



УКРАЇНА

(19) UA (11) 48262 (13) C2

(51) 6 C07C317/44, C07D233/72,
A61K31/16,31/415

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

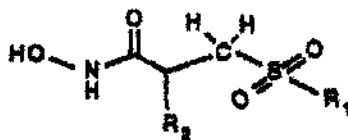
ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) В-СУЛЬФОНІЛ ГІДРОКСАМОВІ КИСЛОТИ ЯК ІНГІБІТОРИ МАТРИЧНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ, ПРО-
МІЖНА СПОЛУКА ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

2

(21) 99042348
(22) 19 09 1997
(24) 15 08 2002
(86) PCT/US97/16348, 19 09 1997
(31) 60/026,848
(32) 27 09 1996
(33) US
(46) 15 08 2002, Бюл. № 8, 2002 р.
(72) Варпехоскі Марта А, US, Харпер Данальд Е, US
(73) ФАРМАЦІЯ ЕНД АПДЖОН КОМПАНІ, US
(56) WO, 9320047, 14 10 1993
EP, 0640584, 01 03 1995
(57) 1 β-Сульфоніл гідроксамові кислоти формули I



або їх фармацевтично прийнятні солі, де
R₁ являє собою
а) C₄₋₁₂ алкіл,
б) C₄₋₁₂ алкеніл,
в) C₄₋₁₂ алкініл,
г) -(CH₂)_n-C₃₋₈ циклоалкіл,
е) -(CH₂)_n-арил,
ф) -(CH₂)_n-арил, заміщений C₁₋₄ алкілом, C₁₋₄ алкокси, галогеном, -NO₂, -CF₃, -N(R₃)₂, -SR₃ або OH,
г) -(CH₂)_n-гет або
з) -(CH₂)_n-гет, заміщений C₁₋₄ алкілом або галогеном,
R₂ являє собою
а) C₁₋₁₂ алкіл,
б) C₁₋₁₂ алкіл, заміщений від одного до трьох галогенами, -CN, -NO₂, -CF₃, -N(R₃)₂, -SR₃ або OH,
в) C₂₋₁₂ алкеніл,
г) C₁₋₁₂ алкеніл, заміщений від одного до трьох галогенами, -CN, -NO₂, -CF₃,
е) C₂₋₁₂ алкініл,
ф) C₂₋₁₂ алкініл, заміщений від одного до трьох галогенами, -CN, -NO₂ або -CF₃,
г) -(CH₂)_n-C₃₋₈ циклоалкіл,
з) -(CH₂)_n-C₃₋₈ циклоалкіл, заміщений від одного до трьох C₁₋₄ алкілами, C₁₋₄ алкокси або галогенами,
и) -(CH₂)_n-C₃₋₈ циклоалкеніл,

й) -(CH₂)_n-C₃₋₈ циклоалкеніл, заміщений від одного до трьох C₁₋₄ алкілами, C₁₋₄ алкокси або галогенами,
к) -(CH₂)_n-арил,
л) -(CH₂)_n-арил, заміщений від одного до трьох C₁₋₄ алкілами, C₁₋₄ алкокси, -CF₃, -OH, -NO₂, -CN, -N(R₃)₂, -SR₃, -SO₂(C₁₋₄ алкокси), -C(=O)R₃ або NC(=O)R₃,
м) -(CH₂)_n-арил, заміщений від одного до п'яти галогенами,
н) -(CH₂)_n-гет,
о) -(CH₂)_n-гет, заміщений від одного до двох C₁₋₄ алкілами або галогенами,
р) -(CH₂)_n-Q,
q) -(CH₂)_n-Q, заміщений від одного до трьох C₁₋₄ алкілами, C₁₋₄ алкокси, галогенами або фенілами,
г) -(CH₂)_n-X-R₄, де ланцюг -(CH₂)_n- може бути необов'язково заміщеним C₁₋₄ алкілом або фенілом, які, в свою чергу можуть бути заміщені від одного до трьох галогенами чи C₁₋₄ алкілами або
с) -(CH₂)_n-CHR₅R₆,
R₃ являє собою
а) H,
б) C₁₋₄ алкіл,
в) -(CH₂)_n-феніл або
г) -(CH₂)_n-феніл, заміщений від одного до трьох C₁₋₄ алкілами, C₁₋₄ алкокси або галогенами,
X являє собою
а) -O-,
б) -S(=O)₂-,
в) -NR₇-,
г) -S(=O)₂NR₈- або
е) -C(=O)-,
R₄ являє собою
а) H,
б) C₁₋₄ алкіл,
в) -(CH₂)_n-феніл,
г) -(CH₂)_n-феніл, заміщений від одного до трьох C₁₋₄ алкілами, C₁₋₄ алкокси, галогенами, -NO₂ чи -CN або
е) -(CH₂)_n-гет,
R₅ являє собою
а) C₁₋₄ алкіл або
б) -C(=O)R₃,
R₆ являє собою
а) -C(=O)R₃ або
б) -(CH₂)_n-C(=O)R₃,

(13) C2

(11) 48262

(19) UA

R_7 являє собою

- a) H,
- b) C_{14} алкіл,
- c) $-(CH_2)_n$ -феніл,
- d) $-(CH_2)_n$ -феніл, заміщений від одного до трьох C_{14} алкілами, C_{14} алкокси або галогенами,
- e) $-C(=O)R_3$,
- f) $-S(=O)_2R_3$ або
- g) $-C(=O)OR_3$,

R_8 являє собою

- a) C_{14} алкіл,
- b) $-(CH_2)_n$ -феніл або
- c) $-(CH_2)_n$ -феніл, заміщений від одного до трьох C_{14} алкілами, C_{14} алкокси або галогенами, арил являє собою монокарбоциклічну або дикарбоциклічну ароматичну групу, гет являє собою 5-10-членну ненасичену гетероциклічну групу, що має від одного до трьох атомів, вибраних з групи, яка складається з кисню, азоту і сірки,

Q являє собою 5-10-членну насичену гетероциклічну групу, що має один або два атоми, вибрані з групи, яка складається з кисню, азоту і сірки,

h являє собою 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6,

i являє собою 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10, та

j являє собою 0, 1 або 2

2 Сполука формули I за п. 1, де

R_2 являє собою

- a) C_{12} алкіл, заміщений від одного до трьох галогенами, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-N(R_3)_2$, $-SR_3$ або OH ,
- b) C_{12} алкеніл,
- c) C_{12} алкеніл, заміщений від одного до трьох галогенами, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$,
- d) C_{12} алкініл,
- e) C_{12} алкініл, заміщений від одного до трьох галогенами, $-CN$, $-NO_2$ або $-CF_3$,
- f) $-(CH_2)_n-C_{3-8}$ циклоалкіл, заміщений від одного до трьох C_{14} алкілами, C_{14} алкокси або галогенами,
- g) $-(CH_2)_n-C_{3-8}$ циклоалкеніл,
- h) $-(CH_2)_n-C_{3-8}$ циклоалкеніл, заміщений від одного до трьох C_{14} алкілами, C_{14} алкокси або галогенами,

i) арил,

j) арил, заміщений від одного до трьох C_{14} алкілами, C_{14} алкокси, $-CF_3$, $-OH$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R_3)_2$, $-SR_3$, $-SO_2(C_{14}$ алкокси), $-C(=O)R_3$ або $NC(=O)R_3$,

k) $-(CH_2)_n$ -гет,

l) $-(CH_2)_n$ -гет, заміщений одним чи двома C_{14} алкілами або галогенами,

m) $-(CH_2)_n$ -Q,

n) $-(CH_2)_n$ -Q, заміщений від одного до трьох C_{14} алкілами, C_{14} алкокси, галогенами або фенілами,

o) $-(CH_2)_n$ -X- R_4 , де ланцюг $-(CH_2)_n$ може бути необов'язково заміщеним C_{14} алкілом або фенілом, які, в свою чергу, можуть бути заміщені від одного до трьох галогенами чи C_{14} алкілами або

p) $-(CH_2)_n$ CHR₅R₆,

де R_3 , X, R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , арил, гет і Q є такими, як визначено у п. 1,

h являє собою 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6, та

i являє собою 1, 2, 3, 4, 5 або 6

3 Сполука формули I за п. 1, де

R_2 являє собою

- a) $-(CH_2)_n$ -гет,
- b) $-(CH_2)_n$ -гет, заміщений одним чи двома C_{14} алкілами або галогенами,

c) $-(CH_2)_n$ -Q,

d) $-(CH_2)_n$ -Q, заміщений від одного до трьох C_{14} алкілами, C_{14} алкокси, галогенами чи фенілами або

e) $-(CH_2)_n$ -X- R_4 , де ланцюг $-(CH_2)_n$ може бути необов'язково заміщеним C_{14} алкілом або фенілом, які, в свою чергу, можуть бути заміщені від одного до трьох C_{14} алкілами чи галогенами, де X, R_4 , R_7 , R_8 , арил, гет і Q визначені як у п. 1,

h являє собою 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6, та

i являє собою 1, 2, 3, 4, 5 або 6

4 Сполука формули I за п. 1, де

R_1 являє собою

a) C_{4-8} алкіл

b) $-(CH_2)_n$ -феніл або

c) $-(CH_2)_n$ -феніл, заміщений C_{14} алкілом, C_{14} алкокси, фтором, хлором чи бромом,

R_2 являє собою

a) $-(CH_2)_n$ -піридил, хінолініл, піропін, тієніл або тиазоліл або індопін, які можуть бути необов'язково заміщеними від одного до трьох C_{14} алкілами, C_{14} алкокси, фенілами, фторами, хлорами чи бромами

b) $-(CH_2)_n$ -піперидиніл, піперазиніл, морфоліно, 4-піоморфолініл, бутиролактаміл, 2-оксо-оксазолідиніл, або 2,4-діоксо-імідазолідиніл, які можуть бути необов'язково заміщеними від одного до трьох C_{14} алкілами, фенілами, фторами, хлорами або бромами,

c) $-(CH_2)_n$ -X- R_4 ,

X являє собою

a) $-S(=O)_2$,

R_4 являє собою

a) C_{1-8} алкіл

b) феніл або

c) феніл, заміщений C_{14} , алкілом, C_{14} алкокси або галогеном,

h являє собою 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6,

i являє собою 1, 2, 3, 4, 5 або 6, та

j являє собою 0, 1 або 2

5 Сполука за п. 1, де R_1 вибирають з групи, яка складається з n -бутилу, ізобутилу, 1-метилпропілу, трет-бутилу, n -пентилу, 3-метилбутилу, n -гексилу, n -гептилу, n -октилу, фенілу, 4-метилфенілу, 4-етилфенілу, 4-трет-бутилфенілу, 4-ізопропілфенілу, 4-хлорфенілу, 4-бромфенілу, 4-фторфенілу, 4-трифторметилфенілу, 4-метоксифенілу, 4-етоксифенілу, 4- n -бутоксифенілу, бензилу, 4-фенілбензилу, 2-, 3- або 4-фторбензилу, 2-, 3-, 4-хлорбензилу, 2-, 3-, 4-бромбензилу, 4-етоксibenзилу

6 Сполука за п. 1, де R_2 вибирають з групи, яка складається з метилу, 1-ціано-1-фенілметилу, 2-ціаноетилу, 2-фенілетилу, 2-бром-2-фенілетилу, 2-брометилу, пропілу, ізопропілу, 3-хлорпропілу, 3-бромпропілу, n -бутилу, ізобутилу, 3-метилбутилу, 1-метилпропілу, трет-бутилу, n -пентилу, 3-метилбутилу, n -гексилу, n -гептилу, n -октилу, n -гексадецилу, n -октадецилу, 2-пропілу, 2-пропінілу, 3-бутенілу, 4-пентенілу, 3-бутенінілу, 4-пентенінілу, циклопентилу, циклогексилу, циклогексилметилу, 2-циклогексилетилу, 4-циклогексилбутилу, диметиламіноетилу, диметиламінопропілу, діетиламінопропілу, феніламінометилу, фенілу, 4-метилфенілу, 4-хлорфенілу, 4-бромфенілу, 4-фторфенілу, 4-трифторметилфенілу, 2-метоксифенілу, 4-

метоксифенілу, 4-нітрофенілу, 4-етоксифенілу, бензилу, 4-метилбензилу, 2-фторбензилу, 3-фторбензилу, 4-фторбензилу, 2-хлорбензилу, 3-хлорбензилу, 4-хлорбензилу, 2-бромбензилу, 3-бромбензилу, 4-бромбензилу, 2-метилбензилу, 3-метилбензилу, 4-метилбензилу, 4-етоксibenзилу, 4-нітробензилу, метилкарбонілу, 1-метилкарбонілметилу, 2-фенілкарбонілетилу, ізопропілкарбонілу, метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, 1,1-етоксикарбонілметилу, 2,2-етоксикарбонілетилу, 1,2-етоксикарбонілетилу, 2-метоксикарбонілпропілу, 3-метоксикарбонілпропілу, 1-етоксикарбонілетилу, 1-етоксикарбонілетилу, фенілкарбонілу, фенілкарбонілметилу, піридилкарбонілетилу, піридилметилу, піридилетилу, хінолінілметилу, піролілметилу, індолілметилу, тієнілу, тiazолілу, тієнілметилу, тієнілетилу, піперидинілу, піпердинілметилу, піперазинілметилу, морфолінометилу, морфоліноетилу, морфолінопропілу, тіоморфолінометилу, тіоморфолінопропілу, 4-метоксибензолсульфонілметилу, 3-(4-метоксибензолсульфоніл)амінопропілу, 3-(4-метоксибензолсульфоніл)пропілу, 3-гідрокси, аміно, 3-феноксипропілу, 2-фенілетипокси, (4-бутоксibenзолсульфоніл)метилу, метил-3-(1,5,5-триметилгідантоїну), метил-3-(1-бутил-5,5-диметилгідантоїну), (4-метоксибензолсульфоніл)метилу, (4-хлорбензолсульфоніл)метилу, (4-бромбензолсульфоніл)метилу, (n-бутилсульфоніл)метилу, (n-октилсульфоніл)метилу, 3-(4-метоксибензолсульфоніл)пропілу, (4-метилбензолсульфоніл)метилу, (бензолсульфоніл)метилу, метил-3-(1-метилгідантоїну), метил-3-(1-бутилгідантоїну) і метил-3-(5,5-диметилгідантоїну)

7 Сполука за п 1, де R₂ вибирають з групи, яка складається з (4-метоксибензолсульфоніл)метилу, (4-хлорбензолсульфоніл)метилу, (4-бромбензолсульфоніл)метилу, (n-бутилсульфоніл)метилу, (n-октилсульфоніл)метилу, 3-(4-метоксибензолсульфоніл)пропілу, (4-метилбензолсульфоніл)метилу, (бензолсульфоніл)метилу, метил-3-(1-метилгідантоїну), метил-3-(1-бутилгідантоїну) і метил-3-(5,5-диметилгідантоїну)

