C₁₈H₁₇FN₂O₄S HCl 0,5H₂O

C, 51,24, H, 4,54, N, 6,64

Виявлено C, 51,21, H, 4,35, N, 6,46

Приклад 77

Гідроксиамід 2-(4-фторо-бензолсульфоніл)-2-піридин-3-ілметил-дец-4-інової кислоти

Названа сполука була одержана за методикою, яка викладена в Прикладі 9 З вихідної трет-бутилового ефіру 2-(4-фторо-бензолсульфоніл)-3-піридин-3-ілпропіонової кислоти (1,83г, 5,0ммоль) і 1-бромо-2-октину (0,95г, 5,0ммоль) було виділено 1,80г даного продукту Вихід 58%, жовтувата смола, MS 474,3 (M+H)⁺

2-(4-фторо-бензолсульфоніл)-2-піридин-3-ілметил-дец-4-інова кислота була одержана у відповідності зі способом, який викладений у Прикладі 70 З вихідної трет-бутилового ефіру 2-(4-фторо-бензолсульфоніл)-2-піридин-3-ілметил-дец-4-інової кислоти (1,80г, 3,8ммоль) було виділено 1,40г даного продукту Вихід 88%, не зовсім біла тверда речовина, Т пл 123-124°C, MS 416,3 (M-H)

Гідроксиамід 2-(4-фторо-бензолсульфоніл)-2-піридин-3-ілметил-дец-4-інової кислоти був одержаний у відповідності зі способом, який викладений у Прикладі 1 З вихідної 2-(4-фторо-бензолсульфоніл)-2-піридин-3-ілметил-дец-4-інової кислоти (0,67г, 1,62ммоль) і гідроксиламінид-гидрохлориду (1,39г, 20ммоль) було виділено 0,22г даного продукту Вихід 29%, біла тверда речовина, Т пл 180-182°C, MS 433,2 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,84 (т, J=6,8Гц, 3H), 1,20-1,40 (м, 6H), 1,90-2,05 (м, 2H), 2,75 (д, J=19,9Гц, 1H), 2,94 (д, J=19,9Гц, 1H), 3,54 (д, J=13,7Гц, 1H), 3,75 (д, J=13,7Гц, 1H), 7,40-7,60 (м, 2H), 7,70-8,00 (м, 3H), 8,30-8,40 (м, 1H), 8,70-8,80 (м, 2H), 11,1 (ушир с, 1H), ІК (KBr, см⁻¹) 3154м, 2105с, 3067м, 2957с, 2933с, 2873м, 1690с, 1631м

Анал Обчислено для C₂₂H₂₅FN₂O₄S HCl

C, 56,34, H, 5,59, N, 5,97

Виявлено C, 56,18, H, 5,54, N, 5,76

Приклад 78

Гідроксиамід 2-(4-фторо-бензолсульфоніл)-2-бут-2-ініл-гекс-4-інової кислоти

Трет-бутиловий ефір 2-(4-фторо-бензолсульфоніл)-2-бут-2-ініл-гекс-4-інової кислоти був одержаний відповідно до методики, яка викладена в Прикладі 9 З вихідної трет-бутилового ефіру 2-(4-фторо-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (4,87г, 20ммоль) і 1-бромо-2 бутану (5,36г, 40ммоль) було виділено 6,0г даного продукту Вихід 77%, біла тверда речовина, Т пл 85°C, MS 379,1 (M+H)⁺

2-(4-фторо-бензолсульфоніл)-2-бут-2-ініл-гекс-4-інова кислота була одержана відповідно до методики, яка викладена в Прикладі 70 із вихідної трет-бутилового ефіру 2-(4-фторо-бензолсульфоніл)-2-бут-2-ініл-гекс-4-інової кислоти (3,50г, 8,47ммоль) було виділено 2,35г даного продукту Вихід 79%, біла тверда речовина, Т пл 129-131°C, MS 642,8 (2M-H)

Гідроксиамід 2-(4-фторо-бензолсульфоніл)-2-бут-2-ініл-гекс-4-інової кислоти був одержаний у відповідності зі способом, який викладений у Прикладі 1 З вихідної 2-(4-фторо-бензолсульфоніл)-2-бут-2-ініл-гекс-4-інової кислоти і гідроксиламінид-гидрохлориду (0,70г, 10ммоль) було виділено 0,21г даного продукту Вихід 77%, біла тверда речовина, Т пл 161-163°C, MS 338,1 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 1,67 (с, 6H), 2,80-3,10 (м, 4H), 7,51 (дд, J=9,0, 9,0Гц, 2H), 7,87 (м, 2H), 9,26 (ушир с, 1H), 10,95 (ушир с, 1H), ІК (KBr, см⁻¹) 3336с, 3245м, 1681с, 1589м, 1493м,

Анал Обчислено для C₁₆H₁₆FN₂O₄S

C, 56,96, H, 4,78, N, 4,15

Виявлено C, 56,59, H, 4,75, N, 4,04

Приклад 79

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-(3-метил-бут-2-еніл)-гекс-4-енової кислоти

За методикою, яка викладена в Прикладі 9 був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-(3-метил-бут-2-еніл)-гекс-4-енової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (5,0г, 20ммоль) і ізопренілброміду (6,0г, 40ммоль) Вихід 7,0г, 88%, Безбарвне масло, MS 395 (M+H)⁺

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-(3-метил-бут-2-еніл)-гекс-4-енової кислоти (3,5г, 9ммоль) за методикою, яка викладена в Прикладі 9, було виділено 3,3г (97%) 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-(3-метил-бут-2-еніл)-гекс-4-енової кислоти у вигляді безбарвного масла MS 365 (M-H)

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-(3-метил-бут-2-еніл)-гекс-4-енової кислоти (2,6г, 7,0ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 1,36г гідроксиаміду 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-(3-метил-бут-2-еніл)-гекс-4-енової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини Вихід 67%, Т пл 93-96°C, MS 383 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,68 (с, 6H), 2,72 (м, 4H), 3,82 (с, 3H), 5,12 (м, 2H), 6,92 (д, J=8Гц, 2H), 7,33 (ушир с, 1H), 7,72 (д, J=8Гц, 2H), 9,71 (ушир с, 1H)

Приклад 80

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-гептанової кислоти

Етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-гептанової кислоти (13,8г, 98%) був одержаний, відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 1, із вихідної етилового 2-бромогептансату (11г, 47ммоль) і 4-метокситіофенолу (6г, 42,8ммоль), у вигляді жовтого масла, MS 297,2 (M+H)⁺

2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-гептанова кислота була одержана з етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-гептанової кислоти (4г, 13,5ммоль), розчиненого в метанолі (300мл) і 10 N NaOH 925мл. Одержану реакційну суміш обробляли як викладено в прикладі 1. Вихід 3г (83%), жовте масло MS 267,1 (M-H)

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-гептанової кислоти (2,49г, 9,32ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 1,83г, гідроксиаміду 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-гептанової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Т пл 90-95°C, Вихід 70%, MS 284,0 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,626 (т, J=6,9Гц, 3H), 1,135-1,76 (м, 8H), 3,35 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 6,91-7,49 (м, 4H)

Приклад 81

Гідроксиамід (49A)2R^{*}-(4-метокси-фенил-S^{*}-сульфініл)-гептанової кислоти і Гідроксиамід (49B)2S^{*}-(4-метокси-фенил-R^{*}-сульфініл)-гептанової кислоти

З вихідної гідроксиаміду 2-(4-метокси-фенилсульфініл)-гептанової кислоти (1,69г, 6ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 5, на силікагелевій колонці з використанням 75%-го етилацетат гексану були розділені два стереоізомери гідроксиаміду 2-(4-метокси-фенилсульфініл)-гептанової кислоти. Менш полярний ізомер гідроксиамід 2R^{*}-(4-метокси-фенил-S^{*}-сульфініл)-гептанової кислоти був виділений у вигляді білого порошку. Вихід 390мг (22%), Т пл 115°C, MS 300,0 (M+H), ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) 0,828 (т, J=6,2Гц, 3H), 1,18-1,23 (м, 6H), 1,73-1,99 (м, 2H), 3,11-3,15 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 7,09-7,61 (м, 4H). Більш полярний ізомер гідроксиамід 2S^{*}-(4-метокси-фенил-R^{*}-сульфініл)-гептанової кислоти був виділений у вигляді сірої твердої речовини. Вихід 200мг (11%), Т пл 112°C, MS 300,0 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,754 (т, J=6,9Гц, 3H), 1,014-1,121 (м, 6H), 1,58-1,89 (м, 2H), 3,10-3,15 (м, 1H), 3,834 (с, 3H), 7,13-7,65 (м, 4H)

Приклад 82

2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-феніл]-пропіонового гідроксиамід-гідрохлориду

За методикою, яка викладена в прикладі 12, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензилсульфоніл)-пропіонової кислоти і 4-(морфолін-1-іл-етокси)-бензилхлорид-гідрохлориду (2,9г, 10ммоль). Вихід 4,8г, 98%, Коричневе масло, MS 492 (M+H)⁺

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти (4,0г, 8,1ммоль) за методикою, яка викладена в прикладі

9, було виділено 3,2г (Вихід 84%) 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти Т пл 171°C, MS 464 (M+H)⁺

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти (4,0г, 8,6ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 2,5г 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-феніл]-пропіонової гідроксиаміду у вигляді безбарвної твердої речовини. Хлористоводнева сіль була одержана шляхом взаємодії вільної основи з метанольним хлористим воднем при 0°C. Вихід 2,5г, 60%, Т пл 98°C, MS 479 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) 1,36 (с, 3H), 3,8-12,6 (м, 16H), 3,9 (с, 3H), 4,1-4,3 (м, 1H), 6,6 (д, J=8Гц, 2H), 6,96 (д, J=9Гц, 2H), 7,1 (д, 8Гц, 2H), 7,84 (д, 9Гц, 2H), 10,8 (ушир с, 1H)

Приклад 83

Гідроксиамід 1-бензил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти

До розчину 4-метоксибензолтіолу, що перемішується, (2,8г, 20ммоль) і безводного K₂CO₃ (10г, надлишок) у безводному ацетоні (100мл) у круглодонній колбі був доданий α-бромоетилацетат (3,3г, 20ммоль) і дану реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 8 годин і ретельному перемішуванні. По закінченні, дану реакційну суміш залишали остуджуватися при кімнатній температурі, відфільтровували соплі каплю і дану реакційну суміш концентрували. Залишок екстрагували хлороформом і промивали водою і 0,5 N розчином NaOH. Одержаний органічний шар дали ретельно промивали водою, збезводнювали над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Етиловий ефір (4-метокси-фенілсульфаніл)-оцтової кислоти був виділений у вигляді блідо-жовтого масла. Вихід 4,4г (100%), MS 227 (M+H)⁺

До розчину, що перемішується, 60%-ий 3-хлоропероксибензойної кислоти (14,0г, 40ммоль) у метилен-хлориді 9100мл при 0°C повільно добавляли етиловий ефір (4-метокси-фенілсульфаніл)-оцтової кислоти (4,4г, 20ммоль) у CH₂Cl₂ (15мл). Дану реакційну суміш робили мутною і перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Потім цю реакційну суміш розбавляли гексаном (300мл) і перемішували протягом 15 хвилин. Одержані тверді частки відфільтровували, а до органічного шару добавляли Na₂SO₃, який перемішували, щонайменше, 3 години перед екстракцією даної суміші за допомогою CHCl₃ і промиванням за допомогою H₂O. Даний органічний шар збезводнювали над MgSO₄, фільтрували і концентрували, а безбарвний етиловий ефір (4-метокси-фенілсульфаніл)-оцтової кислоти був виділений у вигляді масла. Вихід 100%, MS 259,1 (M+H)⁺

До розчину, що перемішується, у круглодонній колбі з діетаноламіну (10,5г, 100ммоль) і безводного K₂CO₃ (30г, надлишок) у безводному ацетоні (250мл), добавляли бензилбромід (17,2г, 100ммоль) і одержану реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 8 годин при ретельному перемішуванні. По закінченні, дану реакційну суміш залишали остуджуватися, відфільтровували капелів

солі, і дану реакційну суміш концентрували. Залишок екстрагували хлороформом і промивали за допомогою H_2O . Далі органічний шар ретельно промивали водою, збезводнювали над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Безбарвне масло. Вихід 19,0г, 97%, MS 196 (M+H).

N-Бензилдіетаноламін (9,75г, 50ммоль) був розчинений у насичений метанолом хлористоводневий кислот і концентрований до сухого стану. Одержаний у такий спосіб гідрохлорид був розчинений у метиленхлориді (300мл), по краплях був доданий тіонілхлорид (20г, надлишок) і перемішаний при кімнатній температурі протягом 1 год. По закінченні перемішування, реакційну суміш концентрували до сухого стану й одержаний продукт біс-(2-хлоро-етил)-бензиламін-гідрохлорид був використаний для подальшої трансформації за допомогою будь-якого очищення. Вихід 13,0г, 97%, Т пл MS 232 (M+H).

До розчину, що перемішується, у круглодонній колбі з біс-(2-хлоро-етил)-бензиламін-гідрохлориду (6,6г, 24,7ммоль), 18-Крон-6 (500мг), і безводного K_2CO_3 (30г, надлишок) у безводному ацетоні (250мл), був доданий етиловий ефір (4-метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (6,12г, 24ммоль) і дану реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин при ретельному перемішуванні. По закінченні нагрівання, дану реакційну суміш залишали остуджуватися, солі каплю відфільтровували, а дану реакційну суміш концентрували. Залишок екстрагували хлороформом і промивали за допомогою H_2O . Потім одержаний органічний шар ретельно промивали водою, збезводнювали над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Одержану темно-коричневу реакційну суміш очищали за допомогою силкагелевої хроматографії шляхом елюції 30%-го етилацетат гексану і виділяли очищений продукт етиловий ефір 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-бензил-піперидин-4-карбонової кислоти у вигляді коричневого масла. Вихід 6,0г, 60%, MS 418 (M+H).

Етиловий ефір 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-бензил-піперидин-4-карбонової кислоти (5,0г, 11,9ммоль) був розчинений у $MeOH/THF$ (1:1, 200мл) і перемішаний при кімнатній температурі протягом 72-х годин. По закінченні перемішування, реакційну суміш концентрували, а одержаний продукт нейтралізували за допомогою конц. HCl шляхом розчинення її у воді (200мл). Після нейтралізації реакційну суміш концентрували до сухого стану. До одержаної твердої речовини добавляли крижану воду (100мл) і фільтрували. Одержаний продукт 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-бензил-піперидин-4-карбонової кислоти сушили при $50^\circ C$ і використовували на подальшій стадії для очищення. Безбарвна тверда речовина. Вихід 3,2г, 69%, MS 390 (M+H).

До розчину, що перемішується, 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-бензил-піперидин-4-карбонової кислоти (2,0г, 5,1ммоль) і DMF (2 краплі) у CH_2Cl_2 (100мл) при $0^\circ C$ краплинним способом добавляли оксалілхлорид 91,0г, 8ммоль. Після додавання дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Од-

ночасно, в окремій колбі, у THF воді (5:1, 30мл) при $0^\circ C$ протягом 1 години, перемішували суміш гідроксиамінгідрохлориду (2,0г, 29ммоль) і триетиламіну (5мл, надлишок). По закінченні 1-годинного перемішування, оксалілхлоридну реакційну суміш концентрували й одержаний блідо-жовтий залишок розчиняли в 10мл CH_2Cl_2 і повільно добавляли до гідроксиаміну при $0^\circ C$. Цю реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин і концентрували. Одержаний залишок екстрагували хлороформом і ретельно промивали водою. Одержаний продукт очищали за допомогою силкагелевої колонкової хроматографії і елююваний хлороформом гідроксиамід 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-бензил-піперидин-4-карбонової кислоти був виділений у вигляді безбарвної твердої речовини. Т пл $90-95^\circ C$, Вихід 1,2г, 48%, MS 405 (M+H)⁺, 1H ЯМР (300МГц, $DMSO-d_6$) δ 2,29 (м, 3H), 2,76-2,79 (м, 2H), 3,43 (м, 4H), 4,30 (с, 2H), 7,14-7,17 (д, 2H), 7,50-7,73 (м, 5H), 9,37 (с, 1H), 11,18 (с, 1H).

Приклад 84

Гідроксиамід 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(3-метокси-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти

2-[(2-гідрокси-етил)-(3-метокси-бензил)-аміно]-етанол був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83. З вихідної діетаноламіну (3,1г, 29,5ммоль) і 3-метоксибензилхлориду (5г, 31,9ммоль). Вихід 9,28г (99%), жовте масло, MS 226 (M+H).

3-метоксибензил-біс-(2-хлоро-етил)-амін був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у Прикладі 83. З вихідної 3-метокси-бензилдіетаноламіну (4,4г, 20ммоль). Вихід 4,5г (93%), жовта тверда речовина з Т пл $86-88^\circ C$, MS 263 (M+H)⁺.

Етиловий ефір 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(3-метокси-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83. З вихідної етилового ефіру 4-(метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (5,0г, 22ммоль) і біс-(2-хлоретил)-(3-метокси-бензил)-аміну (8,0г, 23,5ммоль). Вихід 2,4г (24%), легкоплавка тверда речовина, MS 447,9 (M+H)⁺.

4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(3-метокси-бензил)-піперидин-4-карбонової кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(3-метокси-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти (2,4г, 5,36ммоль), розчиненого в метанолі (30мл), 10 N натрійгідроксиду (10мл), тетрагідрогідрофурану (20мл). Одержана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83. Вихід 710мг (32%). Біла тверда речовина з Т пл $199^\circ C$, MS 419,9 (M+H)⁺.

З вихідної 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(3-метокси-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти (830мг, 1,98ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 190мг гідроксиаміду 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(3-метокси-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини з Т пл $130^\circ C$, Вихід 20,4%, MS 435,0 (M+H)⁺, 1H ЯМР (300МГц, $DMSO-d_6$) δ 2,24-2,32 (м, 2H), 2,51 (д, 2H), 2,73-2,83 (м, 2H), 3,37 (д, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,32 (с, 2H).

