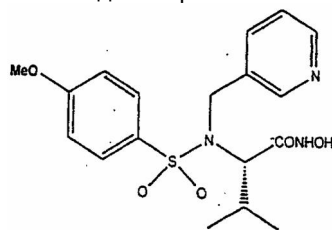


Матричні металопротейнази (MMPs) являють собою групу ферментів, які задієні в патологічне руйнування з'єднувальної тканини і базальних мембран. Ці ендопептидази, що містять цинк, складаються із декількох підгруп ферментів, що включають колагенази, стромелізини і желатинази. Було показано, що серед цих видів желатинази найбільше задієні 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, асоційованої 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, протеїнурія, захворювання аневризму аорти, втрата переродженого хряща після ушкодження суглоба, демієлінізуюче захворювання нервової системи, цироз печінки, гломерулярне захворювання нирок, передчасне руйнування плодових оболонок, захворювання запалення шлункової кишки, періодонтальне захворювання, пов'язане з віком дегенерація жовтої плями, діабетична ретинопатія, проліферативна вітреоретинопатія, рання ретинопатія, очне запалення, кератоконус, Sjogren's синдром, міопія, злоякісні пухлини ока, ангіогенез/реваскуляризація судин ока і відторгнення рогівкового імплантата. Що стосується останніх оглядів, дивись: (1) Recent Advances in Matrix Metalloproteinase Ubhibitor Researcg, 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(12):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, застійної серцевої недостатності, запальному захворюванні центральної нервової системи, запальному захворюванні шлункової кишки, 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.

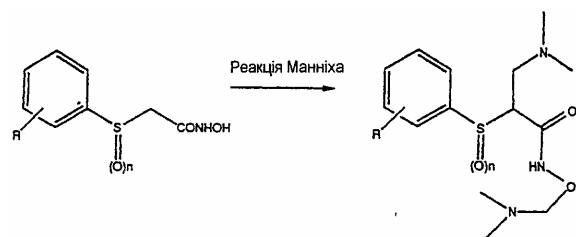
Передбачається, що невеликі молекули інгібіторів MMPs і TACE мають, із цієї причини, можливість для лікування ряду хворобливих станів. Хоча був ідентифікований і описаний у літературі ряд інгібіторів MMP і TACE, більшість цих молекул представляють собою пептидні і пептидо-подібні сполуки, які, як і треба очікувати, біодоступні і мають фармакокінетичні утруднення, звичайні для таких сполук, що обмежують їх клінічну ефективність. Низькомолекулярні, сильні, тривалої 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 непептидноматричних металопротейназ, описаних до даного часу.



CGS 27023A

Salah із співавт., Liebig's 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.

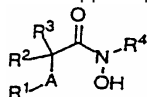


1

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

Даний винахід стосується нових, низькомолекулярних, непептидних інгібіторів матричних металопротейназ (MMPs) і TNF- α -перетворювального ферменту (TACE), призначених для лікування артриту, пухлинних метастазів, тканинної виразки, аномального загоєння ран, періодонтального захворювання, кісткового захворювання, діабетів (інсулінова резистентність) і HIV-інфекції.

Згідно з даним винаходом пропонується група сполук загальної формули I



I

де:

R¹ представляє собою алкіл, що містить 1-18 вуглецевих атомів, необов'язково заміщені однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵;

алкеніл, що містить 3-18 вуглецевих атомів із 1-3 подвійними зв'язками, необов'язково заміщеними 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;

арил, що містить 6-10 вуглецевих атомів, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵;

циклоалкіл, що містить 3-8 вуглецевих атомів, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵;

насичений або ненасичений 5-10-членним моно- або біциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом, вибраний із O, S або NR⁷, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵;

або гетероарил-(CH₂)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 R⁵;

A представляє 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 NR⁷, необов'язково з однією або двома подвійними зв'язками;

R⁴ представляє собою водень

алкіл, що містить 1-6 вуглецевих атомів, необов'язково заміщеними 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;

насичений або ненасичений 5-10-членний моно- або біциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом, вибраний із O, S або NR⁷, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵;

R⁵ представляє собою H, C₇-C₁₁ ароїл, C₂-C₆ алканойл, C₂-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 алкоксиарил, C₁-C₆ алкоксигетероарил, 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; OCOO C₁-C₆ алкіл, OCOOарил, OCONR⁶, COOH, COO C₁-C₆ алкіл, COOарил, CONR⁶R⁶, CONHOH, NR⁶R⁶, SO₂NR⁶R⁶, NR⁶SO₂арил, -NR⁶CONR⁶R⁶, NHSO₂CF₃, SO₂NHгетероарил, SO₂NHCOарил, CON-HSO₂-C₁-C₆ алкіл, CONHSO₂арил, SO₂NHPCOарил, CONHSO₂-C₁-C₆-алкіл, CONHSO₂арил, NH₂, OH, арил, гетероарил, C₃-C₈ циклоалкіл; або насичений або ненасичений 5-10-членний моно- або біциклічний гетероцикл, - один гетероатом, що містить, 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, із 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 алкіл, 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-C₁-C₆ 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 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 ароїл, C₂-C₆ алканойл, C₁-C₁₂ перфторалкіл, S(O)_n-C₁-C₆-алкіл, S(O)_n арил, де n дорівнює 0, 1 або 2; COO-C₁-C₆-алкіл, COOарил, CONHR⁶, CONR⁶R⁶, CONHOH, SO₂NR⁶R⁶, SO₂CF₃, SO₂NHгетерозрил, SO₂NHCOарил, CONHSO-C₁-C₆-арил, CONHSO₂арил, або гетероарил, де арил представляє 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; а гетероарил представляє собою 5-10-членну моно- або біциклічну гетероарильну групу, що має 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані 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 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;

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 ;

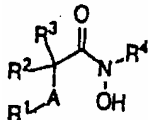
циклоалкілалкіл або біциклоалкілалкіл, що містить 4-12 вуглецевих атомів, в якому циклоалкільна або біциклоалкільна група необов'язково заміщена однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ;

насичений або ненасичений моно- або біциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом, вибраний із O, S або N-C₁-C₆ алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R^5 ;

R^8R^9N -C₁-C₆-алкоксиарил-C₁-C₆-алкіл, де R^8 і R^9 незалежно вибрані із C₁-C₆ 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-(CH₂)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 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 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 ;

C₃-C₈ 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, C₇-C₁₁ ароїл, C₂-C₆ алканойл, C₁-C₁₂ алкіл, C₁-C₁₂ алкеніл, C₂-C₁₂ алкініл, C₁-C₆ алкокси, арилокси, гетероарилокси, C₃-C₆ алкенілокси, C₃-C₆ алкінілокси, C₁-C₆ алкоксиарил, C₁-C₆ алкоксигетероарил, 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; OCOO-C₁-C₆ алкіл, OCOOарил, OCONR⁶, COOH, COO-C₁-C₆ алкіл, COOарил, CONR⁶R⁶, CONHOH, NR⁶R⁶, SO₂NR⁶R⁶, NR⁶SO₂арил, NR⁶CONR⁶R⁶, NHSO₂CF₃, SO₂NHгетероарил, SO₂NHCOарил, CONHSO₂-C₁-C₆ алкіл, CONHSO₂арил, SO₂NHCOарил, CONHSO₂-C₁-C₆ алкіл, CONHSO₂арил, 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 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, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкокси, або гідрокси;

R^6 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 SOгетероарил; 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, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкокси або гідрокси;

а R^7 представляє собою C₇-C₁₁ ароїл, C₂-C₆ алканойл, C₁-C₁₂ перфторалкіл, S(O)_n-алкіл, S(O)_n-арил, де n дорівнює 0, 1 або 2; COOалкіл, COOарил, CONHR⁶, CONR⁶R⁶, CONHOH, SO₂NR⁶R⁶, SC₂CF₃, SO₂NHгетероарил, SO₂NHCOарил, CONHSO₂алкіл, CONHSC₂арил, гетероарил; в якому C₁-C₆ 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, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкокси, або гідрокси;

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 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;

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

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

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

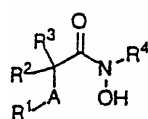
циклоалкілалкіл або біциклоалкілалкіл, що містить 4-12 вуглецевих атомів, в якому циклоалкіл або біциклоалкіл необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵;

насичений збо ненасичений моно- або біциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом, вибраний із O, S або N-C₁-C₆ алкілу, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з R⁵;

R⁸R⁹N-C₁-C₆-алкоксиарил-C₃-C₆-алкіл, де - R⁸ і R⁹ незалежно вибрані з C₁-C₆ алкілу або R⁸ і R⁹ разом з азотом утворює 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 сіль.

Найбільш переважною групою сполук є сполуки з нижченаведеною формулою (Ib);



Ib

в якій

R¹ представляє собою феніл, нафтил, алкіл, що містить 1-18 вуглецевих атомів або гетероарил, такий як піридил, тієніл, імідазоліл або фураніл, необов'язково заміщений C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкокси, C₆-C₁₀ арилокси, гетероарилокси, C₃-C₆ алкенілокси, C₃-C₆ алкінілокси, галогеном; або S(O)_n-C₁-C₆ алкіл C₁-C₆ алкоксиарилом або C₁-C₆ алкоксигетероарилом;

A 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 ароїл, C₂-C₆ алканойл, 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 алкілендіоксид, арилокси-C₁-C₆ алкіламін, 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 ароїл, C₂-C₆ алканойл, 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 нафтил, 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 утворює 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-бromo-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-п-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-п-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-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-1-(2-фенокси-етил)-піперидин-4-карбонової кислоти,
гідроксиамід 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-[4-(2-піперидин-1іл-етокси)-бензил]-піперидин-4-карбонової кислоти,

Необхідно мати на увазі, що визначення сполук формул I, If і Ib, коли R¹, R², R³ і R⁴ 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 зазначено інакше, термін "алкіл" стосується лінійної або розгалуженої алкільної групи C₁-C₆, 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, виокам'яна, бурштинова, малеїнова, малінова, хлористоводнева, бромистоводнева, фосфорна, азотна, сірчана, метансульфонова, і відомі аналогічні прийнятні кислоти.

Відповідно до цього, у даному винаході пропонується фармацевтична композиція, яка включає сполуки 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 100мг будь-якої сполуки даного винаходу. Сполуки даного винаходу можуть бути введені перорально в дозі, в інтервалі від 0,01 до 100мг на кг. Така композиція може бути уведена від 1 до 6 разів на день, звичайно - 1-4 рази на день.

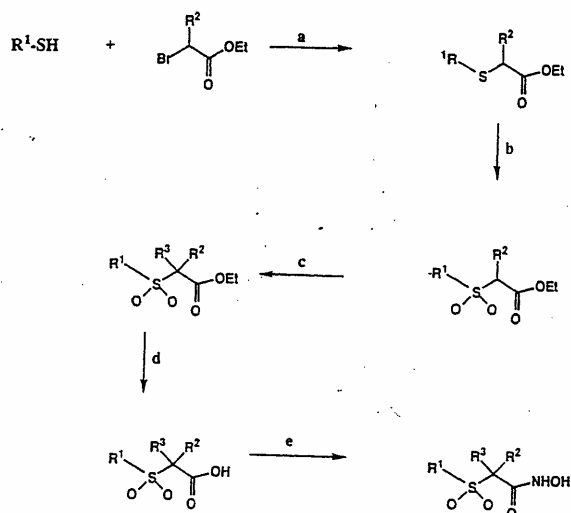
Композиції згідно з винаходом можуть бути приготовлені зі звичайними ексципієнтами, такими як наповнювачі, дезінтегратори, які зв'язують агенти, лабриканти, смакові агенти і подібні. Вони готуються звичайним способом. Даний винахід також стосується способу одержання сполук згідно з винаходом.

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

Відповідну заміщену похідну меркаптану 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 алкільований, використовуючи різні галоїдні 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 гідроксиламін/триетиламін.