8 Сполука за п 1, що являє собою

- (1) N-гідрокси 2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-фенілпропіонамід,
- (2) N-гідрокси 2-[(бензолсульфоніл)метил]-3-фенілпропіонамід,
- (3) N-гідрокси 2-[(бензолсульфоніл)метил]-пропіонамід,
- (4) N-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (5) N-гідрокси-2-[(4-хлорбензолсульфоніл)метил]-3-(4-хлорбензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (6) N-гідрокси-2-[(4-бромбензолсульфоніл)метил]-3-(4-бромбензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (7) N-гідрокси-2-[n-бутилсульфоніл)метил]-3-(n-бутил-сульфоніл)-пропіонамід,

- (8) N-гідрокси-2-[(n-октилсульфоніл)метил]-3-(n-октил-сульфоніл)-пропіонамід,
- (9) N-гідрокси-2-[(4-метилбензолсульфоніл)метил]-3-(4-метил-бензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (10) N-гідрокси-2-[(бензолсульфоніл)метил]-3-(бензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (11) N-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-5-(4-метоксибензолсульфоніл)-пентанамід,
- (12) N-гідрокси-2-[(n-октилсульфоніл)метил]-3-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (13) N-гідрокси-2-[метил-3-(1-метилгідантоїн)]-3-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (14) N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-бутоксibenзолсульфоніл)-пропіонамід,
- (15) N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (16) N-гідрокси-2-[метил-3-(5,5-диметилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (17) (+)-N-гідрокси-2-[(n-октилсульфоніл)метил]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (18) (-)-N-гідрокси-2-[(n-октилсульфоніл)метил]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (19) (+)-N-гідрокси-2-[метил-3-(1-метилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (20) (-)-N-гідрокси-2-[метил-3-(1-метилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (21) (+)-N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-бутоксibenзолсульфоніл)-пропіонамід,
- (22) (-)-N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-бутоксibenзолсульфоніл)-пропіонамід,
- (23) (+)-N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (24) (-)-N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (25) (+)-N-гідрокси-2-[метил-3-(5,5-диметилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід або

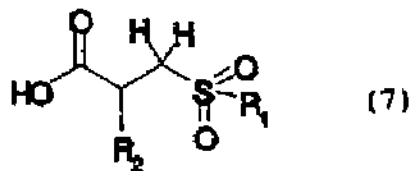
(26) (-)-N-гідрокси-2-[метил-3-(5,5-диметилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід

9 Сполука за п 1, що являє собою

- (1) N-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (2) N-гідрокси-2-[(4-хлорбензолсульфоніл)метил]-3-(4-хлорбензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (3) N-гідрокси-2-[(4-бромбензолсульфоніл)метил]-3-(4-бромбензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (4) N-гідрокси-2-[n-бутилсульфоніл)метил]-3-(n-бутилсульфоніл)-пропіонамід,
- (5) N-гідрокси-2-[(n-октилсульфоніл)метил]-3-(n-октилсульфоніл)-пропіонамід,
- (6) N-гідрокси-2-[(4-метилбензолсульфоніл)метил]-3-(4-метилбензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (7) N-гідрокси-2-[(бензолсульфоніл)метил]-3-(бензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (8) N-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-5-(4-метоксибензолсульфоніл)-пентанамід,
- (9) N-гідрокси-2-[(n-октилсульфоніл)метил]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (10) N-гідрокси-2-[метил-3-(1-метилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (11) N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-бутоксibenзолсульфоніл)-пропіонамід,

- (12) N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
 (13) N-гідрокси-2-[метил-3-(5,5-диметилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
 (14) (+)-N-гідрокси-2-[(п-октилсульфоніл)метил]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
 (15) (-)-N-гідрокси-2-[(п-октилсульфоніл)метил]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
 (16) (+)-N-гідрокси-2-[метил-3-(1-метилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
 (17) (-)-N-гідрокси-2-[метил-3-(1-метилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
 (18) (+)-N-гідрокси-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-бутоксibenзолсульфоніл)-пропіонамід,
 (19) (-)-N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-бутоксibenзолсульфоніл)-пропіонамід,
 (20) (+)-N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
 (21) (-)-N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
 (22) (+)-N-гідрокси-2-[метил-3-(5,5-

диметилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід або
 (23) (-)-N-гідрокси-2-[метил-3-(5,5-диметилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід
 10 Сполука формули 7



де R₁ та R₂ є такими, як визначено у п. 1
 11 Фармацевтична композиція, яка включає ефективну для інгбування надлишкової матричної металопротеїназної активності кількість сполуки за п. 1 та фармацевтично прийнятний носій

Втрата цілісності сполучної тканини відбувається при багатьох хворобах, включаючи остеоартрит, ревматоїдний артрит, септичний артрит, порушення остеогенезу, таке як остеопороз, при метастазах пухлини (інвазії та зростання), періодонтит, пінгвіт, виразці рогики, шкірній виразці, виразці шлунку, запаленні, ядусі та інших хворобах, пов'язаних з деградацією сполучної тканини. Незважаючи на значну поширеність цих хвороб в розвинутих країнах, зараз не існує засобів, які б запобігали пошкодженню тканини, що відбувається при цьому. Ряд наукових доказів вказує на те, що неконтрольована активність металопротеїназ сполучнотканинного матриксу (ММП) відповідає за це пошкодження і тому інгбування цих ферментів стало метою терапевтичного втручання (Matrisian, L. M., *Bases*, Vol. 14, pp. 445 - 463 (1992); Emonard, H. et al. *Cellular and molecular Biology*, Vol. 36, pp. 131 - 153 (1990); Docherty, A. J. P. et al., *Annals of the Rheumatic*, Vol. 49, pp. 469 - 479 (1990)). Похідні гідроксамової кислоти є класом відомих терапевтичних активних інгібіторів ММП, та існують численні посилання у цій галузі, які розкривають різноманітність похідних гідроксамової кислоти. Наприклад, Європейська патентна публікація 0,606,046 A1 розкриває арилсульфонамід-заміщені гідроксамові кислоти як інгібітори матричної металопротеїнази. Міжнародна публікація № WO 95/35275 і WO 95/35276 розкриває похідні сульфонамід гідроксамової та карбонових кислот як інгібітори матричних металопротеїназ. Всі ці посилання повідомляють про сульфонамід гідроксамової кислоти. Сполуки даного винаходу нові і відрізняються від інших сульфонамід гідроксамових кислот тим, що звичайний атом азоту сульфонамідної групи замінено атомом вуглецю. Винахід представляє похідні сульфоніл гідроксамової кислоти.

Сполуки даного винаходу інгбують різні ферменти з сімейства матричних металопротеїназ, в

основному стромелізин та желатиназу, і отже корисні при лікуванні хвороб, пов'язаних з матричною металоендопротеїназою, таких як остеопороз, метастаз пухлини (інвазія та зростання), періодонтит, пінгвіт, виразка рогики, шкірна виразка, виразка шлунку, запалення, ядуха і інші хвороби, пов'язані з деградацією сполучної тканини.

Розкриття інформації

Наведені далі посилання розкривають похідні сульфоніл гідроксамової кислоти.

Міжнародна публікація № WO 95/09841 розкриває сполуки гідроксамової кислоти як інгібітори фактора пухлинного некрозу (ФПН) і матричних металопротеїназ.

Міжнародна публікація № WO 93/20047 розкриває сполуки гідроксамової кислоти як інгібітори утворення фактора пухлинного некрозу і матричних металопротеїназ.

Міжнародна публікація № WO 90/05719 розкриває сполуки гідроксамової кислоти для використання їх у випадку хвороб, що включають деградацію тканини і/або у разі стимулювання загоєння ран.

Сполуки гідроксамової кислоти в зазначених вище посиланнях мають обов'язкову пептидну основу. Сполуки даного винаходу відрізняються від зазначених в посиланнях вище тим, що вони не мають пептидної основи.

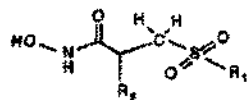
Європейська патентна заявка EP 0780386 A1 розкриває інгібітори матричних металопротеїназ для лікування осавців, коли хворобливі стани полегшують інгбуванням таких матричних металопротеїназ.

Міжнародна публікація № WO 97/24117 розкриває сполуки заміщеної арил, гетероарил, арилметил або гетероарилметил гідроксамової кислоти, особливо активні для інгбування утворення чи фізіологічної дії ФПН при лікуванні пацієнта, який страждає на хворобливий стан, пов'язаний із фізіологічним шкідливим надлишком фактора пухлин-

ного некрозу (ФПН)

Стисле викладення винаходу

Цей винахід стосується нових сполук формули I або їх фармацевтичне прийнятних солей,



(I)

де

R₁ являє собою

- a) C₄₋₁₂ алкіл
- b) C₄₋₁₂ алкеніл
- c) C₄₋₁₂ алкініл
- d) -(CH₂)_n-C₃₋₈ циклоалкіл
- e) -(CH₂)_n-арил
- f) -(CH₂)_n-арил, заміщений C₁₋₄ алкілом, C₁₋₄ алкокси, гало, -NO₂, -CF₃, -CN, -N(C₁₋₄ алкіл)₂
- g) -(CH₂)_n-гет або
- h) -(CH₂)_n-гет, заміщений C₁₋₄ алкілом або гало,

R₂ являє собою

- a) C₁₋₁₂ алкіл,
- b) C₁₋₁₂ алкіл, заміщений від одного до трьох гало, -CN, -NO₂, -CF₃, -N(R₃)₂, -SR₃, або OH,
- c) C₂₋₁₂ алкеніл,
- d) C₂₋₁₂ алкеніл, заміщений від одного до трьох гало, -CN, -NO₂, -CF₃,
- e) C₂₋₁₂ алкініл
- f) C₂₋₁₂ алкініл, заміщений від одного до трьох гало, -CN, -NO₂, або -CF₃,
- g) -(CH₂)_n-C₃₋₈ циклоалкіл,
- h) -(CH₂)_n-C₃₋₈ циклоалкіл, заміщений від одного до трьох C₁₋₄ алкілами, C₁₋₄ алкокси або гало,
- i) -(CH₂)_n-C₃₋₈ циклоалкеніл,
- j) -(CH₂)_n-C₃₋₈ циклоалкеніл, заміщений від одного до трьох C₁₋₄ алкілами, C₁₋₄ алкокси або гало,
- k) -(CH₂)_n-арил
- l) -(CH₂)_n-арил, заміщений від одного до трьох C₁₋₄ алкілами, C₁₋₄ алкокси, -CF₃, -OH, -NO₂, -CN, -N(R₃)₂, -SR₃, -SO₂(C₁₋₄ алкокси), -C(=O)R₃ або NC(=O)R₃,

m) -(CH₂)_n-арил, заміщений від одного до п'яти гало,

n) -(CH₂)_n-гет,

o) -(CH₂)_n-гет, заміщений від одного до двох C₁₋₄ алкілами або гало,

p) -(CH₂)_n-Q,

q) -(CH₂)_n-Q, заміщений від одного до трьох C₁₋₄ алкілами, C₁₋₄ алкокси, гало або фенолами,

r) -(CH₂)_n-X-R₄, де ланцюг -(CH₂)_n- може бути необов'язково заміщеним C₁₋₄ алкілом або фенолом, які, в свою чергу можуть бути заміщені від одного до трьох гало чи C₁₋₄ алкілами або

s) -(CH₂)_n-CHR₅R₆,

R₃ являє собою

- a) H,
- b) C₁₋₄ алкіл,
- c) -(CH₂)_n-феніл, або
- d) -(CH₂)_n-феніл, заміщений від одного до трьох C₁₋₄ алкілами, C₁₋₄ алкокси або гало,

X являє собою

- a) -O-,
- b) -S(=O)₃-,
- c) -NR₇-,
- d) -S(=O)₂NR₈-, або
- e) -C(=O)-,

R₄ являє собою

a) H,

b) C₁₋₄ алкіл,

c) -(CH₂)_n-феніл,

d) -(CH₂)_n-феніл, заміщений від одного до трьох C₁₋₄ алкілами, C₁₋₄ алкокси, гало, -NO₂ чи -CN, або

e) -(CH₂)_n-гет

R₅ являє собою

a) C₁₋₄ алкіл, або

b) -C(=O)R₃

R₆ являє собою

a) -C(=O)R₃, або

b) -(CH₂)_n-C(=O)R₃

R₇ являє собою

a) H,

b) C₁₋₄ алкіл,

c) -(CH₂)_n-феніл,

d) -(CH₂)_n-феніл, заміщений від одного до трьох C₁₋₄ алкілами, C₁₋₄ алкокси або гало,

e) -C(=O)R₃,

f) -S(=O)₂R₃, або

g) -C(=O)OR₃

R₈ являє собою

a) C₁₋₄ алкіл,

b) -(CH₂)_n-феніл, або

c) -(CH₂)_n-феніл, заміщений від одного до трьох C₁₋₄ алкілами, C₁₋₄ алкокси або гало,

арил являє собою монокарбоциклічну або дикарбоциклічну ароматичну групу,

гет являє собою 5 - 10-членну ненасичену гетероциклічну групу, що має від одного до трьох атомів, вибраних з групи, яка складається з кисню, азоту і сірки,

Q являє собою 5 - 10-членну насичену гетероциклічну групу, що має один або два атоми, вибрані з групи, яка складається з кисню, азоту і сірки,

n являє собою 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6, і являє собою 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10, та

j являє собою 0, 1 або 2

Сполуки даного винаходу інгібують різні ферменти з сімейства матричних метапротеїназ, в основному стромелізин та желатиназу і отже є корисними для лікування хвороб, пов'язаних з матричною металоендопротеїназою

Детальне розкриття суті винаходу

Вміст вуглецю в різних вуглеводневих групах спеціально в даному винаході позначили префіксом, який вказує на мінімальне і максимальне число атомів вуглецю у групі, тобто префікс C₁₋₄, вказує, що число атомів вуглецю являє собою ціле число "i" до цілого числа "j" включно. Таким чином, C₁₋₄ алкіл стосується алкілу з одного до чотирьох атомів вуглецю включно, або метилу, етилу, пропілу, бутилу та їх ізомерних форм

Вирази "C₁₋₄ алкіл", "C₄₋₈ алкіл", "C₁₋₁₂ алкіл" і "C₁₋₁₈ алкіл" стосуються алкільної групи, що має від одного до чотирьох, від чотирьох до восьми, від одного до дванадцяти або від одного до вісімнадцяти, відповідно, атомів вуглецю, як таких наприклад, метил, етил, пропіл, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл, децил, ундецил, додецил, тридецил, тетрадецил та їх ізомерні форми, при цьому алкільна група R₁ більш прийнятне має від чотирьох до восьмих атомів вуглецю, а алкільна група R₂ має від одного до восьмих атомів вуглецю

Вирази " C_{2-12} алкеніл" і " C_{4-8} алкеніл" стосуються алкенільної групи принаймні з одним подвійним зв'язком і яка має, відповідно, від двох до дванадцяти атомів вуглецю як таких наприклад, етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, гексеніл, гептеніл, гептдієніл, октеніл, октадієніл, октатриєніл, ноненіл, ундеценіл, додеценіл та їх ізомерні форми, при цьому алкенільна група R_1 більш прийнятне має від чотирьох до восьми атомів вуглецю і алкенільна група R_2 має від двох до восьми атомів вуглецю