7,01-7,77 (м, 8H), 9,38 (с, 1H), 10,1 (с, 1H)

Приклад 85

Гідроксиамід 1-(3,4-дихлоробензил)-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти

2-[(2-гідроксиетил)-(3,4-дихлоро-бензил)-аміно]-етанол був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 з вихідної діетаноламіну (4,84г, 46ммоль) і 3,4-дихлорбензилхлориду (9,0г, 46ммоль) Вихід 13,8г (99%), безбарвне масло, MS 264,3 (M+H)⁺

3,4-дихлорбензил-біс-(2-хлоро-етил)-амін був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83

З вихідної 3,4-дихлорбензилдіетаноламіну (10,7г, 41ммоль) Вихід 99%, жовта тверда речовина з Т пл 218-220°C, MS 301,6 (M+H)⁺

Етиловий ефір 1-(3,4-дихлоробензил)-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 з вихідної етилового ефіру 4-(метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (2,9г, 11ммоль) і 3,4-дихлорбензил-біс-(2-хлоретил)-аміну (3,4г, 11ммоль) Вихід 5,9г (60%), коричневе масло, MS 494,5 (M+H)⁺

1-(3,4-дихлоробензил)-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 1-(3,4-дихлоробензил)-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти (5,0г, 10ммоль), розчиненого в метанолі (50мл), 10 N натрійгидроксиду (15мл) і тетрагідрофурану (75мл) Одержана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83 Вихід 2,94г (62%), MS 458,3 (M+H)⁺

З вихідної 1-(3,4-дихлоробензил)-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти (2,67г, 5,8ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 2г гідроксиаміду 1-(3,4-дихлоробензил)-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини з Т пл 192-195°C, Вихід 10%, MS 472,9 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 2,20-2,28 (м, 2H), 2,76-2,79 (м, 2H), 3,43-3,44 (м, 4H), 4,30 (с, 2H), 7,14-7,17 (д, J=0,030, 2H), 7,50-7,73 (д, J=), 7,65-7,68 (д, J=0,029, 2H), 7,72-7,75 (д, J=0,027, 2H), 7,87 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 11,18 (с, 1H)

Приклад 86

Гідроксиамід 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(4-метоксибензил)-піперидин-4-карбонової кислоти

2-[(2-гідрокси-етил)-(4-метил-бензил)-аміно]-етанол був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 з вихідної діетаноламіну (4,8г, 46ммоль) і 4-метилбензилхлориду (8,5г, 46ммоль) Вихід 9,8г (99%), MS 209,9 (M+H)⁺

4-метилбензил-біс-(2-хлоро-етил)-амін був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 з вихідної 4-метилбензилдіетаноламіну (6г, 20ммоль) Вихід 5,2г (84%), жовта тверда речовина з Т пл 145-147°C, MS 209,9 (M+H)⁺

Етиловий ефір 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(4-метоксибензил)-піперидин-

4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 з вихідної етилового ефіру 4-(метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (7,0г, 27ммоль) і 4-метил-біс-(2-хлоро-етил)-аміну (5,0г, 17ммоль) Вихід 4,64г (63%), легкоплавка тверда речовина, MS 431,9 (M+H)⁺

4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(4-метоксибензил)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти (4,3г, 9,9ммоль), розчиненого в метанолі (30мл), 10 N натрійгидроксиду (10мл), тетрагідрофурану (20мл) Одержана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83 Вихід 1,6г (40%) Біла тверда речовина з Т пл 207-208°C, MS 404,3 (M+H)⁺

З вихідної 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(4-метоксибензил)-піперидин-4-карбонової кислоти (1,59г, 3,9ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 505г гідроксиаміду 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(4-метоксибензил)-піперидин-4-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини з Т пл 176-177°C, Вихід 32%, MS 419,0 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 2,24-2,32 (м, 2H), 2,5 (т, 3H), 2,73-2,80 (м, 2H), 3,35-3,50 (м, 4H), 3,87 (с, 3H), 4,24 (с, 2H), 7,13-7,17 (д, J=0,039, 2H), 7,23-7,60 (д, J=0,036, 2H), 7,38-7,41 (д, J=0,025, 2H), 7,65-7,68 (д, J=0,039, 2H)

Приклад 87

Гідроксиамід 4-(4-метокси-бензол-сульфоніл)-1-нафталін-2-іл-метилпіперидин-4-карбонової кислоти

2-[(2-гідрокси-етил)-(2-нафтил-2-ілметил)-аміно]-етанол був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 з вихідної діетаноламіну (6,18г, 59ммоль) і 2-(бромометил) нафталіну (10г, 45ммоль) Вихід 12,7г (96%) Вихід 12,7г (96%), жовта тверда речовина з Т пл 162-164°C, MS 246,0 (M+H)⁺

2-нафтил-2-ілметил-біс-(2-хлоро-етил)-амін був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 з вихідної 2-нафтил-ілметил-діетаноламіну (10г, 36ммоль) Вихід 9,1г (79%), коричнева тверда речовина з Т пл 124-126°C, MS 281,9 (M+H)⁺

Етиловий ефір 4-(4-метокси-бензол-сульфоніл)-1-нафталін-2-іл-метилпіперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 з вихідної етилового ефіру 4-(метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (8,4г, 32ммоль) і 1-нафталін-ілметил-біс-(2-хлоро-етил)-аміну (8,8г, 27ммоль) Вихід 6,5г (52%), легкоплавка тверда речовина, MS 440,0 (M+H)⁺

4-(4-метокси-бензол-сульфоніл)-1-нафталін-2-іл-метилпіперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 4-(4-метокси-бензол-сульфоніл)-1-нафталін-2-іл-метилпіперидин-4-карбонової кислоти (6,3г, 13ммоль), розчиненого в метанолі (30мл), 10 N натрійгидроксиду (30мл) і тетрагідрофурану (30мл) Одержана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83 Вихід 2,3г (36%) Жовта тверда речовина з Т пл 226-228°C, MS

440,0 (M+H)⁺

З вихідної 4-(4-метокси-бензол-сульфоніл)-1-нафталін-2-іл-метилпiperидин-4-карбонової кислоти (2,18г, 5,0ммоль) і за методикою, яка викладена у прикладі 83, було виділено 753г гідроксиаміду 4-(4-метокси-бензол-сульфоніл)-1-нафталін-2-іл-метилпiperидин-4-карбонової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини з Т пл 168-170°C, Вихід 31%, MS 455,0 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 2,29-2,33 (м, 2H), 2,86-2,89 (м, 2H), 3,42-3,46 (м, 4H), 3,85 (с, 3H), 4,46 (с, 2H), 7,13-7,16 (д, J=0,030, 2H), 7,56-7,64 (м, 3H), 7,65-7,68 (д, J=0,030, 2H), 7,98-8,00 (м, 3H), 8,21 (с, 1H), 10,70 (с, 1H), 11,20 (с, 1H)

Приклад 88

Гідроксиамід 1-біфеніл-4-ілметил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)пiperидин-4-карбонової кислоти

2-[(2-гідрокси-етил)-(1-біфеніл-4-ілметил)-аміно]-етанол був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 З вихідної діетаноламіну (5,2г, 49ммоль) і 4-(хлорметил)біфенілу (10г, 49ммоль) Вихід 9,98г (66%), біла тверда речовина з Т пл 160-162°C, MS 271,9 (M+H)⁺ Він був перетворений у дихлорид як викладено в прикладі 83

Етиловий ефір 1-біфеніл-4-ілметил-4-(4-метокси-бензол-сульфоніл)пiperидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 З вихідної етилового ефіру 4-(метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (2,85г, 11ммоль) і 1-біфеніл-4-ілметил-біс-(2-хлоро-етил)-аміну (3,4г, 11ммоль) Вихід 2,1г, (39%), бежева тверда речовина, Т пл 176-178°C, MS 494,1 (M+H)⁺

1-біфеніл-4-ілметил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пiperидин-4-карбонова кислота була одержана з етилового ефіру 1-біфеніл-4-ілметил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пiperидин-4-карбонової кислоти (5,7г, 12ммоль), розчиненого в етанолі (20мл), тетрагідрофурану (20мл) і 10 N натрійгідроксиду (10мл) Одержана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83 Вихід 2,1г (39%) із MS 465,8 (M+H)⁺

З вихідної 1-біфеніл-4-ілметил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)пiperидин-4-карбонової кислоти (1,0г, 2,2ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 32г гідроксиаміду 1-біфеніл-4-ілметил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)пiperидин-4-карбонової кислоти у вигляді танінової твердої речовини з Т пл 168°C, Вихід 20%, MS 440,9 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 2,30-2,35 (м, 2H), 2,83-2,87 (м, 2H), 3,35-3,5 (м, 4H), 3,87 (с, 3H), 7,15-7,721 (д, J=0,059 Гц, 2H), 7,49-7,65 (м, 5H), 7,68-7,74 (д, J=0,06 Гц, 2H), 9,3 (с, 1H), 10,3 (с, 1H), 11,15 (с, 1H)

Приклад 89

Гідроксиамід 4-(4-метокси-бензол-сульфоніл)-1-(3-метил-бут-2-еніл)пiperидин-4-карбонової кислоти

2-[(2-гідрокси-етил)-1-(3-метил-бут-2-еніл)-аміно]-етанол був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 З вихідної діетаноламіну (4,1г, 39ммоль) і 4-бromo-2-метил-бутену (6,0г, 40ммоль) Вихід (98%), коричневе масло, MS 173,8 (M+H)⁺

1-(3-метил-бут-2-еніл)-біс-(2-хлоро-етил)-амін був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 З вихідної 2-[(2-гідрокси-етил)-1-(3-метил-бут-2-еніл)-аміно]-етанолу (10,4г, 50ммоль) Вихід 10,5г (99%), коричнева тверда речовина, MS 210,3 (M+H)⁺ Етиловий ефір 4-(4-метокси-бензол-сульфоніл)-1-(3-метил-бут-2-еніл)пiperидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 1 З вихідної етилового ефіру 4-(метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (11,32г, 44ммоль) і 3-метил-бут-2-еніл)-біс-(2-хлоретил)-аміну (10,4г, 50ммоль) Вихід 6,2г (36%), коричневе масло, MS 395,6 (M+H)⁺

4-(4-метокси-бензол-сульфоніл)-1-(3-метил-бут-2-еніл)-пiperидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 4-(4-метокси-бензол-сульфоніл)-1-(3-метил-бут-2-еніл)пiperидин-4-карбонової кислоти (6,2г, 15ммоль), розчиненого в етанолі (15мл), 10 N натрійгідроксиду (910мл) і тетрагідрофурану (75мл) Одержана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83 Вихід 1,2г (21%) Коричнева тверда речовина із Т пл 196-197°C, MS 367,9 (M+H)⁺

З вихідної 4-(4-метокси-бензол-сульфоніл)-1-(3-метил-бут-2-еніл)пiperидин-4-карбонової кислоти (1,0г, 3,0ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 110мг гідроксиаміду 4-(4-метокси-бензол-сульфоніл)-1-(3-метил-бут-2-еніл)пiperидин-4-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини Т пл 142-145°C, Вихід 12%, MS 382,9 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 1,67 (с, 3H), 1,79 (с, 3H), 2,18-2,23 (м, 2H), 2,66-2,73 (м, 2H), 3,37-3,46 (м, 2H), 3,67-3,69 (м, 2H), 19-5,24 (м, 1H), 7,15-7,18 (д, J=0,03, 1H), 7,67-7,70 (д, J=0,030, 2H), 9,34 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 11, 15 (с, 1H)

Приклад 90

Гідроксиамід 1-(4-бromo-бензил)-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пiperидин-4-карбонової кислоти 2-[(4-бромбензил)-(2-гідрокси-етил)-аміно]-етанол був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 З вихідної діетаноламіну (22,5г, 150ммоль) і 4-бромбензилброміду (25г, 100ммоль) Вихід 33,66г, (99%), жовте масло, MS 273,8 (M+H)⁺

(4-бromo-бензил)-біс-(2-хлоро-етил)-амін був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 З вихідної 2-[(4-бромбензил)-(2-гідрокси-етил)-аміно]-етанолу (33,28г, 122ммоль) Вихід 47г, (99%), коричневе масло, Т пл 125°C, MS 309,8 (M+H)⁺

Етиловий ефір 1-(4-бromo-бензил)-4-(4-метокси-бензол-сульфоніл)-пiperидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 З вихідної етилового ефіру 4-(метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (8,6г, 33,5ммоль) і (4-бromo-бензил)-біс-(2-хлоро-етил)-аміну (13,3г, 38,6ммоль) Вихід 17г (44%), коричневе масло, MS 497,9 (M+H)⁺

1-(4-бromo-бензил)-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пiperидин-4-карбонова кислота була одержана з етилового ефіру 1-(4-бromo-бензил)-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-

піперидин-4-карбонової кислоти (16,5г, 33,3ммоль), розчиненого в THF метанолі 3 l і 10 N NaOH (20мл) Одержана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83 Вихід 6,18г (40%), танінова тверда речовина, Т пл 215°C, MS 469,7 (M+H)⁺

3 вихідної 1-(4-бромо-бензил)-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти (1,95г, 4,2ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 1,29г гідроксиаміду 1-(4-бромо-бензил)-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини Вихід 60%, Т пл 180°C, MS 484,7 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 2,18-2,29 (м, 2H), 2,46 (д, 2H), 2,74-2,89 (м, 2H), 3,39 (д, 2H), 3,87 (с, 3H), 4,28 (с, 2H), 7, (д, J=17Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,1Гц, 2H), 7,65-7,68 (м, 4H), 9,37 (с, 1H), 10,5 (с, 1H)

Приклад 91

Гідроксиамід 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(3-феніл-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти 2-[(Гідрокси-етил)-(3-феніл-пропіл)-аміно]-етанол був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 3 вихідної діетаноламіну (15,8г, 151ммоль) і 1-бромо-3-фенілпропану (20г, 101ммоль) Вихід 21,31г, (95%), жовте масло, MS 223,9 (M+H)⁺

Біс-(2-хлоро-етил)-(3-феніл-пропіл)амін був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 3 вихідної 2-[(гідрокси-етил)-(3-феніл-пропіл)-аміно]-етанола (20,32г, 90,7ммоль) Вихід 24,9г (92%), коричневе масло, MS 259,8 (M+H)⁺

Етиловий ефір 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(3-феніл-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 3 вихідної етилового ефіру 4-(метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (12г, 46,5ммоль) і біс-(2-хлоро-етил)-(3-феніл-пропіл)аміну (24,8г, 93,8ммоль) Вихід 11,24г (54%), коричневе масло, MS 446 (M+H)⁺

4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(3-феніл-пропіл)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана 3 вихідної етилового ефіру 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(3-феніл-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти (10,74г, 24,13ммоль), розчиненого в THF метанолі 3 l і 10 N NaOH (40мл) Одержана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83 Вихід 4,67г (47%), не зовсім білий порошок, Т пл 203°C, MS 418,2 (M+H)⁺

3 вихідної 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(3-феніл-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти (4,37г, 10,4ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 1,84г гідроксиаміду 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(3-феніл-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини Вихід 37%, Т пл 143°C, MS 432,9 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 1,92-1,97 (м, 2H), 2,18-2,29 (м, 2H), 2,47 (д, 2H), 2,58 (т, J=7,7Гц, 2H), 2,6-2,73 (м, 2H), 3,0-3,06 (м, 2H), 3,60 (д, J=12,3Гц, 2H), 3,87 (с, 2H), 7,15-7,30 (м, 7H), 7,68 (д, J=9Гц, 2H), 9,3 (с, 1H), 10,1 (с, 1H)

Приклад 92

Гідроксиамід 1-трет-бутил-4-(4-метокси-

бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти

Трет-бутил-біс-(2-хлоро-етил)-амін був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 3 вихідної трет-бутилдїетаноламіну (6г, 37,2ммоль) і трет-бутил-біс-(2-хлоро-етил)-аміну (5,25г, 22,53ммоль) Вихід 11,15г, (99%), біла тверда речовина, MS 197,8 (M+H)⁺

Етиловий ефір 1-трет-бутил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 3 вихідної етилового ефіру 4-(метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти 910г, 38,76ммоль) і трет-бутил-біс-(2-хлоро-етил)-аміну (5,25г, 22,53ммоль) Вихід 5,37г, (62%), коричневе масло, MS 384 (M+H)⁺

1-трет-бутил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з 13 вихідної етилового ефіру 1-трет-бутил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти 5,37г, 14ммоль), розчиненого в метанолі (300мл) і 10 N NaOH (23мл) Одержана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83 Вихід 1,52г (30,6%), білий порошок, Т пл 204°C, MS 356 (M+H)⁺

3 вихідної 1-трет-бутил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти (320мг, 0,9ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 190мг гідроксиаміду 1-трет-бутил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти у вигляді зеленої твердої речовини Вихід 52%, Т пл 40°C, MS 371,1 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 1,29 (с, 9H), 1,54 (м, 2H), 1,66 (м, 2H), 2,39 (м, 2H), 2,98 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 7,18 (д, 2H), 7,67 (д, 2H)

Приклад 93

Гідроксиамід 1-бутил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти

Бутил-біс-(2-хлоро-етил)-амін був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 3 вихідної N-бутилдїетаноламіну (6г, 37,2ммоль) Вихід 11,3г, (99%), білий порошок, Т пл 165°C, MS 197,9 (M+H)⁺

Етиловий ефір 1-бутил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 3 вихідної етилового ефіру 4-(метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (5г, 19,38ммоль) і бутил-біс-(2-хлоро-етил)-аміну (4,52г, 19,38ммоль) Вихід 6,88г, (93%), коричневе масло, MS 384 (M+H)⁺

1-бутил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 1-бутил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти (6,42г, 16,8ммоль), розчиненого в метанолі (200мл) і 10 N NaOH (20мл) Одержана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83 Вихід 1,6г (27%), білий порошок, Т пл 206°C, MS 356,4 (M+H)⁺

3 вихідної 1-бутил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти (1,51г, 4,3ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 200мг гідроксиаміду 1-бутил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини Вихід 9,3%, Т пл 75°C, MS 371,1

(M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,87 (т, J=7,2Гц, 3H), 1,27 (м, 2H), 1,59 (м, 2H), 2,27 (м, 2H), 2,45 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 2,97 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 7,18 (д, 2H), 7,69 (д, 2H)

Приклад 94

Гідроксиамід 1-циклооктил-4-(метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти
Циклооктил-біс-(2-хлоро-етил)-амін був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 З вихідної N-циклооктилдіетаноаміну (6г, 28ммоль) Вихід 10г, (99%), не зовсім біла тверда речовина, Т пл 158°C, MS 251,9 (M+H)⁺

Етиловий ефір 1-циклооктил-4-(метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 З вихідної етилового ефіру 4-(метокси-бензолсульфоніл)оцтової кислоти (5г, 19,4ммоль) і циклооктил-біс-(2-хлоро-етил)-аміну (5,57г, 19,4ммоль) Вихід 8,2г, (96%), коричневе масло, MS 438 (M+H)⁺

1-циклооктил-4-(метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з етилового ефіру 1-циклооктил-4-(метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти (8г, 18,3ммоль), розчиненого в метанолі (200мл) і 10 N NaOH (25мл) Одержана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83 Вихід 2,36г (32%), білий порошок, Т пл 180°C, MS 410 (M+H)⁺

З вихідної 1-циклооктил-4-(метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти (2,26г, 5,53ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83 було виділено 570мг гідроксиаміду 1-циклооктил-4-(метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти у вигляді білого порошку Вихід 22%, Т пл >200°C, MS 425 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 1,42-1,66 (м, 14H), 1,83 (м, 2H), 2,33 (м, 2H), 2,67 (м, 2H), 3,30-3,51 (м, 3H), 3,88 (с, 3H), 7,17 (д, 2H), 7,66 (д, 2H)

Приклад 95

Гідроксиамід 1-етил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти
Етиловий ефір 1-етил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83

З вихідної етилового ефіру 4-(метокси-бензолсульфоніл)оцтової кислоти (3г, 11,6ммоль) і етил-біс-(2-хлоро-етил)-аміну (2,39г, 11,6ммоль) Вихід 3,09г, (75%), легкоплавка коричнева тверда речовина, MS 358 (M+H)⁺

1-етил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної ефіру 1-етил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти (2,42г, 6,8ммоль), розчиненого в метанолі (100мл) і 10 N NaOH (15мл) Одержана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83 Вихід 1,29г (58%), біла тверда речовина, Т пл 209°C, MS 328 (M+H)⁺

З вихідної 1-етил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 1,02г гідроксиаміду 1-етил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти

у вигляді не зовсім білого порошку Вихід 80%, Т пл 85°C, MS 343 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,926 (т, J=7,1Гц, 3H), 1,68-1,89 (м, 4H), 2,05-2,24 (м, 4H), 2,73 (кв, 2H), 3,85 (с, 3H), 7,07 (д, 2H), 7,64 (д, 2H)

Приклад 96

Гідроксиамід 1-ізопропіл-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти
Етиловий ефір 1-ізопропіл-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 З вихідної етилового ефіру 4-(метокси-бензолсульфоніл)оцтової кислоти (5,7г, 22,2ммоль) і ізопропіл-біс-(2-хлоро-етил)-аміну (4,9г, 22,2ммоль) Вихід 5,64г, (68%), легкоплавка коричнева тверда речовина, MS 370 (M+H)⁺

1-ізопропіл-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 1-ізопропіл-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти (5,6г, 15,2ммоль), розчиненого в метанолі (75мл) і 10 N NaOH (25мл) Одержана, реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83 Вихід 2,18г (42%), білий порошок, Т пл 204°C, MS 341,9 (M+H)⁺

