

**Alkinilrésszel rendelkező hidroxámsav-származékok mint TACE-inhibitorok,**  
*eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények*

**K i v o n a t**

**KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány (I) általános képletű vegyületekre és gyógyászatilag elfogadható sóikra vonatkozik, a képletben

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom, aril-, heteroaril-, alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil- vagy cikloheteroalkilcsoport, amely 1-2 heteroatomot tartalmaz;

R<sub>2</sub> és R<sub>3</sub> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport, cianocsoport vagy -CCH csoport;

R<sub>5</sub> jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aril-, heteroaril- vagy cikloheteroalkilcsoport;

R<sub>7</sub> jelentése hidrogénatom, aril-, aralkil-, alkil- vagy cikloalkil-, oxil-, alkanoil-, -COOR<sub>5</sub>, -COR<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>/alkil-, -SO<sub>2</sub>-aryl-, -SO<sub>2</sub>-heteroaril- vagy -CO-NHR<sub>1</sub> általános képletű csoport;

R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> és R<sub>11</sub> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, arilcsoport, aralkilcsoport, 1-3 heteroatomot tartalmazó heteroaril-, heteroaralkil- vagy cikloheteroalkilcsoport, cikloalkilcsoport, alkilcsoport, alkenilcsoport vagy alkinilcsoport;

R<sub>12</sub> jelentése hidrogénatom, arilcsoport, 1-3 heteroatomot tartalmazó heteroaril- vagy 1-2 heteroatomot tartalmazó cikloheteroalkilcsoport, cikloalkilcsoport vagy alkilcsoport;

A jelentése -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>7</sub>- vagy -CH<sub>2</sub>- csoport; X jelentése -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>7</sub>- vagy -CH<sub>2</sub>- csoport; Y jelentése aril- vagy heteroarilcsoport; és n értéke 0, 1 vagy 2.

A vegyületek ízületi gyulladás, tumormetasztázis, szövetfekélyesedés, abnormalis sebgyógyulás, periodontális betegség, csontbetegség, diabétesz (inzulinrezisztencia) és HIV fertőzés kezelésére használhatók, A találmány kiterjed a vegyületek előállítására és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.

**Alkinilrésszel rendelkező hidroxámsav-származékok mint TACE-**

**-inhibitorok** eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány acetilénkötést tartalmazó hidroxámsavakra vonatkozik, amelyek gátolják a TNF- $\alpha$ -t konvertáló enzimet (TACE). A találmány szerinti vegyületek olyan betegállapotokban használhatók, amelyeket TNF- $\alpha$  közvetít, ilyenek a reumaszerű ízületi gyulladás, a csontízületi gyulladás, a szepszis, az AIDS, a fekélyes vastagbélgyulladás, a sclerosis multiplex, a Crohn-féle betegség és a degeneratív porcvesztés.

A mátrix metalloproteinázok (MMP-k) az enzimek azon csoportját alkotják, amelyek a kötőszövet és alapmembránok patológiai lebontásában részt vesznek. Ezek a cinktartalmú endopeptidázok több enzim-alcsoportból, többek között kollagenázokból, stromelizinekből és zselatinázokból állnak. Ezek közül a csoportok közül a zselatinázokról mutatták ki, hogy a tumorok növekedésében és terjedésében leginkább szerepet játszó MMP-k. Ismeretes, hogy a rosszindulatú daganatokban a zselatináz kifejeződési szintje megnövekedett, és hogy a zselatináz lebonthatja az alapmembránt, ami tumormetasztázishoz vezet. A szilárd tumorok növekedéséhez szükséges angiogenezisről újabban szintén megállapították, hogy patológiájában van zselatináz komponens. Emellett bizonyíték van annak feltételezésére, hogy a zselatináz részt vesz az ateroszklerózissal társuló plakk-szétzúzásban. Az MMP-k által közvetített további állapotok a resztenózis, az MMP által közvetített oszteopéniák, a központi idegrendszer gyulladásos betegségei, a bőröregedés, a tumor-növekedés, a csontízületi gyulladás, a reumaszerű ízületi gyulladás,

a szepszises ízületi gyulladás, a szaruhártya fekélyesedés, az abnormális sebgyógyulás, a csontbetegség, a fehérjevizelés, az aneurizmás aortabetegség, a traumás ízületi sérülést követő degeneratív porcvesztés, az idegrendszer velővesztéses betegségei, a májcirrózis, a vesék gomolyos betegsége, a korai magzatburok-repedés, a gyulladásos bélbetegség, a periodontális betegség, a korral járó pigmentfolt degenerálódás, a diabéteszes retinopátia, a proliferatív vitreoretinopátia, a korai retinopátia, a szemgyulladás, a keratokonusz, a Sjögren-szindróma, a rövidlátás, a szemtumorok, a szem-angiogenezis/neovaszkularizáció és a beültetett szaruhártya kilökődése. Újabb összefoglaló munkák a következők: (1) *Recent Advances in Matrix Metalloproteinase Inhibitor Research*, R. P. Beckett, A. H. Davidson, A. H. Drummond, P. Huxley and M. Whittaker, *Research Focus*, Vol. 1. 16-26 (1996); (2) *Curr. Opin. Ther. Patents* 4(1), 7-16, (1994); (3) *Curr. Medicinal Chem.* 2, 743-762 (1995); (4) *Exp. Opin. Ther. Patents* 5(2), 1087-1110 (1995); (5) *Exp. Opin. Ther. Patents* 5(12), 1287-1196 (1995); (6) *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8(3), 281-259 (1998).

A TNF- $\alpha$ -t konvertáló enzim (TACE) katalizálja a TNF- $\alpha$  membránhoz kötött TNF- $\alpha$  prekursor fehérjéből való képződését. A TNF- $\alpha$  egy gyulladásellenes citokin, amelyről úgy tartják, hogy szerepet játszik a reumaszerű ízületi gyulladásban [Shire M. G., Muller G. W., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8(5), 531 (1998); Grossman J. M., Brahn E., *J. Women's Health*, 6(6), 627 (1997); Isomaki P., Punnonen J., *Ann. Med.* 29, 499 (1997); Camussi G., Lupia E., *Drugs*, 55(5), 613 (1998)], a szepszises sokkban [Mathison et al., *J. Clin. Invest.*, 81, 1925 (1998); Miethke et al., *J. Exp. Med.*, 175, 91 (1992)], az imp-

lantátum kilökődésében [Piguet P. F., Grau G. E., et al., *J. Exp. Med.*, 166, 1280 (1987)], a cachexiában [Beutler B., Cerami A., *Ann. Rev. Biochem.*, 57, 505 (1988)], az anorexiában, a gyulladásban [Ksontini R., McKay S. L. D., Moldawer L. L., *Arch. Surg.* 133, 558 (1998)], a pangásos szívelégtelenségben [Packer M., *Circulation*, 92(6), 1379 (1995); Ferrari R., Bachetti T. et al., *Circulation*, 92(6), 1479 (1995)], a poszt-iszkémiás reperfúziós sérülésben, a központi idegrendszer gyulladáson alapuló betegségében, a gyulladáson alapuló bélbetegségben, az inzulin-rezisztenciában [Hotamisligil G. S., Shargill N. S., Spiegelman B. M. et al., *Science*, 259, 87 (1993)] és a HIV fertőzésben [Peterson P. K., Gekker G. et al. *J. Clin. Invest.* 89, 574 (1992); Pallares-Trujillo J., Lopez-Soriano F. J., Argiles J. M., *Med. Res. Reviews* 15(6), 533 (1995)], a jól dokumentált daganatellenes tulajdonságai mellett [Old L., *Science*, 230, 630 (1985)]. Az anti-TNF- $\alpha$  antitestekkel és génmanipulált állatokkal végzett kutatás során például kimutatták, hogy a TNF- $\alpha$  képződésének blokkolása gátolja az ízületi gyulladás kifejlődését [Rankin E. C., Choy E. H., Kassimos D., Kingsley G. H., Sopwith A. M., Isenberg D. A., Panayi G. S., *Br. J. Rheumatol.* 34, 334 (1995); *Pharmaprojects*, 1996, Therapeutic Updates 17 (Oct.), au197-M2Z]. Ezt a megfigyelést nemrégiben emberekre is kiterjesztették, valamint a "TNF- $\alpha$  in Human Diseases" című cikkben a *Current Pharmaceutical Design* 2, 662 (1996) irodalmi helyen leírták.

Várható, hogy a kis molekulájú TACE-gátlók hatásosak lehetnek különböző betegállapotok kezelésében. Noha különféle TACE-gátlók ismertek, ezek közül a molekulák közül sok a peptid és a peptidszerű vegyület, amelyekkel biológiai felhasználhatósági és

farmakokinetikai gondok vannak. Emellett ezek közül a molekulák közül sok nem szelektív, lévén hatásos gátlói a mátrix metallo-proteinázoknak és különösen a MMP-1-nek. Az MMP-1 (kollagenáz 1) gátlásáról feltételezték, hogy ízületi fájdalmat okoz az MMP-gátlók klinikai vizsgálatában [*Scip* 2349, 20 (1998)]. Hosszantartó hatású, szelektív, orális adagolást követően biológiailag hasznosítható nem-peptid TACE-gátlók lennének így nagy mértékben kívánatosak a fentebb tárgyalt betegállapotok kezeléséhez.

(A) általános képletű szulfon-hidroxámsav MMP-gátlókat már leírtak az irodalomban [Burgess L. E., Rizzi J. P., Rawson D. J., 818442 számú európai szabadalmi bejelentés; Groneberg R. D., Neuenschwander K. W., Djuric S. W., McGeehan G. M., Burns C. J., Condon S. M., Morrissette M. M., Salvino J. M., Scotese A. C., Ullrich J. W., WO 97/24117 számú nemzetközi közzétételi irat; Bender S. L., Broka C. A., Campbell J. A., Castelhana A. L., Fisher L. E., Hendricks R. T., Sarma K. 780386 számú európai szabadalmi bejelentés; Venkatesan A. M., Grosu G. T., Davis J. M., Hu B., O'Dell M. J., WO98/38163 számú nemzetközi közzétételi irat]. Az MMP-gátlók ezen csoportjának egyik képviselője az RS-130830 jelű vegyület.

Az MMP-gátló szulfon-hidroxámsavak csoportjában a szulfon és a hidroxámsav molekularészek közötti kapcsolórészt három szénatomra hosszabbították [(A), n = 2] a hatásosság szignifikáns csökkenése nélkül [Barta T. E., Becker D. P., Villamil C. I., Freskos J. N., Mischke B. V., Mullins P. B., Heintz R. M., Getman D. P., McDonald J. J., WO98/39316 számú nemzetközi közzétételi irat; McDonald J. J., Barta T. E., Becker D. P., Bedell L. J., Rao S. N.,

Freskos J. N., Mischke B. V., WO98/38859 számú nemzetközi közzétételi irat].

(B) általános képletű ( $n = 1$ ) piperidin-szulfon-hidroxámsavakról Becker és munkatársai számoltak be [Becker D. P., Villamil C. I., Boehm T. L., Getman D. P., McDonald J. J., DeCrescenzo G. A., WO98/39315 számú nemzetközi közzétételi irat]. Hasonló piperidin-származékokat írtak le Venkatesan és munkatársai, amelyekből a piperidingyűrű és a szulfon közötti metilén-kötőcsoportot elhagyták [(B),  $n = 0$ ] [Venkatesan A. M., Grosu G. T., Davis J. M., Baker J. L., WO98/37877 számú nemzetközi közzétételi irat].