Термін " C_{2-12} алкініл" стосується алкінільної групи принаймні з одним потрійним зв'язком, яка має від двох до дванадцяти атомів вуглецю, як таких наприклад, етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл, гептиніл, октиніл, октадініл, октатриніл, нонініл, нонідініл та їх ізомерні форми, при цьому алкінільна група R_1 має більш прийнятне від чотирьох до восьми атомів вуглецю, алкінільна група R_2 має від двох до восьми атомів вуглецю

Вираз " C_{3-8} циклоалкіл" стосується циклоалкілу, що має від трьох до восьми атомів вуглецю, таких як, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил та їх ізомерних форм, при цьому циклоалкільна група більш прийнятне має від трьох до шести атомів вуглецю

Вираз " C_{3-8} циклоалкеніл" стосується циклоалкенілу, що має від трьох до восьми атомів вуглецю, таких як, наприклад, циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл та їх ізомерних форм, при цьому циклоалкенільна група більш прийнятне має від п'яти до шести атомів вуглецю

Вирази " C_{1-4} алкокси", " C_{1-6} алкокси" і " C_{1-8} алкокси" стосуються алкільної групи, що має від одного до чотирьох, від одного до шести або від одного до восьми, відповідно, атомів вуглецю, зв'язаної з атомом кисню гідроксильної групи, такими, наприклад, є метокси, етокси, пропілокси, бутилокси, пентилокси, гексилокси, гептилокси або октилокси та їх ізомерні форми

Вираз "арил" стосується монокарбоциклічної або дикарбоциклічної ароматичної групи, такої як, наприклад, феніл, нафтил, дифеніл. Кожна з цих груп може відповідно замінюватися. Арил це в основному феніл або феніл, замінений C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкокси, фтором, хлором, бромом, $-NO_2$, $-CF_3$, $N(C_{1-4} алкіл)_2$, $-C(=O)R_3$ або $-NC(=O)R_3$

Вираз "гет" стосується 5 - 10 членної ненасиченої гетероциклічної групи, що має один чи більше атомів, вибраних з групи, яка складається з кисню, азоту і сірки, наприклад, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 3-придазиніл, 4-придазиніл, 3-піразиніл, 2-хіноліл, 3-хіноліл, 1-ізохіноліл, 3-ізохіноліл, 4-ізохіноліл, 2-хіназолініл, 4-хіназолініл, 2-хіноксалініл, 1-фталазиніл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл, 3-ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл, 5-ізоксазоліл, 3-піразоліл, 4-піразоліл, 5-піразоліл, 2-оксазоліл, 4-оксазоліл, 5-оксазоліл, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, 5-тіазоліл, 3-ізотіазол, 4-ізотіазол, 5-ізотіазол, 2-індоліл, 3-індоліл, 3-індазоліл, 2-бензоксазоліл, 2-бензотіазоліл, 2-бензімідазоліл, 2-бензофураніл, 3-бензофураніл, бензоізотіазол, бензоізоксазол, 2-фураніл, 3-фураніл, 2-тієніл, 3-

тієніл, 2-піроліл, 3-піроліл, 3-ізопіроліл, 4-ізопіроліл, 5-ізопіроліл, 1-індоліл, 1-індазоліл, 2-ізоіндоліл, 1-пуриніл, 3-ізотіазоліл, 4-ізотіазоліл, та 5-ізотіазоліл, більш прийнятне піридил, хінолініл, піроліл, тієніл, тіазоліл або індоліл

Кожна з цих груп може замінюватися одним, двома C_{1-4} алкілами, $-NO_2$, атомами фтору, хлору або бромом, відповідно

Вираз "Q" стосується 5 - 10 членної насиченої гетероциклічної групи, що має один чи два атоми, вибрані з групи, яка складається з кисню, азоту і сірки наприклад, піперидиніл, 2-, 3-, або 4-піперидиніл, [1,4]піперазиніл, морфолініл, 2- або 3-морфолініл, тіоморфолініл, діоксопаніл, імідазолідиніл, [1,3]окса-тіопаніл, [1,3]оксазолідиніл, піролідиніл, бутіролактоніл, бутіролактаміл, сукцинімідил, глутаримідил, валеролактаміл, 2,5-діоксо-[1,4]піперазиніл, піразолідиніл, 3-оксо-піразолідиніл, 2-оксо-імідазолідиніл, 2,4-діоксо-імідазолідиніл, 2-оксо-[1,3]-оксазолідиніл, 2,5-діоксо-[1,3]оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, 3-оксо-ізоксазолідиніл, [1,3]-тіазолідиніл, 2- або 4-оксо-[1,3]-тіазолідиніл, більш прийнятне бутіролактаміл, сукцинімідил, глутаримідил, валеролактаміл, 2,5-діоксо-[1,4]піперазиніл, 3-оксопіразолідиніл, 2-оксо-імідазолідиніл, 2,4-діоксо-імідазолідиніл, 2-оксо-[1,3]-оксазолідиніл, 2,5-діоксо-[1,3]-оксазолідиніл, 3-оксо-ізоксазолідиніл, 2- або 4-оксо-[1,3]-тіазолідиніл

Вираз гапо стосується фтору, хлору бромом або йоду, але більш прийнятне фтору, хлору або бромом

Сполуки даного винаходу можна перетворити на їх солі, згідно з відповідними прийнятими способами

Вираз "фармацевтичне прийнятні солі" стосується кислотні-адитивних солей, які придатні для введення сполук даного винаходу і включають гідрохлорид, гідробромід, гідродрид, сульфат, фосфат, ацетат, пропіонат, лактат, мезилат, малеат, малат, сукцинат, тартрат, лимонну кислоту, 2-гідроксietил сульфат, фумарат тощо. Ці солі можуть бути у гідратованій формі. Деякі сполуки цього винаходу можуть утворювати солі металів, такі як солі натрію, калію, кальцію та магнію і вони охоплюються виразом "фармацевтичне прийнятні солі"

Сполуки формули I даного винаходу містять хіральний центр, в α -положенні гідроксамових кислот, і тому існують два енантіомери або рацемічна суміш обох. Цей винахід стосується обох енантіомерів, так само як і їх сумішей, що містять обидва ізомери. Крім того, залежно від природи замісників, можуть бути представлені додаткові хіральні центри та інші ізомерні форми у будь-якій з R_2 груп, і цей винахід охоплює всі можливі стереоізомери та геометричні форми в цій групі

R_1 більш прийнятне являє собою n-бутил, ізо-бутил, 1-метилпропіл, трет-бутил, n-пентил, 3-метилбутил, n-гексил, n-гептил, n-октил, феніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 4-трет-бутилфеніл, 4-ізопропілфеніл, 4-хлорфеніл, 4-бромфеніл, 4-фторфеніл, 4-триформетилфеніл, 4-метоксифеніл, 4-етоксифеніл, 4-n-бутилоксифеніл, бензил, 4-фенілбензил, 2-, 3-, або 4-фторбензил, 2-, 3-, 4-хлорбензил, 2-, 3-, 4-бромбензил, 4-

етоксибензил Ще більш прийнятним R_1 є n-бутил, n-пентил, n-гексил, n-гептил, n-октил, феніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 4-ізопропілфеніл, 4-хлорфеніл, 4-бромфеніл, 4-фторфеніл, 4-метоксифеніл, 4-бутоксифеніл, бензил, 4-фторбензил, 4-хлорбензил, 4-бромбензил і 4-етоксибензил

R_2 більш прийнятне являє собою метил, 1-ціан-1-фенілметил, 2-ціаноетил, 2-фенілетил, 2-бром-2-фенілетил, 2-брометил, пропіл, ізопропіл, 3-хлорпропіл, 3-бромпропіл, n-бутил, ізобутил, 3-метилбутил, 1-метилпропіл, трет-бутил, n-пентил, 3-метилбутил, n-гексил, n-гептил, n-октил, n-гексадецил, n-октадецил, 2-пропеніл, 2-пропініл, 3-бутеніл, 4-пентеніл, 3-бутенініл, 4-пентенініл, циклопентил, циклогексил, циклогексилметил, 2-циклогексилетил, 4-циклогексилбутил, диметиламіноетил, диметиламінопропіл, діетиламінопропіл, феніламінометил, феніламінометил, феніл, 4-метилфеніл, 4-хлорфеніл, 4-бромфеніл, 4-фторфеніл, 4-трифторметилфеніл, 2-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 4-нітрофеніл, 4-етоксифеніл, бензил, 4-метилбензил, 2-фторбензил, 3-фторбензил, 4-фторбензил, 2-хлорбензил, 3-хлорбензил, 4-хлорбензил, 2-бромбензил, 3-бромбензил, 4-бромбензил, і 2-метилбензил, 3-метилбензил, 4-метилбензил, 4-етоксибензил, 4-нітробензил, метилкарбоніл, 1-метилкарбонілметил, 2-фенілкарбонілетил, ізопропілкарбоніл, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, 1,1-етоксикарбонілметил, 2,2-етоксикарбонілетил, 1,2-етоксикарбонілетил, 2-метоксикарбонілпропіл, 3-метоксикарбонілпропіл, 1-етоксикарбонілметил, 1-етоксикарбонілетил, фенілкарбоніл, фенілкарбонілметил, піридилкарбонілметил, піридилметил, піридиле-тил, хінолінілметил, піролілметил, індолілметил, тіеніл, тіазоліл, тіенілметил, тіенілетил, піперидинілметил, піперазинілметил, морфолінометил, морфоліноетил, морфолінопропіл, тіоморфолінометил, тіоморфолінопропіл, 4-метоксибензолсульфонілметил, 3-(4-метоксибензолсульфоніл)амінопропіл, 3-(4-метоксибензолсульфоніл)пропіл, 3-гідрокси, аміно, 3-феноксипропіл, 2-фенілетилокси, (4-бутоксibenзолсульфоніл)метил, метил-3-(1,5,5-триметилгідантоїн), метил-3-(1-бутил-5,5-диметилгідантоїн), (4-метоксибензолсульфоніл)метил, (4-хлорбензолсульфоніл)метил, (4-бромбензолсульфоніл)метил, (n-бутилсульфоніл)метил, (n-октилсульфоніл)метил, 3-(4-метоксибензолсульфоніл)пропіл, (4-метилбензол-сульфоніл)метил, (бензолсульфоніл)метил, метил-3-(1-метилгідантоїн), метил-3-(1-бутилгідантоїн) і метил-3-(5,5-диметилгідантоїн)

Ще більш прийнятним R_2 є (4-метоксибензолсульфоніл)метил, (4-хлорбензолсульфоніл)метил, (4-бромбензолсульфоніл)метил, (n-бутилсульфоніл)метил, (n-октилсульфоніл)метил, 3-(4-метоксибензолсульфоніл)пропіл, (4-метилбензолсульфоніл)метил, (бензолсульфоніл)метил, метил-3-(1-метилгідантоїн), метил-3-(1-бутилгідантоїн) і метил-3-(5,5-диметилгідантоїн)

Особливо прийнятними сполуками даного винаходу є такі

- (1) N-гідрокси 2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-фенілпропіонамід,
- (2) N-гідрокси 2-[бензолсульфоніл)метил]-3-фенілпропіонамід,
- (3) N-гідрокси 2-[(бензолсульфоніл)метил]-пропіонамід,
- (4) N-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (5) N-гідрокси-2-[(4-хлорбензолсульфоніл)метил]-3-(4-хлорбензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (6) N-гідрокси-2-[(4-бромбензолсульфоніл)метил]-3-(4-бромбензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (7) N-гідрокси-2-[n-бутилсульфоніл)метил]-3-(n-бутилсульфоніл)-пропіонамід,
- (8) N-гідрокси-2-[(n-октилсульфоніл)метил]-3-(n-октил-сульфоніл)-пропіонамід,
- (9) N-гідрокси-2-[(4-метилбензолсульфоніл)метил]-3-(4-метилбензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (10) N-гідрокси-2-[(бензолсульфоніл)метил]-3-(бензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (11) N-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-5-(4-метоксибензолсульфоніл)-пентанамід,
- (12) N-гідрокси-2-[(n-октилсульфоніл)метил]-3-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (13) N-гідрокси-2-[метил-3-(1-метилгідантоїн)]-3-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (14) N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-4-(бутоксibenзолсульфоніл)-пропіонамід,
- (15) N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (16) N-гідрокси-2-[метил-3-(5,5-диметилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (17) (+)-N-гідрокси-2-[(n-октилсульфоніл)метил]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (18) (-)-N-гідрокси-2-[(n-октилсульфоніл)метил]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (19) (+)-N-гідрокси-2-[метил-3-(1-метилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (20) (-)-N-гідрокси-2-[метил-3-(1-метилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід,
- (21) (+)-N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-бутоксibenзолсульфоніл)-пропіонамід,
- (22) (-)-N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-бутоксibenзолсульфоніл)-пропіонамід,
- (23) (+)-N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-метоксibenзолсульфоніл)-пропіонамід,
- (24) (-)-N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-метоксibenзолсульфоніл)-пропіонамід,
- (25) (+)-N-гідрокси-2-[метил-3-(5,5-диметилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід або

(26) (-)-N-гідрокси-2-[метил-3-(5,5-диметилпідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід

Сполуки даного винаходу можна синтезувати згідно з процесом, що його описано нижче

На Схемі I R_1 і R_2 являють собою групи, визначені раніше. Заміщені малонатні ефіри 2 одержують або готовими, або готують з сполуки 1 у способи, добре відомі фахівцям у цій галузі. Наприклад, реакція еноляту зі структурою 1 викликається відповідною основою у відповідному розчиннику, з алкілювальним агентом R_2 -I (де I це бром, хлор, тозилат, мезипат, епоксиди тощо) дає бажані заміщені малонатні ефіри 2. Див. (Organic Synthesis, Vol. 1 p. 250 (1954), Organic Synthesis, Vol. 3 p. 495 (1955)). Сполуку 2, гідролізують до сполуки, що являє собою моноефір кислоти 3, реакцією з одним еквівалентом відповідної основи, такої як гідроксид лужного металу у відповідному розчиннику при температурі від 0°C до 30°C . Сполуку 3, перетворюють на акрилові ефіри 4 в присутності формальдегіду і піперидину у відповідному розчиннику, такому як піридин, етанол, діоксан при температурі дефлегмації. В багатьох випадках акрилові ефіри 4 є комерційно доступними. Тіол(H-SR_1) додають до акрилового ефіру 4 при кімнатній температурі, щоб отримати сульфідні ефіри 5 в присутності або каталітичної кількості алкоксиду у спиртовому розчиннику, або в присутності третинного аміну в хлороформі. Отримані сульфідні ефіри 5 окисляють до сульфонів 6 окислювальним агентом, таким як метахлорнадбензойна кислота (MXNBK) у відповідному розчиннику, такому як метиленхлорид, або використовуючи перекис водню в оцтовій кислоті як розчиннику. Ефіри можна гідролізувати у способи, добре відомі у цій галузі, такі як використання 6N HCl і кип'ятіння із зворотним холодильником впродовж 10 - 20 годин або використання йодтриметилсилану у хлороформі для одержання вільних кислот 7. Взаємодії кислот 7 з гідрохлоридами гідроксиламіну з утворенням гідроксаматів можна досягнути кількома способами, добре відомими фахівцям у цій галузі. Наприклад, кислоти 7 можна активувати хлоретилформатом у сухому ТГФ чи іншому подібному розчиннику, або карбодімід конденсувальним агентом, таким як дихлоретан (EDC) з/або без гідроксибензотриазолу (HOBt) у ДМФ (DMF) та метиленхлориді. Третинний амін потрібен в обох випадках. Подальша реакція активованого 7 з гідроксиламіном дає бажані похідні гідроксамової кислоти. В іншому варіанті кислоти 7 можна конденсувати, використовуючи ті самі реактиви, що описані вище з бензил-захищеним гідрохлоридом гідроксиламіну та отримати при цьому захищені гідроксамати 8. Сполуки 8 часто легше очищаються і можуть легко розщеплятися методом гідрогенлізу до вільних гідроксаматів, з використанням палладієвого каталізатора в спиртових розчинниках. Можна також використовувати інші захищені гідроксиламіни, такі як третинний бутилгідроксиламін, і обробляючи його трифтороцтовою кислотою можна одержати вільний гідроксамат.