З вихідної 1-ізопропіл-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти (2,13г, 6,25ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 590мг гідроксиаміду 1-ізопропіл-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти у вигляді білого порошку Вихід 2,4%, Т пл 75°C, MS 357 (M+R)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 1,21 (д, J=6,6Гц, 6H), 2,33-3,53 (м, 9H), 3,88 (с, 3H), 7,16 (д, 2H), 7,66 (д, 2H)

Приклад 97

Гідроксиамід 1-метил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти
Етиловий ефір 1-метил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 З вихідної етилового ефіру 4-(метокси-бензолсульфоніл)оцтової кислоти (3г, 11,6ммоль) і метил-біс-(2-хлоро-етил)-аміну (2,2г, 11,6ммоль) Вихід 3,09г, 75%, легкоплавка коричнева тверда речовина, MS 342 (M+H)⁺

1-метил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 1-метил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти (8,7г, 25,6ммоль), розчиненого в метанолі (300мл) і 10 N NaOH (35мл) Одержана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83 Вихід 3,23г (41%), біла тверда речовина, Т пл 204°C, MS 313,9 (M+H)⁺

З вихідної 1-метил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти (2,0г, 6,38ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 1,10г гідроксиаміду 1-метил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти у вигляді жовтого порошку Вихід 53%, Т пл 89°C, MS 329 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 1,67-1,76 (м, 2H), 1,85-1,96 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), 2,17 (д, J=11,4Гц, 2H), 2, (д,

J=10,4Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 7,02 (д, 2H), 7,62 (д, 2H)

Приклад 98

Гідроксиамід 1-бензил-4-(4-бутоксibenзолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти
Етиловий ефір 1-бензил-4-(4-бутоксibenзолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 з вихідної етилового ефіру 4-(бутоксibenзолсульфоніл)оцтової кислоти (6г, 20ммоль) і біс-(2-хлоро-етил)-бензиламіну (10г, 30ммоль) Вихід 5,15г (56%), жовте масло, MS 480 (M+H)⁺

1-бензил-4-(4-бутоксibenзолсульфоніл)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 1-бензил-4-(4-бутоксibenзолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти (5,1г, 11,1ммоль), розчиненого з THF метанолі 3:1 і 10 N NaOH (10мл) Одержана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83 Вихід 2,66г (56%), не зовсім біла тверда речовина, Т пл 210°C, MS 432 (M+H)⁺

З вихідної 1-бензил-4-(4-бутоксibenзолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти (2,61г, 6,06ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 860мг гідроксиаміду 1-бензил-4-(4-бутоксibenзолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти у вигляді не зовсім білого порошку Вихід 32%, Т пл 144°C, MS 446,9 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,94 (т, J=7,3Гц, 3H), 1,44 (кв, J=7,5Гц, 2H), 1,70 (кв, 2H), 2,28-2,32 (м, 2H), 2,50 (д, 2H), 2,74-2,83 (м, 2H), 3,35 (д, 2H), 4,08 (т, J=6,3Гц, 2H), 4,34 (с, 2H), 7,13 (д, J=8,7, 2H), 7,45 (с, 3H), 7,54 (с, 2H), 7,74 (д, J=8,7, 2H), 9,35 (с, 1H), 10,7 (с, 1H)

Приклад 99

Гідроксиамід 1-(4-фторо-бензил)-4-(4-метоксibenзолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти
Етиловий ефір 1-(4-фторо-бензил)-4-(4-метоксibenзолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 з вихідної етилового ефіру 4-(метоксibenзолсульфоніл)оцтової кислоти (18,8г, 72,8ммоль) і (4-фторо-бензил)-біс-(2-хлоро-етил)-аміну (20,8г, 73ммоль) Вихід 25г (79%), коричневе масло, MS 436,9 (M+H)⁺

1-(4-фторо-бензил)-4-(4-метоксibenзолсульфоніл)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 1-(4-фторо-бензил)-4-(4-метоксibenзолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти (17,4г, 40ммоль), розчиненого в TGF метанолі 3:1 і 10 N NaOH (40мл) Одержана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83 Вихід 10,8г (66%), безбарвна тверда речовина, Т пл 154°C, MS 408 (M+H)⁺

З вихідної 1-(4-фторо-бензил)-4-(4-метоксibenзолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти (8,14г, 20ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 4,3г гідроксиаміду 1-(4-фторо-бензил)-4-(4-метоксibenзолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини Вихід 51%, Т пл 176-178°C, MS 484,7 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 2,12-2,20 (м, 2H), 2,64-2,79 (м, 2H), 3,32-3,45

(м, 4H), 3,87 (с, 3H), 4,31 (с, 2H), 7,14-7,19 (д, J=17Гц, 2H), 7,27-7,33 (д, J=8,1Гц, 2H), 7,50-7,54 (д, 2H), 7,65-7,68 (д, 2H), 9,38 (с, 1H), 9,75 (с, 1H)

Приклад 100

Гідроксиамід 1-(4-фторо-бензил)-4-(4-бутоксibenзолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти
Етиловий ефір 1-(4-фторо-бензил)-4-(4-бутоксibenзолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 з вихідної етилового ефіру 4-(бутоксibenзолсульфоніл)оцтової кислоти (6г, 20ммоль) і (4-фторо-бензил)-біс-(2-хлоро-етил)-аміну (5,73г, 20ммоль) Вихід 8,2г (86%), жовте масло, MS 478 (M+H)⁺

1-(4-фторо-бензил)-4-(4-бутоксibenзолсульфоніл)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 1-(4-фторо-бензил)-4-(4-бутоксibenзолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти (4,77г, 10ммоль), розчиненого в THF метанолі 3:1 і 10 N NaOH (10мл) Одержана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83 Вихід 3,5г (79%), не зовсім біла тверда речовина, Т пл 114°C, MS 450 (M+H)⁺

Із вихідної 1-(4-фторо-бензил)-4-(4-бутоксibenзолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти (2,24г, 5,0ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 200мг гідроксиаміду 1-(4-фторо-бензил)-4-(4-бутоксibenзолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти у вигляді не зовсім білого порошку Вихід 9%, Т пл 112°C, MS 465,9 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,94 (т, J=7,3Гц, 3H), 1,35-1,50 (м, 2H), 1,88-1,77 (м, 2H), 2,20-2,28 (м, 2H), 2,66-2,77 (м, 2H), 3,77-3,78 (м, 4H), 4,06-4,10 (м, 2H), 4,19 (с, 2H), 7,14-7,19 (д, J=8,7, 2H), 7,27-7,33 (д, 2H), 7,50-7,54 (д, 2H), 7,65-7,68 (д, 2H), 9,34 (с, 1H), 10,55 (с, 1H)

Приклад 101

Гідроксиамід 4-(4-метоксibenзолсульфоніл)-1-(4-метоксibenзил)-піперидин-4-карбонової кислоти

2-[(2-гідрокси-етил)-(4-метоксibenзил)-аміно]-етанол був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 з вихідної діетаноламіну (12,0г, 114ммоль) і 4-метоксibenзилхлориду (14,2г, 100ммоль) Вихід 17,5г (77%), жовте масло, MS 226 (M+H)

4-метоксibenзил-біс-(2-хлоро-етил)-амін був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 з вихідної 4-метоксibenзилдіетаноламіну (10г, 44ммоль) Вихід 10г (75%), жовта тверда речовина з Т пл 55°C, MS 263,1 (M+H)⁺

Етиловий ефір 4-(4-метоксibenзолсульфоніл)-1-(4-метоксibenзил)-піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 з вихідної етилового ефіру 4-(метоксibenзолсульфоніл)оцтової кислоти (5,0г, 20ммоль) і біс-(2-хлоретил)-4-метоксibenзил-аміну (7,0г, 22ммоль) Вихід 5,0г (56%), легкоплавка тверда речовина, MS 448,5 (M+H)⁺

4-(4-метоксibenзолсульфоніл)-1-(4-метоксibenзил)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 4-(4-метоксibenзолсульфоніл)оцтової кислоти (5,0г, 20ммоль) і біс-(2-хлоретил)-4-метоксibenзил-аміну (7,0г, 22ммоль) Вихід 5,0г (56%), легкоплавка тверда речовина, MS 448,5 (M+H)⁺

бензолсульфоніл)-1-(4-метокси-бензил)-пиперидин-4-карбонової кислоти (4,2г, 10ммоль), розчиненого в метанолі (30ммоль), 10 N натрійгідроксиду (10мл), тетрагідрофурани (20мл). Одержана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83. Вихід 3,0г (71%). Тверда біла речовина з Т пл 190°C, MS 420,4 (M+H)⁺.

З вихідної 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(4-метокси-бензил)-пиперидин-4-карбонової кислоти і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 1,2г гідроксиаміду 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(4-метокси-бензил)-пиперидин-4-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини з Т пл 175°C (HCl), Вихід 1,2г, 59%, MS 433,0 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 1,8 (м, 4H), 2,3 (м, 2H), 2,73 (м, 2H), 3,37 (д, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 6,87 (д, 2H), 7,21 (д, 2H), 7,65 (д, 2H), 9,2 (ушир с, 1H), 10,9 (ушир с, 1H).

Приклад 102

Гідроксиамід 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-[2-(4-метоксифеніл)-етил]-пиперидин-4-карбонової кислоти

2-[(2-гідрокси-етил)-(2-(4-метокси-феніл)-етил)-аміно]-етанол був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 з вихідної діетаноламіну (910,0г, надлишок) і 1-(2-хлоретил)-4-метоксибензолу (8,5г, 50ммоль). Вихід 11г, (92%), жовте масло, MS 240 (M+H)⁺.

Відповідний дихлорид, біс-(2-хлоро-етил)-(4-метокси-феніл-2-етил)-амін був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 з вихідної 2-[(2-гідрокси-етил)-[2-(4-метокси-феніл)-етил]-аміно]-етанолу (10г, 41,8ммоль). Вихід 11г (95%), коричневе масло, MS 277,2 (M+H)⁺.

Етиловий ефір 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-[2-(4-метоксифеніл)-етил]-пиперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 з вихідної етилового ефіру 4-(метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (5,0г, 20ммоль) і біс-(2-хлоро-етил)-(4-метоксифеніл-2-етил)-аміну (6,4г, 20ммоль). Вихід 6,0г (65%), коричневе масло, MS 462,5 (M+H)⁺.

4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-[2-(4-метоксифеніл)-етил]-пиперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-[2-(4-метоксифеніл)-етил]-пиперидин-4-карбонової кислоти (5,0г, 10,8ммоль) розчиненого у THF метанолі 3:1 і 10 N NaOH (40мл). Одержана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83. Вихід 4,0г (85%), не зовсім білий порошок, Т пл 205°C, MS 434,5 (M+H)⁺.

З вихідної 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-[2-(4-метоксифеніл)-етил]-пиперидин-4-карбонової кислоти (1,5г, 3,46ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 900мг гідроксиаміду 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-[2-(4-метоксифеніл)-етил]-пиперидин-4-карбонової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Вихід 58%, Т пл 206°C (HCl), MS 449,5 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 2,3 (м, 2H), 2,5 (м, 3H), 2,8 (м, 2H), 2,95 (м, 2H), 3,25 (м, 2H), 3,4 (м, 4H), 3,60 (д, J=12,3Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 6,9

(д, 2H), 7,1-7,25 (кв, 4H), 7,7 (д, 2H), 9,3 (с, 1H), 10,6 (с, 1H).

Приклад 103

Гідроксиамід 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(2-феніл-етил)-пиперидин-4-карбонової кислоти

2-[(2-гідрокси-етил)-(2-феніл-етил)-аміно]-етанол був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 з вихідної діетаноламіну (6,0г, 57ммоль) і 2-бромоетилбензолу (9,0г, 48,3ммоль). Вихід 9г, (90%), жовте масло, MS 210 (M+H)⁺.

Біс-(2-хлоро-етил)-(2-феніл-етил)-амін був одержаний у відповідності з загальним способом, який викладений у прикладі 83 з вихідної 2-[(2-гідрокси-етил)-(2-феніл-етил)-аміно]-етанолу (8,5г, 40,6ммоль). Вихід 11г (95%), коричневе масло, MS 247,1 (M+H)⁺.

Етиловий ефір 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(2-феніл-етил)-пиперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 з вихідної етилового ефіру 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(2-феніл-етил)-пиперидин-4-карбонової кислоти (5,0г, 20ммоль) і біс-(2-хлоро-етил)-(2-феніл-етил)-аміну (5,8г, 20ммоль). Вихід 5,5г (63%), коричневе масло, MS 432,5 (M+H)⁺.

4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(2-феніл-етил)-пиперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(2-феніл-етил)-пиперидин-4-карбонової кислоти (3,0г, 6,9ммоль), розчиненого в THF метанолі 3:1 і 10 N NaOH (40мл). Одержана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83. Вихід 2,0г (72%), не зовсім білий порошок, Т пл 208°C, MS 404,5 (M+H)⁺.

З вихідної 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(2-феніл-етил)-пиперидин-4-карбонової кислоти (1,5г, 3,7ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 900мг гідроксиаміду 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(2-феніл-етил)-пиперидин-4-карбонової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Вихід 58%, Т пл 205°C (HCl), MS 419,4 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 2,3 (м, 2H), 2,5 (м, 3H), 2,8 (м, 2H), 2,95 (м, 2H), 3,25 (м, 2H), 3,4 (м, 4H), 3,9 (с, 3H), 7,22-7,8 (м, 9H), 10,6 (с, 1H), 11,2 (ушир с, 1H).

Приклад 104

Гідроксиамід 4-(4-н-бутоксифеніл)-1-(4-метокси-бензил)-пиперидин-4-карбонової кислоти

Етиловий ефір 4-(4-н-бутоксифеніл)-1-(4-метокси-бензил)-пиперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 з вихідної етилового ефіру 4-(н-бутоксифеніл)-оцтової кислоти (2,5г, 10ммоль) і біс-(2-хлоретил)-4-метокси-бензил)-аміну (3,0г, 10ммоль). Вихід 3,5г (71%), легкоплавка тверда речовина, MS 490,5 (M+H)⁺.

4-(4-н-бутоксифеніл)-1-(4-метокси-бензил)-пиперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 4-(4-н-бутоксифеніл)-1-(4-метокси-бензил)-пиперидин-4-карбонової кислоти (3,0г, 6,1ммоль), розчиненого в метанолі (30мл), 10 N натрійгідроксиду (10мл), тетрагідрофурани (20мл). Одер-

жана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83 Вихід 1,5г (53%) Біла тверда речовина з Т пл 207°C, MS 462,5 (M+H)⁺

З вихідної 4-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-1-(4-метоксид-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти (1,0г, 2ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 1,2г гідроксиаміду 4-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-1-(4-метоксид-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини Т пл 173°C (HCl), Вихід 870мг, 77%, MS 477,5 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,9 (т, 3H), 1,4 (м, 2H), 1,7 (м, 2H), 2,3 (м, 2H), 2,5 (м, 2H), 2,7 (м, 2H), 3,3 (м, 2H), 3,5 (м, 2H), 4,1 (т, 2H), 4,3 (м, 2H), 6,97 (д, 2H), 7,14 (д, 2H), 7,48 (д, 2H), 7,7 (д, 2H), 9,4 (ушир с, 1H), 10,9 (ушир с, 1H)

Приклад 105

Гідроксиамід 4-(4-метоксид-бензолсульфоніл)-1-(3-феноксид-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти

2-[(2-гідроксид-етил)-(3-феноксид-пропіл)-аміно]-етанол був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 З вихідної діетаноламіну (15,8г, 151ммоль) і 3-феноксидпропілброміду (21,5г, 100ммоль) Вихід 21,31г, (95%), жовте масло, MS 238,1 (M+H)⁺

Біс-(2-хлорид-етил)-(3-феноксид-пропіл)-амін був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 З вихідної 2-[(2-гідроксид-етил)-(3-феноксид-пропіл)-аміно]-етанолу (20,0г, 84ммоль) Вихід 34,0г (91%), коричневе масло, MS 277,8 (M+H)⁺

Етиловий ефір 4-(4-метоксид-бензолсульфоніл)-1-(3-феноксид-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 З вихідної етилового ефіру 4-(метоксид-бензолсульфоніл)оцтової кислоти 95,2г, 20ммоль) і біс-(2-хлорид-етил)-(3-феноксид-пропіл)-аміну (7,0г, 22ммоль) Вихід 6,5г (70%), коричневе масло, MS 462/5 (M+H)⁺

4-(4-метоксид-бензолсульфоніл)-1-(3-феноксид-пропіл)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з 3 вихідної етилового ефіру 4-(4-метоксид-бензолсульфоніл)-1-(3-феноксид-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти (4,2г, 9,1ммоль), розчиненого в THF метанолі 3 і 10 N NaOH (40мл) Одержана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83 Вихід 3,0г (75%), не зовсім білий порошок, Т пл 195°C, MS 434,5 (M+H)⁺

З вихідної 4-(4-метоксид-бензолсульфоніл)-1-(3-феноксид-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти (2,5г, 5,77ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 1,2г гідроксиаміду 4-(4-метоксид-бензолсульфоніл)-1-(3-феноксид-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини Вихід 46%, Т пл 101°C, MS 448,5 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 2,18 (м, 2H), 2,3 (м, 2H), 2,58 (м, 2H), 2,6-2,73 (м, 2H), 3,0-3,06 (м, 2H), 3,60 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 4,01 (т, 2H), 6,9-7,7 (м, 9H), 9,33 (ушир с, 1H), 10,28 (ушир с, 1H)

Приклад 106

Гідроксиамід 4-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-1-(3-феноксид-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти

Етиловий ефір 4-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-1-(3-феноксид-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 З вихідної етилового ефіру 4-(бутоксид-бензолсульфоніл)оцтової кислоти (3,0г, 10ммоль) і біс-(2-хлорид-етил)-(3-феноксид-пропіл)-аміну (3,0г, 11ммоль) Вихід 4,5г (89%), коричневе масло, MS 504,6 (M+H)⁺

4-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-1-(3-феноксид-пропіл)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з етилового ефіру 4-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-1-(3-феноксид-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти (4,0г, 7,9ммоль), розчиненого в THF метанолі 3 і 10 N NaOH (40мл) Одержана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83 Вихід 3,0г (79%), не зовсім білий порошок, Т пл 191°C, MS 476,5 (M+H)⁺

З вихідної 4-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-1-(3-феноксид-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти (700мг, 1,4ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 300мг гідроксиаміду 4-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-1-(3-феноксид-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини Вихід 43%, Т пл 84°C, MS 491,5 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,9 (т, 3H), 1,5 (м, 2H), 1,8 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 2,3 (м, 2H), 2,58 (м, 2H), 2,6-2,73 (м, 2H), 3,2 (м, 2H), 3,40 (м, 6H), 3,97 (т, 2H), 4,1 (т, 2H), 6,9-7,7 (м, 9H), 10,7 (ушир с, 1H), 11,28 (ушир с, 1H)

Приклад 107

Гідроксиамід 4-(4-метоксид-бензолсульфоніл)-1-(2-феноксид-етил)-піперидин-4-карбонової кислоти 2-[(2-гідроксид-етил)-(2-феноксид-етил)-аміно]-етанол був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 З вихідної діетаноламіну (15,0г, 150ммоль) і 2-хлорид-фенетолу (15,6г, 100ммоль) Вихід 18г, (80%), Безбарвне масло, MS 226 (M+H)⁺

Біс-(2-хлорид-етил)-(2-феноксид-етил)-амін був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 З вихідної 2-[(2-гідроксид-етил)-(2-феноксид-етил)-аміно]-етанолу (20,0г, 88,8ммоль) Вихід 25г (94%), коричневе масло, MS 263,1 (M+H)⁺

Етиловий ефір 4-(4-метоксид-бензолсульфоніл)-1-(2-феноксид-етил)-піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 З вихідного етилового ефіру 4-(метоксид-бензолсульфоніл)оцтової кислоти (5,0г, 20ммоль) і біс-(2-хлорид-етил)-(2-феноксид-пропіл)-аміну (6,0г, 20ммоль) Вихід 5,8г (64%), коричневе масло, MS 448,5 (M+H)⁺