Схема 1

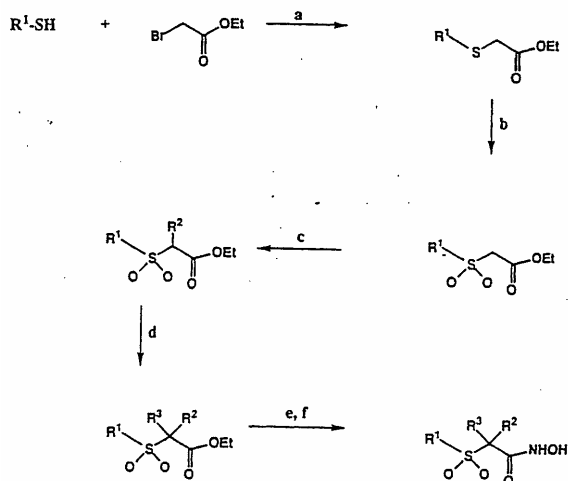
СИНТЕЗ:



- K_2CO_3 /Ацетон/при температурі кипіння із зворотним холодильником;
- м-хлорпербензойна кислота
- K_2CO_3 /18-Краун-6/ R^3Br /Ацетон/при температурі кипіння із зворотним холодильником
- $NaOH/MeOH/ТГФ$ /кімнатна температура
- $(CDCl)_2/CH_2Cl_2/Et_3N/NH_2OH \cdot HCl$

Схема 2

СИНТЕЗ:

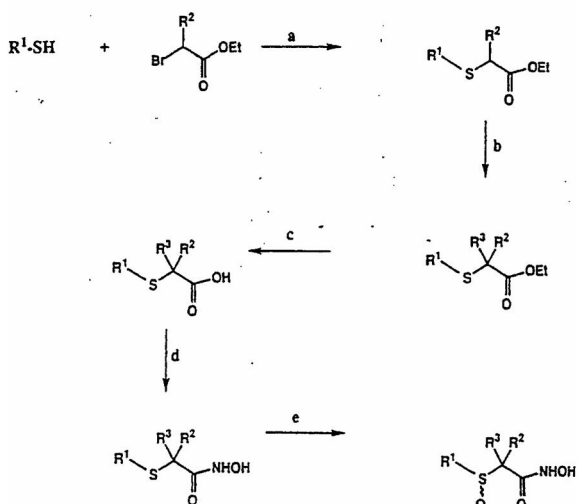


- K_2CO_3 /Ацетон/при температурі кипіння із зворотним холодильником;
- м-хлорпербензойна кислота
- K_2CO_3 /18-Краун-6/ R^2Br /Ацетон/при температурі кипіння із зворотним холодильником
- $R^3Br/10 N NaOH/BzN(Et)_3/CH_2Cl_2$ /кімнатна температура
- $NaOH/MeOH/ТГФ$ /кімнатна температура
- $(CDCl)_2/CH_2Cl_2/Et_3N/NH_2OH \cdot HCl$

Як викладено коротенько на Схемі 3, сульфідна похідна може бути додатково алкільована з використанням літій-біс(триметилсиліл)аміду в ТГФ при $0^\circ C$. Дану алкільовану 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

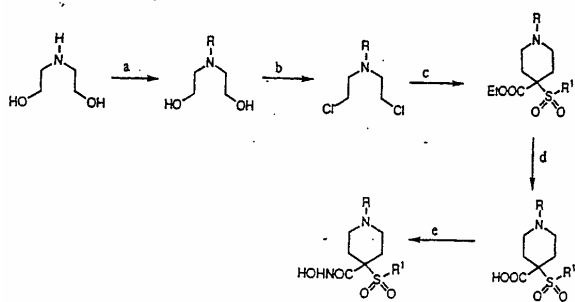
СИНТЕЗ:



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

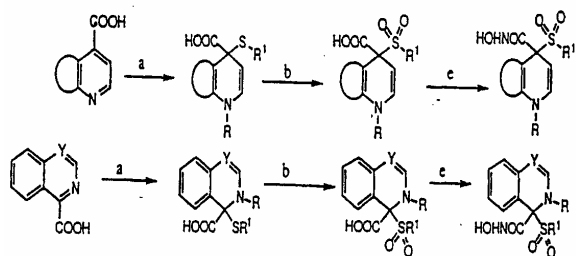
Відповідні гідроксиаміди: 1-заміщеної-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти були одержані, виходячи з діетаноламіну і відповідних заміщених алкільного або арильного галоїдів (Схема 4). Похідні N-заміщеного діетаноламіну були перетворені в дихлорсполуки з використанням тіонілхлориду. Відповідні дихлориди реагували з заміщеними похідними етилового ефіру сульфонілоцтової 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



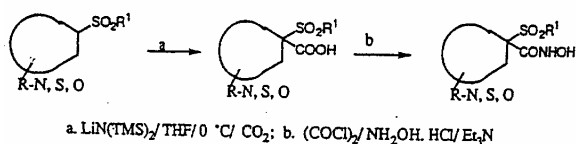
- a. K_2CO_3/RBr /Ацетон/при температурі кипіння зі зворотним холодильником;
 b. $SOCl_2/CH_2Cl_2$
 c. $R^1SO_2CH_2COOEt/K_2CO_3/18$ -Краун-6/Ацетон/при температурі кипіння зі зворотним холодильником
 d. $NaOH$ /ТГФ/MeOH/кімнатна температура
 e. $(CDCl_3)_2/NH_2OH \cdot HCl/Et_3N$

Схема 5



- Y = N or CH
 a. $R^1Br/R^1SH/CHCl_3$ /при температурі кипіння зі зворотним холодильником;
 b. Оксон/MeOH;
 c. $(CDCl_3)_2/NH_2OH \cdot HCl/Et_3N$

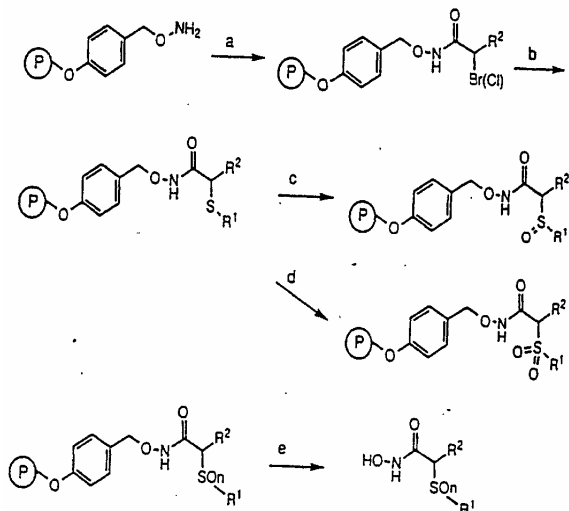
Схема 6



a) $\text{LiN(TMS)}_2/\text{THF}/0^\circ\text{C}/\text{CO}_2$; b) $(\text{COCl})_2/\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{Et}_3\text{N}$

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

Схема 7

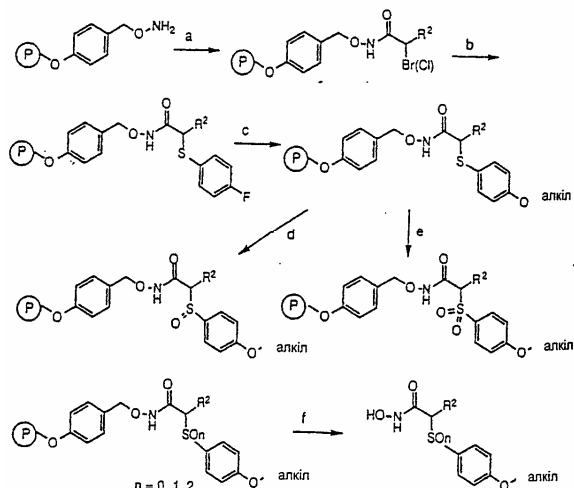


Реагенти й умови: а) 2-галюїдна кислота (3,0екв.); 1-гідроксибензтриазолгідрат (НОВт, 6,0екв.); 1,3-діізопропіл-карбодіїмід (DIG, 4,0екв.); DMF, 25°C ; 2-16 годин; б) Тіол (5,0екв.); йодид натрію (5,0екв.); 1,8-діаза-біцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 3,0екв.); THF, 25°C ; 12-16 годин, с) 70%-ий трет-бутилгідроксипероксид (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.

4-0-метилгідроксиамін-феноксиметил-співполі(стирол-1%-дивінілбензол)-смола гідроксиламінова смола) може бути сумісна з 2-галюїдною кислотою з одержанням гідроксаматефірної смоли. Дану реакцію сполучення здійснювали в присутності карбодіїмід, такого як DIG (діізопропілкарбодіїмід), в інертному розчиннику, такому як DMO, при кімнатній температурі. Галюїдна група може бути заміщена на тіол в присутності основи, такої як DBU (1,5-діаза-біцикло[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 каталізатора, 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 сульфон 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



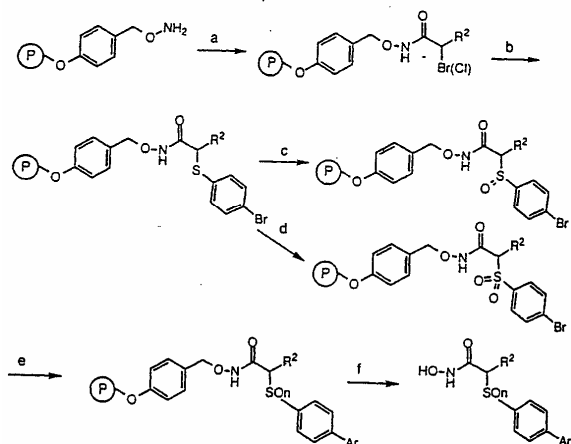
Реагенти й Умови: а) 2-галюїдна кислота (3,0екв.); 1-гідроксибензтриазолгідрат (НОВт, 6,0екв.); 1,3-діізопропіл-карбодіїмід (DIG, 4,0екв.); DMF, 25°C ; 2-16 годин. б) 4-фторбензолтіол (5,0екв.); йодид натрію (5,0екв.); 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 3,0екв.); ТГФ; 25°C ; 12-16 годин, с) Спирт (15,0екв.); йодид

натрію (15,0екв.); 80°C; 15 годин, d) 70%-ий трет-бутилгідро-пероксид (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 замістити 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

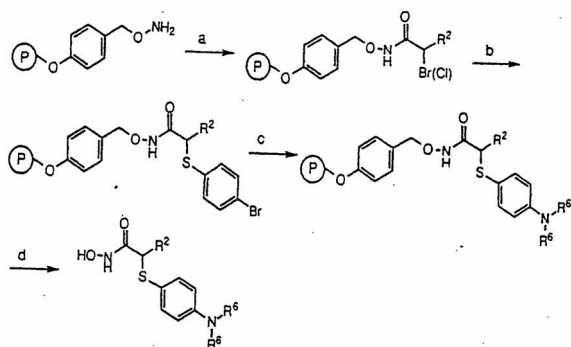


Реагенти і умови: а) 2-галоїдна кислота (3,0екв.); 1-гідроксибензотриазолгідрат (HOBt, 6,0екв.); 1,3-діізопропіл-карбодіімід (DIC, 4,03екв.); DMF, 25°C; 2-16 годин. б) 4-бромбензолтіол (5,0екв.); йодид натрію (5,0екв.); 1/8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 3,0екв.); ТГФ; 25°C; 12-16 годин, с) 70%-ий 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.); тетраакис(трифенілфосфін)паладій(0) (0,1екв.); 10%-ий водний натрій карбонат (10,0екв.); DME (1,2-диметоксиетан, глім); 80°C; 8 годин, f) TFA:DXM (1:1); 25°C; 1 година.