Olyan (C) általános képletű szulfon-hidroxámsavakat, amelyekben a hidroxámsavhoz alfa-helyzetbe egy hidroxilcsoportot vezettek be, Freskos és munkatársai, valamint Robinson írtak le [Freskos J. N., Boehm T. L., Mischke B. V., Heintz R. M., McDonald J. J., DeCrescenzo G. A., Howard S. C., WO98/39326 számú nemzetközi közzétételi irat; Robinson R. P., WO98/34915 számú nemzetközi közzétételi irat].

(D) általános képletű szulfon-alapú MMP-gátlókat, amelyek cink-kelátképzőként tiolt alkalmaznak, Freskos és munkatársai ismertettek [Freskos J. N., Abbas Z. S., DeCrescenzo G. A., Getman D. P., Heintz R. M., Mischke B. V., McDonald J. J., WO98/03164 számú nemzetközi közzétételi irat].

(E) általános képletű stromelizin-gátlókról is beszámoltak már az irodalomban [Shuker S. B., Hajduk P. J., Meadows R. P., Fesik S. W., *Science* 274, 1531-1534 (1996); Hajduk P. J., Sheppard G., Nettesheim D. G., Olejniczak E. T., Shuker S. B., Meadows R. P.,

Steinman D. H., Carrera Jr. G. M., Marcotte P. A., Severin J., Walter K., Smith H., Gubbins E., Simmer R., Holzman T. F., Morgan D. W., Davidsen S. K., Summers J. B., Fesik S. W., *J. Am. Chem. Soc.* 119, 5818-5827 (1997); Olejniczak E. T., Hajduk P. J., Marcotte P. A., Nettlesheim D. G., Meadows R. P., Edalji R., Holzman T. F., Fesik S. W., *J. Am. Chem. Soc.* 119, 5828-5832 (1997); Fesik S. W., Summers J. B., Davidsen S. K., Sheppard G. S., Steinman D. H., Carrera G. M., Florjancic A., Holms J. H., WO97/18188 számú nemzetközi közzétételi irat].

Salah és munkatársai a *Liebigs Ann. Chem.* 195 (1973) irodalmi helyen néhány (1) általános képletű, arilcsoporttal helyettesített tio- és arilcsoporttal helyettesített szulfonil-acetohidroxámsav-származékot írtak le. Ezeket a vegyületeket a Mannich-reakció tanulmányozására készítették (A) reakcióvázlat). Ezt követően a vegyületek fungicid hatását vizsgálták.

Néhány szulfon-karbonsavat a 4 933 376 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertettek. A vegyületekről kimutatták, hogy hipoglikémiás aktivitással rendelkeznek.

A jelen találmány új, kis molekulatömegű, nem-peptid mátrix metalloproteináz és TNF- $\alpha$ -t konvertáló enzim (TACE) gátlókra vonatkozik ízületi gyulladás, tumormetasztázis, szövetfekélyesedés, abnormális sebgyógyulás, periodontális betegség, csontbetegség, diabétesz (inzulinrezisztencia) és HIV fertőzés kezelésére.

A jelen találmánnyal összhangban (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászatilag elfogadható sóikat bocsátjuk rendelkezésre, a képletben

- R<sub>1</sub>** jelentése hidrogénatom, aril-, heteroaril-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy 5-8 szénatomos cikloheteroalkilcsoport, amely a nitrogénatom, az -NR<sub>7</sub>- általános képletű csoport, a kénatom és az oxigénatom közül választott 1-2 heteroatomot tartalmaz;
- R<sub>2</sub>** és **R<sub>3</sub>** jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, cianocsoport vagy -CCH csoport;
- R<sub>5</sub>** jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, aril-, heteroaril- vagy 4-8 szénatomos cikloheteroalkilcsoport;
- R<sub>7</sub>** jelentése hidrogénatom, aril-, aralkil-, 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-, oxi-, 1-8 szénatomos alkanoil-, -COOR<sub>5</sub>, -COR<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>(1-8 szénatomos alkil), -SO<sub>2</sub>-aril-, -SO<sub>2</sub>-heteroaril- vagy -CO-NHR<sub>1</sub> általános képletű csoport;
- R<sub>8</sub>**, **R<sub>9</sub>**, **R<sub>10</sub>** és **R<sub>11</sub>** jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, arilcsoport, aralkilcsoport, 5-10-tagú heteroarilcsoport, amely a nitrogénatom, az -NR<sub>7</sub>- általános képletű csoport, az oxigénatom és a kénatom közül választott 1-3 heteroatomot tartalmaz, heteroaralkilcsoport, amely a nitrogénatom, az -NR<sub>7</sub>- általános képletű csoport, az oxigénatom és a kénatom közül választott 1-3 heteroatomot tartalmaz, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 4-8 szénatomos cikloheteroalkilcsoport, amely a nitrogénatom, az -NR<sub>7</sub>- általános képletű csoport, az oxigénatom és a kénatom közül választott 1-3 heteroatomot tartalmaz, 1-18 szénatomos alkilcsoport, 2-18 szénatomos alkenilcsoport vagy 2-18 szénatomos alkinilcsoport;

$R_{12}$  jelentése hidrogénatom, arilcsoport vagy 5-10-tagú heteroarilcsoport, amely a nitrogénatom, az  $-NR_7-$  általános képletű csoport, a kénatom és az oxigénatom közül választott 1-3 heteroatomot tartalmaz, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 5-8 szénatomos cikloheteroalkilcsoport, amely a nitrogénatom, az  $-NR_7-$  általános képletű csoport, a kénatom és az oxigénatom közül választott 1-2 heteroatomot tartalmaz, vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

A jelentése  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR_7-$  vagy  $-CH_2-$  csoport;

X jelentése  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR_7-$  vagy  $-CH_2-$  csoport;

Y jelentése aril- vagy heteroarilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy

A és X nem kapcsolódik Y szomszédos atomjaihoz; és

n értéke 0, 1 vagy 2.

A találmány bizonyos előnyös megvalósítási módjaiban Y jelentése fenil-, piridil-, tienil-, furanil-, imidazolil-, triazolil- vagy tiadiazolilcsoport.

A találmány szerinti előnyösebb vegyületek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben  $R_2$  és  $R_3$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;  $R_{12}$  jelentése hidrogénatom; és Y jelentése fenilcsoport.

A találmány szerinti legelőnyösebb mátrix metalloproteináz- és TACE-gátló vegyületek a következők:

2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-N-hidroxi-2-metil-3-(piridin-3-il)-propionamid;

2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-N-hidroxi-2-metil-3-(piridin-3-il)-propionamid;

2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-N-hidroxi-2-metil-3-[4-(2-piridin-3-il)-propionamid];

3-(bifenil-4-il)-2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-N-hidroxi-2-  
-metilpropionamid;

2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]oktánsav-hidroxiamid;

2-(but-2-iniloxibenzolszulfonil)oktánsav-hidroxiamid;

2-[(R)-(4-butil-2-iniloxi)fenilszulfanil]-N-hidroxioktánamid;

2-[(S)-(4-butil-2-iniloxi)fenilszulfanil]-N-hidroxioktánamid;

3-[4-(but-2-iniloxi)fenoxi]-N-hidroxi-2-propionamid;

4-[4-(but-2-iniloxi)fenoxi]-N-hidroxi-2-izovaleriansavamid;

2-[4-(but-2-iniloxi)fenoxi]-N-hidroxiacetamid;

4-[4-(but-2-iniloxi)fenoxi]-N-hidroxi-2-izovaleriansavamid;

kinolin-2-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-  
karbamoilpentil}amid;

2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-  
-2-il)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid;

N-{5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-  
karbamoilpentil}-2-fenetilbenzamid;

2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-[2-(3,4-diklórfenil)acetilami-  
no]hexánsav-hidroxiamid;

kinolin-3-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-  
karbamoilpentil}amid;

2-[4-(but-2-iniloxifenilszulfanil)-6-(4-tiofén-2-ilbutirilamino)hexánsav-  
-hidroxiamid;

9H-xantén-9-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-  
karbamoilpentil}amid;

2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-difenilacetilaminohexán-  
savhidroxiamid;

izokinolin-1-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-

-hidroxikarbamoilpentil};  
6-(2-benzo[b]tiofén-3-ilacetilamino)-2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-  
hexánsav-hidroxiamid;  
kinolin-2-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-5-hidroxi-  
karbamoilpentil}amid};  
2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-6-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizo-  
indol-2-il)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid;  
N-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-5-hidroxikarbamoilpentil}-2-  
-fenetilbenzamid;  
2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-6-[2-(3,4-diklórfenil)acetilamino]-  
hexánsav-hidroxiamid;  
kinolin-3-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-5-hidroxi-  
karbamoilpentil}amid;  
2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-6-(4-tiofén-2-il-butirilami-  
no)hexánsav-hidroxiamid;  
9H-xantén-9-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-5-hidroxi-  
karbamoilpentil}amid;  
2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-6-difenilacetilaminohexánsav-  
-hidroxiamid;  
izokinolin-1-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-5-hidroxi-  
karbamoilpentil}amid;  
6-(2-benzo[b]tiofen-3-ilacetilamino)-2-[4-(but-2-iniloxi)benzol-  
szulfanil]hexánsav-hidroxiamid;  
2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-6-(2-1H-indol-3-ilacetilamino)-  
hexánsav-hidroxiamid;  
kinolin-2-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-  
hidroxikarbamoilpentil}amid;

2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid;

N-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}-2-fenetilbenzamid;

2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-[2-(3,4-diklórfenil)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid;

kinolin-3-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}amid;

9H-xantén-9-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}amid;

2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-difenilacetilaminohexánsav-hidroxiamid;

izokinolin-1-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}amid;

6-(2-benzo[b]tiofén-3-ilacetilamino)-2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]hexánsav-hidroxiamid;

kinolin-2-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-karbamoilpentilkarbamoil}metil)amid;

2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-{2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)acetilamino]acetilamino}hexánsav-hidroxiamid;

N-({5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-karbamoilpentilkarbamoil}metil)-2-fenetilbenzamid;

2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-{2-[2-(3,4-diklórfenil)acetilamino]acetilamino}hexánsav-hidroxiamid;

kinolin-3-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-karbamoilpentilkarbamoil}metil)amid;

9H-xantén-9-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-karbamoilpentilkarbamoil}metil)amid;

2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-(2-difenilacetilaminoacetilamino)-hexánsav-hidroxiamid;

izokinolin-1-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-karbamoilpentilkarbamoil}metil)amid;

1-metil-1H-pirrol-2-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-karbamoilpentilkarbamoil}metil)amid;

6-[2-(2-benzo[b]tiofén-3-ilacetilamino)acetilamino]-2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]hexánsav-hidroxiamid;

kinolin-2-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-5-hidroxi-karbamoilpentilkarbamoil}metil)amid;

2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-6-{2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)acetilamino]acetilamino}hexánsav-hidroxiamid;

N-({5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-5-hidroxi-karbamoilpentilkarbamoil}metil)-2-fenetilbenzamid;

2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-6-{2-[2-(3,4-diklórfenil)acetilamino]acetilamino}hexánsav-hidroxiamid;

kinolin-3-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-5-hidroxi-karbamoilpentilkarbamoil}metil)amid;

2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-6-[2-(4-tiofén-2-ilbutirilamino)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid;