4-(4-метоксид-бензолсульфоніл)-1-(2-феноксид-етил)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 4-(4-метоксид-бензолсульфоніл)-1-(2-феноксид-етил)-піперидин-4-карбонової кислоти (5,0г, 11,1ммоль), розчиненого в THF метанолі 3 і 10 N NaOH (40мл) Одержана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83 Вихід 3,0г (63%), не зовсім білий порошок, Т пл 235°C, MS 420,5 (M+H)⁺

З вихідної 4-(4-метоксид-бензолсульфоніл)-1-(2-феноксид-етил)-піперидин-4-карбонової кислоти (2,5г, 5,9ммоль) і за методикою, яка викладена в

прикладі 83, було виділено 1,3г гідроксиаміду 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(2-фенокси-етил)-піперидин-4-карбонової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Вихід 50%, Т пл 168-172°C (HCl), MS 435,4 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 2,3 (м, 2H), 2,5 (м, 2H), 2,9 (м, 2H), 3,4 (м, 4H), 3,5 (м, 2H), 3,7 (м, 2H), 3,9 (с, 1H), 4,4 (м, 2H), 6,9-7,8 (м, 9H), 9,3 (с, 1H), 10,2 (ушир с, 1H), 11,3 (с, 1H)

Приклад 108

Гідроксиамід 4-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-1-(2-фенокси-етил)-піперидин-4-карбонової кислоти

Етиловий ефір 4-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-1-(2-фенокси-етил)-піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 з вихідної етилової ефіру 4-(метокси-бензолсульфоніл) оцтової кислоти (2,5г, 10ммоль) і біс-(2-хлоро-етил)-(2-фенокси-етил)-аміну (2,98г, 10ммоль) Вихід 3,0г (69%), коричневе масло, MS 490,6 (M+H)⁺

4-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-1-(2-фенокси-етил)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилової ефіру 4-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-1-(2-фенокси-етил)-піперидин-4-карбонової кислоти (2,5г, 5,76ммоль), розчиненого в THF метанолі 3:1 і 10 N NaOH (40мл) Одержана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83 Вихід 1,5г (56%), не зовсім білий порошок, Т пл 204°C, MS 462,5 (M+H)⁺

З вихідної 4-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-1-(2-фенокси-етил)-піперидин-4-карбонової кислоти (1,0г, 2,16ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 600мг гідроксиаміду 4-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-1-(2-фенокси-етил)-піперидин-4-карбонової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини Вихід 58%, Т пл 112°C (HCl) MS 477,4 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,942 (т, 3H), 1,4 (м, 2H), 1,7 (м, 2H), 2,3 (м, 2H), 2,5 (м, 4H), 2,8 (м, 2H), 2,9-3,4 (м, 4H), 3,3 (м, 4H), 4,2 (т, 2H), 4,4 (м, 2H), 6,9-7,7 (м, 9H), 9,4 (с, 1H), 10,5 (ушир с, 1H), 11,3 (с, 1H)

Приклад 109

Гідроксиамід 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-бензил]-піперидин-4-карбонової кислоти

Біс-(2-хлоро-етил)-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-бензил]-амін був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 з вихідної діетаноламіну (15,0г, 150ммоль) і 4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-бензилхлориду (5,9г, 20ммоль) Вихід 5,5г, (85%), Коричнева напівтверда речовина, MS 323 (M+H)⁺

Біс-(2-хлоро-етил)-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-бензил]-амін був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83 з вихідної 2-[(2-гідрокси-етил)-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-бензил]-аміну (3,22г, 10ммоль) Вихід 4,0г (92%), коричнева напівтверда речовина, MS 361,1 (M+H)⁺

Етиловий ефір 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-бензил]-піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який

викладений у прикладі 83 з вихідної етилової ефіру 4-(метокси-бензолсульфоніл) оцтової кислоти (5,0г, 20ммоль) і біс-(2-хлоро-етил)-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-бензил]-аміну (8,6г, 20ммоль) Вихід 6,0г (55%), коричневе масло, MS 545,7 (M+H)⁺

4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-бензил]-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилової ефіру 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-бензил]-піперидин-4-карбонової кислоти (5,4г, 10ммоль), розчиненого в THF метанолі 3:1 і 10 N NaOH (40мл) Одержана реакційна суміш була оброблена як викладено в прикладі 83 Вихід 4,0г (77%), не зовсім білий порошок Т пл 174°C, MS 517,6 (M+H)⁺

З вихідної 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-бензил]-піперидин-4-карбонової кислоти (3,5г, 6,78ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 1,8г гідроксиаміду 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-бензил]-піперидин-4-карбонової кислоти у вигляді біло-жовтої твердої речовини Вихід 49%, Т пл 114°C (HCl), MS 532 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 1,4-1,6 (м, 4H), 1,9 (м, 2H), 2,3 (м, 2H), 2,8 (м, 2H), 3,4 (м, 4H), 3,9 (с, 3H), 4,2 (м, 1H), 6,9-7,8 (м, 8H), 9,1 (с, 1H), 10,8 (ушир с, 1H)

Приклад 110

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонамід

Стадія А Приєднання 2-бromo-пропіонової кислоти до гідроксиамінової смоли

4-О-метилгідроксиамін-феноксиметил-співполі (стирол-1%-дивінілбензол)-смола¹ (2г, 1,1мекв/г) була поміщена в посудину для пептидного синтезу (Chempass Inc Part Number CG-1866) і суспендована в DMF (20мл) Були додані 2-бромпропіонова кислота (0,6мл, 3,0екв), 1-гідроксибензотриазол гідрат (HOBt, 1,8г, 6,0екв) і 1,3-діізопропілкарбодімід (DIC, 1,4мл, 4,0екв) Дану реакцію струшували на круговому апараті для струшування при кімнатній температурі протягом 2-16 годин Одержану реакцію фільтрували і промивали за допомогою DMF (3x20мл) Наважку смоли видаляли і піддавали Kaiser-тесту Якщо даний тест показував наявність вільного аміну (смола набувала блакитного відтінку), описане вище приєднання повторювали, якщо ні, то наважку смоли промивали за допомогою DCM (3x30мл), MeOH (2x20мл), і DCM (2x20мл) (Промивання складалося з додавання розчинника і перемішування або шляхом барботування азотом або струшування на орбітальному шейкері протягом 1-5 хвилин, із подальшою фільтрацією при негативному тиску) Одержану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі

Наважку смоли (5-20мг) піддавали відщепленню за допомогою DCM (0,5мл) і TFA (0,5мл) протягом 1 години при кімнатній температурі Цю реакцію фільтрували і відфільтровану смолу промивали за допомогою DCM (1x1мл) Фільтрат і промивний агент об'єднували і концентрували при негативному тиску в Savant SpeedVac Plus Додавали метанол (1мл) і цю суміш концентрували Потім одержаний продукт характеризували за до-

помогою ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4,54 (кв, 1H), 1,83 (д, 3H)

Стадія В Заміна броміду на 4-метоксибензолтіол

N-гідрокси-2-бromo-пропіонамідну смолу, одержану на Стадії А (0,35г, 1,1 мекв/г), заміняли в 20мл-овій сцинтиляційній пробірці і суспендували в THF (2мл) Додавали 4-метоксибензолтіол (90,23мл, 5,0екв), йодид натрію (288мг, 5,0екв) і 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU, 0,17мл, 3,0екв) Одержану реакцію струшували при кімнатній температурі протягом 12-16 годин Цю реакційну суміш виливали в циліндр шприца, постачений пропіленовою фрітою, фільтрували і промивали за допомогою DMF (2x2мл), DMF води 9:1 (2x2мл), DMF (2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл) Промиту смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі

Стадія С Окислення сульфідів до сульфоксидів

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонамідну смолу, одержану на Стадії В (175мг, 1,1мекв/г), суспендували в DCM (3,0мл) і додавали 70%-ий трет-бутилгідроксипероксид (1,0мл) і бензолсульфонову кислоту (50мг) Дану реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин Одержану реакційну суміш фільтрували і промивали за допомогою DCM (2x2мл), DMF (2x2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл) Відфільтровану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі

Стадія D Окислення сульфідів до сульфону

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонамідну смолу, одержану на Стадії В (175мг, 1,1мекв/г), суспендували в DCM (3,0мл) і додавали mCPBA (180мг) Дану реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин Цю реакційну суміш фільтрували і промивали за допомогою DCM (2x2мл), DMF (2x2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл) Відфільтровану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі

Стадія Е Відщеплення N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонамідів від смоли

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонамідну смолу, одержану на Стадії D (73мг, 1,2мекв/г), суспендували в DCM (1,0мл) і додавали TFA (1,0мл) Цю реакцію струшували протягом 1 години при кімнатній температурі Дану реакцію фільтрували і смолу промивали за допомогою DCM (2x1мл) Фільтрат і промивний агент об'єднували і концентрували до сухого стану на Savant SpeedVac Plus Додавали метанол (1мл) і одержану суміш концентрували

84% @ 215нм, ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,75 (ушир с, 1H), 7,71 (дд, 2H), 7,16 (дд, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,83 (кв, 1H), 1,26 (д, 3H)

Гідроксамові кислоти з Прикладів 111-113 синтезували з використанням відповідних вихідних речовин і спідуючі стадії прикладу 110

Приклад 111

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонамід

72% @ 215нм

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонамід 72% @ 215нм, ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,90 & 10,60 (ушир с, 1H), 7,95 (ушир с, 1H), 7,61 & 7,52 (дд, 2H), 7,15 & 7,10 (дд, 2H), 3,83 & 3,82 (с, 3H), 3,42 & 3,28 (кв, 1H), 1,23 & 0,97 (д, 3H)

Приклад 112

N-гідрокси-2-(3-метил-бутан-1-сульфаніл)-пропіонамід

74% @ 215нм

N-гідрокси-2-(3-метил-бутан-1-сульфаніл)-пропіонамід ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,8 (ушир с, 1H), 7,95 (ушир с, 1H), 3,45 & 3,31 (кв, 1H), 2,71-2,50 (м, 2H), 1,71-1,46 (м, 3H), 1,33 & 1,25 (д, 3H), 0,94-0,82 (м, 6H)

Приклад 113

N-гідрокси-2-(3-метил-бутан-1-сульфаніл)-пропіонамід

84% @ 215нм

Приклад 114

N-гідрокси-3-метил-2-(нафталін-2-ілсульфаніл)-бутирамід

Стадія А Приєднання 2-бromo-3-метил-масляної кислоти до гідроксиламінової смоли

4-О-метилгідроксиламін-феноксиметил-співполі(стирол-1%-дивінілбензол)-смола¹ (5г, 1,1мекв/г) була поміщена в посудину для пептидного синтезу і суспендована в DMF (40мл) Були додані 2-бromo-3-метил-масляна кислота (9,96г, 10,0екв) і DIC (9,04мл, 10,5екв) Цю реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 2-16 годин Одержану реакцію фільтрували і промивали за допомогою DMF (3x30мл) Наважку смоли видаляли і піддавали Kaiser-тесту Якщо даний тест показував наявність вільного аміну (смола набуває блакитного відтінку, описане вище приєднання повторюють, у противному випадку одержану смолу промивали за допомогою DCM (3x 20мл), MeOH (2x20мл), і DCM (2x20мл) Промиту смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі

Стадія В Заміна броміду на 2-нафталінтіол

2-бromoгідроксиматна смола, одержана на Стадії А (0,15г, 1,1мекв/г), була поміщена в 20мл-ову сцинтиляційну пробірку і суспендована в THF (2мл) Були додані 2-нафталінтіол (138мг, 5,0екв), йодид натрію (129мг, 5,0екв) і 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU, 0,078мл, 3,0екв) Дану реакцію струшували при кімнатній температурі протягом 12-16 годин Одержану реакційну суміш виливали в поліпропіленовий циліндр шприца, заповнений поліпропіленовою фрітою, фільтрували і промивали за допомогою DMF (2x2мл), DMF води 9:1 (2x2мл), DMF (2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл) Одержану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі

Стадія С Окислення сульфідів до сульфоксидів

2-(2-N-нафталінсульфаніл)-N-

гідроксидпропіонамідна смола, одержана на Стадії В (175мг, 1,1мекв/г), була суспендована в DCM (3,0мл) і 70%-ому трет-бутилгідропероксиді (1,0мл), після чого була додана бензолсульфонова кислота (50мг) Цю реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин Одержану реакцію фільтрували і промивали за допомогою DCM (2x2мл),

DMF (2x2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл) Відфільтровану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі

Стадія D Окиснення сульфиду до сульфону
2-(2-N-нафталінсульфаніл)-N-

гідроксипропіонамідну смолу, одержану на стадії B (175мг, 1,1мекв/г), суспендували в DCM (3,0мл) і добавляли mCPBA (180мг) Дану реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин Цю реакційну суміш фільтрували і промивали за допомогою DCM (2x2мл), DMF (2x2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл) Відфільтровану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі

Стадія E Відщеплення N-гідрокси-3-метил-2-(нафталін-2-ілсульфаніл)-бутирамід від смоли

2-(2-N-нафталінсульфаніл)-N-

гідроксипропіонамідну смолу, одержану на стадії D (73мг, 1,2мекв/г), суспендували в DCM (1,0мл) і добавляли TFA (1,0мл) Цю реакцію струшували протягом 1 години при кімнатній температурі Дану реакцію фільтрували і смолу промивали за допомогою DCM (2x1мл) Фільтрат і промивний агент об'єднували і концентрували до сухого стану на Savant SpeedVac Plus Добавляли метанол (1мл) і одержану суміш концентрували

83% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 276 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,7 (ушир с, 1H), 7,91 (ушир с 1H), 7,91-7,81 (м, 4H), 7,55-7,45 (м, 3H), 3,41 (д, 1H), 2,09-1,97(м, 1H), 1,05 (д, 3H), 0,97 (д, 3H)

Гідроксамові кислоти з Прикладів 115-118 синтезували з використанням відповідних вихідних речовин і наступні стадії у прикладі 114

Приклад 115

N-гідрокси-3-метил-2-(нафталін-2-ілсульфаніл)-бутирамід

67% @ 215нм

Приклад 116

N-гідрокси-3-метил-2-(нафталін-2-ілсульфаніл)-бутирамід

97% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)

m/z 308 (M+H)⁺

Приклад 117

N-гідрокси-3-метил-2-фенетилсульфаніл-бутирамід

93% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)

m/z 254 (M+H)⁺

Приклад 118

N-гідрокси-3-метил-2-фенетилсульфаніл-бутирамід

97% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)

m/z 286 (M+H)⁺

Приклад 119

Метилловий ефір (1-гідроксикарбамоіл-пропан-1-сульфаніл)-оцтової кислоти

Стадія A Приєднання 2-бромомасляної кислоти до гідроксиламінової смоли

4-О-метилгідроксиламін-феноксиметил-співполі(стирол-1%-дивінілбензол)-смола¹ (5г, 1,1мекв/г) була поміщена в посудину для пептидного синтезу і суспендована в DMF (40мл) Були додані 2-бромомасляна кислота (3,0мл, 3,0екв), (HOBt, 4,86г, 6,0екв) і DIC (3,75мл, 4,0екв) Дану реакцію струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 2-16 годин Одер-

жану реакцію фільтрували і промивали за допомогою DMF (3x20мл) Наважку смоли видаляли і піддавали Kaiser-тесту Якщо даний тест показував наявність вільного аміну (смола набувала блакитного відтінку), описане вище приєднання повторювали, якщо ні, то наважку смоли промивали за допомогою DCM (3x30мл), MeOH (2x20мл), і DCM (2x20мл) Одержану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі

Стадія B Заміна броміду метилтіогліколятом

2-бромогідроксиматну смолу, одержану на Стадії A (0,45г, 1,1мекв/г) поміщали в 20мл-ову сцинтиляційну пробірку і суспендували в THF (2мл) Добавляли метилтіогліколят (288мг, 5,0екв), йодид натрію (404мг, 5,0екв) і 1,8 діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 0,24мл, 3,0екв) Дану реакцію струшували при кімнатній температурі протягом 12-16 годин Одержану реакційну суміш виливали в поліпропіленовий циліндр шприца, заповнений поліпропіленовою фрітою, фільтрували і промивали за допомогою DMF (2x2мл), DMF води 9:1 (2x2мл), DMF (2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2 мл) Одержану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі

Стадія C Окиснення сульфиду до сульфоксиду

Метилоефірну смолу (1-гідроксикарбамоіл-пропан-1-сульфаніл)-оцтової кислоти, одержану на стадії B (150мг, 1,1мекв/г), суспендували в DCM (3,0мл) і 70%-ому трет-бутилгідропероксиді (1,0мл), після чого добавляли бензолсульфонову кислоту (50мг) Цю реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин Одержану реакцію фільтрували і промивали за допомогою DCM (2x2мл), DMF (2x2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл) Відфільтровану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі

Стадія D Окиснення сульфиду до сульфону

Метилоефірну смолу (1-гідроксикарбамоіл-пропан-1-сульфаніл)-оцтової кислоти, одержану на стадії B (150мг, 1,1мекв/г), суспендували в DCM (3,0мл) і mCPBA (180мг) Дану реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин Цю реакційну суміш фільтрували і промивали за допомогою DCM (2x2мл), DMF (2x2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл) Відфільтровану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі

Стадія E Відщеплення метилового ефіру (1-гідроксикарбамоіл-пропан-1-сульфаніл)-оцтової кислоти від смоли

Метилоефірну смолу (1-гідроксикарбамоіл-пропан-1-сульфаніл)-оцтової кислоти, отриману на стадії B (150мг, 1,2мекв/г), суспендували в DCM (1,0мл) і добавляли TFA (1,0мл) Цю реакцію струшували протягом 1 години при кімнатній температурі Дану реакцію фільтрували і смолу промивали за допомогою DCM (2x1мл) Фільтрат і промивний агент об'єднували і концентрували до сухого стану на Savant SpeedVac Plus Добавляли метанол (1мл) і одержану суміш концентрували LCMS (API-електророзпилення) m/z 228 (M+H)⁺

Гідроксамові кислоти з Прикладів 120-124 синтезували з використанням відповідних вихідних речовин і наступні стадії у прикладі 119

Приклад 120

Гідроксиамід (1-гідроксикарбамоіл-пропан-1-сульфоніл)-оцтової кислоти

LCMS (API-електророзпилення) m/z 224 (M+H)⁺

Приклад 121

Гідроксиамід (1-гідроксикарбамоіл-пропан-1-сульфоніл)-оцтової кислоти

100% @ 220nm, LCMS (API-електророзпилення) m/z 240 (M+H)⁺

Приклад 122

Гідроксиамід (1-гідроксикарбамоіл-пропан-1-сульфоніл)-пропіонової кислоти ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,7 (ушир с, 1H), 4,03 (т, 2H), 2,95 (кв 1H), 2,75-2,70 (м, 1H), 2,60-2,54 (м, 1H), 1,74-1,66 (м, 2H), 1,58-1,50 (м, 4H), 1,32 (секстет, 2H), 0,88 (т, 3H), 0,85 (т, 3H), LCMS (API-електророзпилення) m/z 264 (M+H)⁺

Приклад 123

Гідроксиамід (1-гідроксикарбамоіл-пропан-1-сульфоніл)-пропіонової кислоти

83% @ 220nm, LCMS (API-електророзпилення) m/z 280 (M+H)⁺

Приклад 124

Гідроксиамід (1-гідроксикарбамоіл-пропан-1-сульфоніл)-пропіонової кислоти

100% @ 220nm

Приклад 125

2-(4-гідроксибензолсульфаніл)-N-гідрокси-3-феніл-пропіонамід

Стадія А Приєднання 2-бromo-3-феніл-пропіонової кислоти до гідроксиламінової смоли