Гідроксиламінову смолу, можна сумістити з 2-галоїдною кислотою, а галоїдна група може бути заміщена бромбензолтіолом, як описано раніше. Потім бромбензолсульфанільний ефір гідроксамової кислоти можна окислити або відповідним сульфінільним, або сульфонільним ефіром гідроксамової кислоти, як описано раніше. Потім групу бром можна замістити на арильну групу шляхом взаємодії з арилборною кислотою в присутності каталізатора, такого як тетраакис(трифенілфосфін)паладій(0), і основи, такої як натрійкарбонат, в інертному розчиннику, такому як DME (1,2-диметоксиетан), 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

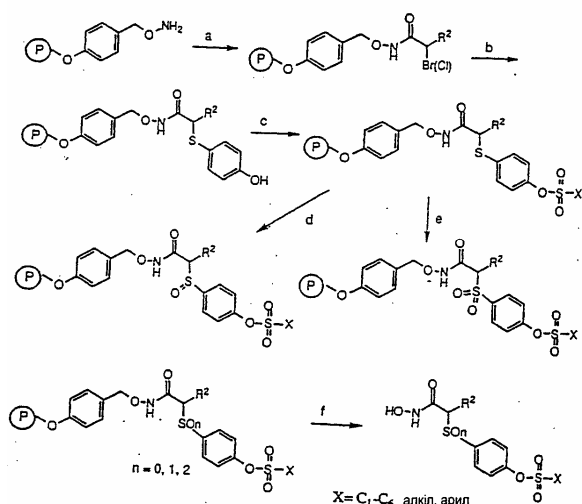


Реагенти і умови: а) 2-галоїдна кислота (3,0екв.); 1-гідроксибензотриазолгідрат (HOBt, 6,0екв.); 1,3-діізопропіл-карбодіімід (DIC, 4,0екв.); DMF, 25°C; 2-16 годин. б) 4-бромбензолтіол (5,0екв.); йодид натрію (5,0екв.); 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 3,0екв.); ТГФ; 25°C; 12-16 годин, с) Амін (20,0екв.); трис (дифенілдіенацетон) 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-галоїдною кислотою, а галоїдна група може бути заміщена бромбензолтіолом, як описано раніше. Потім цю групу бром можна замістити на амін у присутності каталізатора, такого як трис(дифенілдіенацетон) 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



Реагенти і умови: а) 2-галогідна кислота (3,0екв.); 1-гідроксибензотриазолгідрат (HOBT, 6,0екв.); 1,3-діізопропіл-карбодіімід (DIC, 4,0екв.); DMF, 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, е) mCPBA (5,0екв.); DXM; 25°C; 12-24 години, f) ТФА: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 K₂CO₃ (10г, надлишок) у безводному ацетоні (100мл), у круглодонну колбу добавляли етиловий 2-бром-пропіонат (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 калію і дану реакційну суміш концентрували. Одержаний залишок екстрагували хлороформом і промивали H₂O і розчином 0,5 N NaOH. Органічний шар далі ретельно промивали водою, збезводнювали над MgSO₄, 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 жовтогарячого 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 MgSO₄, фільтрували і концентрували і хроматографували на колонці із силікагелем за допомогою 10% етил ацетату:гексану, що дає етиловий ефір 2-(4-метоксифеніл-сульфаніл)-2-метил-3-феніл-пропіонової кислоти у вигляді безбарвного масла. Вихід: 860мг, (26%); MS: 331 (M+H)⁺.

Етиловий ефір 2-(4-метоксифенілсульфаніл)-2-метил-3-феніл-пропіонової 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 H₂O. Водний шар охолоджували льодом і підкислювали до pH 3,0. Потім цю кислоту екстрагували хлороформом, а органічний шар збезводнювали над MgSO₄, 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-феніл-пропіонової кислоти (0,5г, 1,65ммоль), що перемішується, і DMF (2 краплі) у CH₂Cl₂ (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 (5:1, 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 CH₂Cl₂ 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.

Виділяли N-гідрокси-2-(4-метоксифенілсульфаніл)-2-метил-3-феніл-пропіонамід у вигляді безбарвної

твердої речовини. Тпл. 88°C; Вихід, 300мг, 57%; MS: 318 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 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. Т.пл. 155°C; Вихід 14%; MS: 290 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (30 МГц, DMSO-d₆): 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-єнової кислоти

Етиловий ефір 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-2,5-диметил-гекс-4-єнової 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-єнову кислоту одержували з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-2,5-диметил-гекс-4-єнової 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)⁺.

З вихідної 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-2,5-диметил-гекс-4-єнової кислоти (1,67г, 5,8ммоль) і за методом, як викладено в Прикладі 1, було виділено 1,5г гідроксаміду 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-2,5-диметил-гекс-4-єнової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 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. З вихідної етилового 2-бromo-3-метил-бутаноату (20,9г, 100ммоль) і 4-метоксибензолтіолу (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)⁺.

З 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-бутираміду. Т.пл. 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 рутною, 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

Гідроксамід 2-(4-метокси-бензолсульфаніл)-2,5-диметил-гекс-4-єнової кислоти

З вихідної гідроксаміду 2-(4-метокси-бензолсульфаніл)-2,5-диметил-гекс-4-єнової кислоти (900мг, 3,0ммоль) (одержаного в Прикладі 3) і за методикою, викладеною в Прикладі 5, у вигляді безбарвної твердої речовини виділяли гідроксамід 2-(4-метокси-бензолсульфаніл)-2,5-диметил-гекс-4-єнової кислоти. Вихід: 104мг (10%); Т.пл. 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

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфаніл)-3-метил-бутираміду (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%); Т.пл. 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-бензолсульфініл)-2-феніл-ацетамід

З вихідної N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфініл)-2-феніл-ацетаміду (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-бензолсульфініл)-2-феніл-ацетамід. Вихід: 100мг (40%); Т.пл. 135°C; MS 304 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 3,75 (с, 3H), 4,38 (с, 1H), 6,92-7,69 (м, 9H).

Приклад 9

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

До розчину, що перемішується, із 4-метокси-бензолтіолу (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 видфільтровували 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-фенілсульфоніл)-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-фенілсульфоніл)-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 Na₂SO₃ до одержаного органічного шару, який перемішували протягом, щонайменше, 3-х годин до того як дану суміш екстрагували за допомогою CHCl₃ і промивали за допомогою H₂O. Органічний шар збезводнювали над MgSO₄, 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 K₂CO₃ (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 MgSO₄, 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 колонковою хроматографією шляхом елювання 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-феніл-пропіонамиду. Вихід: 71%; Т.пл. 180°C; MS: 336 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 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-фенілсульфоніл)-гексанової кислоти одержували відповідно до загального способу, який викладений у Прикладі 1. З вихідної етилового 2-бромогексаноату (7г, 32ммоль) і 4-метоксибензолтіолу (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-фенілсульфоніл)-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%; Т.пл. 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. Т.пл. 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: 60 %; Т.пл. 130°C; MS: 302 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 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-фенілсульфоніл)-тетрадеканової кислоти одержували відповідно до загального способу, який викладений у Прикладі 1. З вихідних відповідних етил-2-бромоміристату (5,0г, 14,9ммоль) і 4-метокситіофенолу (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-фенілсульфоніл)-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. Т.пл. 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%; Т.пл. 114°C; MS: 414 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): 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-феніл-пропіонамід

До розчину, що перемішується, з етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-3-феніл-пропіонової кислоти (1,0г, 3ммоль) (приклад 9), метилйодиду (1мл, надлишок) і 18-Крон-6 (500мг) в ацетоні (250мл), був доданий K₂CO₃ (10г, надлишок) і дану реакційну 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 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-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-феніл-пропіонової кислоти (900мг, 2,7ммоль), за методикою, яка викладена в Прикладі 9, було виділено 8-50мг (кількісно) 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-феніл-пропіонової кислоти. Безбарвне масло, MS 335 (M+H)⁺.

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-феніл-пропіонової кислоти (900мг, 2,7ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 450мг N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-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-метокси-бензолсульфоніл)-2,5-диметил-гекс-4-енової кислоти

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-феніл-сульфаніл)-пропіонової кислоти (Приклад 1) (12г, 50ммоль) і за методикою, що викладена в Прикладі 9, було виділено 12г етилового ефіру 2-(4-метокси-фенілсульфоніл)-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-метокси-бензилсульфоніл)-пропіонової кислоти і ізопренілброміду (1,0г, 6ммоль) був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-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-метокси-бензолсульфоніл)-2,5-диметил-гекс-4-енової кислоти (900мг, 2,6ммоль) за методикою, що викладена в Прикладі 9, було виділено 800мг (96%) 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2,5-диметил-гекс-4-енової кислоти. MS: 313-(M+H)⁺.

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-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-метокси-бензолсульфоніл)-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-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонамід

За методикою, яка викладена в Прикладі 12, із вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти (2,7г, 10ммоль) і 4-(хлорметил) біфенілу (2,5г, 12ммоль) був одержаний етиловий ефір 3-(біфеніл-4-іл)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонової кислоти. Вихід 4,0г, 91%; Безбарвне масло; MS: 438 (M+H)⁺.

З вихідної етилового ефіру 3-(біфеніл-4-іл)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонової кислоти за методикою, яка викладена в Прикладі 9, було виділено 2,5г (89%) 3-(біфеніл-4-іл)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-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-метокси-бензолсульфоніл)-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-метокси-бензолсульфоніл)-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-метокси-бензолсульфоніл)-2,5,9-триметилдека-4,8-дієнової кислоти

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

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

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-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-метокси-бензолсульфоніл)-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-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонамід

За методикою, яка викладена в Прикладі 12, був одержаний етиловий ефір 3-циклогексил-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-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-метокси-бензолсульфоніл)-2-метилпропіонової кислоти було виділено 2,5г (90%) 3-циклогексил-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метилпропіонової кислоти за методикою, яка викладена в Прикладі 9. Т.пл. 116°C; MS: 341 (M+H)⁺.

З 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-метил-пропіонаміду 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)⁺.

З 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)⁺.

З 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]-пропіонаміду 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)⁺.

З 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)⁺.

З 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-ил-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пентанової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 12. З 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)⁺.

З 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)⁺.

З 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-4-[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)⁺.

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діізопропіламіно-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти (2,0г, 4,1ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, був виділений 1г 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-N,N-діізопропіламіно-етокси)-феніл]-пропіонамиду у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід: 1г, 49%; 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 етилового 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 етилового 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]-пропіонамиду 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 етилового 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 етилового 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 методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 1,8г 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[3-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонамиду 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 етилового 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 етилового 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-пропіонамиду 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 етилового 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, збезводнювали 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+H)⁺.

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+H)⁺.

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%; Т.пл. 92 °С (HCl-сіль); MS: 640 (M+H)⁺; 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

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

До розчину, що перемішується, із 4-гідрокситіофенолу (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, збезводнювали і концентрували. У вигляді безбарвного масла був виділений етиловий ефір 2-(4-гідрокси-фенілсульфаніл)-пропіонової кислоти. Вихід: 22,0г, 99%, MS: 227 (M+H)⁺.

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 етиліодид 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 збезводнили і сконцентрували. У вигляді безбарвного масла був виділений продукт етиловий ефір 2-(4-етокси-фенілсульфаніл)-пропіонової кислоти. Вихід: 12,0г, 98%; MS: 255 (M+H)⁺.

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%; Коричнєве масло; MS: 492,6 (M+H)⁺.

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+H)⁺.

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+H)⁺; 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, збезводнювали над безводним MgSO₄, фільтрували і концентрували. Одержаний продукт очищали силікагелевою колонковою хроматографією, елюювали 30%-им етилацетаттєксаном. 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%; Коричнєве масло; MS: (M+H)⁺.

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+H)⁺.

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 виділено 550мг гідроксиаміду (4E)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5,9-диметил-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-дека-4,8-дієнової кислоти блідо-жовтої твердої речовини. Вихід: 550мг, 53%; Т.пл. 61 °С (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 етилового 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 етилового 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 неочищені 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 1,800г 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-н-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-н-бутоксид-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти з вихідної етилової кислоти 2-(4-н-бутоксид-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти (3,1г, 10ммоль). З етилової кислоти 2-(4-гідроксид-фенілсульфоніл)-пропіонової кислоти і н-бутилброміду за методикою, яка викладена в прикладі 27, одержаний 4-(2-піперидин-1-іл-етоксид)-бензилхлорид (3,0г, 10,1ммоль). Вихід 4,5г, 84%; Коричневе масло; MS: 532,7 (M+H)⁺.

З вихідної етилової кислоти 2-(4-н-бутоксид-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти було виділено 4,2г (Вихід: 88%) 2-(4-н-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-н-бутоксид-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти (3,0г, 5,9ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 1,3г 2-(4-н-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-метоксид-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-метоксид-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[3-(2-N,N-діетиламіно-етокси)-феніл]-пропіонової кислоти з вихідної етилової кислоти 2-(4-метоксид-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти (5,0г, 18ммоль) і (2-N,N-діетиламіно-етоксид)-бензилхлориду (4,9г, 18ммоль). Вихід 8,1г, 93%; Коричневе масло; MS: 478,1 (M+H)⁺.