Другий спосіб одержання сполук винаходу полягає у використанні готових акрилових кислот 10, як показано на Схемі II. Обробка акрилових кислот

тіопами веде до утворення сполук 11. Реакцію можна здійснити шляхом кип'ятіння із зворотним холодильником у відповідному розчиннику, такому як діоксан, з піперидином як каталізатором. Див. (Annalen, Vol. 564, pp. 7 - 78 (1949)).

Варіант цього способу показаний на Схемі III, де α -бромметилакрипові кислоти 12 реагують з двома молями тіопів, утворюючи біс-сульфіди 13. Окислення отриманих сульфідів метахлорнадбензойною кислотою чи надлишком перекису водню дає сполуку 7 на Схемі II і сполуку 14 на Схемі III, відповідно. Інші стадії синтезу, що ведуть до сполук 9 і 15, подібні процесам, показаним на Схемі I.

Схеми IV, V і VI описують способи, особливо придатні для одержання сполук формули I, де група R_2 містить гетероатом. На Схемі IV замісник R_4 має значення, як зазначалось раніше. Група I в сполуці 16 являє собою бром, хлор, тозилат, мезилат або епоксиди і може бути заміщена агентом R_4 -X-H, відповідно до способів, добре відомих у цій галузі (X може бути O, NR_7 , S тощо). Інші стадії синтезу, що ведуть до утворення сполуки 18, аналогічні до способів синтезу, що подані на Схемі I.

На Схемі V відповідно захищений цистеїн (P у сполуці 19 являє собою групу, що захищає) можна перетворити на відповідний тіол 20. Після вилучення захисної групи групу R_7 , визначену вище, можна приєднати до атому азоту, як показано на сполуці 23. Додаткові деталі способу, описаного на Схемі V, обговорюються в Synthesis Communication, Vol. 16, No. 5, p. 565 (1986). Цей спосіб можна здійснити і з рацематом, і з окремим енантіомером. Здійснюючи загальні методики, як описано вище, але виходячи з енантіомерно збагачених ізомерів, можна одержувати бажаний окремий енантіомер, або R, або S.

На Схемі VI сполука 12 спочатку реагує з одним еквівалентом тіолу або сульфінату у відповідному розчиннику, такому як толуол, у відсутності або в присутності відповідної основи, такої як бікарбонат натрію або триетиламін при температурі до кип'ятіння або температурі дефлегмації з одержанням сполуки 25 або 26, відповідно. Перетворення 25 на 26 здійснюють при 0°C з окислювачем, таким як метахлорнадбензойна кислота у відповідному розчиннику, такому як метиленхлорид. Щоб отримати проміжну сполуку 7, де група R_2 може являти собою $-\text{CH}_2\text{XR}_4$, $-\text{CH}_2$ -гет або $-\text{CH}_2\text{-Q}$, проводять реакцію проміжної сполуки 26 з аніоном або кон'югатом кислоти W (де W являє собою групу, приєднану через гетероатом, такий як атом кисню, азоту або сірки) у розчиннику, такому як толуол чи диметилформамід, в присутності або за відсутності основного каталізатора, такого як бікарбонат натрію або триетиламін, більш прийнятне реакцію проводять при кип'ятінні з дефлегмацією. Інші стадії синтезу, що ведуть до цільових гідроксамових продуктів 9 аналогічні процесам, описаним на Схемі I.

На доповнення до Схем IV, V і VI сполуки формули I, де група R_2 містить гетероатом, можна отримати згідно зі Схемою II, використовуючи для цього сполуку 12. У даному способі α -бромметилакрипову кислоту 12 піддають взаємодії з одним еквівалентом аніону або кон'югату кислоти W з утворенням акрилових кислот 10, де група R_2 може являти собою $\text{CH}_2\text{-W}$, де W визначено

вище. Інші стадії синтезу, які ведуть до кінцевих гідроксамових продуктів 9, схожі з процесами, описаними на Схемі II. Коли W являє собою тіоп або тіопат, сірка, що міститься в R₂, може бути окисленою до сульфоксиду або сульфону, приводячи, наприклад, до несиметричних біс-сульфоніл гідроксаматів.

Хімічна взаємодія на Схемах I, II, IV і VI проходить з використанням ахіральних або рацемічних проміжних сполук, а чисті енантіомери цільових продуктів можна одержати поділом проміжних продуктів 5 - 9 або 11, з використанням хіральної хроматографії або класичних способів перетворень, таких як утворення хіральної солі проміжного продукту 7.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можна приготувати, об'єднуючи сполуки формули I даного винаходу з твердим чи рідким фармацевтичним прийнятним носієм і, можливо, з фармацевтичним прийнятним ад'ювантами та ексципієнтами, використовуючи для цього стандартні і узвичаєні методи. Тверді форми композицій включають пудри, таблетки, гранули, що розсипаються, капсули та свічки. Твердий носій являє собою, принаймні, одну речовину, яка також функціонує як розріджувач, ароматизувальна речовина, розчинник, змащувальна речовина, суспендувальний агент, зв'язувальна речовина, фактор дезинтеграції таблеток і капсулювальний агент. Інертні тверді носії включають карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор, лактозу, пектин, декстрин, крохмаль, желатин, целюлозні матеріали, віск з низькою температурою плавлення, кокосове масло і таке інше. Рідкі форми включають розчини, суспензії та емульсії. Наприклад, можна приготувати розчини сполук даного винаходу, розчинені у воді, системах вода-пропіленгліколь та вода-подієтиленгліколь, які, можливо, містять узвичаєні барвники, ароматизувальні агенти, стабілізатори та наповнювачі.

Фармацевтичну композицію одержують, використовуючи узвичаєні способи. Бажано, щоб речовина була у дозованій в одиницях формі, що містить ефективну кількість активного компонента, тобто сполук формули I даного винаходу.

Кількість активного компонента, тобто, сполук формули I згідно з цим винаходом у фармацевтичній композиції і в дозованій в одиницях формі можна широко змінювати або регулювати залежно від даного способу застосування, активності цієї сполуки і бажаної концентрації. Як правило, кількість активного компонента коливається від 0,5% до 90% від ваги композиції.

При терапевтичному використанні для лікування пацієнта, який страждає на або є схильним до хвороб, пов'язаних з деградацією сполучної тканини або інгібуванням різних ферментів з сімейства матричних металопротеїназ, що включа-

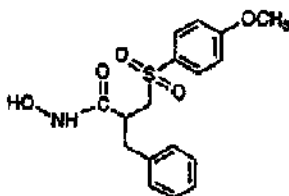
ють колагеназу, сполуки або фармацевтичні композиції з них застосовують орально, парентерально і/або місцеве в дозах, щоб забезпечити концентрацію тобто концентрацію активного компонента у крові пацієнта, яка буде ефективною, щоб інгібувати ці ферменти. Взагалі, ефективна кількість активного компонента становитиме приблизно від 0,1 до 100 мг/кг. Слід розуміти, що дози можуть варіювати залежно від пацієнта, міри деградації сполучної тканини, яку обробляють і особливостей сполук, що їх застосовують. Також треба розуміти, що застосовану спочатку дозу можна збільшити з перевищенням верхнього рівня для того, щоб швидко досягнути бажаний рівень у крові, або первісну дозу можна знизити нижче оптимума, а щоденну дозу можна поступово збільшувати у процесі лікування залежно від ситуації. При бажанні щоденну дозу можна поділити на кілька доз, наприклад на два-чотири прийоми на день.

Сполуки даного винаходу інгібують різні ферменти з сімейства матричних металопротеїназ, в основному стромелізін та желатиназу і, отже, корисні при лікуванні хвороб, пов'язаних з матричною металоендопротеїназою, таких як остеоартрит, ревматоїдний артрит, септичний артрит, порушення остеогенезу, таке як остеопороз, метастаз пухлини (інвазія і зростання), періодонтит, пінгвіл, виразка рогівки, шкірна виразка, виразка шлунку, та інші хвороби, пов'язані з деградацією сполучної тканини. Такі хвороби і стани добре відомі і легко діагностуються пересічним лікарем.

Фармацевтичні композиції для парентерального введення містять фармацевтичне підхожу кількість сполук формули 1 у вигляді розчинної солі (кислотно-адитивної або основної солі), розчиненої у фармацевтичному підходящому рідкому носії, такому як, наприклад, вода для ін'єкцій і відповідним чином забуферений ізотонічний розчин з pH близько 3,5 - 6. Підхожі буферні суміші включають, наприклад, тринатрій ортофосфат, натрій бікарбонат, натрій цитрат, N-метилглуксамін, L(+)-лізін і L(+)-аргінін. Сполуки, що відповідають формулі 1, як правило розчиняють у носії у кількості, достатній для того, щоб забезпечити фармацевтичне придатну концентрацію для ін'єкцій в межах від 1 мг/мл до приблизно 400 мг/мл. Кінцева рідка фармацевтична композиція застосовується таким чином, щоб отримати зазначену вище дозу, що ефективно інгібує. Сполуки формули I згідно з даним винаходом більш прийнятне застосовувати орально у рідкій і твердій дозованій формах.

Сполуки даного винаходу і способи їх одержання будуть краще зрозумілі через запропоновані приклади, які треба сприймати як ілюстрацію, а не як на обмеження обсягу винаходу.

Приклад 1 Одержання N-гідроксн 2-[(4-метокснбензолсульфоніл)метил]-3-фенілпропіонаміду



Стадія 1 Одержання моноетилового ефіру бензилмалонової кислоти.

Діетиловий ефір бензилмалонової кислоти (10г, 40ммол) у 25мл етанолу охолоджують до 0°C. Гідроксид калію (2,5г, 40ммол), розчинений в 25мл етанолу додають краплями протягом 50 хвилин. Охолоджувальну баню вилучають, а суміш перемішують протягом ще однієї години. Об'єм розчинника зменшують, упарюючи під вакуумом, а решту розчину виливають у водний розчин бікарбонату натрію та екстрагують двічі етилацетатом. Водну фазу підкислюють водною 10% HCl та екстрагують двічі етилацетатом. Органічну фазу висушують сольовою екстракцією, відфільтровують від безводного сульфату натрію та концентрують під вакуумом, одержуючи 8,08г названої у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Стадія 2 Одержання етилового ефіру 2-бензил-2-пропенової кислоти

Моноетиловий ефір бензилмалонової кислоти (8,0г, 36ммол), 7мл піридину, 0,36мл (3,6ммол) піперидину і 1,06г (35ммол) параформальдегіду піддають кип'ятінню із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 1,5 годин на масляній бані при 130°C. Після охолодження протягом 0,5 години суміш поділяють між 100мл води і 100мл гексану. Органічну фазу промивають водною 10% HCl, водою, 1М бікарбонатом натрію і розсолон, її висушують над безводним сульфатом натрію під вакуумом, одержуючи 5,8г названої у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Стадія 3 Одержання етилового ефіру 2-[(4-метоксифенілтіо)метил]-3-фенілпропенової кислоти

4-метокснбензтіол (0,6мл, 4,7ммол) в 1мл етанолу охолоджують на крижаній бані з перемішуванням. Додають 0,13мл (0,34ммол) етанольного розчину етоксиду натрію. Після 15 хвилин додають краплями протягом 2 хвилин 1,0г (5,3ммол) етилового ефіру 2-бензил-2-пропенової кислоти в 1мл етанолу. Крижану баню вилучають, а реакційну суміш продовжують перемішувати протягом 17 годин. Суміш упарюють під вакуумом і поділяють між етилацетатом і водною 5% HCl. Потім органічну фазу концентрують та хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю гексан-ацетон (98/2). При цьому одержують 1,04г названої у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Стадія 4 Одержання етилового ефіру 2-[(4-метокснбензолсульфоніл)метил]-3-фенілпропенової кислоти

До розчину етилового ефіру 2-[(4-метокснбензтіо)метил]-3-фенілпропенової кислоти (1,51г, 4,6ммол) в 50мл метиленхлориду, охолоджену на крижаній бані, додають 2,17г (10ммол) твердого МХНБК порціями протягом 5 хвилин. Охолоджувальну баню прибирають, суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суспензію фільтрують, і твердий осад промивають метиленхлоридом. Органічний розчин екстрагують трьома порціями 1М бікарбонату натрію, висушують екстракцією розсолон, відфільтровують від безводного сульфату натрію та концентрують. Хроматографія на силікагелі з елюванням сумішшю метиленхлорид-ацетон (99/1) дає змогу отримати 1,31г названої у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Стадія 5 Одержання 2-[(4-метокснбензолсульфоніл)метил]-3-фенілпропенової кислоти

Суміш 0,58г (1,5ммол) етилового ефіру 2-[(4-метокснбензолсульфоніл)метил]-3-фенілпропенової кислоти і 8мл 6N HCl нагрівають при 115°C протягом 17 годин. Суміш переносять в 100мл крижаної води і екстрагують двома порціями етилацетату. Органічну фазу екстрагують 50мл порціями водного 5% бікарбонату натрію. Розчин бікарбонату виливають на лід та підкислюють концентрованою HCl. Підкислену водну суміш екстрагують трьома 50мл порціями етилацетату, і об'єднані органічні екстракти концентрують під вакуумом з виходом 0,45г названої у заголовку сполуки у вигляді білої твердої маси.

Стадія 6 Одержання N-бензилокси-2-[(4-метокснбензолсульфоніл)-метил]-3-фенілпропіонаміду

Розчин 2-[(4-метокснбензолсульфоніл)метил]-3-фенілпропенової кислоти (1,05г, 3,14ммол) і 0,69мл (6,3ммол) NMM в сухому ТГФ охолоджують в атмосфері азоту на крижаній бані. Додають краплями протягом 5 хвилин етилхлорформат (0,33мл 3,5ммол) в 7мл ТГФ. Суспензію перемішують при 0°C протягом 10 хвилин, після чого в неї вводять кількома порціями тістоподібний O-бензилгідроксиламін дгхлорид (0,64г, 4ммол) і NMM (0,44мл, 4ммол) в 7мл ТГФ. Суміш перемі-

шують 10 хвилин і залишають на ніч при 10°C. Суміш нагрівають до кімнатної температури протягом 0,5 години, і потім поділяють між етилацетатом і водною 10% HCl. Органічну фазу промивають водою, трьома порціями 1М бікарбонату натрію і розсолем. Потім сушать над безводним сульфатом натрію, концентрують та хроматографують на силікагелі, елюючи 40% - 50% етилацетатом у гексані. Вихід становить 1,26г названої у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Стадія 7 Одержання N-гідрокс-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-фенілпропіонамід.