4-0-метоксигідроксиламін-феноксиметил-співпол(стирол-1%-дивінілбензол)-смола¹ (5г, 1,2мекв/г) поміщали в посудину для пептидного синтезу і суспендували в DMF (40мл). Додавали 2-бromo-3-феніл-пропіонову кислоту (3,5г, 3,0екв), HOBT (4,4г, 8,0екв) і DIC (3,4мл, 4,0екв). Цю реакцію струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 2-16 годин. Одержану реакцію фільтрували і промивали за допомогою DMF (3x20мл). Наважку смоли видаляли і піддавали Kaiser-тесту. Якщо даний тест показував наявність вільного аміну (смола набувала блакитного відтінку), описане вище приєднання повторювали, якщо ні, то наважку смоли промивали за допомогою DCM (3x20мл), MeOH (2x20мл), і DCM (2x20мл). Одержану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія В Заміна броміду 4-гідрокситіофенолом

2-бромогідроксиматну смолу, одержану на Стадії А (0,33г, 1,2мекв/г) поміщали в 20мл-ову скінтиляційну пробірку і суспендували в THF (2мл). Додавали 4-гідрокситіофенол (250мг, 5,0екв), йодид натрію (404мг, 5,0екв) і 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU, 0,18мл, 3,0екв). Дану реакцію струшували при кімнатній температурі протягом 12-16 годин. Одержану реакційну суміш виливали в поліпропіленовий циліндр шприца, заповнений поліпропіленовою фртгою, фільтрували і промивали за допомогою DMF (2x2мл), DMF води 9:1 (2x2мл), DMF (2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл). Одержану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія С Окислення сульфідів до сульфокси-

ДУ

2-(4-гідроксибензолсульфаніл)-N-гідрокси-3-феніл-пропіонамідну смолу, одержану на стадії В (110мг, 1,1мекв/г), суспендували в DCM (3,0мл) і 70%-ному трет-бутилгідропероксиді (0,73мл), після чого додавали бензол-сульфонову кислоту (36мг). Цю реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин. Одержану реакцію фільтрували і промивали за допомогою DCM (2x2мл), DMF (2x2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл). Відфільтровану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія D Окислення сульфідів до сульфону

2-(4-гідроксибензолсульфаніл)-N-гідрокси-3-феніл-пропіонамідну смолу, одержану на стадії В (110мг, 1,1мекв/г), суспендували в DCM (3,0мл) і додавали mCPBA (132мг). Дану реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин. Цю реакційну суміш фільтрували і промивали за допомогою DCM (2x2мл), DMF (2x2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл). Відфільтровану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія Е Відщеплення 2-(4-гідроксибензолсульфаніл)-N-гідрокси-3-феніл-пропіонамідів від смоли

2-(4-гідроксибензолсульфаніл)-N-гідрокси-3-феніл-пропіонамідну смолу, одержану на стадії В (110 мг, 1,2 мекв/г), суспендували в DCM (1,0 мл) і додавали TFA (1,0 мл). Цю реакцію струшували протягом 1 години при кімнатній температурі. Дану реакцію фільтрували і смолу промивали за допомогою DCM (2x1мл). Фільтрат і промивний агент об'єднували і концентрували до сухого стану на Savant SpeedVac Plus. Додавали метанол (1мл) і одержану суміш концентрували 84% @ 215nm, ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,41 (ушир с, 1H), 7,95 (ушир с, 1H), 7,30-7,15 (м, 5H), 7,10 (дд, 2H), 6,75 (дд, 2H), 3,53 (кв 1H), 3,05 (дд, 1H), 2,79 (дд, 1H).

Гідроксамові кислоти з Прикладів 126-130 синтезовані з використанням відповідних вихідних речовин і спідуючи стадіям у прикладі 125.

Приклад 126

2-(4-гідроксибензолсульфаніл)-N-гідрокси-3-феніл-пропіонамід

73% @ 215nm

Приклад 127

2-(4-гідроксибензолсульфоніл)-N-гідрокси-3-феніл-пропіонамід

77% @ 215nm, ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,50 (ушир с, 1H), 7,95 (ушир с, 1H), 7,68-7,57 (м, 2H), 7,28-7,17 (м, 3H), 7,08-7,98 (м, 2H), 6,95-6,87 (м, 2H), 3,96 (т, 1H), 3,02 (д, 2H).

Приклад 128

2-(4-ацетиламіно-бензолсульфаніл)-N-гідрокси-3-феніл-пропіонамід

86% @ 215nm, ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,50 (ушир с, 1H), 8,13 (ушир с, 1H), 7,56-7,12 (м, 9H), 3,67 (кв 1H), 3,08 (дд, 1H), 2,84 (дд, 1H), 2,04 (с, 3H).

Приклад 129

2-(4-ацетиламіно-бензолсульфаніл)-N-гідрокси-3-феніл-пропіонамід

73% @ 215nm

Приклад 130

2-(4-ацетиламіно-бензолсульфоніл)-N-гідрокси-3-феніл-пропіонамід

95% @ 215nm

Приклад 131

Метилловий ефір 4-гідроксикарбамоіл-4-(4-метансульфаніл-фенілсульфаніл)масляної кислоти

Стадія А Приєднання 2-бромо-5-метилглутарової кислоти до гідроксиламінової смоли

4-О-метоксигідроксиламін-феноксиметил-співполі(стирол-1%-дивінілбензол)-смола¹ (4,5г, 1,2мекв/г) поміщали в посудину для пептидного синтезу і суспендували в DMF (40мл). Додавали 3-2-бромо-5-метилглутарат (3,87г, 3,0екв), HOBT (4,4г, 6,0екв) і DIC (3,4мл, 4,0екв). Цю реакцію струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 2-16 годин. Одержану реакцію фільтрували і промивали за допомогою DMF (3x20мл). Наважку смоли видаляли і піддавали Kaiser-тесту. Якщо даний тест показував наявність вільного аміну (смола набувала блакитного відтінку), описане вище приєднання повторювали, якщо ні, то наважку смоли промивали за допомогою DCM (3x20мл), MeOH (2x20мл), і DCM (2x20мл). Одержану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія В Заміна броміду 4-гідрокситіофенолом

2-бромогідроксиматну смолу, одержану на Стадії А (0,22г, 1,2мекв/г) поміщали в 20мл-ову скінтиляційну пробірку і суспендували в THF (2мл). Додавали 4-(метилтіо)тіофенол (206мг, 5,0екв), йодид натрію (197мг, 5,0екв) і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 0,12мл, 3,0екв). Дану реакцію струшували при кімнатній температурі протягом 12-16 годин. Одержану реакційну суміш виливали в поліпропіленовий циліндр шприца, заповнений поліпропіленовою фрітою, фільтрували і промивали за допомогою DMF (2x2мл), DMF води 9:1 (2x2мл), DMF (2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл). Одержану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія С Окислення сульфиду до сульфоксида

Метилефірну смолу 4-гідроксикарбамоіл-4-(4-метансульфаніл-фенілсульфаніл)масляної кислоти, одержану на стадії В (73мг, 1,1мекв/г), суспендували в DCM (1,5мл) і 70%-ном трет-бутилгідропероксиді (0,49мл), після чого додавали бензолсульфонову кислоту (24мг). Цю реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин. Одержану реакцію фільтрували і промивали за допомогою DCM (2x2мл), DMF (2x2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл). Відфільтровану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія D Окислення сульфиду до сульфону

Метилефірну смолу 4-гідроксикарбамоіл-4-(4-метансульфаніл-фенілсульфаніл)масляної кислоти, одержану на стадії В (73мг, 1,1мекв/г), суспендували в DCM (1,5мл) і додавали mCPBA (87мг). Дану реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин. Цю реакційну суміш фільтрували і промивали за допомогою DCM (2x2мл), DMF (2x2мл),

MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл). Відфільтровану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія Е Відщеплення метилового ефіру 4-гідроксикарбамоіл-4-(4-метансульфаніл-фенілсульфаніл)масляної кислоти

Метилефірну смолу 4-гідроксикарбамоіл-4-(4-метансульфаніл-фенілсульфаніл)масляної кислоти, одержану на стадії В (73мг, 1,1мекв/г), суспендували в DCM (1,0мл) і додавали TFA (1,0мл). Цю реакцію струшували протягом 1 години при кімнатній температурі. Дану реакцію фільтрували і смолу промивали за допомогою DCM (2x1мл). Фільтрат і промивний агент об'єднували і концентрували до сухого стану на Savant SpeedVac Plus. Додавали метанол (1мл) і одержану суміш концентрували 77% @ 215nm, LCMS (API-електророзпилення) m/z 316 (M+H)⁺.

Гідроксамові кислоти з Прикладів 132-139 синтезовані з використанням відповідних вихідних речовин і слідує стадіям у прикладі 131.

Приклад 132

Гідроксиамід 4-гідроксикарбамоіл-4-(4-метансульфаніл-фенілсульфаніл)-масляної кислоти

79% @ 215nm, LCMS (API-електророзпилення) m/z 348 (M+H)⁺

Приклад 133

Гідроксиамід 4-гідроксикарбамоіл-4-(4-метансульфоніл-фенілсульфоніл)-масляної кислоти

78% @ 215nm, LCMS (API-електророзпилення) m/z 380 (M+H)⁺

Приклад 134

Гідроксиамід 4-гідроксикарбамоіл-4-(4-бромо-бензолсульфаніл)-масляної кислоти

93% @ 215nm

Приклад 135

Гідроксиамід 4-гідроксикарбамоіл-4-(4-бромо-бензолсульфаніл)-масляної кислоти

80% @ 215nm

Приклад 136

Гідроксиамід 4-гідроксикарбамоіл-4-(4-бромо-бензолсульфоніл)-масляної кислоти

77% @ 215nm

Приклад 137

Гідроксиамід 4-гідроксикарбамоіл-4-(2-трифторметил-бензолсульфаніл)-масляної кислоти

93% @ 215nm

Приклад 138

Гідроксиамід 4-гідроксикарбамоіл-4-(2-трифторметил-бензолсульфаніл)-масляної кислоти

72% @ 215nm

Приклад 139

Гідроксиамід 4-гідроксикарбамоіл-4-(2-трифторметил-бензолсульфоніл)-масляної кислоти

90% @ 215nm

Приклад 140

Гідроксиамід 2-(3-метокси-бензолсульфаніл)деканової кислоти

Стадія А Приєднання 2-бромо-деканової кислоти до гідроксиламінової смоли

4-О-метоксигідроксиламін-феноксиметил-

співполі(стирол-1%-дивінілбензол)-смола¹ (4,5г, 1,2мекв/г) поміщали в посудину для пептидного синтезу і суспендували в DMF (40мл). Додавали 2-бромо-деканову кислоту (4,07г, 3,0екв), HOBT (4,4г, 6,0екв) і DIC (3,4мл, 4,0екв). Цю реакцію струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 2-16 годин. Одержану реакцію фільтрували і промивали за допомогою DMF (3x20мл). Наважку смоли видаляли і піддавали Kaiser-тесту. Якщо даний тест показував наявність вільного аміну (смола набувала блакитного відтінку), описане вище приєднання повторювали, якщо ні, то наважку смоли промивали за допомогою DCM (3x20мл), MeOH (2x20мл), і DCM (2x20мл). Одержану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія В Заміна броміду 3-метокси-бензолтіолом

2-бромогідроксиматну смолу, одержану на Стадії А (0,22г, 1,2мекв/г) поміщали в 20мл-ову сцинтиляційну пробірку і суспендували в THF (2мл). Додавали 3-метокси-бензолтіол (185мг, 5,0екв), йодид натрію (197мг, 5,0екв) і 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU, 0,12мл, 3,0екв). Дану реакцію струшували при кімнатній температурі протягом 12-16 годин. Одержану реакційну суміш виливали в поліпропіленовий циліндр шприца, заповнений поліпропіленовою фрітою, фільтрували і промивали за допомогою DMF (2x2мл), DMF води 9:1 (2x2мл), DMF (2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл). Одержану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія С Окислення сульфиду до сульфоксиду. Гідроксиамідну смолу 2-(3-метокси-бензолсульфаніл)деканової кислоти, одержану на стадії В (73мг, 1,1мекв/г) суспендували в DCM (1,5мл) і 70%-ному трет-бутилгідропероксиді (0,49мл), після чого додавали бензолсульфонову кислоту (24мг). Цю реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин. Одержану реакцію фільтрували і промивали за допомогою DCM (2x2мл), DMF (2x2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл). Відфільтровану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія D Окиснення сульфиду до сульфону

Гідроксиамідну смолу 2-(3-метокси-бензолсульфаніл)деканової кислоти, одержану на стадії В (73мг, 1,1мекв/г), суспендували в DCM (1,5мл) і додавали mCPDA (87мг). Дану реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин. Цю реакційну суміш фільтрували і промивали за допомогою DCM (2x2мл), DMF (2x2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл). Відфільтровану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія Е Відщеплення гідроксиаміду 2-(3-метокси-бензолсульфаніл)деканової кислоти від смоли

Гідроксиамідну смолу 2-(3-метокси-бензолсульфаніл)деканової кислоти, одержану на стадії В (73мг, 1,1мекв/г), суспендували в DCM (1,0мл) і додавали TFA (1,0мл). Цю реакцію струшували протягом 1 години при кімнатній температурі. Дану реакцію фільтрували і смолу про-

мивали за допомогою DCM (2x1мл). Фільтрат і промивний агент об'єднували і концентрували до сухого стану на Savant SpeedVac Plus. Додавали метанол (1мл) і одержану суміш концентрували 89% @ 215нм.

Гідроксамові кислоти з Прикладів 141-145 синтезовані з використанням відповідних вихідних речовин і слідуючи стадіям у прикладі 140.

Приклад 141

Гідроксиамід 2-(3-метокси-бензолсульфаніл)деканової кислоти
96% @ 215нм

Приклад 142

Гідроксиамід 2-(3-метокси-бензолсульфаніл)деканової кислоти
96% @ 215нм

Приклад 143

Гідроксиамід 2-(3-метокси-бензолсульфаніл)деканової кислоти
95% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 342 (M+H)⁺

Приклад 144

Гідроксиамід 2-(3-метокси-бензолсульфаніл)деканової кислоти
86% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 374 (M+H)⁺

Приклад 145

Гідроксиамід 2-(3-метокси-бензолсульфаніл)деканової кислоти
92% @ 215нм

Приклад 146

3-бензилокси-N-гідрокси-2-(4-метансульфаніл)-бензолсульфаніл-пропіонамід

Стадія А Приєднання 2-бромо-3-бензилоксипропіонової кислоти до гідроксиамінової смоли

4-0-метоксигідроксиамін-феноксиметил-співполі(стирол-1%-дивінілбензол)-смола¹ (4,5г, 1,2мекв/г) поміщали в посудину для пептидного синтезу і суспендували в DMF (40мл). Додавали S-2-бромо-3-бензилокси-пропіонову кислоту (4,2г, 3,0екв), HOBT (4,4г, 6,0екв) і DIC (3,4мл, 4,0екв). Цю реакцію струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 2-16 годин. Одержану реакцію фільтрували і промивали за допомогою DMF (3x20мл). Наважку смоли видаляли і піддавали Kaiser-тесту. Якщо даний тест показував наявність вільного аміну (смола набувала блакитного відтінку), описане вище приєднання повторювали, якщо ні, то наважку смоли промивали за допомогою DCM (3x20мл), MeOH (2x20мл), і DCM (2x20мл). Одержану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія В Заміна броміду 4-(метилтітіо)фенолом

2-бромогідроксиматну смолу, одержану на Стадії А (0,22г, 1,2мекв/г) поміщали в 20мл-ову сцинтиляційну пробірку і суспендували в THF (2мл). Додавали 4-(метилтітіо)фенол (206мг, 5,0екв), йодид натрію (197мг, 5,0екв) і 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU, 0,12мл, 3,0екв). Дану реакцію струшували при кімнатній температурі протягом 12-16 годин. Одержану реакційну суміш виливали в поліпропіленовий циліндр шприца, заповнений поліпропіленовою фрітою, фільтрували і промивали за допомогою DMF

(2x2мл), DMF води 9:1 (2x2мл), DMF (2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл). Одержану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія С. Окислення сульфідів до сульфоксидів.

3-бензилокси-N-гідрокси-2-(4-метансульфаніл-бензолсульфаніл)-пропіонамідну смолу, одержану на стадії В (73мг, 1,1мекв/г) суспендували в DCM (1,5мл) і 70%-ному трет-бутилгідропероксиді (0,49мл), після чого добавляли бензолсульфонову кислоту (24мг). Цю реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин. Одержану реакцію фільтрували і промивали за допомогою DCM (2x2мл), DMF (2x2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл). Відфільтровану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія D. Окислення сульфідів до сульфону.

3-бензилокси-N-гідрокси-2-(4-метансульфаніл-бензолсульфаніл)-пропіонамідну смолу, одержану на стадії В (73мг, 1,1мекв/г), суспендували в DCM (1,5мл) і добавляли mCPBA (87мг). Дану реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин. Цю реакційну суміш фільтрували і промивали за допомогою DCM (2x2мл), DMF (2x2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл). Відфільтровану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія E. Відщеплення 3-бензилокси-N-гідрокси-2-(4-метансульфаніл-бензолсульфаніл)-пропіонамідів від смоли.

3-бензилокси-N-гідрокси-2-(4-метансульфаніл-бензолсульфаніл)-пропіонамідну смолу, одержану на стадії В (73мг, 1,1мекв/г), суспендували в DCM (1,0мл) і добавляли TFA (1,0мл). Цю реакцію струшували протягом 1 години при кімнатній температурі. Дану реакцію фільтрували і смолу промивали за допомогою DCM (2x1мл). Фільтрат і промивання об'єднували і концентрували до сухого стану на Savant SpeedVac Plus. Добавляли метанол (1мл) і одержану суміш концентрували. 76% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 350 (M+H)⁺.

Гідроксамові кислоти з Прикладів 147-151 синтезовані з використанням відповідних вихідних речовин і слідууючі стадії у прикладі 146.

Приклад 147

3-бензилокси-N-гідрокси-2-(4-метансульфаніл-бензолсульфаніл)-пропіонамід

70% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 382 (M+H)⁺

Приклад 148

3-бензилокси-N-гідрокси-2-(4-метансульфоніл-бензолсульфаніл)-пропіонамід

63% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 414 (M+H)⁺

Приклад 149

3-бензилокси-N-гідрокси-2-(2-хлоро-бензолсульфаніл)-пропіонамід

90% @ 215нм

Приклад 150

3-бензилокси-N-гідрокси-2-(2-хлоро-бензолсульфаніл)-пропіонамід

70% @ 215нм

Приклад 151

3-бензилокси-N-гідрокси-2-(2-хлоро-бензолсульфаніл)-пропіонамід

72% @ 215нм

Приклад 152

2-(2-бromo-бензолсульфаніл)-N-гідрокси-3-(3H-імідазол-4-іл)-пропіонамід

Стадія А. Приєднання 2-(2-бromo-бензолсульфаніл)-N-гідрокси-3-(3H-імідазол-4-іл)-пропіонової кислоти до гідроксиламінової смоли.

4-О-метоксигідроксиламін-феноксиметил-співполі(стирол-1%-дивинілбензол)-смола¹ (4,5г, 1,2мекв/г) поміщали в посудину для пептидного синтезу і суспендували в DMF (40мл). Добавляли S-2-бromo-3-(3H-імідазол-4-іл)-пропіонову кислоту (3,55г, 3,0екв), HOBT (4,4г, 6,0екв) і DIC (3,4мл, 4,0екв). Цю реакцію струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 2-16 годин. Одержану реакцію фільтрували і промивали за допомогою DMF (3x20мл). Наважку смоли видаляли і піддавали Kaiser-тесту. Якщо даний тест показував наявність вільного аміну (смола набувала блакитного відтінку), описане вище приєднання повторювали, якщо ні, то наважку смоли промивали за допомогою DCM (3x20мл), MeOH (2x20мл), і DCM (2x20мл). Одержану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія В. Заміна броміду 2-бромтіофенолом.