9H-xantén-9-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-5-hidroxi-karbamoilpentilkarbamoil}metil)amid;

2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-6-(2-difenilacetilaminoacetilamino)hexánsav-hidroxiamid;

1-metil-1H-pirrol-2-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxi-karbamoilpentilkarbamoil}metil)amid;

2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-{2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)acetilamino]acetilamino}hexánsav-hidroxiamid;

N-({5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxi-karbamoilpentilkarbamoil}metil)-2-fenetilbenzamid;

2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-{2-[2-(3,4-diklórfenil)acetilamino]acetilamino}hexánsav-hidroxiamid;

kinolin-3-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxi-karbamoilpentilkarbamoil}metil)amid;

9H-xantén-9-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxi-karbamoilpentilkarbamoil}metil)amid;

2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-(2-difenilacetilaminoacetilamino)hexánsav-hidroxiamid;

izokinolin-1-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxi-karbamoilpentilkarbamoil}metil)amid;

6-[2-(2-benzo[b]tiofen-3-ilacetilamino)acetilamino]-2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]hexánsav-hidroxiamid;

2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-[2-(2-1H-indol-3-ilacetilamino)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid;

2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-4-{4-[2-(1-piperidinil)etoxifenil]}butanamid;

2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-7-ciano-N-hidroxiheptánamid;

2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-ciklohexil-N-hidroxiacetamid;

2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-ciklohexil-N-hidroxiacetamid;

2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-ciklohexil-N-hidroxiacetamid;



2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-  
acetamid;  
(2R)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-  
etánamid;  
(2S)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-  
etánamid;  
2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-  
-acetamid;  
2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-2-(4-klórfenil)-N-hidroxiacetamid;  
2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-2-(4-klórfenil)-N-hidroxiacetamid;  
2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-(4-klórfenil)-N-hidroxi-acetamid;  
2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-2-(3-klórfenil)-N-hidroxiacetamid;  
2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-(3-klórfenil)-N-hidroxiacetamid;  
2-(4-brómfenil)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxiacetamid;  
(2S)-2-(4-brómfenil)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxiacet-  
amid;  
(2R)-2-(4-brómfenil)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxiacet-  
amid;  
2-(4-brómfenil)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-acetamid;  
2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxi-2-[4-(2-tienil)fenil]-  
acetamid;  
(2R)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxi-2-[4-(2-tienil)-  
fenil]etánamid;  
2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-[4-(2-tienil)fenil]-  
acetamid;  
2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxi-2-(1-naftil)acetamid;  
2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxi-2-(1-naftil)acetamid;

2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-(1-naftil)acetamid;  
2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-2-(4-fluorfenil)-N-hidroxi-2-(1-naftil)acetamid;  
2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-2-(4-fluorfenil)-N-hidroxiacetamid;  
2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-(4-fluorfenil)-N-hidroxiacetamid;  
2-(2-metoxifenil)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxiacetamid;  
2-(2-metoxifenil)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-N-hidroxiacetamid;  
2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxi-2-(4-etoxifenil)acetamid;  
2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-N-hidroxi-2-(4-etoxifenil)acetamid;  
2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-(4-klórfenil)-N-hidroxiacetamid;  
2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxi-2-(3-brómfenil)acetamid;  
(2R)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-N-hidroxi-2-(3-brómfenil)acetamid;  
(2S)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-N-hidroxi-2-(3-brómfenil)acetamid;  
2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-(3-brómfenil)-N-hidroxiacetamid;  
2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-2-izopropil-N-hidroxiacetamid;  
R-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-2-izopropil-N-hidroxiacetamid;  
S-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-2-izopropil-N-hidroxiacetamid;  
2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-izopropil-N-hidroxiacetamid;  
2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-2-fenil-N-hidroxiacetamid;  
R-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-2-fenil-N-hidroxiacetamid;  
S-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-2-fenil-N-hidroxiacetamid;  
2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-2-(2-naftil)-N-hidroxiacetamid;  
2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-2-(2-naftil)-N-hidroxiacetamid;  
2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-(2-naftil)-N-hidroxiacetamid;

(terc-butil)-{4-[1-{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-2-(hidroxiamino)-2-oxoetil]1-piperidinkarboxilát};

2-{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-N-hidroxi-2-(4-piperidinil)acetamid;

2-{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-N-hidroxi-2-[1-(4-metoxibenzil)-4-piperidinil]acetamid;

2-(1-benzoil-4-piperidinil)-2-{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-N-hidroxiacetamid;

2-(1-acetil-4-piperidinil)-2-{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-N-hidroxiacetamid;

2-{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-N-hidroxi-2-(tetrahydro-2H-pirán-4-il)acetamid;

2-{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-N-hidroxi-2-tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)acetamid;

2-{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-N-hidroxi-2-(1-oxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)acetamid és

2-{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-N-hidroxi-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)acetamid.

A leírásban a heteroarilcsoport egy 5-10-tagú mono- vagy biciklusos aromás gyűrűt jelent, amely a nitrogénatom, az -NR<sub>7</sub>- általános képletű csoport, a kénatom és az oxigénatom közül választott 1-3 heteroatomot tartalmaz. A heteroarilcsoport előnyösen (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p) vagy (q) képletű vagy általános képletű csoport, a képletekben K jelentése oxigén- vagy kénatom vagy -NR<sub>7</sub>- általános képletű csoport, és R<sub>7</sub> jelentése a fenti. Előnyös heteroarilgyűrű többek között a pirrol-, a furán-, a tiofén-, a piridin-, a pirimidin-, a piridazin-, a pirazin-, a triazol-, a pirazol-, az imidazol-, az izotiazol-, a tiazol-, az izoxazol-,



az oxazol-, az indol-, az izoindol-, a benzofurán-, a benzotiofén-, a kinolin-, az izokinolin-, a kinoxalin-, a kinazolin-, a benzotriazol-, az indazol-, a benzimidazol-, a benzotiazol-, a benzizoxazol- és a benzoxazolgyűrű. A találmány szerinti heteroarilcsoportok egyszeresen vagy kétszeresen helyettesítettek lehetnek.

A 4-8 szénatomos cikloheteroalkilcsoport (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y), (z), (aa) vagy (ab) képletű vagy általános képletű csoport, amelyekben K jelentése oxigénatom, kénatom vagy  $-NR_7$  általános képletű csoport, amelyben  $R_7$  jelentése a fenti. Előnyös cikloheteroalkilgyűrű a piperidin-, a piperazin-, a morfolin-, a tetrahidropirán-, a tetrahidrofurán- vagy a pirrolidingyűrű. A jelen találmány szerinti cikloheteroalkilcsoportok adott esetben egyszeresen vagy kétszeresen helyettesítettek lehetnek.

Az arilcsoport a leírásban fenil vagy naftil aromás gyűrűre utal, amely adott esetben egyszeresen vagy kétszeresen lehet helyettesítve.

Az alkil-, alkenil-, alkinil- és a perfluoralkilcsoportok egyenes és elágazó láncú molekularészek lehetnek. Az alkil-, alkenil-, alkinil- és cikloalkilcsoportok helyettesíthetetlenek (a láncban vagy a gyűrűben a szénatomok hidrogénatomhoz vagy egymáshoz kapcsolódnak) vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesítettek lehetnek. A kevés szénatomos alkilcsoport 1-6 szénatomos alkilcsoport.

Az aralkilcsoport a leírásban helyettesített alkilcsoportra, azaz -alkilaril csoportra utal, ahol az alkilcsoport kevés szénatomos, előnyösen 1-3 szénatomos, és az arilcsoport jelentése a fenti.

A heteroaralkilcsoport a leírásban helyettesített alkilcsoportot, azaz -alkilheteroaril csoportot jelent, amelyben az alkilcsoport kevés

és előnyösen 1-3 szénatomos, és a heteroarilcsoport jelentése a fenti.

A halogénatom bróm-, klór-, fluor- és jódatomot jelent.

Az aril-, aralkil-, heteroaril-, heteroaralkil-, alkil-, alkenil-, alkinil- és cikloalkilcsoportok megfelelő helyettesítője többek között, de nem kizárólag, a halogénatom, az 1-6 szénatomos alkilcsoport, a 2-6 szénatomos alkenilcsoport, a 2-6 szénatomos alkinilcsoport, a 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, az  $-OR_5$ , a  $-CN$ , a  $-COR_5$ , az 1-4 szénatomos perfluoralkil-, az 1-4 szénatomos perfluoralkiloxi-, a  $-CONR_5R_6$ , az  $-S(O)_nR_5$ , az  $-OPO(OR_5)OR_6$ , a  $-PO(OR_5)R_6$ , az  $-O-C(O)OR_5$ , az  $-OR_5NR_5R_6$ , az  $-OC(O)NR_5R_6$ , a  $-C(O)NR_5OR_6$ , a  $-COOR_5$ , az  $-SO_3H$ , az  $-NR_5R_6$ , az  $-N[(CH_2)_2]_2NR_5$ , az  $-NR_5COR_6$ , az  $-NR_5COOR_6$ , az  $-SO_2NR_5R_6$ , az  $-NO_2$ , az  $-N(R_5)SO_2R_6$ , az  $-NR_5CONR_5R_6$ , az  $-NR_5C(=NR_6)NR_5R_6$ , az  $-NR_5C(=NR_6)N(SO_2)R_5R_6$ , az  $-NR_5C(=NR_6)N(C=OR_5)R_6$ , a tetrazol-5-il-, az  $-SO_2NHCN$ , az  $-SO_2NHCONR_5R_6$ , a fenil-, a heteroaril- vagy az 5-8 szénatomos cikloheteroalkilcsoport;

ahol az  $-NR_5R_6$  általános képletű csoport pirrolidin-, piperidin-, morfolin-, tiomorfolin-, oxazolidin-, tiazolidin-, pirazolidin-, piperazin- vagy azetidingyűrűt alkothat;

$R_5$  és  $R_6$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, aril-, heteroaril- vagy 5-8 szénatomos cikloheteroalkilcsoport;

$R_7$  jelentése hidrogénatom, aril-, heteroaril-, 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport; és  $n$  értéke 0, 1 vagy 2.

Amikor egy molekularész egynél több azonos jelű helyettesítőt tartalmaz, azok a helyettesítők azonosak vagy eltérőek lehetnek.

Gyógyászatiilag elfogadható sók szerves és szervetlen savakkal, így ecetsavval, propionsavval, tejsavval, citromsavval, borkősavval, borostyánkősavval, fumársavval, maleinsavval, malonsavval, mandulasavval, almasavval, ftálsavval, hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, foszforsavval, salétromsavval, kénsavval, metánszulfonsavval, naftalinszulfonsavval, benzol-szulfonsavval, toluolszulfonsavval, kámforszulfonsavval és hasonlóképpen ismert elfogadható savakkal képezhetők, amikor egy találmány szerinti vegyület bázikus molekularészt tartalmaz. Sók képezhetők szerves és szervetlen bázisokkal is, előnyösen alkáli-fém sók, például nátrium-, lítium- vagy káliumsók, amikor egy találmány szerinti vegyület savas molekularészt tartalmaz.