З вихідної етилової кислоти 2-(4-метоксид-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-метоксид-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-метоксид-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-метоксид-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-метоксид-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[2-морфолін-1-іл-етоксид]-феніл]-пропіонамід

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

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

З вихідної 2-(4-метоксид-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[2-морфолін-1-іл-етоксид]-феніл]-пропіонової кислоти (4,55г, 9,8ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 1, було виділено 440мг 2-(4-метоксид-бензолсульфоніл)-2-метил-3-[2-морфолін-1-іл-етоксид]-феніл]-пропіонамід 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, 12H), 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-метоксид-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-метоксид-бензолсульфоніл)-2-метил-гексанової кислоти з вихідної етилової кислоти 2-(4-метоксид-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (5,0г, 20ммоль) і 4-фаталімідобромобутану (5,66г, 20ммоль). Вихід 8,4г, 97%; Безбарвне масло; MS: 474 (M+H).

З вихідної етилової кислоти 6-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-2-(4-метоксид-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-метоксид-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-метоксид-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-метоксид-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-бромо-тіофенулу (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, збездюювали і концентрували. Був виділений етиловий ефір 2-(4-бромо-фенілсульфаніл)-пропіонової кислоти у вигляді безбарвного масла. Вихід: 28,0г, 99%, MS: 290 (M+H).

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

Суміш з етилового ефіру 2-(4-бромо-фенілсульфоніл)-пропіонової кислоти (6,4г, 20ммоль), 2-(трибутил)станіл-фурану (7,5г, 21ммоль) і $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (500мг) нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником у дегазованому толуолі (250мл) протягом 8 годин. По закінченні нагрівання дану реакційну суміш фільтрували через Целіт і концентрували. Відфільтрований продукт очищали за допомогою силиагелевої 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 етилового 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 етилового 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 етилового 2-бромбутирату (10,71г, 55ммоль) і 4-метокситіофенулу (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 етилового 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 етилового 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 етилового 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]-бутираміду у вигляді коричневої твердої речовини. Вихід 2%; Т.пл. 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]-бутираміду у вигляді коричневої твердої речовини. Вихід 16%; Т.пл. 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

Гідроксиамід 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-фенокс)-етил]-морфоліну (3,45г, 11,9ммоль). Вихід 3,08г, 62%; Коричнєве 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 гідроксиаміду 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензил]-пентанової кислоти у вигляді коричневої твердої речовини. Вихід 18%; Т.пл. 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

Гідроксиамід 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-бромooктанау (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-хлорометилфенокс)-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%; Коричнєве 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 гідроксиаміду 2-[4-(2-азепан-1-іл-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-октанової кислоти. Вихід 27%; Т.пл. 65°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, 12H), 3,87 (с, 3H), 4,33 (т, 2H), 6,88 (д, J=8,7Гц, 2H), 7,14 (м, 4H), 7,7 (д, J=9Гц, 2H), 9,06 (с, 1H), 10,28 (с, 1H).

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-бромooктанау (11,8г, 47,3ммоль) і 4-метокситіофенолу (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-бромooктанау (6,47г, 24,7ммоль) і 4-фторотіофенолу (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-1H-імідазол-2-ілсульфаніл)-октанової кислоти

Етиловий ефір 2-(1-метил-1H-імідазол-2-ілсульфаніл)-октанової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9. З вихідної етилового 2-бромooктанау (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-1H-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-1H-імідазол-2-ілсульфаніл)-октанової кислоти. Т.пл. 95°C, MS: 257,1 (M+H)⁺.

З вихідної 2-(1-метил-1H-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-1H-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, 1H), 3,69 (д, J=7,0Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 5,02 (с, 1H), 6,92-7,89 (м, 11H).

Приклад 41

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

4-метоксибензилмеркаптан (7,0г, 45ммоль), етиловий 2-бромопропіонат (8,2г, 46ммоль) і порошковий, 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), збездводнювали 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) п-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 зазначений продукт, промивали водою, збездводнювали (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-фенілпропіонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-фенілметансульфоніл)-2-метил-3-фенілпропіонової 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)⁺.

З вихідної 2-(4-метокси-фенілметансульфоніл)-2-метил-3-фенілпропіонової 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. З вихідної етилового α-(р-толуолсульфоніл)ацетату (2,9г, 10,9ммоль) і 4-бромо-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. З 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 натріюгідроксиду.

З 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-фенілпропіонової кислоти

Етиловий ефір 2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сульфоніл)-3-фенілпропіонової кислоти (одержаний із 3-меркапто-2-метилфурану) був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9. З вихідної етилового ефіру 2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сульфоніл)-3-фенілпропіонової 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-фенілпропіонова кислота була одержана відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 9. З вихідної етилового ефіру 2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сульфоніл)-3-фенілпропіонової кислоти (4,8г, 14,3ммоль), розчиненого в етанолі (25мл) і 10 N натріюгідроксиду (10мл). Вихід 3,7г (84%), біла тверда речовина, MS 307,4 (M+H)⁺.

З вихідної 2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сульфоніл)-3-фенілпропіонової 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-фенілпропіонової кислоти у вигляді жовтогогарчої 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. З вихідної етилового ефіру 2-(2-метил-фуран-3-сульфоніл)-пропіонової кислоти (2,4г, 9,8ммоль) і 1-[2-(4-хлорометилфенокси)-етил]-піперидину (2,96г, 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)⁺.

З 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-бромпропіонової 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)-феніл-2-(тіофен-2-сульфоніл)-пропіонової кислоти (9,8г, 20ммоль), розчиненого в етанолі (20мл) і 10 N натрійгідроксиду (20мл). Одержану 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).

З 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-хлорометилфенокси)-етил]-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%).

З 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-бромоетилпропанату) (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. З 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).

З 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+N).

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+N).

З 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+N)⁺; 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-карбоксі-етансульфоніл)-октан-1-сульфоніл]-пропіонової кислоти

Етиловий ефір 2-[8-(1-карбоксі-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+N).

2-[8-(1-карбоксі-етансульфоніл)-октан-1-сульфоніл]-пропіонова кислота була одержана відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 1. З вихідної етилового ефіру 2-[8-(1-карбоксі-етансульфоніл)-октан-1-сульфоніл]-пропіонової кислоти (3,0г, 6,8ммоль), етанолу (15мл) і 10 N натрійгідроксиду (15мл). Вихід 2,7г (98%); біла тверда речовина Т.пл. 99-102°C; MS 387 (M+MH₃)⁺.

З вихідної 2-[8-(1-карбоксі-етансульфоніл)-октан-1-сульфоніл]-пропіонової кислоти і за методикою, яка викладена в прикладі 1, був виділений 641мг гідроксиаміду 2-[8-(1-карбоксі-етансульфоніл)-октан-1-сульфоніл]-пропіонової кислоти у вигляді масла кольору амбри; Вихід: 23%; MS: 434,0 (M+N)⁺; 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-бромофеніл-сульфоніл)ацетату (5,0г, 16ммоль) і 1-[2-(4-хлорометилфенокси)-етил]-піперидину (4,97г, 16ммоль). Вихід 6,1г (71%); танінове масло; MS 541,1 (M+N)⁺.

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 натрій-гідроксиду (15мл). Вихід 6,3г (100%); жовта тверда речовина з Т.пл. 125-127°C; MS 512,5 (M+N)⁺.

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+N)⁺.

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+N)⁺.

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 викладені в Прикладі 9. Вихід 3,0г, 78%. Легкоплавка тверда речовина. MS: 413 (M+N)⁺.

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-пропіонаміду у вигляді ахроматично білої твердої речовини; Вихід: 81%; Т.пл. 86-88°C; MS: 429,8 (M+N)⁺; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 1,42 (с, 3H), 1,77 (ушир, с, 1H), 3,26 (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, Т.пл. 182-184°C; MS: 413 (M+N)⁺.

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. Т.пл. 144-146°C; MS: 384,9 (M+N)⁺.

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-пропіонаміду у вигляді ахроматично білої твердої речовини; Вихід: 64%; Т.пл. 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-бутирамід у відповідно до загального способу, який викладений у Прикладі 1. З вихідної етилового 2-бромо-N-метил-бутаноату (20,9г, 100ммоль) і 4-метокси-бензолтіолу (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 окислення, було виділено 3г етилового ефіру 2-(4-метокси-фенілсульфаніл)-3-метил-масляної кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід: 99%; Т.пл. 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 вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 96°C; MS: 273 (M+H)⁺.

З 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-бутирамід 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)⁺.

З вихідної 1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-циклопентанкарбонової кислоти (442мг, 1,5ммоль) і за методикою, яка викладена в Прикладі 1, було виділено 410мг гідроксиамід 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-бромо-феніл)-N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонамід

За методикою, яка викладена в Прикладі 9, був одержаний етиловий ефір 3-(2-бромо-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-(бромо)бензилброміду (2,0г, 8ммоль). Вихід 3,1г, 87%; Безбарвне масло; MS: 441 (M+H)⁺.

3-(2-бромо-феніл)-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-пропіонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 3-(2-бромо-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)⁺.

З вихідної 3-(2-бромо-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-бромо-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 цина-мілброміду (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)⁺.

З 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 гідроксиамід 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), 3,0-3,16 (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, 9H), 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)⁺.

З 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 гідроксиаміду 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, 10H), 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 3,6г, 92%; Жовте масло; MS: 338 (M+H)⁺.

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+H)⁺.

З 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. Т.пл. 114-116°C; Вихід 99%; MS: 326 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 гідрований над 10% Pd/C (100мг) при кімнатній температурі, при тиску 49psi протягом 4-х годин. По закінченні гідрування, 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+H)⁺.

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-H)⁻.

З 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-пропіонаміду 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-піридин-3-іл-пропіонамід

До розчину, що перемішується, з етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)пропіонової кислоти (2,7г, 10ммоль), 3-піколілхлорид-гідрохлориду (3,2г, 20ммоль), і триетиламоніхлориду (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-піридин-3-іл-пропіонової кислоти був виділений у вигляді коричневого масла. Вихід 3,0г, 82%; Коричнєве масло; MS: 364 (M+H)⁺.

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-піридин-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-піридин-3-іл-пропіонової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 58°C; MS: 336 (M+H)⁺.

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-метил-3-піридин-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-піридин-3-іл-пропіонаміду у вигляді безбарвної твердої речовини. 52%; Т.пл. 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-піридин-3-іл метил-деканової кислоти

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (7,5г, 29ммоль) і 1-бromoоктану (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+H)⁺.

За методикою, яка викладена в прикладі 29, був одержаний етиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-піридин-3-ілметил-деканової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-деканової кислоти (8,0г, 21,6ммоль) і 3-піколілхлорид-гідрохлорид (4,1г, 25ммоль). Вихід

6,5г, 68%; Коричнєве масло; MS: (M+H)⁺.

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-піридин-3-ілметил-деканової кислоти (5,0г, 11ммоль), за методикою, яка викладена в Прикладі 9, було виділено 4,5г (91 %) 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-піридин-3-ілметил-деканової кислоти. Т.пл. 159°C; MS: 434 (M+H)⁺.

З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-піридин-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-піридин-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-піридин-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-піридин-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-піколілхлорид-гідрохлориду (2,1г, 13ммоль). Вихід 4,14г, 81%; Коричнєве масло; MS: 418(M+H)⁺.

2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-піридин-3-ілметил-гекс-4-єнова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-піридин-3-ілметил-гекс-4-єнової 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-піридин-3-ілметил-гекс-4-єнової 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-піридин-3-ілметил-гекс-4-єнової 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-діізопропіламіно-N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-бутирамід

За методикою, яка описана в Прикладі 29, був одержаний етиловий ефір 2-бензил-4-діізопропіламіно-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-масляної кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-3-феніл-пропіонової кислоти (Приклад 9) і 2-діізопропіламіноетилхлорид-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-діізопропіламіно-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-діізопропіламіно-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-масляної кислоти. Т.пл. 136-138°C; MS: 448,5 (M+H)⁺.