2-бромогідроксиматну смолу, одержану на Стадії А (0,22г, 1,2мекв/г), поміщали в 20мл-ову скляну пробірку і суспендували в THF (2мл). Добавляли 2-бромтіофенол (249мг, 5,0екв), йодид натрію (197мг, 5,0екв) і 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU, 0,12мл, 3,0екв). Дану реакцію струшували при кімнатній температурі протягом 12-16 годин. Одержану реакційну суміш виливали в поліпропіленовий циліндр шприца, заповнений поліпропіленовою фрітою, фільтрували і промивали за допомогою DMF (2x2мл), DMF води 9:1 (2x2мл), DMF (2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл). Одержану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія С. Окислення сульфідів до сульфоксидів.

2-(2-бromo-бензолсульфаніл)-N-гідрокси-3-(3H-імідазол-4-іл)-пропіонамідну смолу, одержану на стадії В (73мг, 1,1мекв/г) суспендували в DCM (1,5мл) і 70%-ому трет-бутилгідропероксиді (0,49мл), після чого добавляли бензолсульфонову кислоту (24мг). Цю реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин. Одержану реакцію фільтрували і промивали за допомогою DCM (2x2мл), DMF (2x2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл). Відфільтровану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія D. Окислення сульфідів до сульфону.

2-(2-бromo-бензолсульфаніл)-N-гідрокси-3-(3H-імідазол-4-іл)-пропіонамідну смолу, одержану на стадії В (73мг, 1,1мекв/г), суспендували в DCM (1,5мл) і добавляли mCPBA (87мг). Дану реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин. Цю реакційну суміш фільтрували і промивали за допомогою DCM (2x2мл), DMF (2x2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл). Відфільтровану смолу

сушили при негативному тиску при кімнатній температурі

Стадія Е Відщеплення 2-(2-бромо-бензолсульфаніл)-N-гідрокси-3-(3H-імідазол-4-іл)-пропіонамід від смоли

2-(2-бромо-бензолсульфаніл)-N-гідрокси-3-(3H-імідазол-4-іл)-пропіонамідну смолу, одержану на стадії В (73мг, 1,2мекв/г), суспендували в DCM (1,0мл) і добавляли TFA (1,0мл) Цю реакцію струшували протягом 1 години при кімнатній температурі Дану реакцію фільтрували і смолу промивали за допомогою DCM (2x1мл) Фільтрат і промивний агент об'єднували і концентрували до сухого стану на Savant SpeedVac Plus Добавляли метанол (1мл) і одержану суміш концентрували 86% @ 215нм

Гідроксамові кислоти з Прикладів 153-154 синтезовані з використанням відповідних вихідних речовин і слідуючи стадіям у прикладі 152

Приклад 153

2-(4-бромо-бензолсульфаніл)-N-гідрокси-3-(3H-імідазол-4-іл)-пропіонамід

69% @ 215нм

Приклад 154

2-(4-хлоро-бензолсульфоніл)-N-гідрокси-3-(3H-імідазол-4-іл)-пропіонамід

Приклад 155

Гідроксиамід 2-(3-фторфенілсульфаніл)-5-гуанідино-пентанової кислоти

Стадія А Приєднання 2-бромо-5-гуанідино-пентанової кислоти до гідроксиліамінової смоли

4-О-метоксигідроксиліамін-феноксиметил-співполі(стирол-1%-дивінілбензол)-смола¹ (4,5г, 1,2мекв/г) поміщали в посудину для пептидного синтезу і суспендували в DMF (40мл) Добавляли 3-2-бромо-5-гуанідино-пентанову кислоту (3,85г, 3,0екв), HOBt (4,4г, 6,0екв) і DIC (3,4мл, 4,0екв) Цю реакцію струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 2-16 годин Одержану реакцію фільтрували і промивали за допомогою DMF (3x20мл) Наважку смоли видаляли і піддавали Kaiser-тесту Якщо даний тест показував наявність вільного аміну (смола набувала блакитного відтінку), описане вище приєднання повторювали, якщо ні, то наважку смоли промивали за допомогою DCM (3x20мл), MeOH (2x20мл), і DCM (2x20мл) Одержану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі

Стадія В Заміна броміду 3-фтортіофенолом

2-бромогідроксиматну смолу, одержану на Стадії А (0,22г, 1,2мекв/г) поміщали в 20мл-ову скінтиляційну пробірку і суспендували в THF (2мл) Добавляли 3-фтортіофенол (169мг, 5,0екв), йодид натрію (197мг, 5,0екв) і 1,8-діазабіцикло [5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 0,12мл, 3,0екв) Дану реакцію струшували при кімнатній температурі протягом 12-16 годин Одержану реакційну суміш виливали в поліпропіленовий циліндр шприца, заповнений поліпропіленовою фрітою, фільтрували і промивали за допомогою DMF (2x2мл), DMF води 9:1 (2x2мл), DMF (2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл) Одержану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі

Стадія С Окислення сульфідів до сульфоксидів

Гідроксиамідну смолу 2-(3-фторфенілсульфаніл)-5-гуанідино-пентанової кислоти, одержану на стадії В (73мг, 1,1мекв/г) суспендували в DCM (1,5мл) і 70%-ому трет-бутилгідропероксиді (0,49мл), після чого добавляли бензол-сульфонову кислоту (24мг) Цю реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин Одержану реакцію фільтрували і промивали за допомогою DCM (2x2мл), DMF (2x2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл) Відфільтровану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі

Стадія D Окислення сульфідів до сульфону

Гідроксиамідну смолу 2-(3-фторфенілсульфаніл)-5-гуанідино-пентанової кислоти, одержану на стадії В (73мг, 1,1мекв/г), суспендували в DCM (1,5мл) і добавляли mCPBA (87мг) Дану реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин Цю реакційну суміш фільтрували і промивали за допомогою DCM (2x2мл), DMF (2x2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл) Відфільтровану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі

Стадія Е Відщеплення гідроксиаміду 2-(3-фторфеніл-сульфаніл)-5-гуанідино-пентанової кислоти від смоли

Гідроксиамідну смолу 2-(3-фторфенілсульфаніл)-5-гуанідино-пентанової кислоти, одержану на стадії В (73мг, 1,2мекв/г), суспендували в DCM (1,0мл) і добавляли TFA (1,0мл) Цю реакцію струшували протягом 1 години при кімнатній температурі Дану реакцію фільтрували і смолу промивали за допомогою DCM (2x1мл) Фільтрат і промивний агент об'єднували і концентрували до сухого стану на Savant SpeedVac Plus Добавляли метанол (1мл) і одержану суміш концентрували 93% @ 215нм

Гідроксамові кислоти з Прикладів 156-159 синтезовані з використанням відповідних вихідних речовин і слідуючи стадіям у прикладі 155

Приклад 156

Гідроксиамід 2-(3-фторфенілсульфаніл)-5-гуанідино-пентанової кислоти

80% @ 220нм LCMS (API-електророзпилення) m/z 317 (M+H)⁺

Приклад 157

Гідроксиамід 2-(3-бромсульфаніл)-5-гуанідино-пентанової кислоти

92% @ 220нм, ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,90 (ушир с, 2H), 10,41 (ушир с, 1H), 7,95 (ушир с, 1H), 7,66-7,14 (м, 5H), 3,72 (кв, 1H), 3,13 (кв, 2H), 1,90-1,66 (м, 2H), 1,58-1,43 (2H)

Приклад 158

Гідроксиамід 2-(2-бромсульфаніл)-5-гуанідино-пентанової кислоти

79% @ 220нм LCMS (API-електророзпилення) m/z 379 (M+H)⁺

Приклад 159

Гідроксиамід 2-(2-бромсульфоніл)-5-гуанідино-пентанової кислоти

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,03-7,45 (м, 5H), 4,52 (кв, 1H), 3,16 (кв, 2H), 2,07-1,90 (м, 2H), 1,66-1,59 (2H)

Приклад 160

Гідроксиамід 2-(2,5-дихлорбензолсульфаніл)-октанової кислоти

Стадія А Приєднання 2-бромо-октанової кислоти до гідроксиамінової смоли

4-О-метоксигідроксиламін-феноксиметил-співполі(стирол-1%-дивінілбензол)-смола¹ (10,0г, 1,2мекв/г) поміщали в посудину для пептидного синтезу і суспендували в DMF (80мл). Добавляли 2-бромо-октанову кислоту (8,4г, 3,0екв), HOBT (8,8г, 6,0екв) і DIC (7,2мл, 4,0екв). Цю реакцію струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 2-16 годин. Одержану реакцію фільтрували і промивали за допомогою DMF (3x20мл). Наважку смоли видаляли і піддавали Kaiser-тесту. Якщо даний тест показував наявність вільного аміну (смола набувала блакитного відтінку), описане вище приєднання повторювали, якщо ні, то наважку смоли промивали за допомогою DCM (3x20мл), MeOH (2x20мл), і DCM (2x20мл). Одержану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія В Заміна броміду 2,5-дихлортіофенолом

2-бромогідроксиматну смолу, одержану на Стадії А (0,45г, 1,2мекв/г) поміщали в 20мл-ову скляну пробірку і суспендували в THF (6мл). Добавляли 2,5-дихлортіофенол (483мг, 5,0екв), йодид натрію (404мг, 5,0екв) і 1,8-діазабіцикло [5.4.0] ундец-7-ен (DBU, 0,24мл, 3,0екв). Дану реакцію струшували при кімнатній температурі протягом 12-16 годин. Одержану реакційну суміш виливали в поліпропіленовий циліндр шприца, заповнений поліпропіленовою фртюю, фільтрували і промивали за допомогою DMF (2x2мл), DMF води 9:1 (2x2мл), DMF (2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл). Одержану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія С Окислення сульфиду до сульфоксиду

Гідроксиамідну смолу 2-(2,5-дихлорбензолсульфаніл)-октанової кислоти, одержану на стадії В (150мг, 1,1мекв/г) суспендували в DCM (3,0мл) і 70%-ому трет-бутилгідропероксиді (1,0мл), після чого добавляли бензол-сульфонову кислоту (50мг). Цю реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин. Одержану реакцію фільтрували і промивали за допомогою DCM (2x2мл), DMF (2x2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл). Відфільтровану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія D Окислення сульфиду до сульфону

Гідроксиамідну смолу 2-(2,5-дихлорбензолсульфаніл)-октанової кислоти, одержану на стадії В (150мг, 1,1мекв/г), суспендували в DCM (3,0мл) і добавляли mCPBA (180мг). Дану реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин. Цю реакційну суміш фільтрували і промивали за допомогою DCM (2x2мл), DMF (2x2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл). Відфільтровану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія Е Відщеплення гідроксиаміду 2-(2,5-дихлорбензолсульфаніл)-октанової кислоти від смоли

Гідроксиамідну смолу 2-(2,5-дихлорбензолсульфаніл)-октанової кислоти, одержану на стадії В (73мг, 1,2мекв/г), суспендували в DCM (1,0мл) і добавляли TFA (1,0мл). Цю реакцію струшували протягом 1 години при кімнатній температурі. Дану реакцію фільтрували і смолу промивали за допомогою DCM (2x1мл). Фільтрат і промивний агент об'єднували і концентрували до сухого стану на Savant SpeedVac Plus. Добавляли метанол (1мл) і одержану суміш концентрували 93% @ 215нм, ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,96 (ушир с, 1H), 9,26 (ушир с, 1H), 7,93-7,76 (м, 3H), 4,07 (кв 1H), 2,04-1,85 (м, 1H), 1,78-1,64 (м, 1H), 1,32-1,09 (м, 8H), 0,81 (т, 3H).

Гідроксамові кислоти з Прикладів 161-167 синтезовані з використанням відповідних вихідних речовин і спідуючи стадіям у прикладі 160.

Приклад 161

Гідроксиамід 2-(2,5-дихлорбензолсульфоніл)-октанової кислоти
96% @ 215нм

Приклад 162

Гідроксиамід 2-(3-метоксибензолсульфаніл)-октанової кислоти
86% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 298 (M+H)⁺

Приклад 163

Гідроксиамід 2-(3-метоксибензолсульфаніл)-октанової кислоти
96% @ 220нм

Приклад 164

Гідроксиамід 2-(3-метоксибензолсульфоніл)-октанової кислоти
83% @ 220нм

Приклад 165

Гідроксиамід 2-(3,4-диметоксибензолсульфаніл)-октанової кислоти
87% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 328 (M+H)⁺

Приклад 166

Гідроксиамід 2-(3,4-диметоксибензолсульфаніл)-октанової кислоти
90% @ 215нм

Приклад 167

Гідроксиамід 2-(3,4-диметоксибензолсульфоніл)-октанової кислоти
87% @ 215нм

Сполуки гідроксамової кислоти з Прикладів 168-198 синтезовані з використанням відповідних вихідних речовин і спідуючи стадіям у прикладі 160. Неочищені продукти розчиняли в DMSO метанолі (1,1, 2мл) і очищали звернено-фазовою HPLC в умовах, описаних нижче.

Колонка ODS-A, 20mM x 50mM, розмір частинок 5мкм (YMC, Inc. Wilmington, North Carolina)

Градiєнт розчинника	Час	Вода	Ацетонітрил
	0,0	95	5
	25хв	5	95

Швидкість потоку 15мл/хв

Приклад 168

Гідроксиамід 2-(2-бензімідазол-2-ілсульфаніл)-октанової кислоти
81% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 308 (M+H)⁺

Приклад 169

Гідроксиамід 2-(2-бензаоксазол-2-ілсульфаніл)-октанової кислоти
72% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 309 (M+H)⁺
Приклад 170
Гідроксиамід 2-(2-бензотіазол-2-ілсульфаніл)-октанової кислоти
72% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 325 (M+H)⁺
Приклад 171
Гідроксиамід 2-(2-пиридин-2-сульфаніл)-октанової кислоти
76% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 269 (M+H)⁺
Приклад 172
Гідроксиамід 2-(4-феніл-тіазол-2-сульфаніл)-октанової кислоти
97% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 338 (M+H)⁺
Приклад 173
Гідроксиамід 2-(2-пиридин-2-іл-етилсульфаніл)-октанової кислоти
84% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 297 (M+H)⁺
Приклад 174
Гідроксиамід 2-(2-феніл-5Н-тетразол-5-ілсульфаніл)-октанової кислоти
67% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 338 (M+H)⁺
Приклад 175
Гідроксиамід 2-(2-піразин-2-іл-етилсульфаніл)-октанової кислоти
98% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 298 (M+H)⁺
Приклад 176
Гідроксиамід 2-(1-метил-¹Н-тетразол-5-ілсульфаніл)-октанової кислоти
66% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 274 (M+H)⁺
Приклад 177
Гідроксиамід 2-(2-бензimidазол-2-ілсульфаніл)-октанової кислоти
81% @ 215нм
Приклад 178
Гідроксиамід 2-(2-пиридин-2-сульфініл)-октанової кислоти
76% @ 215нм
Приклад 179
Гідроксиамід 2-(4-феніл-тіазол-2-сульфініл)-октанової кислоти
78% @ 215нм
Приклад 180
Гідроксиамід 2-(2-піразин-2-іл-етилсульфініл)-октанової кислоти
96% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 314 (M+H)⁺
Приклад 181
Гідроксиамід 2-(3-окси-¹Н-бензimidазол-2-сульфоніл)-октанової кислоти
63% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 356 (M+H)⁺
Приклад 182
Гідроксиамід 2-(4-феніл-тіазол-2-сульфоніл)-октанової кислоти
70% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 383 (M+H)⁺

Приклад 183
Гідроксиамід 2-[2-(1-окси-пиридин-2-іл)-етансульфоніл]-октанової кислоти
77% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 345 (M+H)⁺
Приклад 184
Гідроксиамід 3-(1-гідроксикарбамоіл-гептилсульфаніл)-бензойної кислоти
100% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 312 (M+H)⁺
Приклад 185
Гідроксиамід 3-[4-(1-гідроксикарбамоіл-гептилсульфаніл)-феніл]-пропіонової кислоти
90% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 340 (M+H)⁺
Приклад 186
Гідроксиамід 2-(тіазол-2-ілсульфаніл)-октанової кислоти
75% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 275 (M+H)⁺
Приклад 187
Гідроксиамід 2-(2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметилсульфаніл)-октанової кислоти
98% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 304 (M+H)⁺
Приклад 188
Гідроксиамід 3-(1-гідроксикарбамоіл-гептилсульфініл)-бензойної кислоти
84% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 328 (M+H)⁺
Приклад 189
Гідроксиамід 3-[4-(1-гідроксикарбамоіл-гептилсульфініл)-феніл]-пропіонової кислоти
78% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 356 (M+H)⁺
Приклад 190
Гідроксид 2-(хінолін-8-сульфініл)-октанової кислоти
87% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 335 (M+H)⁺
Приклад 191
Гідроксиамід 2-(нафталін-2-ілкарбамоілметансульфініл)-октанової кислоти
83% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 391 (M+H)⁺
Приклад 192
Гідроксиамід 3-(1-гідроксикарбамоіл-гептилсульфоніл)-бензойної кислоти
72% @ 215нм
Приклад 193
Гідроксиамід 3-[4-(1-гідроксикарбамоіл-гептилсульфоніл)-феніл]-пропіонової кислоти
67% @ 215нм
Приклад 194
Гідроксиамід 2-(1Н-імідазол-2-сульфоніл)-октанової кислоти
95% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 290 (M+H)⁺
Приклад 195
Гідроксиамід 2-(тіазол-2-ілсульфоніл)-октанової кислоти
91% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 307 (M+H)⁺
Приклад 196
Гідроксиамід 2-(хінолін-8-ілсульфоніл)-октанової кислоти

94% @ 215nm, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 351 (M+H)⁺

Приклад 197

Гідроксиамід 2-(нафталін-2-
іларбамолметансульфоніл)-октанової кислоти

79% @ 215nm, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 407 (M+H)⁺

Приклад 198

Гідроксиамід 2-(2,5-діоксо-імідазолідин-4-
ілметилсульфоніл)-октанової кислоти

97% @ 215nm

Приклад 199

Стадія А Заміна броміду 4-фтортіофенолом

2-бромогідроксиматна смола, одержана в
Прикладі 160, Стадія А (9,4г, 1,2мекв/г), була по-
мещена в посудину для пептидного синтезу і су-
спендована в THF (50мл). Додавали 4-
фтортіофенол (6,6г, 5,0екв), йодид натрію (7,7г,
5,0екв) і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU,
4,6мл, 3,0екв). Цю реакцію струшували при кімнат-
ній температурі протягом 2-16 годин, потім фільтру-
вали і промивали за допомогою DMF (2x30мл),
DMF води 9:1 (2x30мл), DMF (30мл), MeOH
(2x20мл), і DCM (2x20мл). Одержану смолу суши-
ли при негативному тиску при кімнатній темпера-
турі.

Стадія В Сполуки гідроксиамідної смоли 2-(4-
фторбензолсульфаніл)-октанової кислоти з бензи-
ловим спиртом

Гідроксиамідну смолу 2-(4-
фторбензолсульфаніл)-октанової кислоти, одер-
жану на Стадії А (330мг, 1,1мекв/г) суспендували в
DMF (2,0мл) і бензиловому спирті (731мг, 15екв) і
добавляли натрійпдрід (237мг, 15екв). Реакцію
нагрівали до 80°C протягом 15 годин при струшу-
ванні на орбітальному шейкері. Після охолоджен-
ня до кімнатної температури одержану суміш фі-
льтрували і промивали за допомогою DMF
(2x2мл), DMF води 9:1 (2x3мл), MeOH (2x2мл), і
DCM (2x2мл). Одержану смолу сушили при нега-
тивному тиску при кімнатній температурі.