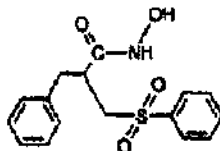
N-бензілокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-фенілпропіонамід (1,25г, 2,85ммол) розчиняють в 45мл

етанолу. Додають туди 0,36г гідроксиду паладію на вугіллі (каталізатор Перлмана) і суспензію, приміщують у струшувальний апарат за тиску водню 15 psi (103,4кПа) на 2 години 25 хвилин. Каталізатор відфільтровують, промивають етанолом і етанольний розчин концентрують під вакуумом, щоб виділити після упарювання метиленхлориду 0,875г названої у заголовку сполуки у вигляді білої твердої маси.

¹H ЯМР (ДМСО) δ 10,6, 8,8, 7,67, 7,17 - 7,22, 7,03 - 7,1, 3,85, 3,55, 3,02, 2,76 - 2,79, 2,62,

¹³C ЯМР (ДМСО) δ 168,7, 164,1, 138,5, 131,3, 130,7, 129,7, 129,1, 127,3, 115,4, 56,5, 38,3, 37,3, MC (EY) m/z 349, 317, 288, 214, 171, 155, 145, 117, 107, 91

Приклад 2 Одержання N-гідрокси-2-[(бензолсульфоніл)метил]-3-фенілпропіонамід.



Додержуючись методики, описаної в Прикладі 1 (стадії 3 - 7) та припускаючи непринципальні варіації у ній, але виходячи з тіофенолу на стадії 3, одержують названу у заголовку сполуку у вигляді твердої білої маси.

¹H ЯМР (ДМСО) δ 10,6, 8,8, 7,73, 7,58, 7,17, 7,02, 3,60, 3,07, 2,81 - 2,7, 2,65-2,60,

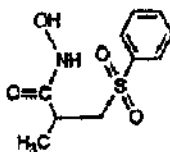
¹³C ЯМР (ДМСО) δ 168,2, 139,4, 138,1, 134,3, 129,9, 129,3, 128,8, 128,0, 126,9, 60,2, 55,8, 38,4,

IR (mull) cm⁻¹ 3346, 2925, 1633, 1525, 1450, 1284, 1139,

MC (EY) m/z 319, 287, 184, 164, 145, 125, 117, 91

Елементний аналіз для C₁₆H₁₇NO₄S розраховано C, 60,17, H, 5,36, N, 4,39, S, 10,04, знайдено C, 60,04, H, 5,46, N, 4,28, S, 9,88

Приклад 3 N-гідрокси-2-[(бензолсульфоніл)метил]-пропіонової



Стадія 1 Приготування 2-[(бензолсульфоніл)метил]-пропіонової кислоти.

До 1ммол 2-[(бензолсульфоніл)метил]-пропіонової кислоти в 10мл метиленхлориду, охолодженого на крижаній бані, додають 0,5г (2,3ммол) твердої МХНБК кількома порціями. Реакційну суміш перемішують 8 годин при кімнатній температурі і залишають на ніч в холодильнику. Суспензію фільтрують, а фільтрат концентрують та хроматографують на силікагелі, елюючи спочатку 25% етилацетатом і 0,5% оцтовою кислотою у гексані, а після цього 50% етилацетатом і 0,5% оцтовою кислотою у гексані. Після упарювання

розчинників одержували 0,225г названої у заголовку сполуки у вигляді твердої білої маси.

Стадія 2 Одержання N-гідрокси-2-[(бензолсульфоніл)метил]-пропіонамід.

Додержуючись загальної методики, описаної в Прикладі 1 (стадії 6 - 7) і допускаючи непринципальні варіації у ній, але виходячи з 2-[(бензолсульфоніл)метил]-пропіонової кислоти на стадії 6, одержують названу у заголовку сполуку у вигляді твердої білої маси.

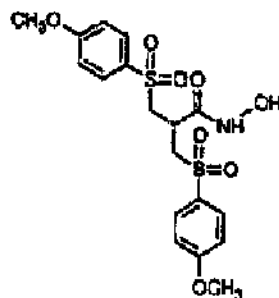
¹H ЯМР (ДМСО) δ 10,6, 8,8, 7,67, 7,74, 7,64,

3,53, 3,27, 2,58, 1,05

¹³C ЯМР (ДМСО) δ 170,0, 139,8, 134,4, 129,9, 128,0, 57,6, 32,3, 19,0,

МС (ЕУ) m/z 243, 211, 141, 125, 77

Приклад 4 Одержання N-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонаміду.



Стадія 1 Одержання 2-(4-метоксибензолтіометил)-3-(4-метоксибензолтіо)-пропіонової кислоти

До перемішуваної суміші 2-бромметилакрилової кислоти (10г, 60ммол) в 125мл толуолу при кімнатній температурі додають бікарбонат натрію (15г, 180ммол) і 4-метоксибензолтіол (16,5мл, 140ммол), та одержану суміш піддають дефлегмації протягом ночі. Суміш поділяють між водним бікарбонатом натрію і етилацетатом, водну фазу підкислюють до рН 2 концентрованою соляною кислотою і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти концентрують під вакуумом, при цьому одержують названу у заголовку сполуку у вигляді твердої білої маси.

¹H ЯМР (ДМСО) δ 12,1, 7,25, 6,85, 3,74, 3,05, 2,50,
¹³C ЯМР (ДМСО) δ 174,60, 159,59, 134,05, 125,57, 115,66, 55,93, 55,63, 45,38, 36,93

Стадія 2 Одержання 2-(4-метоксибензолсульфонілметил)-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонової кислоти

Перемішувану суміш 2-(4-метоксифенілтіометил)-3-(4-метоксифенілтіо)-пропіонової кислоти (18,5г, 5ммол) у метиленхлориді (250мл) охолоджують на бані з сухого льоду в ацетоні і додають невеликими порціями m-хлорнадбензойну кислоту (МХНБК) (54,5г у 213ммол) протягом приблизно 30 хвилин. Після перемішування при кімнатній температурі протягом двох днів і витримування додатково ще один день суміш фільтрують під вакуумом крізь силікагель 60 (230 - 400меш) і фільтрат елюють спочатку хлороформом, а потім сумішшю хлороформ/метиловий спирт/оцтова кислота (89 10 1). Фільтрат концентрують і розтирають з гексаном, щоб отримати сполуку у вигляді твердої білої маси.

Т пл 174 - 5°C

МС (FAB) (бомбардування швидкими атомами)

m/z 430, 429, 239, 171, 109, 107, 103, 89, 61,

¹H ЯМР (ДМСО) δ 7,66, 7,12, 3,86, 3,57, 2,69,

¹³C ЯМР (ДМСО) δ 171,57, 163,97, 130,61, 130,12, 115,13, 56,28, 55,84, 30,04,

Стадія 3 Одержання N-бензилокси-2-(4-метоксибензолсульфонілметил)-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонаміду

Протягом ночі перемішують суміш 2-(4-метоксибензолсульфонілметил)-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонової кислоти (5,0г, 12ммол) в тетрагідрофурані (30мл) гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду (4,3г, 23ммол), гідрохлориду бензилгідроксидаміну (2,3г, 14ммол) і дистильовану воду (30мл). Суміш фільтрують, одержують білий осад, який розчиняють у хлороформі (200мл) і знову фільтрують. Фільтрат екстрагують розсолом (100мл), органічну фазу концентрують під вакуумом, одержують N-бензилокси-2-(4-метоксибензолсульфонілметил)-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід (2,24г, 36%). Акрівісний фільтрат від нічної реакції переносять в етилацетат і екстрагують 10% соляною кислотою, водою, водним бікарбонатом натрію і розсолом, концентрують під вакуумом, щоб отримати названу у заголовку сполуку у вигляді білої твердої маси.

Т пл 151°C (розкл.)

¹H ЯМР (ДМСО) δ 11,5, 7,70, 7,37, 7,13, 4,69, 3,86, 3,50, 2,80,

¹³C ЯМР (ДМСО) δ 166,68, 164,31, 136,72, 130,98, 130,93, 129,65, 129,09, 115,51, 77,56, 56,65, 56,34, 55,72, 34,00

Стадія 4 Одержання N-гідрокси-2-(4-метоксибензолсульфонілметил)-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонаміду

Суспензію N-бензилокси-2-(4-метоксибензолсульфонілметил)-3-(4-

метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід у вигляді (5,0г, 9,4ммол), каталізатора Перлмана (0,9г) і етилового спирту (50мл) струшують при тиску водню 20 psi при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують крізь броунмілерит AlCaFeO_5 , а розчинні осадки розчиняють за допомогою метилового спирту, а потім суміші хлороформ/метиловий спирт (9/1). Об'єднані фільтрати концентрують під вакуумом, щоб отримати N-гідрокси-2-(4-метоксибензолсульфонілметил)-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамід у вигляді

твердої білої маси

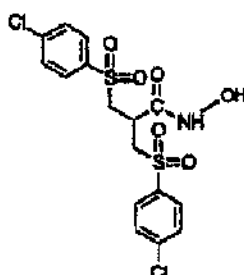
Т пл 173 - 4, 5°C

IR (nucl) 3292, 1640, 1597, 1579, 1500, 1320, 1313, 1304, 1294, 1282, 1266, 1145, 1089, 1023, 838 cm^{-1}

^1H ЯМР (ДМСО) δ 10,9, 8,9, 7,69, 7,12, 3,87, 3,48, 2,82,

^{13}C ЯМР (ДМСО) δ 166,13, 163,93, 130,55, 130,20, 115,15, 55,24, 55,97, 33,47

Приклад 5 Одержання N-гідрокси-2-[(4-хлорбензолсульфоніл)метил]-3-(4-хлорбензолсульфоніл)-пропіонамід у вигляді



Стадія 1 Одержання 2-(4-хлорбензолсульфонілметил)-3-(4-хлорбензолсульфоніл)-пропіонової кислоти

Додержуючись загальної методики, описаної в Прикладі 4 (стадії 1 і 2), і допускаючи не принципіальні варіації у ній, але починаючи з 4-хлорфенолу на стадії 1, одержують названу у заголовку сполуку у вигляді твердої білої маси

Т пл 197°C (розкл.)

^1H ЯМР (ДМСО) δ 7,77, 7,67, 3,74, 3,54, 2,58,

^{13}C ЯМР (ДМСО) δ 171,24, 139,38, 138,34, 130,26, 129,91, 56,66, 37,59

Стадія 2 Одержання N-гідрокси-2-[(4-хлорбензолсульфоніл)метил]-3-(4-хлорбензолсульфоніл)-пропіонамід у вигляді

Суміш 2-(4-хлорбензолсульфонілметил)-3-(4-хлорбензолсульфоніл)-пропіонової кислоти (0,52г, 1,1ммол), пдрату 1-гідроксибензотриазолу (0,16г, 1,2ммол), гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід (0,25г, 1,3ммол) та гідрохлориду гідроксиламіну (0,083г, 1,2ммол) перемішують на

крижаній бані протягом 20 хвилин і потім додають 4-метилморфолін (0,28мл, 2,5ммол) в диметилформаміді (10мл). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі суміш поділяють між етилацетатом і водною 10% соляною кислотою. Потім органічну фазу екстрагують водною кислотою, водним бікарбонатом натрію, розсоллом, висушують над безводним сульфатом натрію і концентрують під вакуумом. Концентрат хроматографують на силікагелі (230 - 400меш) з хлороформ/ацетон/оцтовою кислотою (79/20/1) і елюат концентрують під вакуумом, щоб отримати названу в заголовку сполуку у вигляді твердої білої маси

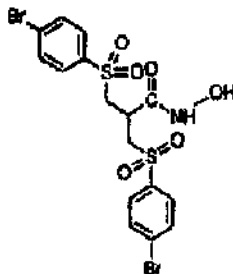
Т пл 196 - 7,5°C,

МС (FAB) m/z 452, 439, 437, 278, 243, 161, 159, 111,

^1H ЯМР (ДМСО) δ 10,8, 8,93, 7,78, 7,70, 3,59, 2,77,

^{13}C ЯМР (ДМСО) δ 165,72, 140,09, 138,08, 130,66, 130,48, 56,01, 33,67

Приклад 6 Одержання N-гідрокс-2-[(4-бромбензолсульфоніл)метил]-3-(4-бромбензолсульфоніл)-пропіонаміду.



Додержуючись загальної методики, описаної в Прикладі 5 (стадії 1 і 2) і допускаючи непринципальні варіації у ній, але виходячи з 4-бромтіофену на стадії 1, одержують названу у заголовку сполуку у вигляді твердої білої маси

Т пл 187°C (розкл.)

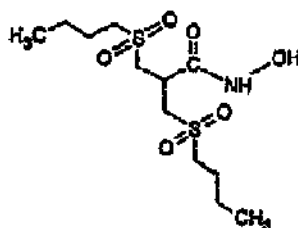
МС (FAB) m/z 469, 421, 291, 245, 71, 69, 57, 55,

43, 41,

¹H ЯМР (ДМСО) δ 10,9, 8,96, 7,85, 7,70 3,61, 2,79

¹³C ЯМР (ДМСО) δ 165,75, 138,55, 133,42, 130,67, 129,25, 56,01, 33,65

Приклад 7 Одержання N-гідрокс-2-[(n-бутилсульфоніл)метил]-3-(n-бутилсульфоніл)-пропіонаміду.



Стадія 1 Одержання етилового ефіру 2-[(n-бутилтіо)метил]-3-(n-бутилтіо)-пропіонової кислоти

Суміш етилового ефіру 4-бромметилакрилової кислоти (1,0г, 6ммол), n-бутилтіолу (1,4мл, 13ммол), карбонату калію (1,7г, 13ммол) в абсолютному етиловому спирті (25мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш переносять в етилацетат, екстрагують водною 10% соляною кислотою і концентрують під вакуумом, щоб отримати названу у заголовку сполуку у вигляді прозорого безбарвного масла

¹H ЯМР (ДМСО) δ 4,07, 2,72, 2,47, 1,47, 1,36, 1,18, 0,86,

¹³C ЯМР (ДМСО) δ 173,08, 60,65, 46,36, 32,89, 31,61, 21,72, 14,52, 13,90

Стадія 2 Одержання етилового ефіру 2-[(n-бутилсульфоніл)метил]-3-(n-бутилсульфоніл)-пропіонової кислоти

Після охолодження до перемішуваної суміші етилового ефіру 2-[(n-бутилтіо)метил]-3-(n-

бутилтіо)-пропіонової кислоти (1,0г, 3,4ммол) у метиленхлориді (30мл) додають m-хлорнадбензойну кислоту (3,0г, 14ммол) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрують і фільтрат концентрують під вакуумом, щоб отримати етиловий ефір 2-[(n-бутилсульфоніл)метил]-3-(n-бутилсульфоніл)-пропіонової кислоти у вигляді прозорого безбарвного масла

¹H ЯМР (ДМСО) δ 4,10, 3,51, 3,38, 3,14, 1,63, 1,39, 1,18, 0,85,

¹³C ЯМР (ДМСО) δ 170,99, 61,79, 52,82, 52,53, 34,20, 23,72, 21,40, 14,22, 13,89,

Стадія 3 Одержання 2-[(n-бутилсульфоніл)метил]-3-(n-бутилсульфоніл)-пропіонової кислоти

Суміш етилового ефіру 2-[(n-бутилсульфоніл)метил]-3-(n-бутилсульфоніл)-пропіонової кислоти (1,0г, 3,0ммол) в 6N соляній

кислоти (20мл) піддають дефлегмації протягом ночі. Суміш переносять в дистильовану воду та екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти концентрують під вакуумом, щоб отримати названу у заголовку сполуку у вигляді прозорого безбарвного масла.