З вихідної етиловий ефір 2-бензил-4-діізопропіламіно-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-діізопропіламіно-N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-бутираміду 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-піридин-3-ілметил-пропіонамід

За методикою, яка викладена в Прикладі 9, був одержаний етиловий ефір 3-циклогексил-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-піридин-3-ілметил-пропіонової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метоксибензолсульфоніл)-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-піридин-3-ілметил-пропіонової кислоти з вихідної етилового ефіру 3-циклогексил-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонової кислоти (1,5г, 4,2ммоль) і 3-піколілхлориду (1,0г, 6ммоль). Вихід 1,0г, 38%; Безбарвне масло; MS: 446 (M+H)⁺.

З вихідної етилового ефіру 3-циклогексил-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-піридин-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-піридин-3-ілметил-пропіонової кислоти. Т.пл. 92°C; MS: 417,5 (M+H)⁺.

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

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, 3H), 3,19 (м, 1H), 3,8-4,0 (м, 4H), 7,1-8,95 (м, 12H).

Приклад 68

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

З вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензилсульфоніл)-6-фенокси-2-піридин-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-піридин-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-піридин-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-піридин-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, 8H), 3,4 (ушир.с, 2H), 3,8 (с, 3H), 6,8-8,7 (м, 13H).

Приклад 69

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-піридин-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-бromo-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-піридин-3-ілметил-гексанової кислоти з вихідної етилового ефіру 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-гексанової кислоти (6,0г, 18ммоль) і піколілхлорид-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-піридин-3-ілметил-гексанової кислоти за методикою, яка викладена в Прикладі 9, було виділено 2,6г (92%) 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метил-2-піридин-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-піридин-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-піридин-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, 6H), 1,2-2,0 (м, 5H), 3,5 (ушир.кв, 2H), 7,1-8,8 (м, 8H), 11,1 (ушир.с, 1H).

Приклад 70

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-піридин-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-бromo-трет-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-фенілсульфаніл)-оцтової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у Прикладі 9. З вихідної трет-бутилового ефіру (4-метокси-фенілсульфаніл)-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-фенілсульфаніл)-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/TFA (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 гідроксиламінгідрохлориду (0,70г, 10ммоль) було виділено 0,13г даного продукту. Вихід 37%; біла 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): 3064м, 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 гідроксиламінгідрохлориду (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-інової 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 гідроксиламінгідрохлориду (0,70г, 10ммоль) було виділено 0,23г даного продукту. Вихід 89%; біла тверда речовина; Т.пл. 135-137°C; MS: 462,0 (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 пропаргілброміду (1,77г, 15ммоль) було виділено 1,90г даного продукту. Вихід 75%; біла тверда речовина; Т.пл. 113-115°C; MS: 362,1 (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 гідроксиламінгідрохлориду (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); IK (KBr, cm^{-1}): 3392с, 3293с, 3271м, 2955м, 1650с, 1594с.

Анал. Обчислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$:

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-піридин-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)-піридин-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-піридин-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-піридин-3-ілметил-дец-4-інову кислоту очищали шляхом силікагелевої хроматографії (~30%-ий метанол/метиленхлорид). Вихід: 2,0г, 87%; Біла тверда речовина; Т.пл. 146°C; MS: 428,1 (M-H)⁻.

Гідроксиамід 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-піридин-3-ілметил-дец-4-інової кислоти був одержаний відповідно до методики, яка викладена у Прикладі 1. З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-піридин-3-ілметил-дец-4-інової кислоти (0,71г, 1,62ммоль) і гідроксиламінгідрохлориду (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); IK (KBr, cm^{-1}): 3157м, 3095с, 2932с, 2858м, 1671м, 1593с.

Анал. Обчислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{J}_5\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 0,9\cdot\text{H}_2\text{O}$:

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-піридин-3-ілметил-пент-4-інової кислоти

Трет-бутиловий ефір 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-піридин-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)-піридин-3-ілпропіонової кислоти (3,77г, 10ммоль) і пропаргілброміду (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-піридин-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-піридин-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-піридин-3-ілметил-пент-4-інової кислоти був одержаний у відповідності зі способом, який викладений у Прикладі 1. З вихідної 2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-2-піридин-3-ілметил-пент-4-інової кислоти (0,29г, 0,81ммоль) і гідроксиламінгідро-хлориду (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, 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); IK (KBr, cm^{-1}): 3168м, 3095с, 1670м, 1593с.

Приклад 76

Гідроксиамід 2-(4-фторо-бензолсульфоніл)-2-піридин-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-піридин-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 гідроксиламінгідрохлориду (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); IK (KBr, cm^{-1}): 3154м, 3105с, 3068с, 2875м, 1630w, 1590с;

Анал. Обчислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$:

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-бromo-2-октину (0,95г, 5,0ммоль) було виділено 1,80г даного продукту. Вихід 56%; 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 гідроксиламінгідрохлориду (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-бromo-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 гідроксиламінгідрохлориду (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 C₁₆H₁₆FNO₄S:

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

З вихідної гідроксиаміду 2-(4-метокси-фенілсульфініл)-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 стереоізмери гідроксиаміду 2-(4-метокси-фенілсульфініл)-гептанової кислоти. Менш полярний ізомер гідроксиамід 2R*-(4-метокси-феніл-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-феніл-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]-пропіонового 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 остигати при кімнатній температурі, відфільтровували солі калію і дану реакційну суміш концентрували. Залишок екстрагували хлороформом і промивали водою і 0,5 N розчином NaOH. Одержаний органічний шар далі 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 метиленхлориді 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 остигати, відфільтровували калієві солі, і дану реакційну суміш концентрували. Залишок екстрагували хлороформом і промивали за допомогою H₂O. Далі органічний шар ретельно промивали водою, збезводнювали над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Безбарвне масло. Вихід: 19,0г, 97%; MS: 196 (M+H).

N-Бензилдіетаноламін (9,75г, 50ммоль) був розчинений у насиченій метанолом хлористоводневої кислоті 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 1год. 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 K₂CO₃ (30г, надлишок) у безводному ацетоні (250мл), був доданий етиловий ефір (4-метокси-фенілсульфоніл)-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 остигати, солі калію відфільтровували, а дану реакційну суміш концентрували. Залишок екстрагували хлороформом і промивали за допомогою H₂O. Потім одержаний органічний шар ретельно промивали водою, збезводнювали над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Одержану темно-коричневу реакційну суміш очищали за допомогою силікагелевої 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-карбонова кислота сушили при 50°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 CH₂Cl₂ (100мл) при 0°C краплинним способом добавляли оксалілхлорид 91,0г, 8ммоль. Після додавання дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Одночасно, в окремій колбі, у THF:воді (5:1, 30мл) при 0°C протягом 1 години, перемішували суміш гідроксиламінідхлориду (2,0г, 29ммоль) і триетиламіну (5мл, надлишок). По закінченні 1-годинного перемішування, оксалілхлоридну реакційну суміш концентрували й одержаний блідо-жовтий залишок розчиняли в 10мл CH₂Cl₂ і повільно добавляли до гідроксиламіну при 0°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 силікагельної колонкової хроматографії і елюований хлороформом гідроксиамід 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-бензил-піперидин-4-карбонової кислоти був виділений у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 90-95°C; Вихід 1,2г, 48%; MS: 405 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): 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°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-карбонова 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°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°C; Вихід 20,4%; MS: 435,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): 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: 301,8 (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 натрійгідроксиду (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-метил-бензилдіетаноламіну (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 натрійгідроксиду (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 (8,6г, 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 натрій-гідроксиду (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-метилпіперидин-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-метилпіперидин-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)піперидин-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)піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83. З вихідної етилового ефіру 4-(метокси-бензолсульфоніл)-оцтової кислоти (2,85г, 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)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з етилового ефіру 1-біфеніл-4-ілметил-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-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)піперидин-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)піперидин-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)піперидин-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) піперидин-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)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 4-(4-метокси-бензол-сульфоніл)-1-(3-метил-бут-2-еніл)піперидин-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)піперидин-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)піперидин-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 2H), 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-бромо-бензил)-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-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-бромо-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-бромо-бензил)-4-(4-метокси-бензол-сульфоніл)-піперидин-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-бромо-бензил)-біс-(2-хлоро-етил)-аміну (13,3г, 38,6ммоль). Вихід 17г (44%); коричневе масло; MS: 497,9 (M+H)⁺.

1-(4-бромо-бензил)-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з етилового ефіру 1-(4-бромо-бензил)-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти (16,5г, 33,3ммоль), розчиненого в THF:метанолі 3:1 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)⁺.

З 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. З 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. З вихідної 2-[(гідрокси-етил)-(3-феніл-пропіл)-аміно]-етанолу (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. З 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 з вихідної етилового ефіру 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(3-феніл-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти (10,74г, 24,13ммоль), розчиненого в THF:метанолі 3:1 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)⁺.

З 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 1,64г 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. З вихідної трет-бутил-діетаноламіну (6г, 37,2ммоль). 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. З 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 із 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)⁺.

З 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. З вихідної N-бутилдіетаноламіну (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. З вихідної етилового ефіру 4-(метокси-бензолсульфоніл)оцтової кислоти (5г, 19,38ммоль) і бутил-біс-(2-хлоро-етил)-аміну (4,52г, 19,38ммоль). Вихід 6,86г, (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)⁺.

З 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-циклооктилдіетаноламіну (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: 356 (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-бутоксид-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти

Етиловий ефір 1-бензил-4-(4-бутоксид-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83. З вихідної етилового ефіру 4-(бутоксид-бензолсульфоніл)оцтової кислоти (6г, 20ммоль) і біс-(2-хлоро-етил)-бензиламін (10г, 30ммоль). Вихід 5,15г (56%); жовте масло; MS: 460 (M+H)⁺.

1-бензил-4-(4-бутоксид-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 1-бензил-4-(4-бутоксид-бензолсульфоніл)-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-бутоксид-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти (2,61г, 6,06ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 860мг гідроксиаміду 1-бензил-4-(4-бутоксид-бензолсульфоніл)-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-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти

Етиловий ефір 1-(4-фторо-бензил)-4-(4-метокси-бензол-сульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83. З вихідної етилового ефіру 4-(метокси-бензол-сульфоніл)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-метокси-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 1-(4-фторо-бензил)-4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-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-метокси-бензолсульфоніл)-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-метокси-бензолсульфоніл)-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-бутоксид-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти

Етиловий ефір - 1-(4-фторо-бензил)-4-(4-бутоксид-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83. З вихідної етилового ефіру 4-(бутоксид-бензол-сульфоніл)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-бутоксид-бензолсульфоніл)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 1-(4-фторо-бензил)-4-(4-бутоксид-бензол-сульфоніл)-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-бутоксид-бензол-сульфоніл)-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-бутоксид-бензолсульфоніл)-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), 1,68-1,77 (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-метокси-бензолсульфоніл)-1-(4-метокси-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти

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

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

Етиловий ефір 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(4-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, 20ммоль) і біс-(2-хлоретил)-4-метокси-бензил)-аміну (7,0г, 22ммоль). Вихід 5,0г (56%); легкоплавка тверда речовина; MS: 448,5 (M+H)⁺.

4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(4-метокси-бензил)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(4-метокси-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти (4,2г, 10ммоль), розчиненого в метанолі (30ммоль), 10 N натрійгідроксиду (10мл), тетрагідрогідрофурану (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)-піперидин-4-карбонової кислоти і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 1,2г гідроксиаміду 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(4-метокси-бензил)-піперидин-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]-піперидин-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]-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, 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]-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-[2-(4-метоксифеніл)-етил]-піперидин-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]-піперидин-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]-піперидин-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)-піперидин-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-бromo-етилбензолу (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)-піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83. З вихідної етилового ефіру 4-(4-метокси-бейзолсульфоніл)-1-(2-феніл-етил)-піперидин-4-карбонової кислоти (5,0г, 20ммоль) і біс-(2-хлоро-етил)-(2-феніл-етил)-аміну (5,6г, 20ммоль). Вихід 5,5г (63%); коричневе масло; MS: 432,5 (M+H)⁺.