A találmány szerinti vegyületek aszimmetriás szénatomot, és bizonyos találmány szerinti vegyületek egy vagy több aszimmetriacentrumot tartalmazhatnak, így optikai izomerek és diasztereomerek alakjában létezhetnek. Noha nem utalunk a szterokémiára, a találmány magában foglalja az ilyen optikai izomereket és diasztereomereket; valamint a racém és rezolvált, enantiomer-tiszta *R*- és *S*-sztereoizomereket; ugyanígy az *R*- és *S*-sztereo-izomerek más elegyeit és azok gyógyászatiilag elfogadható sóit is. Felismerjük, hogy az egyik optikai izomer, ezen belül diasztereomer és enantiomer, vagy az egyik sztereoizomer a másikonál kedvezőbb tulajdonságokkal rendelkezhet. Ily módon, amikor a találmányt ismerjük és igényeljük, és amikor egy racém elegyet írunk le, nyilvánvaló a szándékunk, hogy mindkét optikai izomert, ezen belül a

diasztereomereket és az enantiomereket, vagy a sztereoizomereket, amelyek a másiktól lényegében mentesek, szintén ismertetjük és igényeljük.

A találmány szerinti vegyületekről kimutattuk, hogy gátolják az MMP-1, MMP-9, MMP-13 és a TNF- $\alpha$ -t konvertáló enzimet (TACE), és ezért ízületi gyulladás, tumormetasztázis, szövetfekélyesedés, abnormális sebgyógyulás, periodontális betegség, transzplantátum-kilökődés, inzulinrezisztencia, csontbetegség és HIV fertőzés kezelésére használhatók. A találmány szerinti vegyületek különösen fokozott mértékben gátolják a TACE aktivitását *in vitro* és sejtes vizsgálatokban és/vagy fokozott szelektivitást mutatnak az MMP-1 enzimmel szemben, és ily módon különösen hasznosak a TNF által közvetített betegségek kezelésében.

A találmány eljárást is rendelkezésre bocsát a találmány szerinti vegyületek előállítására, az eljárásra jellemző, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben  $n$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $A$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  és  $R_{11}$  jelentése a fenti, vagy reakcióképes származékát



általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, a képletben  $R_{12}$  jelentése a fenti, így egy (I) általános képletű vegyületet kapunk; vagy

b) egy (III) általános képletű vegyületről, a képletben  $n$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $A$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  és  $R_{12}$  jelentése a fenti, és  $R_{30}$  egy alkalmas védőcsoport, például terc-butil-, benzil- vagy trialkilszililcsoport, a védőcsoportot eltávolítjuk, így egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet kapunk; vagy

c) egy (IV) általános képletű csoportot tartalmazó hidroxamát-származékot hordozó gyantáról a hidroxamát-származékot lehasítjuk, a képletben  $n$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $A$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  és  $R_{11}$  jelentése a fenti, így egy (I) általános képletű vegyületet kapunk; vagy

d) egy (I) általános képletű vegyület optikailag aktív izomerjeinek elegyét (például racemátját) rezolváljuk az egyik enantiomer vagy diaszteromer elkülönítésére, amely a másik enantiomertól vagy diasztereomertől lényegében mentes;

vagy

e) egy (I) általános képletű bázikus vegyületet egy gyógyászatiilag elfogadható savval megsavanyítunk, így egy gyógyászatiilag elfogadható sót kapunk; vagy

f) egy (I) általános képletű vegyületet, amely egy reakcióképes csoporttal vagy hellyel rendelkezik, egy eltérő csoportot vagy helyet tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítunk.

Az a) előállítási reakciót a szakterületen ismert eljárásokkal valósíthatjuk meg, például úgy, hogy egy sav-klorid vagy vegyes anhidrid reakcióképes származékot az  $R_{12}NHOH$  általános képletű vegyülettel reagáltatunk.

A b) eljárásban a védőcsoportok eltávolítását a szakterületen ismert eljárásokkal végezhetjük, így hidroxámsavat kapunk.

A c) eljárást a 11. reakcióvázlaton leírt módon végezhetjük, például erős savval, így trifluorecetsavval hasíthatjuk le a hidroxamátot a gyantáról.

A d) eljárásban standard elválasztási technikákat alkalmazhatunk az adott enantiomer vagy diaszteromer forma elkülönítésére. Egy racém elegyet például optikailag aktív diaszteromerek elegyével

alakíthatunk egy "rezolválószer" egyetlen enan-tiomerjével végzett reakcióval (például diaszteromer sóképzéssel vagy kovalens kötés létesítésével). Az optikailag aktív diasztereomerek képződött elegyét standard módszerekkel (például kristályosítással vagy kromatográfiás eljárással) szétválaszthatjuk, és az egyes optikailag aktív diasztereoiszomerekből ezután a "rezolválószer"-t eltávolítjuk, így szabaddá tesszük a találmány szerinti vegyület egyetlen enantiomerjét. Királis kromatográfia (királis hordozó, eluálószer vagy ionpároképző szer alkalmazásával) szintén használható az enantiomerelegyek közvetlen elválasztására.

Az (I) általános képletű vegyületeket egy gyógyászatilag elfogadható sav, például egy szerves vagy szervetlen sav sójaként is elkülöníthetjük például egy fentebb leírt savval való reagáltatással.

Az e) eljárásban a reakcióképes helyettesítő csoportokat, például hidroxil- vagy aminocsoportot vagy reakcióképes helyet, például kénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket ismert módon más (I) általános képletű vegyületté, például az alkoholt észterré vagy éterré alakíthatjuk. A reakcióképes helyeket, például egy kénatomot -SO- vagy -SO<sub>2</sub>- csoporttá oxidálhatjuk (amint azt például a 2. és 8. reakcióvázlat mutatja). Szükséges esetben a reakcióképes helyettesítő csoportokat az (I) általános képletű vegyületek előállítása alatt megvédhetjük, és a védőcsoportot az előállítás utolsó lépéseként eltávolíthatjuk.

Azokat a találmány szerinti vegyületeket, amelyekben n értéke 0, X jelentése oxigén- vagy kénatom vagy -NR<sub>7</sub>- általános képletű csoport, és A jelentése kénatom, -SO- vagy -SO<sub>2</sub>- csoport, a következőkben ismertetett általános eljárások egyikével állíthatjuk elő.

Amikor egy molekularész egynél több azonos jelű helyettesítőt tartalmaz, azok a helyettesítők azonosak vagy eltérőek lehetnek.

Gyógyászati lag elfogadható sók szerves és szervesetlen savakkal, így ecetsavval, propionsavval, tejsavval, citromsavval, borkősavval, borostyánkősavval, fumársavval, maleinsavval, malonsavval, mandulasavval, almasavval, ftálsavval, hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, foszforsavval, salétromsavval, kénsavval, metánszulfonsavval, naftalinszulfonsavval, benzol-szulfonsavval, toluolszulfonsavval, kámforszulfonsavval és hasonlóképpen ismert elfogadható savakkal képezhetők, amikor egy találmány szerinti vegyület bázikus molekularészt tartalmaz. Sók képezhetők szerves és szervesetlen bázisokkal is, előnyösen alkálifém sók, például nátrium-, lítium- vagy káliumsók, amikor egy találmány szerinti vegyület savas molekularészt tartalmaz.

A találmány szerinti vegyületek aszimmetriás szénatomot, és bizonyos találmány szerinti vegyületek egy vagy több aszimmetriacentrumot tartalmazhatnak, így optikai izomerek és diasztereomerek alakjában létezhetnek. Noha nem utalunk a szterokémiára, a találmány magában foglalja az ilyen optikai izomereket és diasztereomereket; valamint a racém és rezolvált, enantiomer-tiszta *R*- és *S*-sztereoizomereket; ugyanígy az *R*- és *S*-sztereo-izomerek más elegyeit és azok gyógyászati lag elfogadható sóit is. Felismerték, hogy az egyik optikai izomer, ezen belül diasztereomer és enantiomer, vagy az egyik sztereoizomer a másikonál kedvezőbb tulajdonságokkal rendelkezhet. Ily módon, amikor a találmányt ismer-tetjük és igényeljük, és amikor egy racém elegyet írunk le, nyilvánvaló a szándékunk, hogy mindkét optikai izomert, ezen belül a

Az 1. reakcióvázlaton körvonalazott módon egy alkalmasan helyettesített merkaptán-származékot egy helyettesített vagy helyettesítetlen  $\alpha$ -brómeccetsav-észter-származékkal forró kloroformban N,N-diizopropil-etil-amin bázis jelenlétében alkilezünk. A képződött szulfid-származékot megfelelően helyettesített propargil-bromid-származékkal forró acetonban kálium-karbonát bázis jelenlétében reagáltatjuk. Amennyiben X jelentése  $-NR_7$  általános képletű csoport, az N-alkilezést dimetilformamid/nátrium-hidrid rendszerben valósíthatjuk meg szobahőmérsékleten. Az így kapott szulfid-származékot m-klórperbenzoesavval diklórmétánban vagy oxonnal metanol/víz elegyben oxidáljuk. A képződött szulfont vagy különféle alkil-halogenidekkel tovább alkilezhetjük, így diszubsztituált származékot kapunk, vagy nátrium-hidroxid/metanol rendszerben szobahőmérsékleten hidrolizálhatjuk. Ha azonban terc-butil-észter van jelen, az etil-észter alkalmazása helyett, a hidrolízist trifluoreccetsav/diklórmétán rendszerrel szobahőmérsékleten valósíthatjuk meg. Ezt követően a kapott karbonsavat oxalil-kloriddal katalitikus mennyiségű dimetilformamid jelenlétében reagáltatjuk, majd hidroxil-aminnal/trietil-aminnal a hidroxámsav-származékká alakítjuk. Az 1. reakcióvázlat szerinti reakciók körülményei: a) trietil-amin/kloroform/szobahőmérséklet, b) propargil-bromid-származék/kálium-karbonát/aceton/forralás; c) oxon/tetrahidrofuran:metanol/szobahőmérséklet; d)  $R_9Br$ /kálium-karbonát/18-korona-6/aceton/forralás; e) nátrium-hidroxid/tetrahidrofuran:metanol/szobahőmérséklet; f) oxalil-klorid/dimetilformamid/hidroxil-amin-hidroklorid/trietil-amin.

Amint azt a 2. reakcióvázlaton körvonalaztuk, a szulfid származékot nátrium-hidroxiddal metanolban, szobahőmérsékleten karbonsavvá hidrolizálhatjuk, majd az 1. reakcióvázlat szerint hidroxámsav-származékká alakíthatjuk. Az egyszeresen helyettesített szulfid-származékokat kálium-bisz(trimetilszilil)amiddal és a megfelelően helyettesített alkil-halogenidekkel tovább alkilezhetjük a kétszeresen helyettesített szulfid-származékok előállítására. Ezeket ezután hidrolizálhatjuk és az 1. reakcióvázlat szerint hidroxámsav-származékká alakíthatjuk. A szulfinil-származékokat úgy állítjuk elő, hogy a szulfid-hidroxámsav-származékokat 30%-os hidrogén-peroxiddal metanolban, szobahőmérsékleten oxidáljuk. A 2. reakcióvázlat szerinti reakciók körülményei a következők: a) nátrium-hidroxid/tetrahidrofurán:metanol/szobahőmérséklet; b) oxalil-klorid/hidroxil-amin-hidroklorid/trietil-amin; c) hidrogén-peroxid/metanol/szobahőmérséklet; d)  $\text{KN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$ /tetrahidrofurán/ $\text{R}_9\text{Br}$ .