Стадія С Окислення сульфиду до сульфокси-
ду

Гідроксиамідну смолу 2-(4-бензилокси-
фенілсульфаніл)-октанової кислоти, одержану на
стадії В (110мг, 1,1мекв/г) суспендували в DCM
(2,2мл) і 70%-ому трет-бутилгідро-пероксиді
(0,73мл), після чого добавляли бензолсульфонову
кислоту (36мг). Цю реакційну суміш струшували на
орбітальному шейкері при кімнатній температурі
протягом 12-24 годин. Одержану реакцію фільтру-
вали і промивали за допомогою DCM (2x2мл) /
DMF (2x2мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл). Від-
фільтровану смолу сушили при негативному тиску
при кімнатній температурі.

Стадія D Окислення сульфиду до сульфону

Гідроксиамідну смолу 2-(4-бензилокси-
фенілсульфаніл)-октанової кислоти, одержану на
стадії В (110мг, 1,1мекв/г), суспендували в DCM
(2,2мл) і добавляли mCPBA (132мг). Дану реакцій-
ну суміш струшували на орбітальному шейкері при
кімнатній температурі протягом 12-24 годин. Цю
реакційну суміш фільтрували і промивали за до-
помогою DCM (2x2мл), DMF (2x2мл), MeOH
(2x2мл), і DCM (2x2мл). Відфільтровану смолу

сушили при негативному тиску при кімнатній тем-
пературі.

Стадія Е Відщеплення гідроксиаміду 2-(4-
бензилокси-бензолсульфаніл)-октанової кислоти
від смоли

Гідроксиамідну смолу 2-(4-бензилокси-
фенілсульфаніл)-октанової кислоти, одержану на
стадії В (110мг, 1,1мекв/г), суспендували в DCM
(1,0мл) і добавляли TFA (1,0мл). Цю реакцію
струшували протягом 1 години при кімнатній тем-
пературі. Дану реакцію фільтрували і смолу про-
мивали за допомогою DCM (2x1мл). Фільтрат і
промивний агент об'єднували і концентрували до
сухого стану на Savant SpeedVac Plus. Додавали
метанол (1мл) і одержану суміш концентрували.
Неочищений продукт розчиняли в DMSO метанолі
(1:1,2мл) і очищали за допомогою звернено-
фазової HPLC в умовах, описаних нижче.

Колонка ODS-A, 20mM x 50mM, розмір части-
нок 5mM (YMC, Inc. Wilmington, North Carolina)

Градiєнт розчинника	Час	Вода	Ацетонітрил
	0,0	95	5
	25хв	5	95

Швидкість потоку 15мл/хв

Гідроксиамід 2-(4-бензилокси-
фенілсульфаніл)-октанової кислоти 100% @
215nm, LCMS (API-електророзпилення) m/z 374
(M+H)⁺

Сполуки гідроксамової кислоти з Прикладів
200-220 синтезовані з використанням відповідних
вихідних речовин і слідує стадіям у прикладі
199.

Приклад 200

Гідроксиамід 2-(4-бутоксид-бензилсульфаніл)-
октанової кислоти

100% @ 215nm, LCMS (API-
електророзпилення) m/z 374 (M+H)⁺

Приклад 201

Гідроксиамід 2-[4-(2-піперазин-1-іл-етокси)-
бензолсульфаніл]-октанової кислоти

98% @ 215nm, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 340 (M+H)⁺

Приклад 202

Гідроксиамід 2-[4-(5-гідроксипентилокси)-
фенілсульфаніл]-октанової кислоти

65% @ 215nm, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 370 (M+H)⁺

Приклад 203

Гідроксиамід 2-[4-(3-піридин-2-ілпропокси)-
бензолсульфаніл]-октанової кислоти

95% @ 215nm, LCMS (API-електророзпилення)
m/z 403 (M+H)⁺

Приклад 204

Гідроксиамід 2-(4-бензилокси-фенілсульфаніл)-
октанової кислоти

100% @ 215nm

Приклад 205

Гідроксиамід 2-(4-бутоксид-фенілсульфаніл)-
октанової кислоти

98% @ 215nm

Приклад 206

Гідроксиамід 2-[4-(2-піперазин-1-іл-етокси)-
бензилсульфаніл]-октанової кислоти

98% @ 215nm

Приклад 207

Гідроксиамід 2-[4-(3-піридин-2-іл-пропокси)-бензилсульфініл]-октанової кислоти

99% @ 215nm

Приклад 208

Гідроксиамід 2-(4-бензилокси-фенілсульфоніл)-октанової кислоти

100% @ 215nm

Приклад 209

Гідроксиамід 2-(4-бутоксифенілсульфоніл)-октанової кислоти

100% @ 215nm

Приклад 210

Гідроксиамід 2-[4-(2-піперазин-1-іл-етокси)-бензолсульфоніл]-октанової кислоти

97% @ 215nm

Приклад 211

Гідроксиамід 2-[4-(2-піридин-2-іл-пропокси)-бензолсульфоніл]-октанової кислоти

100% @ 215nm

Приклад 212

Гідроксиамід 2-[4-(1-метил-піролідін-3-ілокси)-бензол-сульфоніл]-октанової кислоти

91% @ 215nm, LCMS (API-електророзпилення)

m/z 367 (M+H)⁺

Приклад 213

Гідроксиамід 2-[4-(1-етил-пропокси)-бензолсульфоніл]-октанової кислоти

100% @ 215nm, LCMS (API-електророзпилення)

m/z 354 (M+H)⁺

Приклад 214

Гідроксиамід 2-[4-(тетрагідро-піран-4-ілокси)-бензолсульфоніл]-октанової кислоти

97% @ 215nm, LCMS (API-електророзпилення)

m/z 368 (M+H)⁺

Приклад 215

Гідроксиамід 2-[4-(1-метил-піролідін-3-ілокси)-бензол-сульфініл]-октанової кислоти

96% @ 215nm

Приклад 216

Гідроксиамід 2-[4-(1-етил-пропокси)-бензолсульфініл]-октанової кислоти

97% @ 215nm

Приклад 217

Гідроксиамід 2-[4-(тетрагідро-піран-4-ілокси)-бензолсульфініл]-октанової кислоти

97% @ 215nm

Приклад 218

Гідроксиамід 2-[4-(1-метил-піролідін-3-ілокси)-бензол-сульфоніл]-октанової кислоти

96% @ 215nm

Приклад 219

Гідроксиамід 2-[4-(1-етил-пропокси)-бензолсульфоніл]-октанової кислоти

100% @ 215nm

Приклад 220

Гідроксиамід 2-[4-(тетрагідро-піран-4-ілокси)-бензолсульфоніл]-октанової кислоти

100% @ 215nm

Приклад 221

Стадія А Заміна броміду 4-бромтіофенолом

Гідроксимна смола 2-бromo-октанової кислоти, одержана в Прикладі 160, Стадія А (5,0г, 1,1мекв/г), була поміщена в посудину для пептидного синтезу і суспендована в THF (60мл). Додавали 4-бромтіофенол (5,2г, 5,0екв), йодид натрію (4,1г, 5,0екв) і 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен

(DBU, 2,5мл, 3,0екв). Цю реакцію струшували при кімнатній температурі протягом 2-16 годин, потім фільтрували і промивали за допомогою DMF (2x30мл), DMF води 9:1 (2x30мл), DMF (30мл), MeOH (2x20мл), і DCM (2x20мл). Одержану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія В Окислення сульфиду до сульфоксиду

Гідроксиамідну смолу 2-(4-бромбензолсульфаніл)-октанової кислоти, одержану на стадії В (4,4г, 1,1мекв/г) суспендували в DCM (60мл) і 70%-ому трет-бутилгідропероксиді (30мл), після чого додавали бензол-сульфонову кислоту (1,5мг). Цю реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин. Одержану реакцію фільтрували і промивали за допомогою DCM (2x30мл), DMF (2x30мл), MeOH (2x30мл), і DCM (2x30мл). Відфільтровану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія С Окислення сульфиду до сульфону

Гідроксиамідну смолу 2-(4-бромбензилсульфаніл)-октанової кислоти, одержану на стадії В (4,4г, 1,1мекв/г), суспендували в DCM (60мл) і додавали mCHBA (5,2мг). Дану реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин. Цю реакційну суміш фільтрували і промивали за допомогою DCM (2x30мл), DMF (2x30мл), MeOH (2x30мл), і DCM (2x30мл). Відфільтровану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія D Взаємодія гідроксиамідної смоли 2-(4-бромбензолсульфаніл)-октанової кислоти і 4-хлорбензолборної кислоти

Гідроксиамідну смолу 2-(4-бромбензолсульфаніл)-октанової кислоти, одержану на Стадії В (150мг, 1,1мекв/г) суспендували в DMF (2,0мл) і протягом 1-2 хвилин пропускали газоподібний азот через дану суспензію. Додавали 4-хлорбензолборну кислоту (51,6мг, 2екв), тетра-кис(трифенілфосфін) паладій(0) (19,07мг, 0,1екв) і натрійкарбонат (2М розчин, 0,825мл, 10екв). Реакцію нагрівали до 80°C протягом 8 годин при струшуванні на орбітальному шейкері. Після охолодження до кімнатної температури одержану суміш фільтрували і промивали за допомогою DMF (2x2мл), DMF води 9:1 (2x3мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл). Одержану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія Е Відщеплення гідроксиаміду 2-(4'-хлоро-біфеніл-4-сульфініл)-октанової кислоти від смоли

Гідроксиамідну смолу 2-(4'-хлоро-біфеніл-сульфініл)-октанової кислоти, одержану на стадії D (150мг, 1,1мекв/г), суспендували в DCM (1,0мл) і додавали TFA (1,0мл). Цю реакцію струшували протягом 1 години при кімнатній температурі. Дану реакцію фільтрували і відфільтровану смолу промивали за допомогою DCM (2x1мл). Фільтрат і промивний агент об'єднували і концентрували до сухого стану на Savant SpeedVac Plus. Додавали метанол (1мл) і одержану суміш концентрували. Неочищений продукт розчиняли в DMSO метанолі (1,1,2мл) і очищали за допомогою звернено-

фазової HPLC в умовах, описаних нижче

Колонка ODS-A, 20мм x 50мм, розмір частинки 5мкм (YMC, Inc Wilmington, North Carolina)

Гradient розчинника	Час	Вода	Ацетонітрил
	0,0	95	5
	25хв	5	95

Швидкість потоку 15мл/хв

Гідроксиамід 2-(4'-хлоро-біфеніл-сульфініл)-октанової кислоти 96% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 394 (M+H)⁺

Сполуки гідроксамової кислоти з Прикладів 222-224 синтезовані з використанням відповідних вихідних речовин і слідує стадіям у прикладі 221

Приклад 222

Гідроксиамід 2-[4-(5-хлоро-тіофен-2-іл)-бензолсульфініл]-октанової кислоти 100% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 400 (M+H)⁺

Приклад 223

Гідроксиамід 2-[4'-хлоро-біфеніл-4-сульфоніл]-бензолсульфініл]-октанової кислоти 94% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 410 (M+H)⁺

Приклад 224

Гідроксиамід 2-[4-(5-хлоро-тіофен-2-іл)-бензолсульфоніл]-октанової кислоти 85% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 418 (M+H)⁺

Приклад 225

Стадія А Взаємодія гідроксиаміду 2-(4-бромбензолсульфініл)-октанової кислоти і N-(3-амінопропіл)-морфоліну

Гідроксиамідна смола 2-(4-бромбензолсульфініл)-октанової кислоти, одержана в Прикладі 199 на Стадії А (100мг, 1,1мекв/г), була суспендована в діоксані (2,0мл) і протягом 1-2 хвилин через дану суспензію пропускали газоподібний азот. Додавали N-(3-амінопропіл)-морфолін (346мг, 20екв), трис(дибензиліденацетон) дипаладій(0) (22мг, 0,2екв), (S)-(-)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил(S)-BINAP, (60мг, 0,8екв) і трет-бутоксид натрію (207мг, 18екв). Реакцію нагрівали до 80°C протягом 8 годин при струшуванні на орбітальному шейкері. Після охолодження до кімнатної температури одержану суміш фільтрували і промивали за допомогою DMF (2x2мл), DMF води 9:1 (2x3мл), MeOH (2x2мл), і DCM (2x2мл). Одержану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія В Відщеплення гідроксиаміду 2-[4-(3-морфолін-4-іл-пропіламіно)-фенілсульфаніл]-октанової кислоти від смоли

Гідроксиамідну смолу 2-[4-(3-морфолін-4-іл-пропіламіно)-фенілсульфаніл]-октанової кислоти, одержану на стадії А (100мг, 1,1мекв/г), суспендували в DCM (1,0мл) і додавали TFA (1,0мл). Цю реакцію струшували протягом 1 години при кімнатній температурі. Дану реакцію фільтрували і відфільтровану смолу промивали за допомогою DCM (2x1мл). Фільтрат і промивний агент об'єднували і концентрували до сухого стану на Savant SpeedVac Plus.

Додавали метанол (1мл) і одержану суміш концентрували. Неочищений продукт розчиняли в DMSO метанолі (1,2мл) і очищали за допомогою звернено-фазової HPLC в умовах, описаних нижче.

Колонка ODS-A, 20мм x 50мм, розмір часток 5мкм (YMC, Inc Wilmington, North Carolina)

Gradient розчинника	Час	Вода	Ацетонітрил
	0,0	95	5
	25хв	5	95

Швидкість потоку 15мл/хв

Гідроксиамід 2-[4-(3-морфолін-4-іл-пропіламіно)-феніл-сульфаніл]-октанової кислоти 88% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 410 (M+H)⁺

Сполуки гідроксамової кислоти з Прикладів 226-231 синтезовані з використанням відповідних вихідних речовин і слідує стадіям у даному прикладі.

Приклад 226

Гідроксиамід 2-[4-(біфеніл-4-іламіно)-фенілсульфаніл]-октанової кислоти 95% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 435 (M+H)⁺

Приклад 227

Гідроксиамід 2-[4-(піридин-4-іламіно)-фенілсульфаніл]-октанової кислоти 97% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 360 (M+H)⁺

Приклад 228

Гідроксиамід 2-(4-циклопентиламіно)-фенілсульфаніл]-октанової кислоти 77% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 351 (M+H)⁺

Приклад 229

Гідроксиамід 2-(4-метиламіно)-фенілсульфаніл]-октанової кислоти 99% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 297 (M+H)⁺

Приклад 230

Гідроксиамід 2-(4-піперидин-1-іл)-фенілсульфаніл]-октанової кислоти 72% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 351 (M+H)⁺

Приклад 231

Гідроксиамід 2-(4-піперазин-1-іл)-фенілсульфаніл]-октанової кислоти 74% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 352 (M+H)⁺

Приклад 232

Стадія А Заміна броміду 4-гідрокситіофенолом

Гідроксимна смола 2-бromo-октанової кислоти, одержана в Прикладі 160, Стадія А (15,0г, 1,1мекв/г), була поміщена в посудину для пептидного синтезу і суспендована в THF (120мл). Додавали 4-гідрокситіофенол (11,3г, 5,0екв), йодид натрію (13,5г, 5,0екв) і 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU, 8,1мл, 3,0екв). Цю реакцію струшували при кімнатній температурі протягом 12-16 годин, потім фільтрували і промивали за допомогою DMF (2x60мл), DMF води 9:1 (2x60мл), DMF (60мл), MeOH (2x60мл), і DCM (2x60мл). Одержану смолу сушили.

ли при негативному тиску при кімнатній температурі

Стадія В Взаємодія гідроксиамідної смоли 2-(4-гідроксибензолсульфаніл)-октанової кислоти і бензолсульфонілхлориду

Гідроксиамідну смолу 2-(4-гідроксибензолсульфаніл)-октанової кислоти, одержану на Стадії А (240мг, 1,2мекв/г) суспендували в DMF (3,0мл). Додавали бензолсульфонілхлорид (225мг, 5екв) і триетиламін (0,06мл, 2екв). Реакцію струшували на орбітальному шейкері протягом 8 годин, потім фільтрували і промивали за допомогою DMF (2х2мл), DMF води 9:1 (2х3мл), MeOH (2х2мл), і DCM (2х2мл). Одержану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія С Окислення сульфиду до сульфоксиду

Ефірну смолу 4-(1-гідроксикарбамоіл-гептилсульфаніл)-феніл-бензолсульфонової кислоти, одержану на стадії В (80мг, 1,2мекв/г), суспендували в DCM (3мл) і 70%-ому трет-бутилгідропероксиді (1мл), після чого додавали бензолсульфоновою кислоту (23мг). Цю реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин. Одержану реакцію фільтрували і промивали за допомогою DCM (2х3мл), DMF (2х3мл), MeOH (2х3мл), і DCM (2х3мл). Відфільтровану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія D Окислення сульфиду до сульфону

Ефірну смолу 4-(1-гідроксикарбамоіл-гептилсульфаніл)-феніл-бензолсульфонової кислоти, одержану на стадії В (80мг, 1,2мекв/г), суспендували в DCM (3мл) і додавали mCHBA (84мг). Дану реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин. Цю реакційну суміш фільтрували і промивали за допомогою DCM (2х3мл), DMF (2х3мл), MeOH (2х3мл), і DCM (2х3мл). Відфільтровану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія Е Розщеплення ефірної смоли 4-(1-гідрокси-карбамоіл-гептилсульфаніл)-феніл-бензолсульфонової кислоти

Ефірну смолу 4-(1-гідроксикарбамоіл-гептилсульфаніл)-феніл-бензолсульфонової кислоти, одержану на стадії В (80мг, 1,2мекв/г), суспендували в DCM (1,0мл) і додавали TFA (1,0мл). Цю реакцію струшували протягом 1 години при кімнатній температурі. Дану реакцію фільтрували і відфільтровану смолу промивали за допомогою DCM (2х1мл). Фільтрат і промивний агент об'єднували і концентрували до сухого стану на Savant SpeedVac Plus. Додавали метанол (1мл) і одержану суміш концентрували. Неочищений продукт розчиняли в DMSO метанолі (1:1,2мл) і очищали за допомогою звернено-фазової HPLC в умовах, описаних нижче.

Колонка ODS-A, 20мм x 50мм, розмір частинок 5мкм (YMC, Inc. Wilmington, North Carolina)

Градiєнт розчинника	Час	Вода	Ацетонітрил
	0,0	95	5
	25хв	5	95

Швидкість потоку 15мл/хв

Ефірна смола 4-(1-гідроксикарбамоіл-гептилсульфаніл)-феніл-бензолсульфонової кислоти 91% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 424 (M+H)⁺

Сполуки гідроксамової кислоти з Прикладів 233-240 синтезовані з використанням відповідних вихідних речовин і слідує стадіям у прикладі 232.

Приклад 233

4-(1-гідроксикарбамоіл-гептилсульфаніл)-гідроксиамід 2,5-дихлоротіофен-3-сульфонової кислоти

98% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 498 (M+H)⁺

Приклад 234

4-(1-гідроксикарбамоіл-гептилсульфаніл)-гідроксиамід етан-сульфонової кислоти

72% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 376 (M+H)⁺

Приклад 235

4-(1-гідроксикарбамоіл-гептилсульфаніл)-гідроксиамід 5-хлоро-1,3-диметил-1Н-піразол-4-сульфонової кислоти

99% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 492 (M+H)⁺

Приклад 236

4-(1-гідроксикарбамоіл-гептилсульфаніл)-гідроксиамід 2,5-дихлоротіофен-3-сульфонової кислоти 96% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 514 (M+H)⁺

Приклад 237

4-(1-гідроксикарбамоіл-гептилсульфаніл)-гідроксиамід 5-піридин-2-іл-тіофен-2-сульфонової кислоти

96% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 523 (M+H)⁺

Приклад 238

4-(1-гідроксикарбамоіл-гептилсульфаніл)-гідроксиамід 2-нітробензолсульфонової кислоти 97% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 501 (M+H)⁺

Приклад 239

4-(1-гідроксикарбамоіл-гептилсульфаніл)-гідроксиамід 97% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 576 (M+H)⁺

Приклад 240

4-(1-гідроксикарбамоіл-гептилсульфаніл)-гідроксиамід бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти 83% @ 215нм, LCMS (API-електророзпилення) m/z 514 (M+H)⁺

Посилання

1. RickterLS, Desai M C Tetrahydron Letters, 1977, 38, 321-322

Подані сполуки даного винаходу були випробувані на біологічну активність відповідно до нижченаведених методик.