4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(2-феніл-етил)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(2-феніл-етил)-піперидин-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)-піперидин-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)-піперидин-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-п-бутокси-бензолсульфоніл)-1-(4-метокси-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти

Етиловий ефір 4-(4-п-бутокси-бензолсульфоніл)-1-(4-метокси-бензил)-піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83. З вихідної етилового ефіру 4-(п-бутокси-бензолсульфоніл)-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-п-бутокси-бензолсульфоніл)-1-(4-метокси-бензил)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 4-(4-п-бутокси-бензолсульфоніл)-1-(4-метокси-бензил)-піперидин-4-карбонової

кислоти (3,0г, 6,1ммоль), розчиненого в метанолі (30мл), 10 N натрійгідроксиду (10мл), тетрагідрофідофурану (20мл). Одержана 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-метокси-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-метокси-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-метокси-бензолсульфоніл)-1-(3-фенокси-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти 2-[(2-гідрокси-етил)-(3-фенокси-пропіл)-аміно]-етанол був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83. З вихідної діетаноламіну (15,8г, 151ммоль) і 3-феноксипропілброміду (21,5г, 100ммоль). Вихід 21,31г, (95%); жовте масло; MS: 238,1 (M+H)⁺.

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

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

4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(3-фенокси-пропіл)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з 3 вихідної етилового ефіру 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(3-фенокси-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти (4,2г, 9,1ммоль), розчиненого в THF: метанолі 3:1 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-метокси-бензолсульфоніл)-1-(3-фенокси-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти (2,5г, 5,77ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 1,2г гідроксиаміду 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(3-фенокси-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-фенокси-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти Етиловий ефір 4-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-1-(3-фенокси-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-хлоро-етил)-(3-фенокси-пропіл)-аміну (3,0г, 11ммоль). Вихід 4,5г (89%); коричневе масло; MS: 504,6 (M+H)⁺.

4-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-1-(3-фенокси-пропіл)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з етилового ефіру 4-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-1-(3-фенокси-пропіл)-піперидин-4-карбонової кислоти (4,0г, 7,9ммоль), розчиненого в THF:метанолі 3:1 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-фенокси-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-фенокси-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-метокси-бензолсульфоніл)-1-(2-фенокси-етил)-піперидин-4-карбонової кислоти 2-[(2-гідрокси-етил)-(2-фенокси-етил)-аміно]-етанол був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83. З вихідної діетаноламіну (15,0г, 150ммоль) і 2-хлоро-фенетолу (15,6г, 100ммоль). Вихід 18г, (80%); Безбарвне масло; MS: 226 (M+H)⁺.

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

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

4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(2-фенокси-етил)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилового ефіру 4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1-(2-фенокси-етил)-піперидин-4-карбонової кислоти (5,0г, 11,1ммоль), розчиненого в THF:метанолі 3:1 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-метокси-бензолсульфоніл)-1-(2-фенокси-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,), 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-феноксид-етил)-піперидин-4-карбонової кислоти

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

4-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-1-(2-феноксид-етил)-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилової ефіру 4-(4-п-бутоксид-бензолсульфоніл)-1-(2-феноксид-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-феноксид-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-феноксид-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-метоксид-бензолсульфоніл)-1-[4-(2-піперидин-1-іл-етоксид)-бензил]-піперидин-4-карбонової кислоти

Біс-(2-хлорид-етил)-[4-(2-піперидин-1-іл-етоксид)-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-етоксид)-бензилхлориду (5,9г, 20ммоль). Вихід 5,5г, (85%); Коричнева напівтверда речовина; MS: 323 (M+H)⁺.

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

Етиловий ефір 4-(4-метоксид-бензолсульфоніл)-1-[4-(2-піперидин-1-іл-етоксид)-бензил]-піперидин-4-карбонової кислоти був одержаний відповідно до загального способу, який викладений у прикладі 83. З вихідної етилової ефіру 4-(метоксид-бензолсульфоніл)оцтової кислоти (5,0г, 20ммоль) і біс-(2-хлорид-етил)-[4-(2-піперидин-1-іл-етоксид)-бензил]-аміну (8,6г, 20ммоль). Вихід 6,0г (55%); коричневе масло; MS: 545,7 (M+H)⁺.

4-(4-метоксид-бензолсульфоніл)-1-[4-(2-піперидин-1-іл-етоксид)-бензил]-піперидин-4-карбонова кислота була одержана з вихідної етилової ефіру 4-(4-метоксид-бензолсульфоніл)-1-[4-(2-піперидин-1-іл-етоксид)-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-метоксид-бензолсульфоніл)-1-[4-(2-піперидин-1-іл-етоксид)-бензил]-піперидин-4-карбонової кислоти (3,5г, 6,78ммоль) і за методикою, яка викладена в прикладі 83, було виділено 1,8г гідроксиаміду 4-(4-метоксид-бензолсульфоніл)-1-[4-(2-піперидин-1-іл-етоксид)-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-гідроксид-2-(4-метоксид-бензолсульфоніл)-пропіонамід

Стадія А: Приєднання 2-бромид-пропіонової кислоти до гідроксиламінової смоли.

4-0-метилгідроксиламін-феноксиметил-співполі (стирол-1%-дивінілбензол)-смола¹ (2г, 1,1мекв/г) була поміщена в посудину для пептидного синтезу (Chempiass Inc. Part Number CG-1866) і суспендована в DMF (20мл). Були додані 2-бромпропіонова кислота (0,6мл, 3,0екв.), 1-гідроксидбензотриазол гідрат (HOBt, 1,8г, 6,0екв.) і 1,3-дізопропілкарбодіімід (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 допомогою ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 4,54 (кв, 1H), 1,83 (д, 3H).

Стадія В: Заміна броміду на 4-метоксибензолтіол.

N-гідроксид-2-бромид-пропіонамідну смолу, одержану на Стадії А (0,35г, 1,1 мекв/г), заміняли в 20мл-овій скінтиляційній 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-гідроксид-2-(4-метоксид-бензолсульфоніл)-пропіонамідну смолу, одержану на Стадії В (175мг,

1,1мекв/г), суспендували в DCM (3,0мл) і добавляли 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 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-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 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.

84% @ 215нм; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) 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 слідує стадіям прикладу 110.

Приклад 111

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

72% @ 215нм.

N-гідрокси-2-(4-метокси-бензолсульфоніл)-пропіонамід. 72% @ 215нм; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) 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 (DMSO-d₆) 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 A: Приєднання 2-бромо-3-метил-масляної кислоти до гідроксиламінової смоли.

4-0-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-бромо-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 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 B: Заміна броміду на 2-нафталінтіол.

2-бромогідроксиматна смола, одержана на Стадії A (0,15г, 1,1мекв/г), була поміщена в 20мл-ову скінтиляційну 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 C: Окислення сульфідів до сульфоксидів.

2-(2-N-нафталінсульфаніл)-N-гідроксидпропіонамідна смола, одержана на стадії B (175мг, 1,1мекв/г), була суспендована в DCM (3,0мл) і 70%-ому трет-бутилгідропероксиді (1,0мл), після чого була додана 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: Окислення сульфідів до сульфону.

2-(2-N-нафталінсульфаніл)-N-гідроксидпропіонамідну 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)-бутирамідів від смоли.

2-(2-N-нафталінсульфаніл)-N-гідроксидпропіонамідну 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 слідує стадіям у прикладі 114.

Приклад 115

N-гідрокси-3-метил-2-(нафталін-2-ілсульфініл)-бутирамід.

67% @ 215нм.

Приклад 116

N-гідрокси-3-метил-2-(нафталін-2-ілсульфоніл)-бутирамід.

97% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 308 (M+H)⁺.

Приклад 117

N-гідрокси-3-метил-2-фенетилсульфініл-бутирамід.

93% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 254 (M+H)⁺.

Приклад 118

N-гідрокси-3-метил-2-фенетилсульфоніл-бутирамід.

97% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 286 (M+H)⁺.

Приклад 119

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

Стадія А: Приєднання 2-бромомасляної кислоти до гідроксиламінової смоли.

4-0-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. 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). Одержану смолу сушили при негативному тиску при кімнатній температурі.

Стадія В: Заміна броміду метилтіогліколятом.

2-бромогідроксиматну смолу, одержану на Стадії А (0,45г, 1,1мекв/г) поміщали в 20мл-ову скляну пробірку і суспендували в THF (2мл). Додавали метилтіогліколят (286мг, 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 С: Окислення сульфідів до сульфоксидів.

Метилловий ефірну смолу (1-гідроксикарбамоїл-пропан-1-сульфаніл)-оцтової кислоти, одержану на стадії В (150мг, 1,1мекв/г), суспендували в DCM (3,0мл) і 70%-ому трет-бутилгідропероксиді (1,0мл), після чого додавали 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: Окислення сульфідів до сульфону.

Метилловий ефірну смолу (1-гідроксикарбамоїл-пропан-1-сульфаніл)-оцтової кислоти, одержану на стадії В (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 Е: Відщеплення метилового ефіру (1-гідроксикарбамоїл-пропан-1-сульфаніл)-оцтової кислоти від смоли.

Метилловий ефірну смолу (1-гідроксикарбамоїл-пропан-1-сульфаніл)-оцтової кислоти, отриману на стадії В (150мг, 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. LCMS (API-електророзпилення) m/z 228 (M+H)⁺.

Гідроксамові кислоти з Прикладів 120-124 синтезували з використанням відповідних вихідних речовин і слідує стадіям у прикладі 119.

Приклад 120

Гідроксиамід (1-гідроксикарбамоїл-пропан-1-сульфоніл)-оцтової кислоти.

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

Приклад 121

Гідроксиамід (1-гідроксикарбамоїл-пропан-1-сульфініл)-оцтової кислоти.

100% @ 220нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 240 (M+H)⁺.

Приклад 122

Гідроксиамід (1-гідроксикарбамоїл-пропан-1-сульфаніл)-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-гідроксикарбамоїл-пропан-1-сульфініл)-пропіонової кислоти.

83% @ 220нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 280 (M+H)⁺.

Приклад 124

Гідроксиамід (1-гідроксикарбамоїл-пропан-1-сульфоніл)-пропіонової кислоти.

100% @ 220нм.

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-співполі(стирол-1%-дивінілбензол)-смола¹ (5г, 1,2мекв/г) поміщали в посудину для пептидного синтезу і суспендували в DMF (40мл). Добавляли 2-бromo-3-феніл-пропіонову кислоту (3,5г, 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 (0,33г, 1,2мекв/г) поміщали в 20мл-ову скінтиляційну пробірку і суспендували в THF (2мл). Добавляли 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 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.

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 добавляли 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 сульфиду 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 добавляли 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-пропіонаміду 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 добавляли 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. Добавляли метанол (1мл) і одержану суміш концентрували. 84% @ 215нм; 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 слідує стадіям у прикладі 125.

Приклад 126

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

73% @ 215нм.

Приклад 127

2-(4-гідроксибензолсульфоніл)-N-гідрокси-3-феніл-пропіонамід.

77% @ 215нм; 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% @ 215нм; 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% @ 215нм.

Приклад 130

2-(4-ацетиламіно-бензолсульфоніл)-N-гідрокси-3-феніл-пропіонамід.

95% @ 215нм.

Приклад 131

Метилловий ефір 4-гідроксикарбамоїл-4-(4-метансульфаніл-фенілсульфаніл)масляної кислоти.

Стадія А: Приєднання 2-бromo-5-метилглутарової кислоти до гідроксиламінової смоли.

4-0-метоксигідроксиламін-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-бromo-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 скінтіляційну 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 фрїтою, 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 сульфїду до сульфоксиду.

Метилефірну смолу 4-гідроксикарбамоїл-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 бензолсульфову 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 сульфїду до сульфону.

Метилефірну смолу 4-гідроксикарбамоїл-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-гідроксикарбамоїл-4-(4-метансульфаніл-фенілсульфаніл)масляної кислоти.

Метилефірну смолу 4-гідроксикарбамоїл-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% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 316 (M+H)⁺.

Гідроксамові кислоти з Прикладів 132-139 синтезовані з використанням відповідних вихідних речовин і слїдуючі стадїям у прикладі 131.

Приклад 132

Гідроксиамід 4-гідроксикарбамоїл-4-(4-метансульфаніл-фенілсульфаніл)-масляної кислоти.

79% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 348 (M+H)⁺.

Приклад 133

Гідроксиамід 4-гідроксикарбамоїл-4-(4-метансульфоніл-фенілсульфоніл)-масляної кислоти.

78% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 380 (M+H)⁺.

Приклад 134

Гідроксиамід 4-гідроксикарбамоїл-4-(4-бромо-бензолсульфаніл)-масляної кислоти.

93% @ 215нм.

Приклад 135

Гідроксиамід 4-гідроксикарбамоїл-4-(4-бромо-бензолсульфаніл)-масляної кислоти.

80% @ 215нм.

Приклад 136

Гідроксиамід 4-гідроксикарбамоїл-4-(4-бромо-бензолсульфоніл)-масляної кислоти.

77% @ 215нм.

Приклад 137

Гідроксиамід 4-гідроксикарбамоїл-4-(2-трифторметил-бензолсульфаніл)-масляної кислоти.

93% @ 215нм.

Приклад 138

Гідроксиамід 4-гідроксикарбамоїл-4-(2-трифторметил-бензолсульфаніл)-масляної кислоти.

72% @ 215нм.

Приклад 139

Гідроксиамід 4-гідроксикарбамоїл-4-(2-трифторметил-бензолсульфоніл)-масляної кислоти.

90% @ 215нм.

Приклад 140

Гідроксиамід 2-(3-метокси-бензолсульфаніл)деканової кислоти.

Стадія А: Приєднання 2-бромо-деканової кислоти до гідроксиламінової смоли.

4-0-метоксигідроксиламін-феноксиметил-спївполї(стирол-1%-дивїнілбензол)-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 скінтіляційну 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 фрїтою, 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-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 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-метокси-бензолсульфаніл)деканової кислоти, одержану на стадії В (73мг, 1,1мекв/г), суспендували в DCM (1,5мл) і добавляли 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 E: 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 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. 89% @ 215nm.

Гідроксамові кислоти з Прикладів 141-145 синтезовані з використанням відповідних вихідних речовин і слідує стадіям у прикладі 140.

Приклад 141

Гідроксиамід 2-(3-метокси-бензолсульфаніл)деканової кислоти.

96% @ 215nm.

Приклад 142

Гідроксиамід 2-(3-метокси-бензолсульфаніл)деканової кислоти.

96% @ 215nm.

Приклад 143

Гідроксиамід 2-(3-метокси-бензолсульфаніл)деканової кислоти.

95% @ 215nm; LCMS (API-електророзпилення) m/z 342 (M+H)⁺.

Приклад 144

Гідроксиамід 2-(3-метокси-бензолсульфаніл)деканової кислоти.

86% @ 215nm; LCMS (API-електророзпилення) m/z 374 (M+H)⁺.

Приклад 145

Гідроксиамід 2-(3-метокси-бензолсульфаніл)деканової кислоти.

92% @ 215nm.

Приклад 146

3-бензилокси-N-гідрокси-2-(4-метансульфаніл-бензолсульфаніл)-пропіонамід

Стадія A: Приєднання 2-бromo-3-бензилоксипропіонової кислоти до гідроксиламінової смоли.

4-0-метоксигідроксиламін-феноксиметил-співполі(стирол-1%-дивінілбензол)-смола¹ (4,5г, 1,2мекв/г) поміщали в посудину для пептидного синтезу і суспендували в DMF (40мл). Добавляли S-2-бromo-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 B: Заміна броміду 4-(метилтіо)тіофенолом.

2-бромогідроксиматну смолу, одержану на Стадії A (0,22г, 1,2мекв/г) поміщали в 20мл-ову сцинтиляційну пробірку і суспендували в THF (2мл). Добавляли 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 C: Окислення сульфідів до сульфоксидів.

3-бензилокси-N-гідрокси-2-(4-метансульфаніл-бензолсульфаніл)-пропіонамідну смолу, одержану на стадії B (73мг, 1,1мекв/г) суспендували в DCM (1,5мл) і 70%-ному 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.

3-бензилокси-N-гідрокси-2-(4-метансульфаніл-бензолсульфаніл)-пропіонамідну смолу, одержану на стадії B (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 B (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 слідує стадіям у прикладі 146.

Приклад 147

3-бензилокси-N-гідрокси-2-(4-метансульфініл-бензолсульфініл)-пропіонамід.
70% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 382 (M+H)⁺.

Приклад 148

3-бензилокси-N-гідрокси-2-(4-метансульфоніл-бензолсульфоніл)-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-бензолсульфініл)-пропіонамід.
70% @ 215нм.

Приклад 151

3-бензилокси-N-гідрокси-2-(2-хлоро-бензолсульфоніл)-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.

4-0-метоксигідроксиламін-феноксиметил-співполі(стирол-1%-дивінілбензол)-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 скінтіляційну 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-бromo-бензолсульфант)-N-гідрокси-3-(3H-імідазол-4-іл)-пропіонамідів від смоли.

2-(2-бromo-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 слідує стадіям у прикладі 152.

Приклад 153

2-(4-бromo-бензолсульфініл)-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-бromo-5-гуанідино-пентанової кислоти до гідроксиламінової смоли.

4-0-метоксигідроксиламін-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-бromo-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 B: Заміна броміду 3-фтортіофенолом.

2-бромогідроксиматну смолу, одержану на Стадії A (0,22г, 1,2мекв/г) поміщали в 20мл-ову сцинтиляційну пробірку і суспендували в THF (2мл). Додавали 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 фрїтою, 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 C: Окислення сульфїду до сульфоксиду.

Гідроксиамідну смолу 2-(3-фторфенілсульфаніл)-5-гуанїдино-пентанової кислоти, одержану на стадії B (73мг, 1,1мекв/г) суспендували в DCM (1,5мл) і 70%-ому трет-бутилгідропероксиді (0,49мл), після чого додавали 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 сульфїду до сульфону.

Гідроксиамідну смолу 2-(3-фторфенілсульфаніл)-5-гуанїдино-пентанової кислоти, одержану на стадії B (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 E: Відщеплення гідроксиамїду 2-(3-фторфенілсульфаніл)-5-гуанїдино-пентанової кислоти від смоли.

Гідроксиамідну смолу 2-(3-фторфенілсульфаніл)-5-гуанїдино-пентанової кислоти, одержану на стадії B (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. 93% @ 215nm.

Гідроксамові кислоти з Прикладів 156-159 синтезовані з використанням відповідних вихідних речовин і слїдуючи стадіям у прикладі 155.

Приклад 156

Гідроксиамід 2-(3-фторфенілсульфаніл)-5-гуанїдино-пентанової кислоти.

80% @ 220nm. LCMS (API-електророзпилення) m/z 317 (M+H)⁺.

Приклад 157

Гідроксиамід 2-(3-бромсульфаніл)-5-гуанїдино-пентанової кислоти.

92% @ 220nm; 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-гуанїдино-пентанової кислоти.

79% @ 220nm. LCMS (API-електророзпилення) m/z 379 (M+H)⁺.

Приклад 159

Гідроксиамід 2-(2-бромсульфоніл)-5-гуанїдино-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 A: Приєднання 2-бromo-октанової кислоти до гідроксиамінової смоли.

4-0-метоксигідроксиамін-феноксиметил-спївполї(стирол-1%-дивїнілбензол)-смола¹ (10,0г, 1,2мекв/г) поміщали в посудину для пептидного синтезу і суспендували в DMF (80мл). Додавали 2-бromo-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 B: Заміна бромїду 2,5-дихлортїофенолом.

2-бромогідроксиматну смолу, одержану на Стадії A (0,45г, 1,2мекв/г) поміщали в 20мл-ову сцинтиляційну пробірку і суспендували в THF (6мл). Додавали 2,5-дихлортїофенол (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 фрїтою, 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 C: Окислення сульфїду до сульфоксиду.

Гідроксиамідну смолу 2-(2,5-дихлорбензолсульфаніл)-октанової кислоти, одержану на стадії B (150мг, 1,1мекв/г) суспендували в DCM (3,0мл) і 70%-ому трет-бутилгідропероксиді (1,0мл), після чого додавали 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 B (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 E: Відщеплення гідроксиаміду 2-(2,5-дихлорбензолсульфаніл)-октанової кислоти від смоли.

Гідроксиамідну смолу 2-(2,5-дихлорбензолсульфаніл)-октанової кислоти, одержану на стадії B (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 слідує 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-метоксибензолсульфініл)-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-диметоксибензолсульфініл)-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 слідує 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 5mM (YMC, Inc. Wilmington, North Carolina)

Градiєнт розчинника	Час	Вода	Ацетонiтрил
	0,0	95	5
	25хв.	5	95

Швидкість потоку: 15мл/хв.

Приклад 168

Гідроксиамід 2-(2-бензiмiдазол-2-iлсульфанiл)-октанової кислоти.

81% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 308 (M+H)⁺.

Приклад 169

Гідроксиамід 2-(2-бензаоксазол-2-iлсульфанiл)-октанової кислоти.

72% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 309 (M+H)⁺.

Приклад 170

Гідроксиамід 2-(2-бензотiазол-2-iлсульфанiл)-октанової кислоти.

72% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 325 (M+H)⁺.

Приклад 171

Гідроксиамід 2-(2-пiридин-2-сульфанiл)-октанової кислоти.

76% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 269 (M+H)⁺.

Приклад 172

Гідроксиамід 2-(4-фенiл-тiазол-2-сульфанiл)-октанової кислоти.

97% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 336 (M+H)⁺.

Приклад 173

Гідроксиамід 2-(2-пiридин-2-iл-етилсульфанiл)-октанової кислоти.

84% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 297 (M+H)⁺.

Приклад 174

Гідроксиамід 2-(2-фенiл-5H-тетразол-5-iл-сульфанiл)-октанової кислоти.

67% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 338 (M+H)⁺.

Приклад 175

Гідроксиамід 2-(2-пiразин-2-iл-етилсульфанiл)-октанової кислоти.

98% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 298 (M+H)⁺.

Приклад 176

Гідроксиамід 2-(1-метил-¹H-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-піридин-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-¹H-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-піридин-2-іл)-етансульфоніл]-октанової кислоти.
77% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 345 (M+H)⁺.

Приклад 184

Гідроксиамід 3-(1-гідроксикарбамоїл-гептилсульфаніл)-бензойної кислоти.
100% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 312 (M+H)⁺.

Приклад 185

Гідроксиамід 3-[4-(1-гідроксикарбамоїл-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-гідроксикарбамоїл-гептилсульфініл)-бензойної кислоти.
84% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 328 (M+H)⁺.

Приклад 189

Гідроксиамід 3-[4-(1-гідроксикарбамоїл-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-ілкарбамоїлметансульфініл)-октанової кислоти.
83% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 391 (M+H)⁺.

Приклад 192

Гідроксиамід 3-(1-гідроксикарбамоїл-гептилсульфоніл)-бензойної кислоти.
72% @ 215нм.

Приклад 193

Гідроксиамід 3-[4-(1-гідроксикарбамоїл-гептилсульфоніл)-феніл]-пропіонової кислоти.
67% @ 215нм.

Приклад 194

Гідроксиамід 2-(1H-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% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 351 (M+H)⁺.

Приклад 197

Гідроксиамід 2-(нафталін-2-ілкарбамоїлметансульфоніл)-октанової кислоти.
79% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 407 (M+H)⁺.

Приклад 198

Гідроксиамід 2-(2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметилсульфоніл)-октанової кислоти.
97% @ 215нм.

Приклад 199

Стадія А: Заміна броміду 4-фтортіофенолом.

2-бромогідроксиматна смола, одержана в Прикладі 160, Стадія А (9,4г, 1,2мекв/г), була поміщена в посудину для пептидного синтезу і суспендована в THF (50мл). Добавляли 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 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: Сполуки гідроксиамідної смоли 2-(4-фторбензолсульфаніл)-октанової кислоти з бензиловим спиртом.

Гідроксиамідну смолу 2-(4-фторбензолсульфаніл)-октанової кислоти, одержану на Стадії А (330мг, 1,1мекв/г) суспендували в DMF (2,0мл) і бензиловому спирті (731мг, 15екв.) і добавляли натрійгідрид (237мг, 15екв.). Реакцію нагрівали до 80°C протягом 15 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 С: Окислення сульфідів до сульфоксидів.