^1H ЯМР (ДМСО) δ 3,50, 3,30, 3,14, 1,62, 1,37, 0,87,

^{13}C ЯМР (ДМСО) δ 172,33, 52,88, 52,48, 34,49, 23,75, 21,41, 13,88.

Стадія 4 Одержання N-гідрокси-2-[(n-бутилсульфоніл)метил]-3-(n-бутилсульфоніл)-

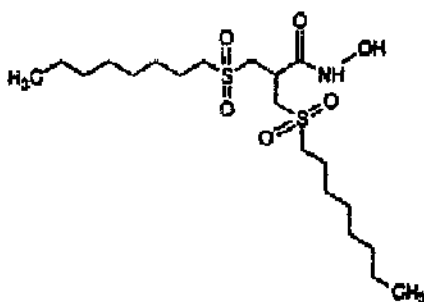
пропіонаміду

Додержуючись загальної методики, описаної в Прикладі 4 (стадії 3 і 4) і допускаючи не принципіальні варіації у ній, але виходячи з 2-[(n-бутилсульфоніл)метил]-3-(n-бутилсульфоніл)-пропіонової кислоти на стадії 3, одержують названу у заголовку сполуку у вигляді твердої білої маси.

^1H ЯМР (ДМСО) δ 10,9, 9,0, 3,37, 3,15, 3,09, 1,63, 1,38, 0,88,

^{13}C ЯМР (ДМСО) δ 166,52, 52,93, 52,55, 32,58, 23,73, 21,43, 13,90,

Приклад 8 Одержання N-гідрокси-2-[(n-октилсульфоніл)метил]-3-(n-октилсульфоніл)-пропіонаміду.



Додержуючись загальної процедури, описаної в Прикладі 7 (стадії від 1 до 4) і допускаючи не принципіальні варіації в ній, але виходячи з n-октилтіолу на стадії 1, одержують названу у заголовку сполуку у вигляді білої твердої маси.

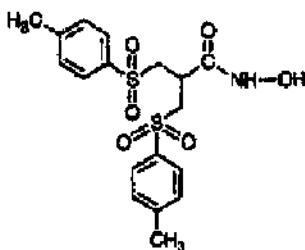
^1H ЯМР (ДМСО) δ 10,9, 9,05, 3,40, 3,08, 1,61,

1,32, 1,23, 0,84,

МС (FAB) m/z 456, 440, 245, 133, 71, 69, 57, 55, 43, 41,

^{13}C ЯМР (ДМСО) δ 166,53, 52,92, 55,77, 32,60, 31,64, 28,90, 28,87, 28,14, 22,51, 21,71, 14,40,

Приклад 9 Одержання N-гідрокси-2-[(4-метилбензолсульфоніл)метил]-3-(4-метилбензолсульфоніл)-пропіонаміду.



Стадія 1 Одержання 2-[(4-метилбензолсульфоніл)метил]-3-(4-метилбензолсульфоніл)-пропіонової кислоти.

Суміш 2-бромметилакрилової кислоти (2,0г, 12ммол), p-толуолсульфінової кислоти, у вигляді моногідрату натрієвої солі (6,4г, 27ммол) і бікарбонат натрію (1,0г, 12ммол) у толуолі (50мл) піддають дефлегмації протягом ночі. Суміш переносять

в етилацетат і екстрагують водною 10% соляною кислотою. Органічну фазу концентрують під вакуумом і розтирають на порошок з гексаном, щоб отримати названу у заголовку сполуку у вигляді білої твердої маси.

31

^1H ЯМР (ДМСО) δ 7,66, 7,41, 3,47, 2,82, 2,69,
 ^{13}C ЯМР (ДМСО) δ 171,46, 145,33, 135,72,
 130,44, 128,29, 55,47, 38,15, 21,60,

Стадія 2 Одержання N-гідрокси-2-[(4-метилбензолсульфоніл)метил]-3-(4-метилбензолсульфоніл)-пропіонаміду

До N-метилпіролідину (20мл), охолодженого на крижаній бані, додають 2-[(4-метилбензолсульфоніл)метил]-3-(4-метилбензолсульфоніл)-пропіонову кислоту (4,4г, 11ммол), гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду (4,2г, 22ммол) і гідрохлорид пірролидину (1,5г, 22ммол). Після перемішування

48262

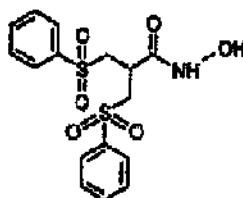
32

протягом ночі при кімнатній температурі суміш переносять в етилацетат і екстрагують водною 10% соляною кислотою, дистильованою водою, водним бікарбонатом натрію, розсолем і висушують над безводним сульфатом натрію. Органічну фазу концентрують під вакуумом і розтирають на порошок з гексаном, щоб отримати названу у заголовку сполуку у вигляді білої твердої маси.

^1H ЯМР (ДМСО) δ 10,9, 8,9, 7,62, 7,41, 3,47, 2,82, 2,42,

^{13}C ЯМР (ДМСО) δ 165,94, 145,12, 136,19, 130,42, 128,37, 55,87, 33,34, 21,61

Приклад 10 Одержання N-гідрокси-2-[(бензолсульфоніл)метил]-3-(бензолсульфоніл)-пропіонаміду.



Додержуючись загальної процедури, описаної в Прикладі 9 і допускаючи непринципальні варіації в ній, але починаючи з натрієвої солі бензолсульфінної кислоти, (2,5г, 15ммол) на стадії 1, одержують названу у заголовку сполуку у вигляді білої твердої маси.

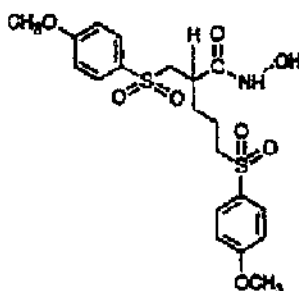
Знайдено C, 50,06, H, 4,56, N, 3,7, S, 16,44,

МС (FAB) m/z 386, 385, 384, 383, 351, 279, 242, 209, 149, 125,

^1H ЯМР (ДМСО) δ 10,9, 8,9, 7,75, 7,66, 3,53, 2,86,

^{13}C ЯМР (ДМСО) δ 165,83, 139,03, 134,62, 130,02, 128,21, 55,77, 33,19

Приклад 11 Одержання N-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-5-(4-метоксибензолсульфоніл)-пентанаміду.



Стадія 1 Одержання діетилового ефіру 3-(4-метоксибензолтію)-пропілмалонової кислоти.

До перемішуваної суміші діетилового ефіру 3-хлорпропілмалонової кислоти (2,1г, 8,6ммол) в диметилформаміді (20мл) додають 4-метоксибензолтіол (1,2мл, 9,5ммол) у диметилформаміді (20мл) і бікарбонат натрію (0,72г, 8,6ммол). Після перемішування протягом ночі при

кімнатній температурі суміш переносять в етилацетат і екстрагують водною 10% соляною кислотою, дистильованою водою, водним бікарбонатом натрію, розсолем і потім концентрують під вакуумом. Концентрат розтирають на порошок з гексаном, екстрагують дистильованою водою, концент-

рують під вакуумом і хроматографують на силікагелі, використовуючи суміш метиленхлориду і гексану (9/1), щоб отримати названу у заголовку сполуку у вигляді прозорого безбарвного масла

¹H ЯМР (ДМСО) δ 7,29, 6,89, 4,08, 3,73, 3,45, 2,83, 1,85, 1,49, 1,14,

¹³C ЯМР (ДМСО) δ 169,66, 159,19, 133,05, 126,51, 115,52, 81,66, 55,99, 51,48, 34,65, 28,00, 27,01, 14,70

Стадія 2 Одержання діетилового ефіру 3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропілмалонової кислоти

Перемішувану суміш діетилового ефіру 3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропілмалонової кислоти (2,4г, 7,0ммол) у хлороформі (150мл) охолоджують і додають невеликими порціями m-хлорнадбензойну кислоту (3,3г, 15ммол). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі суміш переносять в хлороформ/метиловий спирт (9/1) і екстрагують водним бікарбонатом натрію, розсолом та концентрують під вакуумом. Концентрат хроматографують на силікагелі, використовуючи хлороформ/метиловий спирт (99,5/0,5), і елюат концентрують під вакуумом, щоб отримати названу у заголовку сполуку у вигляді прозорого безбарвного масла

¹H ЯМР (ДМСО) δ 7,77, 7,14, 4,06, 3,84, 3,49, 3,26, 1,79, 1,51, 1,11,

¹³C ЯМР (ДМСО) δ 169,16, 163,67, 130,92, 115,04, 81,36, 56,23, 54,84, 50,90, 27,03, 20,69, 14,32

Стадія 3 Одержання моноетилового ефіру 3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропілмалонової кислоти

До перемішуваної суміші діетилового ефіру 3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропілмалонової кислоти (2,0г, 5,4ммол) в абсолютному етиловому спирті (50мл) додають гідроксид калію (0,41г, 5,9ммол) в абсолютному етиловому спирті. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі суміш поділяють між хлороформ/метиловим спиртом і водним гідроксидом натрію. Водну фазу підкислюють концентрованою соляною кислотою, екстрагують хлороформ/метиловим спиртом (9/1), і органічні екстракти концентрують під вакуумом, щоб отримати названу у заголовку сполуку у вигляді прозорого безбарвного масла

¹H ЯМР (ДМСО) δ 7,18, 7,15, 4,06, 3,85, 3,36, 3,27, 1,80, 1,54, 1,13,

¹³C ЯМР (ДМСО) δ 170,97, 169,99, 164,03, 131,32, 130,73, 61,54, 56,60, 55,33, 51,57, 27,53, 21,17, 14,73

Стадія 4 Одержання етилового ефіру 2-[(4-метоксибензолсульфоніл)пропіл]-2-пропенової кислоти

Суміш моноетилового ефіру 3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропілмалонової кислоти (1,1г, 3,2ммол), параформальдегду (0,11г, 3,5ммол), піперидину (0,03мл, 0,32ммол), і піридину (20мл) піддають дефлегмації протягом трьох годин. Суміш переносять в етилацетат і екстрагують водною 10% соляною кислотою, дистильованою водою, водним бікарбонатом натрію, розсолом та органічну фазу концентрують під вакуумом, щоб отримати названу у заголовку сполуку у вигляді прозорого безбарвного масла

¹H ЯМР (ДМСО) δ 7,79, 7,15, 6,05, 5,59, 4,09, 3,84, 3,21, 2,29, 1,67, 1,16,

¹³C ЯМР (ДМСО) δ 166,80, 164,05, 139,74, 131,30, 130,78, 126,72, 115,44, 61,17, 56,61, 55,23, 30,45, 22,33, 14,80

Стадія 5 Одержання етилового ефіру 2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-5-(4-метоксибензолсульфоніл)-пентанової кислоти

До перемішуваної суміші 4-метоксифенілтіолу (0,30мл, 2,2ммол) в абсолютному етиловому спирті (1мл), охолодженої на крижаній бані, додають розчин етоксиду натрію (0,2мл, 0,22ммол), а через 15 хвилин етиловий ефір 2-[(4-метоксибензолсульфоніл)пропіл]-2-пропенової кислоти (0,70г, 2,2ммол) в абсолютному етиловому спирті (2мл). Після перемішування протягом ночі при температурі доквілля суміш переносять в етилацетат і екстрагують водною 10% соляною кислотою, дистильованою водою, водним бікарбонатом натрію, розсолом, висушують над безводним сульфатом натрію і концентрують під вакуумом. Концентрат розтирають на порошок з гексаном, відфільтровану тверду речовину екстрагують хлороформом і концентрують під вакуумом, щоб отримати названу у заголовку сполуку у вигляді білої твердої маси

¹H ЯМР (ДМСО) δ 7,76, 7,31, 7,14, 6,86, 3,96, 3,83, 3,72, 3,16, 2,80, 1,58, 1,44, 1,08,

¹³C ЯМР (ДМСО) δ 173,70, 163,70, 159,18, 133,49, 130,87, 125,42, 115,23, 115,04, 60,56, 56,23, 55,66, 55,00, 45,05, 37,08, 29,88, 20,81, 14,48

Стадія 6 Одержання етилового ефіру 2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-5-(4-метоксибензолсульфоніл)-пентанової кислоти

До перемішуваної суміші етилового ефіру 2-[(4-метоксифенілтіол)метил]-5-(4-метоксибензолсульфоніл)-пентанової кислоти (0,8г, 1,8ммол) у хлороформі (50мл), охолодженої на крижаній бані, додають m-хлорнадбензойну кислоту (0,81г, 3,7ммол). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі суміш переносять в етилацетат, який екстрагують водним бікарбонатом натрію і розсолом. Органічну фазу концентрують під вакуумом, розтирають на порошок з гексаном, відфільтровану тверду речовину розчиняють у хлороформі. Хлороформну суміш потім екстрагують водним бікарбонатом натрію і розсолом, а органічну фазу концентрують під вакуумом, щоб отримати названу у заголовку сполуку у вигляді білої твердої маси

¹H ЯМР (ДМСО) δ 7,75, 7,15, 3,89, 3,85, 3,50, 3,39, 3,16, 2,59, 1,57, 1,42, 1,57, 1,41, 1,08,

¹³C ЯМР (ДМСО) δ 172,94, 164,27, 164,06, 131,21, 130,95, 130,73, 115,46, 61,37, 57,29, 56,66, 56,62, 55,17, 30,78, 20,81, 14,65

Стадія 7 Одержання 2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-5-(4-метоксибензолсульфоніл)пентанової кислоти

Суміш етилового ефіру 2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-5-(4-метоксибензолсульфоніл)пентанової кислоти (0,70г, 1,4ммол) в 6N соляній кислоті (20мл) піддають дефлегмації протягом ночі. Суміш переносять в етилацетат, який екстрагують водним бікарбонатом натрію. Об'єднаний водний екстракт підкислюють концентрованою соляною кислотою і

екстрагують етилацетатом. Отриманий органічний екстракт концентрують під вакуумом з утворенням названої у заголовку сполуки у вигляді білої твердої маси.

^1H ЯМР (ДМСО) δ 12,5, 7,77, 7,14, 3,85, 3,50, 3,32, 3,16, 2,49, 1,57, 1,45,

^{13}C ЯМР (ДМСО) δ 174,41, 164,20, 164,03, 131,29, 131,17, 130,90, 130,67, 115,45, 80,03, 57,24, 56,62, 55,28, 30,68, 20,73.