A találmány szerinti vegyületek szintézisében közbenső terméként használt tiolokat a 3. reakcióvázlaton látható módon állíthatjuk elő. A (1) általános képletű szulfonsav-sókat, ahol a képletben az  $-\text{XR}_{50}$  általános képletű csoport jelentése hidroxil-, tiol- vagy helyettesített aminocsoport, a (2) általános képletű acetilénekkal alkilezhetjük, a képletben J jelentése alkalmas kilépőcsoport, például halogénatom, mezilát-, tozilát- vagy triflátcs csoport, így (3) általános képletű vegyületet kapunk. A (2) általános képletű acetilének a kereskedelemben kaphatók vagy ismert vegyületek, vagy a szakember által ismert módszerekkel előállíthatók. A (3) általános képletű szulfonsav-sókat a (4) általános képletű megfelelő szulfonil-kloriddá

vagy más szulfonilezőszerré alakíthatjuk ismert eljárásokkal, például oxalil-kloriddal, foszfor-oxi-kloriddal vagy az  $R_1$ ,  $R_2$  és  $R_3$  helyettesítőkkel, valamint az acetilénnel kompatibilis más reagenssel. A (4) általános képletű szulfonil-kloridot az (5) általános képletű megfelelő tiollá redukálhatjuk trifenilfoszfinnal egy alkalmas oldószer-elegyben, például diklórmétán/dimetilformamid elegyben  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  és  $30\text{ }^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleten.

Más esetben a (6) általános képletű diszulfidot (7) általános képletű diacetilénné alakíthatjuk (2) általános képletű vegyületekkel reagáltatva, majd a diszulfidkötést redukálva, így a kívánt (5) általános képletű tiolokat kapjuk. A (7) általános képletű biszacetiléneket (5) általános képletű tiolokká alakíthatjuk (4) általános képletű szulfonil-kloridokon keresztül is. A (8) általános képletű fenolt, tiofenolt, anilint vagy védett anilint (2) általános képletű vegyülettel alkilezzük, így (9) általános képletű vegyületet kapunk, ezt klórszulfonsavval reagáltatjuk (10) általános képletű szulfonsav képződése közben, amit azután oxalil-kloriddal vagy hasonló reagenssel (4) általános képletű vegyületté alakítunk, a (4) általános képletű vegyületet pedig (5) általános képletű tiolokká redukáljuk. A (11) általános képletű tiofenolok is prekursorai az (5) általános képletű vegyületnek olyan reakciósor révén, amelyben a tiolt trifenilmetil- vagy más alkalmas védőcsoporttal megvédjük, az -XH csoportot alkilezzük, ahol X jelentése oxigén-, nitrogén- vagy kénatom, és azután a kénatomról a védőcsoportot eltávolítjuk.

Az olyan találmány szerinti vegyületeket, amelyekben X jelentése nitrogén-, oxigén- vagy kénatom, vagy -SO- vagy -SO<sub>2</sub>- csoport, a 4. és az 5. reakcióvázlatok szerint állíthatjuk elő. A (14) ál-

talános képletű para-diszubsztituált aril-vegyületet vagy annak védett ekvivalensét (2) általános képletű acetilénnel bázis, például kálium-karbonát jelenlétében poláros aprotikus oldószerben, például acetonban vagy dimetilformamidban 20 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten alkilezzük, ekkor (15) általános képletű mono-propargil-étert kapunk. A szakember felismeri, hogy a nemkívánt mellékreakciók elkerüléséhez és a reakció hozamának javításához védőcsoportok lehetnek szükségesek. A védőcsoportok szükségessége és megválasztása az adott reakcióra vonatkozóan a szakember által ismert. Ezen vegyület •-propiolaktonnal vagy egy helyettesített propiolakton-származékkal (ahol a reakcióvázlaton az áttekinthetőség kedvéért a helyettesítőket elhagytuk) bázis, így kálium-terc-butoxid jelenlétében poláris oldószerben vagy oldószerkeverékben, például tetrahidrofuránban vagy dimetilformamidban megvalósított reakciója (16) általános képletű karbonsavat eredményez. A (16) általános képletű karbonsavat egy aktivált észter-származékon, így sav-kloridon vagy savanhidriden keresztül, majd hidroxil-aminnal reagáltatva (17) általános képletű megfelelő hidroxámsavvá alakítjuk. A szakember tudja, hogy amikor A kénatomot jelent, a 4. reakcióvázlaton és minden következő releváns reakcióvázlaton a kénatom a megfelelő szulfoxiddá vagy szulfonná oxidálható a tioéter-képzése utáni bármelyik lépésben, amihez megfelelő oxidálószer, így oxont, levegőt, meta-klórperbenzoesavat vagy hidrogén-peroxidot használunk.

A (17) általános képletű vegyületekhez a (15) általános képletű vegyületnek egy akrilát-észterre vagy helyettesített akrilát-észterre (a reakcióvázlaton a helyettesítőket az áttekinthetőség kedvéért el-

hagytuk) történő Michael-addíciójával is eljuthatunk, ekkor először (18) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben  $R_{30}$  jelentése hidrogénatom vagy egy alkalmas karbonsav-védőcsoport. Az észter-ről a védőcsoportot eltávolítjuk, majd a kapott (16) általános képletű savat a (17) általános képletű analóg hidroxámsavvá alakíthatjuk. Hasonlóképpen a (19) általános képletű egyszeresen védett 1,4-diszubsztituált arilvegyület Michael-addíciója, ahol  $-ZR_{25}$  jelentése hidroxil- vagy védett hidroxil-, tiol- vagy aminocsoport, (20) általános képletű vegyületet eredményez. A védőcsoport eltávolítása után (21) általános képletű tiolt, anilint vagy fenolt kapunk, amelyet (2) általános képletű propargil-származékkal (18) általános képletű vegyületté alkilezhetünk. A (19) általános képletű egyszeresen védett vegyületet is reagáltathatjuk  $\beta$ -propiolaktonnal (22) általános képletű vegyület képződése közben. A (22) általános képletű vegyület észterezésével (20) általános képletű vegyületet kapunk, amelyet (17) általános képletű találmány szerinti vegyületekké alakíthatunk. Más esetben a (22) általános képletű vegyületről a védőcsoportot eltávolíthatjuk, majd a terméket (16) vagy (18) általános képletű vegyületté alkilezzük.

Az olyan találmány szerinti vegyületeket, amelyekben X jelentése nitrogén-, oxigén- vagy kénatom vagy  $-SO-$  vagy  $-SO_2-$  csoport, és a közeli heteroatom és a hidroxámsav közötti kapcsolócsoport egy vagy háromatomos szénlánc, az 5. reakcióvázlaton látható módon állíthatjuk elő. A (19) általános képletű vegyületet, amelyben az  $-XR_{25}$  általános képletű csoport jelentése hidroxil- vagy védett hidroxil-, tiol- vagy aminocsoport, (24) általános képletű észterrel vagy (24a) általános képletű laktonnal reagáltathatjuk, a képletben

$R_{30}$  jelentése hidrogénatom vagy alkalmas karbonsav-védőcsoport,  $J$  jelentése egy megfelelő kilépőcsoport, így halogénatom, tozilát-, mezilát- vagy triflátcsoport, ekkor (25) általános képletű vegyületet kapunk. A (25) általános képletű vegyületben az  $X$  heteroatomról a védőcsoportot eltávolítjuk, ekkor (26) általános képletű vegyület képződik, amelyet ezután (2) általános képletű propargil-származékkal alkilezhetünk (27) általános képletű acetilén-észterré. A (27) általános képletű észtert a (28) általános képletű megfelelő hidroxámsavvá alakíthatjuk az észternek savas vagy lúgos hidrolízissel karbonsavvá, majd a 4. reakcióvázlaton leírt módon hidroxámsavvá történő alakításával. Más esetben a (15) általános képletű vegyületet, amelyet a 2. reakcióvázlat szerint állítottunk elő, közvetlenül alkilezhetjük (24) általános képletű észterrel vagy (24a) általános képletű laktonnal (27) és aztán (28) általános képletű vegyületté. A hidroxámsavhoz  $\alpha$ -helyzetben levő szénatom helyettesítőit, amelyeket a reakcióvázlatról az áttekinthetőség kedvéért leahagytunk, a (25) vagy (27) általános képletű vegyület deprotonálása és egy alkalmas elektrofillal való kvencselése útján vezethetjük be.

A találmány szerinti olyan vegyületeket, amelyekben  $A$  jelentése metilén- vagy helyettesített metilén-csoport, és  $X$  jelentése oxigénatom, a 6. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő. A (29) általános képletű észtereket vagy karbonsavakat, amelyek a kereskedelemben kaphatók vagy az irodalomban ismertek, a (30) általános képletű megfelelő fenolokká alakíthatjuk. A fenolt (2) általános képletű acetilén-vegyülettel (31) általános képletű propargil-éterekké alakítjuk, amelyeket azután a megfelelő karbonsavakká és ezt követően (33) általános képletű hidroxámsavakká alakíthatjuk a 4. reakcióvázlaton

leírt módon. A hidroxámsavhoz  $\alpha$ -helyzetben levő szénatom helyettesítőit, noha a reakcióvázlatról az áttekinthetőség kedvéért le-  
hagytuk, a (29) vagy (31) általános képletű vegyületek  
deprotonálásával és egy alkalmas elektrofilrel való kvencselésével  
vezethetjük be.

Az A helyén  $-\text{SO}_2-$  csoportot és  $\text{R}_8$  és  $\text{R}_9$  helyén nem hidrogén-  
atomot tartalmazó vegyületeket (34) általános képletű 4-fluortio-  
fenolból kiindulva kaphatjuk a 7. reakcióvázlaton látható módon. A  
tiolt deprotonáljuk, majd  $\beta$ -propiolaktonnal vagy egy (24) általános  
képletű akrilát-észterrel vagy észter-származékkal reagáltatjuk,  
majd a képződött tioétert (35) általános képletű szulfon-savvá oxi-  
dáljuk. A (35) általános képletű vegyület vagy a megfelelő észter 4-  
-fluor-helyettesítőjét (36) általános képletű propargil-származékkal  
helyettesíthetjük, a képletben X jelentése nitrogén-, oxigén- vagy  
kénatom, ekkor (16) általános képletű szulfont kapunk. A (16) álta-  
lános képletű vegyületet a 4. reakcióvázlat szerint a találmány sze-  
rinti vegyületekké alakíthatjuk. A (35) általános képletű fluoraril-  
-származékot maszkírozott hidroxil-, tiol- vagy aminocsoportot tar-  
talmazó vegyülettel ( $\text{HXR}_{40}$  általános képletű vegyülettel, amelyben  
 $\text{R}_{40}$  jelentése védőcsoport) is reagáltathatjuk bázis, például nátrium-  
-hidrid jelenlétében poláris aprotikus oldószerben, például  
dimetilformamidban (36) általános képletű vegyület képződése köz-  
ben. A (36) általános képletű vegyületet a védőcsoport eltávolítása  
után egy (2) általános képletű acetilén-származékkal alkilezzük, így  
(16) általános képletű vegyületet kapunk.

Az olyan találmány szerinti vegyületeket, amelyekben X jelen-  
tése  $-\text{NH}-$  csoport, a (38) általános képletű, a kereskedelemben

kapható megfelelő nitroaril-vegyületből kiindulva is megkaphatjuk. Eszerint a (38) általános képletű vegyület anionját használjuk egy  $\bullet$ -propiolakton vagy egy helyettesített származéka vagy egy akrilát-észter alkilezésére, (39) általános képletű vegyület előállítására. A nitrocsoport redukciója után a képződött anilint alkilezzük, ekkor (16) általános képletű vegyületet kapunk. A (38) általános képletű vegyületet is alkilezhetjük egy (24) általános képletű észter-származékkal (40) általános képletű nitro-észter képződése közben, majd a terméket a megfelelő anilinné redukáljuk az 5. reakcióvázlat szerinti (26) általános képletű vegyülethez hasonlóan.