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 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-(4-бензилокси-фенілсульфаніл)-октанової кислоти, одержану на стадії В (110мг, 1,1мекв/г), суспендували в DCM (2,2мл) і добавляли 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 E: 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 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. 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 частинок 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-бензилокси-фенілсульфаніл)-октанової кислоти. 100% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 374 (M+H)⁺.

Сполуки гідроксамової кислоти з Прикладів 200-220 синтезовані з використанням відповідних вихідних речовин і слідуючи стадіям у прикладі 199.

Приклад 200

Гідроксиамід 2-(4-бутоксид-бензилсульфаніл)-октанової кислоти.

100% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 374 (M+H)⁺.

Приклад 201

Гідроксиамід 2-[4-(2-піперазин-1-іл-етокси)-бензилсульфаніл]-октанової кислоти.

98% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 340 (M+H)⁺.

Приклад 202

Гідроксиамід 2-[4-(5-гідроксид-пентилокси)-фенілсульфаніл]-октанової кислоти.

65% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 370 (M+H)⁺.

Приклад 203

Гідроксиамід 2-[4-(3-піридин-2-ілпропокси)-бензилсульфаніл]-октанової кислоти.

95% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 403 (M+H)⁺.

Приклад 204

Гідроксиамід 2-(4-бензилокси-фенілсульфаніл)-октанової кислоти.

100% @ 215нм.

Приклад 205

Гідроксиамід 2-(4-бутоксид-фенілсульфаніл)-октанової кислоти.

98% @ 215нм.

Приклад 206

Гідроксиамід 2-[4-(2-піперазин-1-іл-етокси)-бензилсульфаніл]-октанової кислоти.

98% @ 215нм.

Приклад 207

Гідроксиамід 2-[4-(3-піридин-2-ілпропокси)-бензилсульфаніл]-октанової кислоти.

99% @ 215нм.

Приклад 208

Гідроксиамід 2-(4-бензилокси-фенілсульфоніл)-октанової кислоти.

100% @ 215нм.

Приклад 209

Гідроксиамід 2-(4-бутоксид-фенілсульфоніл)-октанової кислоти.

100% @ 215нм.

Приклад 210

Гідроксиамід 2-[4-(2-піперазин-1-іл-етокси)-бензилсульфоніл]-октанової кислоти.

97% @ 215нм.

Приклад 211

Гідроксиамід 2-[4-(2-піридин-2-іл-пропокси)-бензолсульфоніл]-октанової кислоти.

100% @ 215нм.

Приклад 212

Гідроксиамід 2-[4-(1-метил-піролідін-3-ілокси)-бензол-сульфоніл]-октанової кислоти.

91% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 367 (M+H)⁺.

Приклад 213

Гідроксиамід 2-[4-(1-етил-пропокси)-бензолсульфоніл]-октанової кислоти.

100% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 354 (M+H)⁺.

Приклад 214

Гідроксиамід 2-[4-(тетрагідро-піран-4-ілокси)-бензолсульфоніл]-октанової кислоти.

97% @ 215нм; LCMS (API-електророзпилення) m/z 368 (M+H)⁺.

Приклад 215

Гідроксиамід 2-[4-(1-метил-піролідін-3-ілокси)-бензол-сульфініл]-октанової кислоти.

96% @ 215нм.

Приклад 216

Гідроксиамід 2-[4-(1-етил-пропокси)-бензолсульфініл]-октанової кислоти.

97% @ 215нм.

Приклад 217

Гідроксиамід 2-[4-(тетрагідро-піран-4-ілокси)-бензолсульфініл]-октанової кислоти.

97% @ 215нм.

Приклад 218

Гідроксиамід 2-[4-(1-метил-піролідін-3-ілокси)-бензол-сульфоніл]-октанової кислоти.

96% @ 215нм.

Приклад 219

Гідроксиамід 2-[4-(1-етил-пропокси)-бензолсульфоніл]-октанової кислоти.

100% @ 215нм.

Приклад 220

Гідроксиамід 2-[4-(тетрагідро-піран-4-ілокси)-бензолсульфоніл]-октанової кислоти.

100% @ 215нм.

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). Добавляли 4-бромтіофенол (5,2г, 5,0екв.), йодид натрію (4,1г, 5,0екв.) і 1,8-дізабіцикло[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 (2х30мл), DMF:води 9:1 (2х30мл), MeOH (2х20мл), і DCM (2х20мл). 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 добавляли бензол-сульфонову кислоту (1,5г). Цю реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин. Одержану реакцію фільтрували і промивали за допомогою DCM (2х30мл), DMF (2х30мл), MeOH (2х30мл), і DCM (2х30мл). 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 добавляли mCHBA (5,2г). Дану реакційну суміш струшували на орбітальному шейкері при кімнатній температурі протягом 12-24 годин. Цю реакційну суміш фільтрували і промивали за допомогою DCM (2х30мл), DMF (2х30мл), MeOH (2х30мл), і DCM (2х30мл). 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 (150г, 1,1мекв/г) суспендували в DMF (2,0мл) і протягом 1-2 хвилин пропускали газоподібний азот через дану суспензію. Добавляли 4-хлорбензолборну кислоту (51,6г, 2екв.), тетра-кис(трифенілфосфін) паладій(0) (19,07г, 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 (2х2мл), DMF:води 9:1 (2х3мл), MeOH (2х2мл), і DCM (2х2мл). 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 (150г, 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 відфільтровану смолу промивали за допомогою DCM (2х1мл). Фільтрат і промивний агент об'єднували і концентрували до сухого стану на Savant SpeedVac Plus. Добавляли 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 5мм (YMC, Inc.Wilmington, North Carolina)

Градiєнт розчинника	Час	Вода	Ацетонітрил
	0,0	95	5

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 слідуючи 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 416 (M+H)⁺.

Приклад 225

Стадія А: Взаємодія гідроксиаміду 2-(4-бромбензолсульфаніл)-октанової кислоти і N-(3-амінопропіл)-морфоліну.

Гідроксиамідна смола 2-(4-бромбензолсульфаніл)-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. Добавляли N-(3-амінопропіл)-морфолін (346мг, 20екв.), трис(дифениліденацетон) 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 добавляли 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.

Добавляли 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 часток 5мкм (YMC, Inc. Wilmington, North Carolina)

Градiєнт розчинника	Час	Вода	Ацетонітрил
	0,0	95	5
25хв.	5	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 слідуючи 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-бромо-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). Добавляли 4-гідрокситіофенол (11,3г, 5,0екв.), йодид натрію (13,5г, 5,0екв.) і 1,8-дізабіцикло[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 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). Добавляли 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 сульфідів до сульфоксидів.

Ефірну смолу 4-(1-гідроксикарбамоїл-гептилсульфаніл)-феніл-бензолсульфонової кислоти, одержану на стадії В (80мг, 1,2мекв/г), суспендували в DCM (3мл) і 70%-ому трет-бутилгідропероксиді (1мл), після чого добавляли 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 сульфідів до сульфону.

Ефірну смолу 4-(1-гідроксикарбамоїл-гептилсульфаніл)-феніл-бензолсульфонової кислоти, одержану на стадії В (80мг, 1,2мекв/г), суспендували в DCM (3мл) і добавляли 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 E: Розщеплення ефірної смоли 4-(1-гідрокси-карбамоїл-гептилсульфаніл)-феніл-бензолсульфонової кислоти.

Ефірну смолу 4-(1-гідроксикарбамоїл-гептилсульфаніл)-феніл-бензолсульфонової кислоти, одержану на стадії В (80мг, 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 відфільтровану смолу промивали за допомогою DCM (2х1мл). Фільтрат і промивний агент об'єднували і концентрували до сухого стану на Savant SpeedVac Plus. Добавляли 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 частинок 5mM (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-гідроксикарбамоїл-гептилсульфаніл)-феніл-бензолсульфонової кислоти. 91% @ 215nm; 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-гідроксикарбамоїл-гептилсульфаніл)-гідроксиамід 2,5-дихлоротіофен-3-сульфонової кислоти.

98% @ 215nm; LCMS (API-електророзпилення) m/z 498 (M+H)⁺.

Приклад 234

4-(1-гідроксикарбамоїл-гептилсульфаніл)-гідроксиамід етан-сульфонової кислоти.

72% @ 215nm; LCMS (API-електророзпилення) m/z 376 (M+H)⁺.

Приклад 235

4-(1-гідроксикарбамоїл-гептилсульфаніл)-гідроксиамід 5-хлоро-1,3-диметил-1H-піразол-4-сульфонової кислоти

99% @ 215nm; LCMS (API-електророзпилення) m/z 492 (M+H)⁺.

Приклад 236

4-(1-гідроксикарбамоїл-гептилсульфаніл)-гідроксиамід 2,5-дихлоротіофен-3-сульфонової кислоти. 96% @ 215nm; LCMS (API-електророзпилення) m/z 514 (M+H)⁺.

Приклад 237

4-(1-гідроксикарбамоїл-гептилсульфаніл)-гідроксиамід 5-піридин-2-іл-тіофен-2-сульфонової кислоти.

96% @ 215nm; LCMS (API-електророзпилення) m/z 523 (M+H)⁺.

Приклад 238

4-(1-гідроксикарбамоїл-гептилсульфаніл)-гідроксиамід 2-нітробензолсульфонової кислоти.

97% @ 215nm; LCMS (API-електророзпилення) m/z 501 (M+H)⁺.

Приклад 239

4-(1-гідроксикарбамоїл-гептилсульфаніл)-гідроксиамід.

97% @ 215nm; LCMS (API-електророзпилення) m/z 576 (M+H)⁺.

Приклад 240

4-(1-гідроксикарбамоїл-гептилсульфаніл)-гідроксиамід бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти.

83% @ 215nm; LCMS (API-електророзпилення) m/z 514 (M+H)⁺.

Посилання:

1. RickterLS.; Desai M.C. Tetrahedron 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-пентаноїл)-Leu-Cly-OET), Bachem Bioscience) ферментом желатиназа, звільняючи субстратний продукт, який колориметрично взаємодіє з DTNB ((5,5'-дитіо-біс(2-нітро-бензойна кислота)). Активність ферменту вимірювали по швидкості розвитку забарвлення.

Тіопептидний субстрат є свіжоприготовленим у вигляді 20mM основного [вихідного] розчину в 100% DMSO, а DTNBV (5,5'-дитіобіс(2-нітробензойна кислота) розчиняли в 100% DMSO у вигляді 100mM

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 0,15нм.

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-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(Nma)-NH₂), Peptide International, Inc.) за допомогою колагенази, звільняючи флуоресцентну NMa-групу, яку кількісно визначають на флуорометрі. Dnp гасить 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 зчитували (збудження 340нм, емісія 444нм) протягом 10хв., а збільшення флуоресценції в часі відкладали у вигляді лінійної прямої. Визначали нахил лінії і відповідної 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. с співавт., A high throughput fluoro-genic substrate for intestinal collagenase (MMP-1) and gelatinase (MMP-9), Anal. Biochem. 212, 58-64 (1993).

Метод виміру TACE-інгібування

При використанні 96-лункових темних планшетів для мікротитрування в кожну 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 кожну лунку і потім струшують на апараті для струшування протягом 5сек. Дану реакцію зчитують (збудження 340нм, емісія 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	31,62%
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%
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	233,6	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	66	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	63	13	42,21%
66	1600	131	226	42,33%
67	364	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	368	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	39,5%
101	642	12,3	2,1	197
102	662	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

№ прикладу	MMP1	MMP 9	MMP 13% інгібування в 0,2мкМ (HTS)	MMP 13% і інгібування в 0,2мкМ (HTS) (вручну)	TACE % інгібування 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
120			31		19,9
121			0		6,1
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		4,16
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
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				96,6	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 скочують, добавок для пресування, речовин, що зв'язують, або агентів, таблетки, що дезинтегрують, або матеріалів, що інкапсулюють. У порошках цей носій являє собою тонко розмелену тверду речовину, яку змішують із тонко розмеленим 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, тальк, 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 солюбілізатори, емульгатори, буфери, консерванти, подолоджувачі, 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, моноводеньвмісні спирти і поліводеньвмісні 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 ізопропілмірилат. 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 аерозоля. 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 уведення 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. Дана одиниця дозованої форми може бути, приміром, у вигляді капсул або таблеток, або це може бути відповідне число деяких таких композицій в упакованому вигляді.