Стадія 8 Одержання N-бензилкси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-5-(4-метоксибензолсульфоніл)-пентанаміду

Суміш 2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-5-(4-метоксибензолсульфоніл)-пентанової кислоти (0,5г, 1,1ммоль) гідрохлорид бензилгідроксиламіну (0,21г, 1,3ммоль), гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду (0,42г, 2,2ммоль) та тетрагідрофуран/вода (1/1, 10мл) перемішують при температурі доквілля протягом ночі. Суміш переносять в етилацетат, який екстрагують водною 10% соляною кислотою, дистильованою водою, водним бікарбонатом натрію та розсоллом. Органічну фазу концентрують під вакуумом, щоб отримати названу у заголовку сполуку у вигляді білої твердої маси.

^1H ЯМР (ДМСО) δ 11,2, 7,76, 7,37, 7,12, 4,60,

3,84, 3,78, 3,50, 3,22, 3,10, 2,39, 1,48, 1,35.

Стадія 9 Одержання N-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-5-(4-метоксибензолсульфоніл)-пентанаміду

Суміш N-бензилокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-5-(4-метоксибензолсульфоніл)-пентанаміду (0,3г, 0,5ммоль), каталізатора Перлмана (0,11г) і абсолютного етилового спирту струшують під тиском водню (15 psi) протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш фільтрують і фільтрат концентрують під вакуумом. Концентрат хроматографують на силікагелі, використовуючи суміш хлороформ/етилацетат/метиловий спирт/оцтова кислота (50/40/10/1) і елюат концентрують під вакуумом, щоб отримати названу у заголовку сполуку у вигляді білої твердої маси.

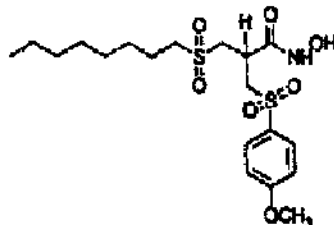
^1H (mull) 1667, 1596, 1578, 1499, 1317, 1294, 1263, 1141, 1089, 1024, 837, cm^{-1}

МС (FAB) m/z 473, 472, 391, 371, 149, 129, 71, 57, 55, 43,

Питоме обертання $[\alpha]_D^{25} = 0$,

^1H ЯМР (ДМСО) δ 10,5, 8,8, 7,76, 7,14, 3,86, 3,42, 3,18, 2,3, 1,46.

Приклад 12 Одержання N-гідрокси-2-(n-октилсульфонілметил)-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонаміду



Стадія 1 Одержання 2-[(n-октилтіо)метил]-2-пропенової кислоти

Суміш 2-бромметилакрилової кислоти (1,0г, 6,0ммоль), n-октилтіолу (1,2мл, 6,6ммоль) і диметилформаміду (10мл) піддають дефлегмації протягом ночі. Суміш потім переносять в етилацетат і екстрагують водною 10% соляною кислотою і дистильованою водою. Органічну фазу концентрують під вакуумом, щоб отримати названу у заголовку сполуку у вигляді білої твердої маси.

^1H ЯМР (ДМСО) δ 6,00, 5,60, 3,27, 2,37, 1,46, 1,28, 1,22, 0,84,

^{13}C ЯМР (ДМСО) δ 167,62, 138,23, 125,42, 32,28, 31,69, 31,07, 29,15, 29,06, 29,02, 28,70, 22,53, 14,37.

Стадія 2 Одержання 2-[(n-октилтіо)метил]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропенової кислоти

Суміш 2-[(n-октилтіо)метил]-2-пропенової кислоти (1,0г, 4,3ммоль), 4-метоксибензолтіолу (1,1мл, 8,6ммоль), і диметилформаміду (25мл) піддають дефлегмації протягом ночі. Суміш поділяють між

етилацетатом і водною 10% соляною кислотою і органічну фазу концентрують під вакуумом. Концентрат хроматографують на силікагелі, використовуючи суміш хлороформ/метиловий спирт/оцтова кислота (98/1/1) і елюат концентрують під вакуумом, щоб отримати названу у заголовку сполуку у вигляді білої твердої маси.

^1H ЯМР (ДМСО) δ 12,5, 7,38, 6,90, 3,73, 3,04, 2,72, 2,55, 2,38, 1,42, 1,21, 0,84,

^{13}C ЯМР (ДМСО) δ 174,76, 159,33, 133,66, 152,92, 152,95, 115,58, 55,98, 46,02, 36,80, 33,12, 32,28, 32,07, 29,87, 29,56, 29,47, 29,39, 22,93, 14,75.

Стадія 3 Одержання 2-[(n-октилсульфоніл)метил]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)пропіонової кислоти

До перемішуваної суміші 2-[(n-октилтіо)метил]-3-(4-метоксибензолтіо)-пропенової кислоти (0,6г, 1,6ммоль) у хлороформі (15мл), охолодженої на

крижаній бані, додають *m*-хлорнадбензойну кислоту (1,4г, 6,6ммол). Після перемішування при температурі доквілля протягом ночі суміш поділяють між гексаном і водною 10% соляною кислотою і потім водну фазу екстрагують гексаном та етилацетатом. Етилацетатний екстракт концентрують під вакуумом і хроматографують на силікагелі, використовуючи суміш хлороформ/метиловий спирт/оцтова кислота (98/1/1), щоб отримати названу у заголовку речовину у вигляді білої твердої маси.

¹H ЯМР (ДМСО) δ 7,80, 7,17, 3,68, 3,61, 3,49, 3,38, 3,02, 1,59, 1,32, 1,23, 0,85

Стадія 4 Одержання N-гідрокси-2-[(*p*-октилсульфоніл)метил]-3-(4-метоксibenзолсульфоніл)-пропіонамиду

Додержуючись загальної процедури, описаної в Прикладі 4 (стадії 3 і 4) і допускаючи не принципові варіації в ній, але виходячи з 2-[(*p*-октилсульфоніл)метил]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонової кислоти (0,5г, 1,2ммол) на стадії 3, одержують названу у заголовку сполуку у вигляді білої твердої маси.

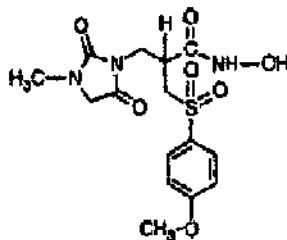
T пл 134,5°C

МС (FAB) *m/z* 451, 450, 434, 239, 133, 57, 43, 41, 39,

¹H ЯМР (ДМСО) δ 10,9, 8,9, 7,80, 7,15, 3,86, 3,73, 3,50, 3,01, 2,70, 2,36, 1,55, 1,08, 0,82,

¹³C ЯМР (ДМСО) δ 166,20, 163,90, 130,82, 130,58, 115,13, 60,87, 56,27, 52,90, 52,68, 44,69, 32,98, 31,63, 28,87, 28,13, 22,51, 21,63, 14,40

Приклад 13 Одержання N-гідрокси-2-[метил-3-(1-метилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамиду.



Стадія 1 Одержання 2-[метил-3-(1-метилгідантоїн)]-2-пропенової кислоти.

Суміш 2-бромметилакрилової кислоти (1,0г, 6,0ммол), 1-метилгідантоїну (0,85г, 7,2ммол), бікарбонату натрію (1,1г, 13ммол), і толуолу (50мл) піддають дефлегмації протягом ночі. Суміш переносять в етилацетат і екстрагують водним бікарбонатом натрію. Водну фазу підкислюють концентрованою соляною кислотою і екстрагують етилацетатом та сумішшю хлороформ/метиловий спирт (9/1). Концентрування органічних екстрактів веде до одержання названої у заголовку сполуки у вигляді твердої маси.

¹H ЯМР (ДМСО) δ 6,08, 5,47, 4,08, 4,00, 2,85

Стадія 2 Одержання 2-[метил-3-(1-метилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолтіо)-пропіонової кислоти

Суміш 2-метеніл-2-[метил-3-(1-метилгідантоїн)]-пропенової кислоти (1,1г, 5,5ммол), 4-метоксибензолтіолу (0,75мл, 6,0ммол), бікарбонату натрію (0,92г, 11ммол) і толуолу (50мл) піддають дефлегмації впродовж ночі. Суміш концентрують під вакуумом і хроматографують на силікагелі, використовуючи суміш хлороформ/метиловий спирт/оцтова кислота (97/2/1). Елюат концентрують під вакуумом і розтирають на порошок з гексаном, щоб отримати названу у заголовку сполуку у вигляді білої твердої маси.

¹H ЯМР (ДМСО) δ 12,3, 7,33, 6,90, 3,92, 3,74, 3,60, 2,95, 2,83, 2,74,

¹³C ЯМР (ДМСО) δ 173,90, 171,02, 159,58, 156,98, 133,87, 152,92, 115,61, 56,02, 62,01, 44,45, 40,13, 35,63, 30,01

Стадія 3 Одержання 2-[(метил-3-(1-метилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонової кислоти

Суміш 2-[метил-3-(1-метилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолтіо)-пропенової кислоти (1,0г, 3,0ммол) в метиленхлориді (50мл) охолоджують та додають *m*-хлорнадбензойну кислоту (1,4г, 6,3ммол). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі суміш концентрують під вакуумом і хроматографують на силікагелі 60 (230 - 400меш), використовуючи суміш хлороформ/метиловий спирт/оцтова кислота (94/5/1). Елюат концентрують під вакуумом, щоб отримати названу у заголовку сполуку у вигляді білої твердої маси.

¹H ЯМР (ДМСО) δ 7,75, 7,14, 3,87, 3,54, 3,35, 2,92, 2,80

Стадія 4 Одержання N-гідрокси-2-[метил-3-(1-метилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамиду

Додержуючись загальної процедури, описаної

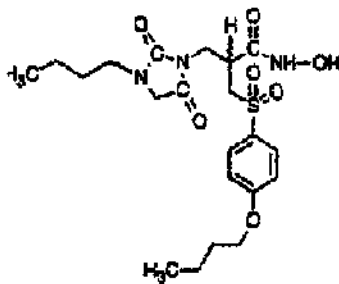
в Прикладі 4 (стадії 3 і 4) і допускаючи непринципальні варіації в них, але починаючи з 2-[метил-3-(1-метилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонової кислоти (0,6г, 1,6ммол) на стадії 3, одержують названу у заголовку сполуку

МС (ЕУ) m/z 385 (M⁺), 214, 181, 172, 171, 155, 123, 107, 99, 77, 56,

¹H ЯМР (ДМСО) δ 10,8, 8,2, 7,76, 7,13, 3,84, 3,44, 3,24, 2,81,

¹³C ЯМР (ДМСО) δ 170,68, 166,39, 163,77, 156,41, 130,72, 130,51, 115,06, 56,26, 54,99, 51,68, 39,68, 37,24, 29,66

Приклад 14 Одержання N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-бутоксифенілсульфоніл)-пропіонаміду.



Стадія 1 Одержання натрієвої солі 4-бутоксифенілсульфінкової кислоти.

До перемішуваної суміші йодиду натрію (8,8г, 58ммол) в ацетоні (250мл) додають 4-бутоксифенілсульфонілхлорид (5,0г, 20ммол). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі суміш фільтрують і відфільтровану твердо речовину промивають ацетоном, щоб отримати натрієву сіль 4-бутоксифенілсульфінкової кислоти у вигляді білої твердої маси

¹H ЯМР (ДМСО) δ 7,49, .81, 3,93, 1,67, 1,40, 0,90

Стадія 2 Одержання 2-х(4-бутоксифенілсульфоніл)метил-2-пропенової кислоти

Суміш 2-бромметилакрилової кислоти (1,0г, 6,0ммол) натрієвої солі 4-бутоксифенілсульфінкової кислоти (3,1г, 13ммол), карбонату натрію (1,9г, 18ммол) і диметилформаміду (20мл) піддають дефлегмації протягом ночі. Потім реакційну суміш поділяють між етилацетатом і водною 10% соляною кислотою та органічну фазу концентрують під вакуумом. Концентрат хроматографують на silicaгелі 60 (230 - 400меш), використовуючи суміш хлороформ/метиловий спирт/оцтова кислота (94/5/1) і елюат концентрують під вакуумом, щоб одержати названу у заголовку сполуку у вигляді білої твердої маси

¹H ЯМР (ДМСО) δ 12,9, 7,67, 7,10, 6,28, 5,70, 4,22, 4,03, 1,68, 1,41, 0,90,

¹³C ЯМР (ДМСО) δ 167,04, 163,63, 133,06, 131,33, 130,91, 130,47, 114,08, 68,69, 57,60, 31,33, 19,48, 14,47

Стадія 3 Одержання 2-[метил-3-(1-

бутилгідантоїн)]-3-(4-бутоксифенілсульфоніл)-пропіонової кислоти

Суміш 2-[(4-бутоксифенілсульфоніл)метил]-2-пропенової кислоти (1,0г, 3,4ммол), 1-бутилгідантоїну (0,78г, 5,0ммол), бікарбонату натрію (0,63г, 7,4ммол) і толуолу (50мл) піддають дефлегмації протягом ночі. Реакційну суміш переносять в етилацетат, екстрагують водною 10% соляною кислотою і концентрують під вакуумом. Концентрат розтирають в порошок з гексаном і діетиловим ефіром, щоб отримати названу у заголовку сполуку у вигляді білої твердої маси

¹H ЯМР (ДМСО) δ 7,73, 7,14, 5,74, 4,07, 3,90, 3,59, 3,54, 3,23, 2,95, 1,72, 1,42, 1,24, 0,93, 0,87,

¹³C ЯМР (ДМСО) δ 172,46, 171,21, 163,73, 156,63, 130,89, 130,63, 115,88, 68,73, 55,72, 55,52, 49,94, 42,42, 31,32, 29,83, 20,02, 19,47, 14,47, 14,34

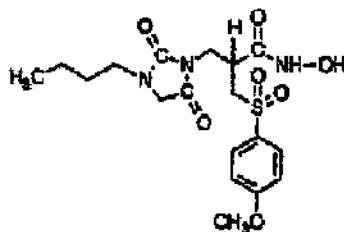
Стадія 4 Одержання N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)-3-(4-бутоксифенілсульфоніл)-пропіонаміду

Додержуючись загальної процедури, описаної в Прикладі 4 (стадії 3 і 4) і допускаючи непринципальні варіації в ній, але виходячи з 2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-бутоксифенілсульфоніл)-пропіонової кислоти (0,59г, 1,3ммол) на стадії 3, одержують названу у заголовку сполуку у вигляді білої твердої маси

МС (FAB) m/z 471, 470, 469, 223, 197, 149, 57, 41, 23,

¹H ЯМР (ДМСО) δ 10,8 8,8, 7,74, 7,10, 5,73, 4,08, 3,88, 3,47, 3,21, 2,82, 1,71, 1,42, 1,25, 0,92, 0,87

Приклад 15 Одержання N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-метоксифенілсульфоніл)-пропіонаміду.