Аналіз in vitro за допомогою желатинази

Даний аналіз заснований на розщепленні тіопептидного субстрату ((Ac-Pro-Leu-Gly(2-меркапто-4-метил-пентаноіл)-Leu-Gly-OEt), Bachem Bioscience) ферментом желатиназа, звільняючи субстратний продукт, який колориметрично взаємодіє з DTNB ((5,5'-дитіо-біс(2-нітробензойна кислота)). Активність ферменту вимірю-

вали по швидкості розвитку забарвлення

Тіопептидний субстрат є свіжоприготовленим у вигляді 20мМ основного [вихідного] розчину в 100% DMSO, а DTNBV (5,5'-дитіобіс(2-нітробензойна кислота) розчиняли в 100% DMSO у вигляді 100мМ вихідного розчину і берегли в темряві при кімнатній температурі. Перед уживанням субстрат і DTNB разом розбавляли до 1мМ субстратним буфером (50мМ HEPES pH 7,5, 5мМ CaCl₂). Вихідний розчин желатинази В нейтрофілів людини розбавляли буфером для дослідження (50мМ HEPES pH 7,5, 5мМ CaCl₂, 0,02% Брідж) до кінцевої концентрації 0,15мМ.

Буфер для дослідження, фермент, DTNB/субстрат (кінцева концентрація 500мкМ) і розчинник або інгібітор вносили в 96-лунковий планшет (загальний реакційний об'єм 200мкл) і спектро-фотометрично контролювали збільшення забарвлення протягом 5 хвилин при 405нм на спектрофотометрі.

Збільшення OD₄₀₅ відкладали на графіку і визначали нахил лінії, що відповідає швидкості реакції.

Підтверджували лінійність швидкості даної реакції ($R^2 > 0,85$). Обчислювали середню (\pm sem) контрольної швидкості і порівнювали статистичну значимість із швидкостями, одержаними при обробці лікарськими препаратами з використанням критерію Dunnett's для множинного порівняння. Відношення доза-відповідь можуть бути одержані з використанням множинних доз лікарського препарату, а значення IC₅₀ визначали за допомогою 95%-ого довірчого інтервалу з використанням лінійної регресії (IPRED, HTB).

Посилання Weingarten H and Feder J, Spectrophotometric assay for vertebrate collagenase Anal Biochem 147, 437-440 (1985).

Аналіз in vitro за допомогою колагенази

Даний аналіз заснований на розщепленні пептидного субстрату ((Dnp-Pro-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(Nma)-NH₂), Peptide International, Inc) за допомогою колагенази, звільняючи флуоресцентну NMa-групу, яку кількісно визначають на флуорометрі. Dnp гасять флуоресценцію NMa у інтактному субстраті. Даний аналіз проводять у буфері для дослідження HCBC (50мМ HEPES, pH 7,0, 5мМ Ca²⁺, 0,02% Брідж, 0,5% Цистеїну), із рекомбінантною колагеназою фібробластів людини (неповна, м в =18,828, WAR, Radnor). Субстрат розчиняли в метанолі і берегли замороженим у 1мМ аліквотах. Колагеназу берегли замороженою в 25мкМ аліквотах. Для аналізу використовували субстрат, розчинений у HCBC-буфері з кінцевою концентрацією 10мкМ, і колагеназу з кінцевою концентрацією 5нм. Сполуки розчиняли в метанолі, DMSO, або HCBC. Метанол і DMSO розбавляли в HCBC до <1,0%. Сполуки вносили в 96-лунковий планшет, що містить фермент, і реакцію починали додаванням субстрату.

Реакцію читували (збудження 340нм, емсія 444нм) протягом 10хв, а збільшення флуоресценції в часі відкладали у вигляді лінійної прямої. Визначали нахил лінії і відповідно швидкості реакції.

Підтверджували лінійність швидкості реакції ($R^2 > 0,85$). Обчислювали середню (\pm sem) контрольної швидкості і порівнювали статистичну значимість

($p < 0,05$) із швидкостями, одержаними при обробці лікарськими препаратами з використанням критерію Dunnett's для множинного порівняння. Відношення доза-відповідь можуть бути одержані з використанням множинних доз лікарського препарату, а значення IC₅₀ визначали за допомогою 95%-ого довірчого інтервалу з використанням лінійної регресії (IPRED, HTB).

Посилання Bickett D описав, A high throughput fluoro-genic substrate for intestinal collagenase (MMP-1) and ge-latinase (MMP-9), Anal Biochem 212, 58-64 (1993).

Метод виміру TACE-інгібування

При використанні 96-пункових темних планшетів для мікротитування в кожен лунку вносять розчин, що містить 10мкл TACE (Immunex, кінцева концентрація 1мкг/мл), 70мкл Трис-буферу, pH 7,4, що містить 10% гліцерину (кінцева концентрація 10мМ), і 10мкл розчину випробуваної сполуки в DMSO (кінцева концентрація 1мкМ, концентрація DMSO <1%) і інкубують 10 хвилин при кімнатній температурі. Дану реакцію ініціюють додаванням флуоресцентного пептидильного субстрату (кінцева концентрація 100мкМ) у кожен лунку і потім струшують на апараті для струшування протягом 5сек. Дану реакцію читують (збудження 340нм, емсія 420нм) протягом 10хв і збільшення флуоресценції в часі відкладають на графіку у вигляді лінійної прямої. Обчислюють нахил даної лінії і визначають швидкість реакції. Підтверджують лінійність швидкості реакції ($R^2 > 0,85$). Обчислюють середню (\pm sem) швидкість у контролі і порівнюють статистичну значимість ($p < 0,05$) із швидкостями, одержаними при обробці лікарськими препаратами з використанням критерію Dunnett's для множинного порівняння. Відношення доза-відповідь можуть бути одержані з використанням множинних доз лікарського препарату, а значення IC₅₀ визначають за допомогою 95%-ого довірчого інтервалу з використанням лінійної регресії.

Результати, одержані за цими стандартними експериментальними методами перевірки, подані в нижченаведеній таблиці.

IC₅₀ (нм або % інгібування в 1 мікромолі)

Приклад	MMP 1	MMP 9	MMP 13	TACE
1	NT	559,6	193,3	31,82%
2	NT	10,50%	0%	403
3	NT	308,9	169,4	27,43%
4	371	22,20%	17,10%	21%
5	NT	7,7	4,7	25%
6	267	21,4	15,6	40,43%
7	844	72,9	42,1	33%
8	NT	346	307,9	47%
9	313	107	NT	20,30%
10	8%	128	64	54,75%
11	18,80%	2925	319	942
12	100	10,8	11	15,50%
13	239	11	14	626
14	158	23	8	17,18%
15	285	17	4	137
16	325	9	24	180
17	238,6	8,9	1,4	41,00%
18	540	18,9	11,5	29,2%

117

58543

118

Приклад	MMP 1	MMP 9	MMP 13	TACE
19	446	95,8	4,8	33,1%
20	423	14,6	18,7	31%
21	318	13,2	15,3	39%
22	219	3,2	2,5	30%
23	593	7,9	4,0	40,6%
24	413	20,9	31,3	47,5
25	262	26,7	8,0	NT
26	304,6	6,3	3,2	34,6
27	629	106	30,1	NT
28	761	3,1	2,0	30,6%
29	297	4,3	3,6	41%
30	397	8,1	5,7	25,2%
31	162	15,2	5,7	688
32	13,7	3,7	1,0	NT
33	318	53,9	18,4	23,9%
34	519,8	34,7	26,1	28,1%
35	455,8	233,8	48,2	44,9
36	622	83,8	20,7	826
37	9%	31,6%	14,3%	87
38	48,3%	1,7%	5,8%	55,1%
39	29,4%	35,2%	26,6%	69,4
40	583	197	14	160
41	100	10,8	11	15,50%
42	262	50,9	6,2	36,5
43	66,1%	34,7%	55,5%	46,6%
44	47,1%	36,9%	39,5%	14,9%
45	49%	48,6%	36,7%	20,4%
46	78,9%	79,12%	84,7%	1,4%
47	17,1%	12,9%	7,12%	3,3%
48	99,1%	79,1%	85,4%	51,1%
49	10,1%	23,7%	54,6%	NT
50	51,1	58,4	10,6	NT
51	178,1	10,4	13,1	48,14%
52	139,3	7,9	9,1	NT
53	647,9	27,80%	188	52,57%
54	110	86	21	55,10%
55	303	10	7	21,70%
56	299	16	12	65%
57	258	332	191	16,57%
58	211	35	39	7,70%
59	30,20%	447	141	24,86%
60	NT	184	NT	23,60%
61	258	38	22	17,21%
62	522	174	43	669
63	156	9	3	203
64	40,90%	25,60%	36,70%	29,70%
65	1000	83	13	42,21%

Приклад	MMP 1	MMP 9	MMP 13	TACE
66	1600	131	226	42,33%
67	384	2,3	43,7	690
68	297	29	27	522
69	574,5	120,2	90	41,32%
70	1139	88,80%	127	764
71	1000	63	13	42,21%
72	117	11	1	51,64%
73	300	141	12	20,17%
74	138,1	9,2	4,3	47,86%
75	672,3	83,4	32,7	23,77%
76	805	NT	500	NT
77	205,5	NT	170	NT
78	262	560	34	24,58%
79	25	0,54	0,4	805
80	22,1%	26%	63,6%	191
81a	2036	230,9	43,9	27,1
81b	3765	154	15,7	228
82	237,6	19,4	5,1	34,5%
83	492	10,2	2,0	229
84	519	8,8	2,0	213
85	450	5,8	1,5	115
86	494	16,8	1,5	222
87	388	5,0	1,6	170,7
88	1329	12,8	3,1	610
89	1389	38,6	7,0	49%
90	598	10,3	2,2	71,9
91	1929	13,3	10,8	503
92	59,6%	649	148	9,7
93	56,3%	452	38	15,8%
94	2640	138	28,6	22,9
95	3681	364	33,1	25,4%
96	4437	374	33,8	18,1
97	5109	484	43,7	20,20%
98	2383	3,8	1,2	154
99	656	16,2	2,4	250
100	4729	19,1	5,3	38,5%
101	642	12,3	2,1	197
102	682	33,7	1,9	53%
103	1306	45,1	8,8	470
104	2610	3,1	1,4	208
105	1214	44,2	4,1	50,2%
106	3788	5,1	0,9	631
107	629	26,8	2,5	293
108	2896	5,4	1,7	270
109	393	2,7	2,5	386

Сполуки, одержані шляхом твердофазного синтезу Дані для прикладів з 110 по 240

№ при- кладу	MMP1	MMP 9	MMP 13% інгбування в 0,2мкМ (HTS)	MMP 13% інгбування в 0,2мкМ (HTS) (вручну)	TACE % інгбу- вання в 1мМ
110			75		17,6
111			10		40,4
112			50		33,7
113			0		13,1
114			0		0
115			0		0
116			0		9,1
117			7		8,1
118			24		16,7
119			0		7,8

119

58543

120

№ при- кладу	MMP1	MMP 9	MMP 13% інпбування в 0,2мкМ (HTS)	MMP 13% інпбування в 0,2мкМ (HTS) (вручну)	TACE % інпбу- вання в 1мМ
120			31		19,9
121			0		8,1
122			0		3,1
123			0		2,5
124			0		0
125			5		2,3
126			25		10,4
127			47		29,2
128	1,9мМ	213нМ	91	255нМ	19,31
129			90		32,77
130			28		27,9
131			71		20,73
132			71		20,76
133			53		22,04
134			25		-9,31
135			79		42,67
136			89		42,69
137			83		13,35
138			20		5,284
139			8		28,05
140			29		4,22
141			32		11,76
142			69		54,27
143			53		43,9
144			38		19,7
145			45		2,5
146			68		7,317
147			73		11,95
148			15		43,46
149			13		4,408
150			54		1,818
151			6		5,927
152			9		10,03
153			12		11,8
154			89		13,14
155			31		18,62
156			23		-2,09
157			19		13,7
158			33		-7,48
159			49		5,852
160			14		-3,57
161			0		12,7
162			13		0
163			84		9,515
164			74		62,69
165			71		73,7
166			9		4,18
167			27		8,961
168			21		3,688
169	28	40	72		41,7
170	32	49	90		25,5
171	31	38	48		16,6
172	34	32	42		29,4
173	18	46	56		25,5
174	10	19	40		27,7
175	16	20	37		32,9
176	6	5	16		26,6
177	5	1	9		38,5
178	-10	74	39		26
179	12	32	60		42,7
180	14	19	45		34,4

121

58543

122

№ при- кладу	MMP1	MMP 9	MMP 13% інпбування в 0,2мкМ (HTS)	MMP 13% інпбування в 0,2мкМ (HTS) (вручну)	TACE % інпбу- вання в 1мМ
181	6	35	62		15,7
182	-9	-8	7		28,6
183	-6	12	70		34,6
184	16	24	44		24,8
185	9	0	23		7,21
186	-14	-4	35		19,5
187	-14	-12	20		85,5
188	-27	-24	4		16,2
189	-30	-18	-9		14
190	-35	-28	-13		38,3
191	-45	-3	22		2,9
192	-32	5	61		33,2
193	-32	-15	56		14,9
194	-17	-8	5		5,4
195	-9	-2	10		27,0
196	-18	1	11		35,7
197	-33	-26	-3		17,8
198	-39	-7	15		17,1
199	-10	-7	30		-1,0
200					37,9
201					50,9
202					10,6
203					32,8
204					7,75
205					84,0
206					89,8
207					-6,3
208					67,7
209					31,2
210					52,2
211					20,7
212					56,0
213					-17,5
214					11,03
215				895	60,12
216					2,49
217					55,1
218				380	68,7
219					7,3
220				256	53,1
221				146	98,9
222				212	89,3
223				226	107,3
224				404	75,0
225				98,6	114,3
226	28	22	28		2,2
227	15	-16	-22		7,3
228	37	28	65		6,8
229	29	17	33		34,4
230	29	31	26	700	72,1
231	23	13	5		41,6
232	30	17	42		20,8
233	33	29	46		19,8
234	26	28	40		18,4
235	59	70	70		48,3
236	44	44	64		35
237	55	65	72		38,2
238	22	11	24	930	54,4
239	54	74	83		45,9
240	48	51	46		40,3

Фармацевтична композиція

Сполуки даного винаходу можуть бути введені пацієнту, що потребує них, у чистому вигляді або з фармацевтичним носієм. Цей фармацевтичний носій може бути твердим або рідким.

Застосовувані тверді носії можуть включати одне або декілька речовин, які можуть діяти також в якості агентів, що коригують, речовин, що змазують, розчинників, агентів, що суспендують, наповнювачів, речовин, що склов'язують, добавок для пресування, речовин, що зв'язують, або агентів, таблетки, що дезинтегрують, або матеріалів, що інкапсулюють. У порошках цей носій являє собою тонко розмілену тверду речовину, яку змішують із тонко розміленим активним інгредієнтом. У таблетках визначений активний інгредієнт змішують із носієм, що має необхідні властивості для пресування у відповідних пропорціях і ущільнюють у необхідну форму і розмір. Дані порошки і таблетки переважно містять до 99% визначеного активного інгредієнта. Відповідні тверді носії включають, наприклад, кальційфосфат, магнійстеарат, тапък, цукор, лактозу, декстрин, крохмаль, желатин, целюлозу, метилцелюлозу, натрійкарбоксиметилцелюлозу, полівінілпіролідон, легкоплавкі воски і іонообмінні смоли.

Рідкі носії можуть використовуватися для приготування розчинів, суспензій, емульсій, сиропів і еліксирів. Визначений активний інгредієнт даного винаходу може бути розчинений або суспендований у фармацевтично прийнятному рідкому носії, такому як вода, органічний розчинник, у фармацевтично прийнятних маслах або жиру або в їх суміші.

Рідкий носій може містити інші відповідні фармацевтичні добавки, такі як солубілізатори, емульгатори, буфери, консерванти, подсолондуючі, агенти, що коригують, агенти, що суспендують, загусники, барвники, регулятори в'язкості, стабілізатори або осморегулятори. Відповідні приклади рідких носіїв для перорального і парентерального введення включають воду (зокрема, такі, що містять добавки, зазначені вище, наприклад, похідні целюлози, переважно розчин натрійкарбоксиметилцелюлози), спирти (у тому числі, моноводеньмісні спирти і поліводеньмісні спирти, наприклад, гліколи) і їх похідні і масла (наприклад, ректифіковане кокосове масло й арахісове масло). Для парентерального введення рідкий носій може бути також поданий масляним ефіром, таким як етилолеат і ізопропілміристат. Стерильні рідкі носії використовуються в композиціях рідкої форми для парентерального введення.

Рідкі фармацевтичні композиції, які являють собою стерильні розчини або суспензії можуть бути використані, наприклад, для внутрішньом'язової, внутрішньоперитонеальної або підшкірної ін'єкції. Стерильні розчини можуть бути також введені внутрішньовенно. Пероральне введення може здійснюватися або у формі рідкої, або у формі

твердої композиції.

Сполуки даного винаходу можуть бути введені ректально у формі традиційного супозиторію. Для введення шляхом внутрішньоносової або внутрішньобронхіальної інгаляції або інсуфляції, сполуки даного винаходу можуть бути приготовлені у водному або частково водному розчині, який потім використовується у формі аерозолю. Сполуки даного винаходу можуть бути також введені черезшкірно шляхом використання шматочка наклеєного на шкіру пластиру, що містить дану активну сполуку і носій, який інертний щодо даної активної сполуки, нетоксичний для даної ділянки шкіри, і дозволяє доставляти даний агент для системного поглинання в кровотік через дану ділянку шкіри. Даний носій може використовуватися в багатьох формах, таких як креми і мазі, пасти, гелі, і оклюзивні пристрої. Ці креми і мазі можуть являти собою в'язку рідину або напіврідкі емульсії масляно-водного або водно-масляного типу. Пасти, що включають поглинаючі порошки, дисперговані у вазеліні або в гідрофільному вазеліні, що містить даний активний інгредієнт, можуть бути також підходящими. Для вивільнення даного активного інгредієнта в кровотік може застосовуватися ряд оклюзивних пристроїв, таких як напівпроникна мембрана, що покриває резервуар, що містить даний активний інгредієнт з або без носія, або основу, що містить даний активний інгредієнт. У літературі відомі й інші оклюзивні пристрої.

Дози, застосовувані для лікування конкретного пацієнта, що страждає від захворювання або стану, у які залучені MMPs або TACE, можуть бути суб'єктивно визначені лікарем, що лікує. Параметри, що змінюються, включають вагу дисфункції, розмір, вік і рівень чутливості даного пацієнта. Звичайно, лікування починають із невеликих доз, менше, ніж дана оптимальна доза для даної сполуки. Потім цю дозу збільшують до оптимального ефекту, що досягається в даних обставинах. Точні дози для перорального, парентерального, назального, або внутрішньобронхіального введення визначаються лікарем, що лікує, на основі досвіду по даному окремому суб'єкту, що підлягає лікуванню, й основних медичних норм.

Переважно дана фармацевтична композиція являє собою одиницю дозованої форми, наприклад, у вигляді таблеток або капсул. У такій формі дана фармацевтична композиція являє собою підрозділені на одиниці форми, що містять відповідну кількість даного активного інгредієнта, дана одиниця дозованої форми може бути упакованими композиціями, наприклад у вигляді упакованих порошків, флаконів, ампул, попередньо наповнених шприців або саше, що містять рідини. Дану одиницю дозованої форми може бути, приміром, у вигляді капсул або таблеток, або це може бути відповідне число деяких таких композицій в упакованому вигляді.