A hidroxámsavhoz  $\alpha$ -helyzetben,  $R_{11}$  helyén hidroxilcsoportot tartalmazó találmány szerinti vegyületeket a (41) általános képletű epoxidokon keresztül kaphatjuk a 9. reakcióvázlaton látható módon. Ezekhez az epoxidokhoz a megfelelő akrilát-észterek oxidációja vagy egy  $\alpha$ -halogén-észter és egy aldehid vagy keton Darzens reakciója révén juthatunk. Az epoxid és a (19) általános képletű tiol, fenol vagy anilin bázis jelenlétében végzett reagáltatása eredményeként (42) általános képletű  $\alpha$ -hidroxi-észtert kapunk. A (42) általános képletű vegyületről a védőcsoportot eltávolítjuk, majd (2) általános képletű propargil-származékkal alkilezzük, így (44) általános képletű vegyületet kapunk. A (44) általános képletű észter-vegyületet a megfelelő hidroxámsavvá a 4. reakcióvázlat szerint alakítjuk, így (45) általános képletű vegyületet kapunk. Az A helyén kénatomot tartalmazó (45) általános képletű vegyületeket ebben a fázisban az analóg szulfoxidokká vagy szulfonokká oxidálhatjuk hidrogén-peroxiddal, levegővel, oxonnal vagy más alkalmas reagenssel. Hasonlóképpen a (15) általános képletű tiolt, fenolt vagy anilint

is reagáltathatjuk (41) általános képletű vegyülettel (44) általános képletű vegyület képződése közben. A (43) általános képletű vegyület hidroxilcsoportját is átalakíthatjuk egy alkalmas kilépőcsoporttá, például halogeniddé vagy szulfonát-észterré, majd a kilépőcsoportot különféle nukleofilekkel, többek között aminokkal helyettesíthetjük (44) általános képletű vegyület képződése közben.

Egy másik eljárás a találmány szerinti  $\alpha$ -hidroxi-hidroxámsavak előállítására a 10. reakcióvázlaton látható. A (15) általános képletű vegyületet (46) általános képletű alkohollal (47) általános képletű vegyületté alkilezhetjük. Az alkoholt oxidáljuk a tioéter ( $A = S$ ) egyidejű oxidálásával vagy anélkül, ekkor (48) általános képletű aldehidet kapunk. A (48) általános képletű aldehidet trimetilszilil-cianiddal vagy más alkalmas reagenssel reagáltatva (49) általános képletű cianohidrint kapunk. A (49) általános képletű nitrilt a megfelelő karbonsavvá hidrolizáljuk, majd a 4. reakcióvázlaton leírt módon (50) általános képletű hidroxámsavvá alakítjuk.

A 11. reakcióvázlat alternatív eljárásokat mutat a hidroxámsavak előállítására szilárdfázisú hordozó alkalmazásával. A 11. reakcióvázlat szerinti reakciókhoz használt reagensek és körülmények: a) 2-bróm-6-ftaloilkapronsav, DIC, HOBt, DMF; b) p-hidroxitiofenol, DBU NaI, THF; c) 2-brómbutin, NaH, THF; d) 70% terc-butyl-hidroperoxid, benzolszulfonsav, DCM; e) m-klórperbenzoesav, DCM; f) hidrazin, THF, EtOH; g) N-ftaloilglicin, DIC, HOBt, DMF; h) RCOOH, DIC, HOBt, DMF; i) TFA, DCM.

A 4-O-metilhidroxil-amin-fenoximetil-kopoli(sztírol-1%-divinilbenzol)-gyantát (hidroxil-amin-gyantát) 2-bróm-6-ftaloilkapronsavval kapcsolhatjuk a hidroxiamid-gyanta előállításá-

ra. A kapcsolási reakciót karbodiimid, például DIC jelenlétében, közömbös oldószerben, például dimetilformamidban, szobahőmérsékleten végezhetjük. A bromidcsoportot hidroxitiofenollal bázis, például DBU jelenlétében, közömbös oldószerben, például tetrahidrofuránban szobahőmérsékleten kicserélhetjük. A szulfidot oxidálószerrel, például terc-butil-hidroperoxiddal savas katalizátor, például benzolszulfonsav jelenlétében közömbös oldószerben, például diklórmétánban szobahőmérsékleten szulfoxiddá oxidálhatjuk. Más esetben a szulfidot oxidálószerrel, például meta-klórperoxibenzooesavval közömbös oldószerben, például diklórmétánban szobahőmérsékleten szulfonná oxidálhatjuk. A ftaloil-védőcsoportot hidrazinnal oldószerben, például etanolban vagy tetrahidrofuránban eltávolíthatjuk. A szabad amint ezután egy glicin-csoporttal meghosszabbíthatjuk N-ftaloilglicinnel karbodiimid, így DIC jelenlétében, közömbös oldószerben, például dimetilformamidban szobahőmérsékleten végzett reakcióban. A ftaloil-védőcsoportot ismét eltávolíthatjuk hidrazinnal oldószerben, például etanolban vagy tetrahidrofuránban. A szabad amint ezután savval karbodiimid, így DIC jelenlétében, közömbös oldószerben, például dimetilformamidban szobahőmérsékleten acilezhetjük. A szulfidot, szulfoxidot vagy szulfont savval, például trifluorecetsavval közömbös oldószerben, így diklórmétánban kezelhetjük a szabad hidroxámsav felszabadítására.

A 12. reakcióvázlat egy másik eljárást szemléltet  $\alpha$ -helyettesített hidroxámsav-származékok előállítására (amelyekben  $A = -SO_2$ -csoport és  $n = 0$ ). Az (51) általános képletű vegyület és helyettesített szulfonil-fluoridok reakciója (52) általános képletű  $\alpha$ -

-szulfonil-észter-származékokat eredményez, ezeket azután a nekik megfelelő hidroxámsav-származékokká alakíthatjuk.

A következő példák a találmány körének bemutatására és nem korlátozására szolgálnak.

#### 1. példa

2-[4-(But-2-iniloxi)benzolszulfonil]-N-hidroxi-2-metil-3-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)fenil]propionamid

#### 1. lépés

12,6 g (100 mmol) 4-merkaptofenol és 13,0 g (101 mmol) diizopropil-etil-amin 200 ml kloroformmal készült oldatához keverés közben lassan 18,2 g (100 mmol) etil-(2-brómpropionát) 50 ml kloroformmal készült oldatát adjuk. A reakcióelegyet az adagolás közben enyhe forrásban tartjuk. Az etil-(2-brómpropionát) hozzáadása után a reakcióelegyet 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, vízzel mossuk és kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A terméket, a 2-(4-hidroxifenilszulfanil)propionsav-etil-észtert tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben. Színtelen olaj; hozam: 22,0 g (97 %); tömegspektrum: 227 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 2. lépés:

22,6 g (100 mmol) 2-(4-hidroxifenilszulfanil)propionsav-etil-észter, 13,2 g (100 mmol) 1-bróm-2-butin, 50 g (feleslegben vett) vízmentes kálium-karbonát és 300 ml aceton elegyét 8 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakció befejeződése után szobahőmérsékletre hűtjük és szűrjük. Az acetont desztillációval eltávolítjuk, és a maradékot kloroformban felvesszük, vízzel alaposan mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A 2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-

propionsav-etil-észtert színtelen olaj alakjában kapjuk; hozam: 26,0 (93 %); tömegspektrum: 279 (M+H)<sup>+</sup>.

### 3. lépés:

2,78 g (10 mmol) 2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]propionsav-  
-etil-észter 100 ml metanol:tetrahidrofurán = 3:1 térfogatarányú  
eleggyel készült oldatához keverés közben 10 g (feleslegben vett)  
oxon 20 ml vízzel készült oldatát adjuk. A reakcióelegyet szobahő-  
mérsékleten 8 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd szűrjük.  
A szerves réteget csökkentett nyomáson bepároljuk, és a 2-[4-(4-  
-but-1-iniloxi)-fenilszulfonil]propionsav-etil-észtert színtelen olaj  
alakjában kapjuk. Hozam: 3,0 g (96 %); tömegspektrum: 311 (M+H)<sup>+</sup>.

### 4. lépés:

3,1 g (10 mmol) 2-[4-(but-2-iniloxi)(fenilszulfonil]propionsav-  
-etil-észter, 2,9 g (10 mmol) 4-(2-piperidin-1-il-etoxi)benzil-klorid,  
500 mg 18-korona-6, 500 mg tetrabutylammónium-bromid, 10 g (fe-  
leslegben vett) kálium-karbonát és 200 ml aceton elegyét 8 órán át  
át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután a reakcióelegyet szoba-  
hőmérsékletre hűtjük, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kloro-  
formmal extraháljuk, az extraktumot vízzel alaposan mossuk, szá-  
rítjuk és bepároljuk. A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk,  
eluálószerként 70 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. A 2-[4-(but-2-iniloxi)(fenilszulfonil]-2-metil-3-[4-(2-piridin-1-  
-iletoxi)fenil]propionsav-etil-észtert vörös olaj alakjában különítjük  
el. Hozam: 3,2 g (60 %); Tömegspektrum: 528 (M+H)<sup>+</sup>.

### 5. lépés:

3,0 g (5,4 mmol) 2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfonil]-2-metil-3-[4-  
-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]propionsav-etil-észter 100 ml

tetrahidrofurán:metanol = 1:1 térfogatarányú eleggyel készült oldatához keverés közben 10 ml 10 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 60 °C-on melegítjük 24 órán át. Ezután bepároljuk, és 5 n sósavval óvatosan semlegesítjük, majd kloroformmal extraháljuk. A terméket tartalmazó kloroformos fázist vízzel alaposan mossuk és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A 2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfonil]-2-metil-3-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]propionsav vegyületet sárga szilárd anyag alakjában kapjuk. Op.: 84 °C. Hozam: 2,0 g (74 %). Tömegspektrum: 500 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 6. lépés:

4,99 g (10 mmol) 2-[4(but-2-iniloxi)fenilszulfonil]-2-metil-3-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]propionsav és 4 ml dimetilformamid 100 ml metilén-kloriddal készült és kevert oldatához lassan 0 °C-on 6,3 g (50 mmol) oxalil-klorid metilénkloridos oldatát adjuk. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Egy külön lombikban 3,5 g (50 mmol) hidroxil-amin-hidrokloridot 20 ml dimetilformamidban oldunk, és az oldathoz 10 g (100 mmol) trietil-amint adunk. A reakcióelegyet 25 ml acetonitrillel hígítjuk és 0 °C-ra hűtjük. A külön lombikban elkészített savkloridot bepároljuk az oxalil-klorid feleslegének eltávolítására, és a maradékot 100 ml metilénkloridban oldva lassan a hidroxil-amin-oldathoz adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó anyagot kloroformmal extraháljuk, az extraktumot vízzel alaposan mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A terméket szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként

10 % metanolt tartalmazó kloroformot használunk. Így módon 2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfonil]-N-hidroxi-2-metil-3-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]propionamidot kapunk, amelyet metanolos hidrogén-klorid-oldattal hidrokloridsóvá alakítunk. Színtelen szilárd anyag, op.: 114-116 °C. Hozam: 4,5 (87 %); tömegspektrum 515 (M+H)<sup>+</sup>.