Додержуючись загальної методики, описаної в Прикладі 14 (стадії з 1 по 4) і допускаючи неprincipальні варіації в них, але виходячи з 4-метоксибензолсульфонілхлориду на стадії 1, одержують названу у заголовку сполуку у вигляді білої твердої маси

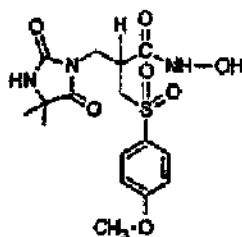
МС (FAB) m/z 428 (MH⁺), 429, 428, 223, 149,

129, 71, 57, 55, 43, 41,

¹H ЯМР (ДМСО) δ 10,80, 8,81, 7,77, 7,12, 3,85, 3,49, 3,23, 2,83, 1,43, 1,24, 0,88,

¹³C ЯМР (ДМСО) δ 170,79, 166,40, 163,77, 156,17, 130,78, 130,47, 115,08, 55,26, 55,08, 46,63, 42,10, 41,2, 37,25, 29,49, 19,68, 13,99

Приклад 16 Одержання N-гідрокси-2-[метил-3-(5,5-диметилгідантоїн)]-3-(4-метоксифенілсульфоніл)-пропіонаміду.



Додержуючись загальної методики, описаної в Прикладі 14 (стадії з 1 по 4) і допускаючи неprincipальні варіації в ній, але виходячи з 5,5-диметилгідантоїну (1,5г, 11ммол) на стадії 3, одержують названу у заголовку сполуку у вигляді білої твердої маси

¹H ЯМР (ДМСО) δ 10,8, 8,2, 7,77, 7,12, 3,84, 3,41, 3,17, 2,85, 1,21,

¹³C ЯМР (ДМСО) δ 177,62, 166,35, 163,82, 155,28, 130,85, 130,49, 115,14, 58,16, 56,26, 55,37, 37,20, 24,95, 24,87

Приклад 17 Одержання (+)-N-гідрокси-2 [(n-октилсульфоніл)метил]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)пропіонаміду і (-) N-гідрокси-2 [(n-октилсульфоніл)метил]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)пропіонаміду

Рацемічну суміш N-гідрокси-2-[(4-метоксибензолсульфоніл)метил]-3-(n-октилсульфоніл)пропіонаміду (Приклад 12) елюють з колонки Chiralpak AD абсолютним етиловим спиртом та елюати, зібрані при R_f = 13,5 хвилин і R_f = 23,5 хвилин, концентрують під вакуумом, щоб отримати енантіомер (17A) ($[\alpha]_D^{25}$ = +4°) та енанті-

омер (17B) ($[\alpha]_D^{25}$ = -4°), відповідно

Приклад 18 Одержання (+) -N-гідрокси-2-[метил-3-(1-метилгідантоїн)-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонаміду і (-) -N-гідрокси-2-[метил-3-(1-метилгідантоїн)-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонаміду

Рацемічну суміш N-гідрокси-2-[метил-3-(1-метилгідантоїн)-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонаміду (Приклад 13) елюють з колонки Chiralpak AD абсолютним етиловим спиртом і елюати, зібрані при R_f = 8,6 хвилин і R_f = 10,5 хвилин, концентрують під вакуумом, щоб отримати енантіомери, 18A і відповідно 18B

Приклад 19 Одержання (+) -N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-бутоксифенілсульфоніл)-пропіонаміду і (-) N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-бутоксифенілсульфоніл)-пропіонаміду

Рацемічну суміш N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)-3-(4-бутоксифенілсульфоніл)-пропіонаміду (Приклад 14) елюють з колонки Chiralpak AD абсолютним етиловим спиртом і елюати, зібрані при R_f = 16,5 хвилин і R_f = 17,8

хвилини, концентрують під вакуумом, щоб отримати енантіомер (19A) ($[\alpha]_D^{25} = -3^\circ$) і енантіомер (19B) ($[\alpha]_D^{25} = +3^\circ$), відповідно

Приклад 20 Одержання (+) -N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамиду і (-)-N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамиду

Рацемічну суміш N-гідрокси-2-[метил-3-(1-бутилгідантоїн)]-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-пропіонамиду змивають з колонки Chiralpak AD абсолютним етиловим спиртом і елюати, зібрані при $R_f = 13,4$ хвилини і $R_f = 15,8$ хвилини, концентрують під вакуумом, щоб отримати енантіомер (20A) ($[\alpha]_D^{25} = -4^\circ$) і, відповідно, енантіомер (20B) ($[\alpha]_D^{25} = +4^\circ$)

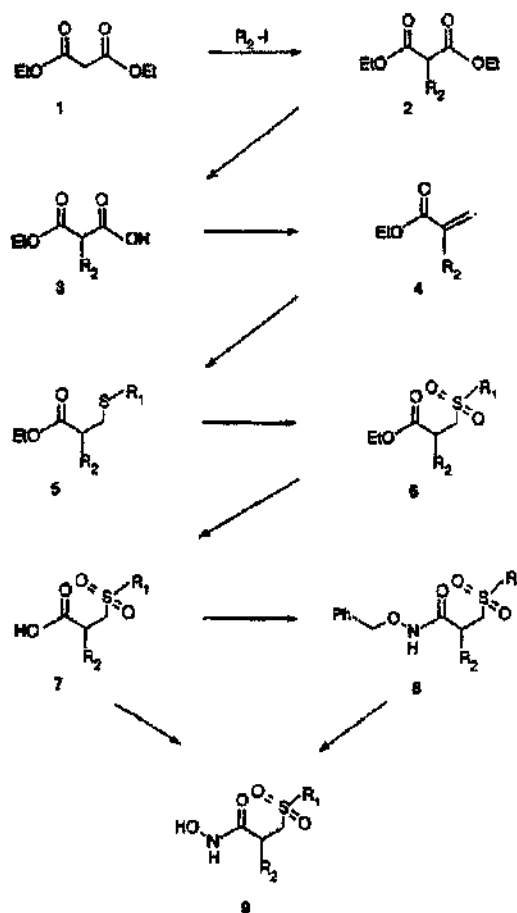
Приклад 21 Тест на біологічну активність

Інгібіторну активність визначають *in vitro* на одному чи більше ММП ферментах (стромелізині, желатиназі або колагеназі), використовуючи метод флуоресцентної оцінки концентрації частинок. Інгібітор зв'язується з ММП ферментами, що перешкоджає руйнуванню субстрату стромелізином, желатиназою або колагеназою. До субстрату приєднують флуоресцин і біотинову складову. Потім непошкоджений субстрат зв'язують з частинкою, покритою авидином, через біотинову складову. Як тільки частинку відмити й висушено, виникає флуоресцентний сигнал, оскільки флуоресцентна група виявляється прикріпленою до частинки. За відсутності інгібітора субстрат руйнується під дією ММП ферментів і флуоресцентна група вилучається, тому неможливо виявити флуоресцентний сигнал. Випробовувані сполуки розчиняють в ДМСО до потрібної концентрації, потім розчини розбавляють 1:5 за допомогою буфера для ММП (50мМ трис-НСІ, рН 7,5, 150мМ NaCl, 0,02% NaN₃). Готують серійні дворазові розведення кожної сполуки. Концентрований розчин активованого ферменту вносять в кожну комірку з випробовуваними сполуками і суміш інкубують при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Субстрат для ММП, що відтанув, додають у всі комірки та інкубують у темряві протягом 1 - 3 годин при кімнатній температурі. На цій стадії зразки змішують з 0,1% покритих авидином полістиролових частинок. Після 15 хвилин проводять фільтрування та промивання гранул і потім вимірюють величину флуоресценції. Розраховують величини K_i . Дані щодо інгібування для сполук даного винаходу наведено у таблиці 1. Припускається, що сполуки з низькими значеннями K_i є більш ефективними як інгібітори ММП. Припускається, що сполука з K_i меншим, від 15мкМ стосовно стромелізину має терапевтичну дію при пошкодженнях сполучної тканини.

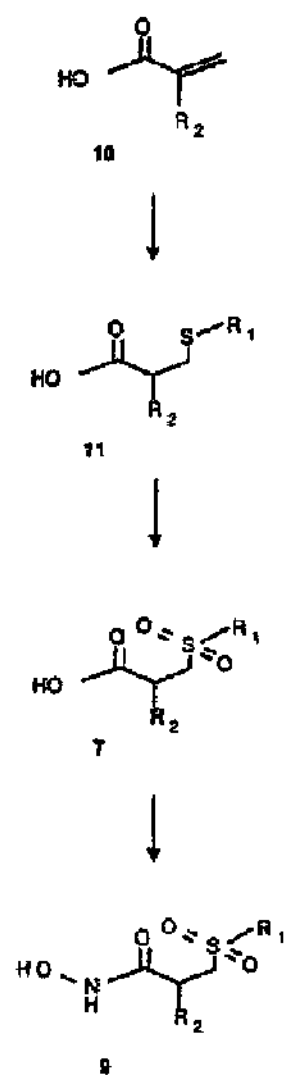
Константи інгібування ММП (K_i , мкМ) для сполук даного винаходу

Приклад №	Стромелізин K_i , мкМ	Желатиназа K_i , мкМ
1	0,049	0,0092
2	1,1	0,087
3	3,6	0,081
4	0,0039	0,00019
5	0,072	0,0019
6	0,092	0,0025
7	1	0,35
8	0,44	0,19
9	0,13	0,0038
10	0,16	0,008
11	0,001	0,001
12	0,0054	0,00082
13	0,017	0,0013
14	0,0018	0,000092
15	0,009	0,00034

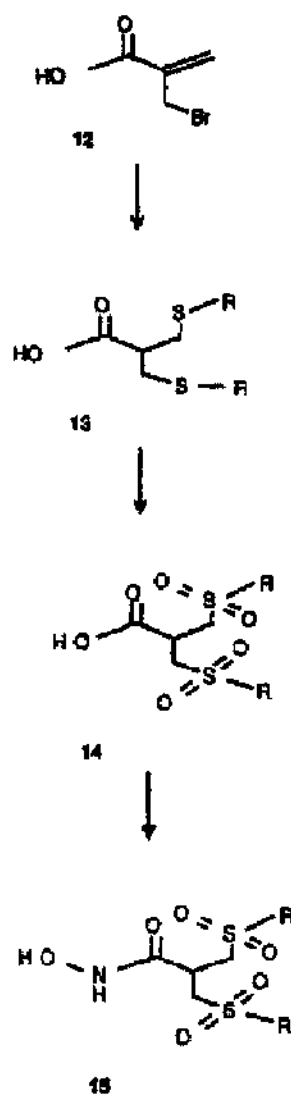
СХЕМА I



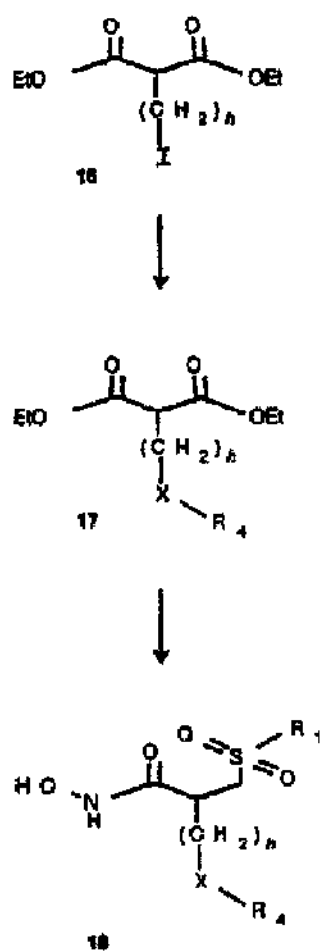
Scheme II



Scheme III



Scheme IV



Scheme V

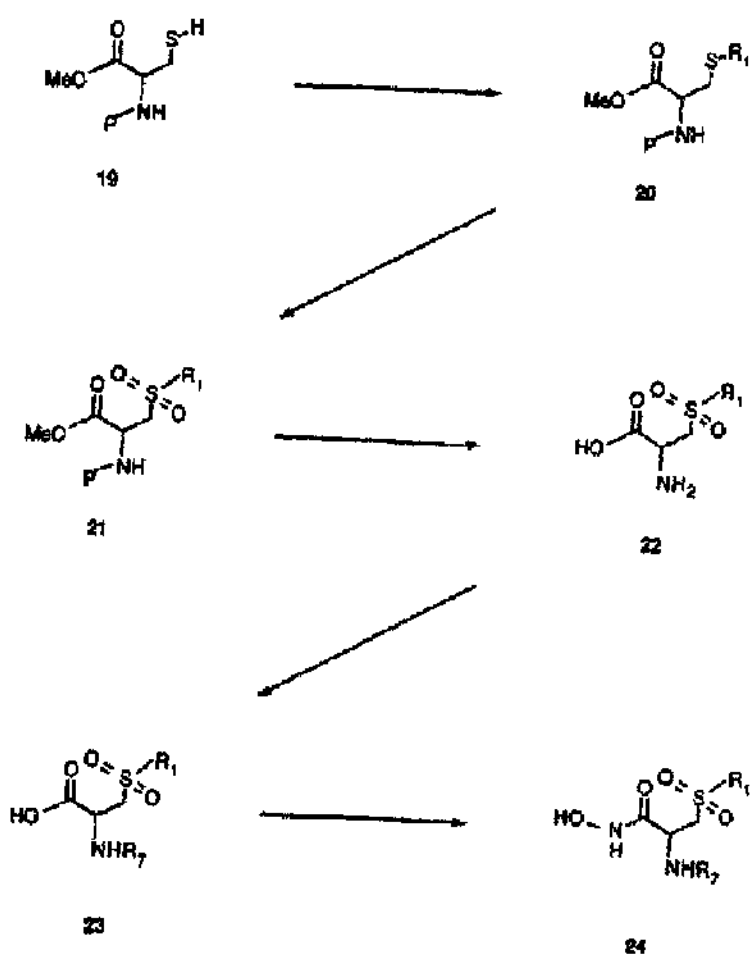
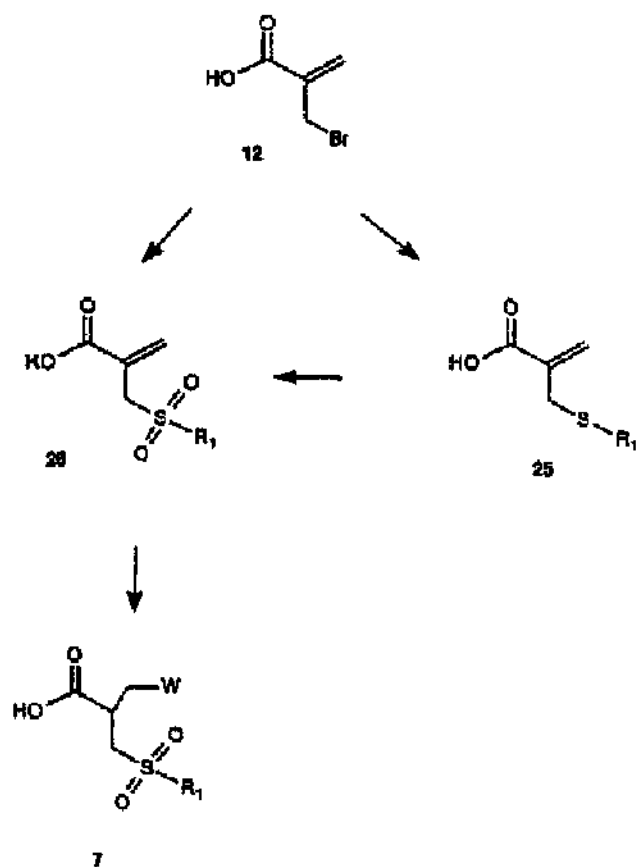


СХЕМА VI



ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)
вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна
(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»
вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна
(044) 216 – 32 – 71