### 2. példa

3-(Bifenil-4-il)-2-(3-but-2-iniloxi-fenilszulfonil)-N-hidroxi-2-metilpropionamid

3,1 g (10 mmol) 2-[4(but-2-iniloxi)(fenilszulfonil)]propionsav-etil-észterből és 20,2 g (10 mmol) 4-fenilbenzil-kloridból az 1. példa 4. lépésében leírt eljárással 3-bifenil-4-il-2-[4-(but-2-iniloxi)-fenilszulfonil]-2-metilpropionsav-etil-észtert állítunk elő 4,2 g sárga olaj alakjában. Hozam: 88 %; tömegspektrum 477 (M+H)<sup>+</sup>.

4,0 g (8,4 mmol) 3-(bifenil-4-il)-2-[4-(but-2-iniloxi)-(fenilszulfonil)]-2-metilpropionsav-etil-észtert 100 ml metanolban oldunk és 20 ml 10 n nátrium-hidroxid-oldattal reagáltatunk. A képződött reakcióelegyet az 1. példa 5. lépésében leírt eljárással dolgozzuk fel, így 3,2 g (85 %) 3-(bifenil-4-il)-2-[4-(but-2-iniloxi)-fenilszulfonil]-2-metilpropionsavat kapunk. Tömegspektrum 479 (M+H)<sup>+</sup>.

3,0 g (6,7 mmol) 3-(bifenil-4-il)-2-[4-(but-2-iniloxi)-fenilszulfonil]-2-metilpropionsavból indulva és az 1. példa 6. lépésében körvonalazott eljárást követve 2,8 g (90 %) 3-(bifenil-4-il)-2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfonil]-N-hidroxi-2-metilpropionamidot állítunk elő színtelen szilárd anyag alakjában. Op.: 92-94 °C. Tömegspektrum: 464 (M+H)<sup>+</sup>.

### 3. példa

2-[4-(But-2-iniloxifenilszulfonil)-N-hidroxi-2-metil-3-(piridin-3-il)propionamid

7,0 g (22,5 mmol) 2-[4-(but-2-iniloxifenilszulfonil)propionsav-  
-etil-észterből és 4,5 g (27,4 mmol) 3-pikolil-klorid-hidrokloridból az  
1. példa 4. lépésében leírt módon 9,0 g 2-[4-(but-2-inil-  
oxifenilszulfonil)-2-metil-(3-piridin-3-il)-propionsav-etil-észtert állí-  
tunk elő sárga olaj alakjában. Hozam: 98 %; tömegspektrum: 402  
(M+H)<sup>+</sup>.

8,0 g (19,9 mmol) 2-[(4-but-2-iniloxi)fenilszulfonil]-2-metil-3-  
-(piridin-3-il)propionsav-etil-észtert 100 ml metanolban oldunk és 20  
ml 10 n nátrium-hidroxid-oldattal reagáltatunk. A képződött elegyet  
az 1. példa 5. lépésében körvonalazott módon dolgozzuk fel, így 5,1  
g (69 %) 2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfonil]-2-metil-(3-piridin-  
-3-il)propionsavat kapunk. tömegspektrum: 374 (M+H)<sup>+</sup>.

6,0 g (16 mmol) 2-[(4-but-2-iniloxi)fenilszulfonil]-2-metil-3-  
(piridin-3-il)propionsavból az 1. példa 6. lépésében leírt módon 4,8 g  
(89 %) 2-[(4-but-2-iniloxi)fenilszulfonil]-N-hidroxi-2-metil-3-(piridin-  
-3-il)propionamidot állítunk elő színtelen szilárd anyag alakjában. A  
hidrokloridsót az 1. példában körvonalazott módon kapjuk. Op.: 154-  
-56 °C; tömegspektrum: 389 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 4. példa

2-[(4-But-2-iniloxi)fenilszulfonil]-N-hidroxi-propionamid

5,56 g (20 mmol) 2-[(4-but-2-iniloxi)fenilszulfonil]propionsav-  
-etil-észtert 100 ml metanolban oldunk és 10 n nátrium-hidroxid-  
-oldattal reagáltatunk. A reakcióelegyet az 1. példa 5. lépésében  
körvonalazott módon dolgozzuk fel, így 4,8 g (96 %) 2-[(4-but-2-inil-  
oxi)fenilszulfonil]propionsavat kapunk. Tömegspektrum: 249 (M-H)<sup>-</sup>.

6,0 g (24 mmol) 2-[(4-but-2-iniloxi)fenilszulfanil]propionsavból az 1. példa 6. lépésében leírt eljárással 500 mg (8 %) 2-[(4-but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-N-hidroxi-propionamidot állítunk elő színtelen szilárd anyag alakjában. Op.: 102-104 °C; tömegspektrum: 266 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 5. példa

2-[(4-But-2-iniloxi)benzolszulfonil]oktánsav-hidroxamid

12,6 g (100 mmol) 4-merkaptó-fenolból és 25,2 g (100 mmol) etil-(2-brómoktanoát)-ból 25 g (84 %) 2-(4-hidroxifenilszulfonil)oktánsav-etil-észtert állítunk elő színtelen folyadék alakjában. Tömegspektrum: 297 (M+H)<sup>+</sup>.

13,6 g (46 mmol) 2-(4-hidroxifenilszulfonil)oktánsav-etil-észterből és 6,23 g (47 mmol) 1-bróm-2-butinből az 1. példa 2. lépésében leírt általános módszerrel 13,78 g (86 %) 2-(4-hidroxifenilszulfonil)oktánsav-etil-észtert állítunk elő borostyánszínű olaj alakjában. Tömegspektrum: 349,0 (M+H)<sup>+</sup>.

4,77 g (13,7 mmol) 2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]oktánsav-etil-észterből az 1. példa 5. lépésében körvonalazott módszerrel 4,16 g (96 %) 2-[4-(but-2-iniloxifenilszulfanil]oktánsavat állítunk elő. Tömegspektrum: 321,0 (M+H)<sup>+</sup>.

7,26 g (21 mmol) 2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]oktánsav-etil-észterből az 1. példa 3. lépésében körvonalazott módszerrel 6,78 g (85 %) 2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]oktánsav-etil-észtert állítunk elő sárga olaj alakjában. Tömegspektrum: 381,2 (M+H)<sup>+</sup>.

6,52 g (17 mmol) 2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]oktánsav-etil-észtert 100 ml tetrahidrofurán és 50 ml metanol elegyében oldunk és 10 ml 10 n nátrium-hidroxid-oldattal reagáltatunk. A képződött

elegyet az 1. példa 5. lépésében körvonalazott módon dolgozzuk fel, így 2,42 g (42 %) 2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]oktánsavat kapunk színtelen gumi alakjában. Tömegspektrum: 352,9 (M+H)<sup>+</sup>.

2,21 g (6 mmol) 2-(4-but-2-iniloxibenzolszulfonil)oktánsavból az 1. példa 6. lépésében körvonalazott eljárással 270 mg (42 %) 2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]oktánsav-hidroxamidot állítunk elő bo-rostyánszínű gumi alakjában. Tömegspektrum: 369,7 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,826 (m, 3H), 1,33 (m, 9H), 1,77 (s, 3H), 1,89 (d, J = 2,2, 1H), 3,03 (d, J = 4 Hz, 1H), 4,73 (m, 2H), 5,78 (s, 1H) 6,56 (s, 1H), 7,1 (d, 2H), 7,92 (m, 2H)

#### 6. példa

2-[4-But-2-iniloxi)fenilszulfanil]oktánsav-hidroxamid

4,77 g (13,7 mmol) 2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]oktánsav-etil-észterből az 1. példa 5. lépésében körvonalazott eljárással 4,16 g (96 %) 2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]oktánsavat állítunk elő. Tömegspektrum: 321,0 (M+H)<sup>+</sup>.

4,12 g (12,9 mmol) 2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]oktánsavból az 1. példa 6. lépésében körvonalazott eljárással 2,23 g (73 %) 2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]oktánsav-hidroxamidot állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 125 °C; tömegspektrum: 335,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,856 (m, 3H), 1,24 (m, 6H), 1,57(m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,83 (t, 3H), 2,55 (m, 2H), 4,78 (d, 2H) 6,95 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 8,96 (s, 1H), 10,62 (s, 1H).

#### 7. példa

(S)-2-4{(R)-[4-(2-Butiniloxi)fenilszulfanil]}-N-hidroxioktánamid és

#### 8. példa

(S)-2-4{(S)-[4-(2-Butiniloxi)fenilszulfanil]}-N-hidroxioktánamid

1,78 g (5 mmol) 2-[4-(but-2-iniloxifenilszulfanil]oktánsav-hidroxiamidot 50 ml metanolban oldunk, és az oldathoz 10 ml 30 %-os hidrogénperoxid-oldatot adagolunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 96 órán át keverjük, majd jéghideg nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal megbontjuk. Ezután csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot kloroformmal extraháljuk. Az elegy vizsgálata két diasztereoizomer képződését mutatja, amelyeket szilikagél oszlopon kromatográfiásan választunk szét, eluálószerként 50 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. Így módon 0,411 g (24 %) (S)-2-[(R)-4(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]oktánsav-hidroxiamidot kapunk fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 132,3 °C. Tömegspektrum: 352,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,834 (m, 3H), 1,19 (m, 9H), 1,76 (m, 1H), 1,84 (t, 3H), 3,11-3,17 (dd, 2H), 3,33 (t, 3H), 4,81 (d, 2H) 7,15 (d, J=2,8, 2H), 7,36 (d, J=2,3, 2H), 9,00 (s, 1H), 10,56 (s, 1H).

1,78 g (5,0 mmol) 2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]oktánsav-hidroxiamidból a 7. példában körvonalazott eljárással 0,411 g (12 %) (S)-2-[(S)-4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]oktánsavhidroxiamidot állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 112,2 °C; tömegspektrum: 352,0 (M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,804 (m, 3H), 1,01 (m, 9H), 1,59 (m, 1H), 1,84 (t, 3H), 3,33 (s, 3H), 4,84 (d, 2H) 7,16 (d, J=2,5, 2H), 7,61 (d, J=2,7, 2H), 9,21 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

### 9. példa

3-[4-(But-2-iniloxi)fenoxi]-N-hidroxiopropionamid

#### 1. lépés

4-(But-2-iniloxi)fenol

4,13 g (0,038 mol) hidrokinon 80 ml acetonnal készült oldatához

5,19 g (0,375 mol) kálium-karbonátot és 5,0 g (0,038 mol) 1-bróm-2-butint adunk. A képződött elegyet 55-60 °C 8 órán át melegítjük, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután jégre öntjük és dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 1 n nátrium-hidroxid-oldattal mossuk. Az egyesített vizes réteget 1 n sósavval megsavanyítjuk és diklórmetánnal extraháljuk. A diklórmetános réteget vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, magnezolon át szűrjük és vákuumban bepároljuk, így 2,0 g fenolt kapunk barna olaj alakjában.

### 2. lépés

#### 3-(4-But-2-iniloxifenoxi)propionsav

1,015 g (8,60 mmol) kálium-terc-butoxid 10 ml száraz tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához 0 °C-on 1,40 g (8,60 mmol) 4-but-2-iniloxifenol 30 ml tetrahidrofurán:dimetilformamid = 5:1 térfogatarányú eleggyel készült oldatát adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 10 percig keverjük, majd 0 °C-ra hűtjük és 0,66 ml (9,46 mmol) tiszta •propiolaktont adunk hozzá. A képződött elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetáttal hígítjuk és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk. A lúgos vizes extraktumokat tömény sósavval pH = 2-re savanyítjuk, és a kivált szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük, vízzel mossuk, majd vákuumban szárítjuk. Így módon 0,089 g karbonsavat kapunk fekete szilárd anyag alakjában. Op.: 88-92 °C. Tömegspektrum: 232,9 (M-H)<sup>+</sup>.

### 3. lépés

### 3-[4-(But-2-iniloxi)fenoxi]-N-hidroxiopropionamid

0,089 g (0,379 mmol) 3-[4-(but-2-iniloxi)fenoxi]propionsav 1 ml diklórmétánnal készült és 0 °C-ra hűtött oldatához 0,059 ml dimetilformamidot, majd 0,379 ml (0,758 mmol) 2 mólos oxalilklorid-oldatot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük és 2 órán át keverjük, majd ismét 0 °C-ra hűtjük. Ezután 0,139 ml (2,27 mmol) 50 %-os hidroxil-amin-oldat, 0,73 ml tetrahidrofurán és 0,21 ml trietilamin elegyét adjuk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 12 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot diklórmétánnal extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat vízzel, 2 n citromsav-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetát és hexán elegyével eldolgozzuk, így a hidroxámsavat fehér szilárd anyag alakjában kapjuk. Op.: 116-118 °C. Tömegspektrum: 249,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 10. példa

### 4-[4-(But-2-iniloxi)fenoxi]-N-hidroxivajsavamid

#### 1. lépés

### 4-[4-(Benziloxi)fenoxi]vajsav-etil-észter

1,2 g (0,030 mol) 60 %-os nátrium-hidrid 100 ml toluollal készült szuszpenziójához 6,12 g (0,030 mol) 4-(benziloxi)fenolt adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd 5,85 g (0,030 mol) etil-(3-brómvajsavát)-ot adunk hozzá. A képződött elegyet egy éjszakán át visszafolyatás közben forraljuk, majd szűrjük. A szűrletet 0,5 n nátrium-hidroxid-oldattal, 3 %-os nátrium-klorid-oldattal, vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Így

módon 5,45 g biszétert kapunk fehér szilárd anyag alakjában. Elektrospray tömegspektrum: 314,8 (M+H)<sup>+</sup>.

### 2. lépés

4-(4-Hidroxifenoxi)vajsav-etil-észter

3,58 g (0,011 mol) 4-[4-(benziloxifenoxi)vajsav-etil-észter 200 ml etanollal készült oldatához 0,81 g 5 %-os szénhordozós palládiumkatalizátort adunk, és a képződött elegyet 241,15 kP hidrogénnyomás alatt 4 órán át rázzuk. Ezután magnezolon át szűrjük és vákuumban bepároljuk, így 1,97 g fenolt kapunk szürke szilárd anyag alakjában. Elektrospray tömegspektrum: 225 (M+H)<sup>+</sup>.

### 3. lépés

4-[(4-(But-2-iniloxi)fenoxi)vajsav-etil-észter

524 mg (2 mmol) trifenilfoszfin 20 ml benzollal és 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 0,175 ml (2,3 mmol) 2-butin-1-olt, majd 5 perc eltelte után 0,39 g (21,28 mmol) 4-(4-hidroxifenoxi)vajsav-etil-észtert 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldat formájában, és 0,369 ml (2,34 mmol) dietil-azodikarboxilátot adunk. A reakcióelegyet 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 1:10 térfogatarányú elegyét használjuk, így 0,28 g (58%) kívánt 4-[4-(but-2-iniloxi)fenoxi)vajsav-etil-észtert kapunk színtelen folyadék alakjában. EI tömegspektrum: 276,9 M<sup>+</sup>.

### 4. lépés

4-[4-(But-2-iniloxi)fenoxi)vajsav

0,37 g (1,34 mmol) 4-[4-(but-2-iniloxi)fenoxi)vajsav-etil-észter 6 ml tetrahidrofurán:metanol = 5:1 térfogatarányú eleggyel készült ol-

datához 1,6 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk, és a képződött elegyet 1,5 órán át 70 °C-on keverjük. Ezután a reakciókeveréket vákuumban bepároljuk, a maradékot dietil-éterrel eldolgozzuk, szűrjük és vákuumban szárítjuk, így 0,36 g karboxilát-sót kapunk fehér szilárd anyag alakjában. Elektrospray tömegspektrum: 247 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 5. lépés

##### 4-[4-(But-2-iniloxi)fenoxi]-N-hidroxivajsavamid

0,36 g (1,33 mmol) 4-[4-(but-2-iniloxi)fenoxi]vajsavból a 9. példa 3. lépésében leírt eljárással 0,237 g (68%) hidroxámsavat állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op. 123-125 °C. Elektrospray tömegspektrum: 263,9 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 11. példa

##### 2-[4-(But-2-iniloxi)fenoxi]-N-hidroxiacetamid

##### [4-(But-2-iniloxi)fenoxi]ecetsav-etil-észter

600 mg (0,015 mol) nátrium-hidrid 100 ml toluollal készült 60%-os szuszpenziójához 3,0 g (0,015 mol) 4-(benziloxi)fenolt adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd 1,61 ml (0,015 mol) etil-klóracetátot adunk hozzá. A képződött elegyet egy éjszakán át visszafolyatás közben forraljuk, majd szűrjük. A szűrletet 0,5 n nátrium-hidroxid-oldattal, 3%-os nátrium-karbonát-oldattal, vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk, így 2,62 g bisz-étert kapunk fehér szilárd anyag alakjában. Op. 65-67 °C.

2,58 g (8,74 mmol) fenti termék 200 ml etanollal készült oldatához 0,81 g 5%-os szénhordozós palládiumkatalizátort adunk, és a képződött elegyet 241,15 kPa hidrogénnyomás alatt 4 órán át rázzuk.

Ezután magnezolon át szűrjük és vákuumban bepároljuk, így 1,7 g fenolt kapunk szürke szilárd anyag alakjában. Op. 100-105 °C.

A 10. példa 3. lépésében leírt eljárással 1,65 g (8,41 mmol) fenolból és 0,63 ml 2-butin-1-ol-ból 1,2 g (60 %) butinil-étert állítunk elő sárga olaj alakjában. Elektrospray tömegspektrum: 248,8 (M+H)<sup>+</sup>.

[4-(But-2-iniloxi)fenoxi]ecetsav

A 10. példa 4. lépésében leírt eljárással 1,0 g (4,00 mmol) [4-(but-2-iniloxi)fenoxi]ecetsav-etil-észterből 0,47 g karbonsavat állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 114-116 °C. Elektrospray tömegspektrum: 218,9 (M-H)<sup>-</sup>.

2-[4-(But-2-iniloxi)fenoxi]-N-hidroxiacetamid

A 9. példa 3. lépésében leírt eljárással 0,40 g (1,82 mmol) [4-(but-2-iniloxi)fenoxi]ecetsavból 0,20 g hidroxámsavat állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 130-132 °C. Elektrospray tömegspektrum: 235,9 (M+H)<sup>+</sup>.

12. példa

4-[4-(But-2-iniloxi)fenil]-N-hidroxivajsavamid

4-[4-(But-2-iniloxi)fenil]vajsav

1,00 g (5,15 mmol) 4-(4-metoxifenil)-vajsav 100 ml diklórmetánnal készült és 0 °C-ra hűtött oldatához 15,5 ml (15,5 mmol) bór-tribromidot adunk, és az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 2 órán át keverjük. Ezután 200 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük és a szerves réteget elválasztjuk. A vizes réteget tömény sósavval megsavanyítjuk, majd diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat

magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk, így 0,696 g szennyezett 4-(4-hidroxifenil)vajsavat kapunk.

0,69 g 4-(4-hidroxifenil)vajsav 10 ml dimetilformamiddal készült oldatához 0,956 g nátrium-hidrogén-karbonátot, majd 0,36 ml jódmétánt adunk, és a képződött elegyet szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük. Ezután vízzel hígítjuk, dietil-éterrel extraháljuk, az extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Így módon 0,553 g 4-(4-hidroxifenil)butirátot kapunk.

A 10. példa 3. lépésében leírt eljárással 0,553 g (2,851 mmol) metil-[4-(4-hidroxifenil)butirát-ot és 0,256 ml 2-butin-1-ol-t reagáltatunk, és szilikagélen végzett kromatografálás után, amelyhez etil-acetát és hexán 1:10 térfogatarányú elegyét használjuk, 0,294 g butinil-éter-metil-észtert különítünk el.

0,294 g (1,195 mmol) butinil-éter-metil-észter 12 ml tetrahidrofurán:metanol = 1:1 térfogatarányú eleggyel készült oldatához 6,0 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk, és a képződött elegyet szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük. Ezután 5 %-os sósavval megsavanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk, így 0,223 g karbonsavat kapunk cserszínű szilárd anyag alakjában. Elektrospray tömegspektrum: 231 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 4-[4-(But-2-iniloxi)fenil]-N-hidroxivajsavamid

0,189g (0,8 mmol) 4-[4-(but-2-iniloxi)fenil]vajsav 4,3 ml dimetilformamiddal készült oldatához 0,132 g (0,978 mmol) 1-hidroxibenzotriazol, majd 0,208 g (1,083 mmol) 1-[3-(dimetilamino)propil]3-etil-karbodiimid-hidrokloridot adunk és a képződött elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 0,23 ml 50 %-

-os vizes hidroxil-amin-oldatot adunk hozzá, és az elegyet 1 éjszán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Így módon 0,156 g hidroxámsavat kapunk cserszínű szilárd anyag alakjában. Elektrospray tömegspektrum: 248,0 (M+H)<sup>+</sup>.

### 13. példa

2-[4-(But-iniloxi)fenilszulfanil]-6-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid

#### A lépés

2-Bróm-6-ftaloil-kapronsav kapcsolása hidroxil-amin-gyantához  
20 g (1,1 mekv/g) 4-O-metilhidroxilamin-fenoximetil-kopoli(sztirol-1%-divinilbenzol)gyantát<sup>1</sup> egy peptid szintézis edényben (Chemglass Inc. Part Nंबर CG-1866) helyezünk, és 60 ml dimetilformamidban szuszpendálunk. Ezután 15 g (2,0 ekv.) 2-bróm-N-ftaloilkapronsavat, 18 g (6,0 ekv.) 1-hidroxi-benzotriazol-hidrátot és 14 ml (4,0 ekv.) 1,3-diizopropil-karbodiimidet adunk hozzá. A reakcióelegyet egy orbitális rázógépen szobahőmérsékleten 2-16 órán át rázatjuk. Ezután szűrjük és háromszor 50 ml dimetilformamiddal mossuk. A gyanta egy mintáját kivesszük és Kaiser-tesztnek vetjük alá. Ha a teszt szabad amin jelenlétét mutatja (a gyanta kékké válik), a fentebb leírt kapcsolást megismételjük, egyébként a gyantát 3x 50 ml diklórmetánnal, 2x50 ml metanollal és 2x50 ml diklórmetánnal mossuk. (A mosást úgy végezzük, hogy a gyantához hozzáadjuk az oldószert, az elegyet nitrogén átbuborékolatásával keverjük, vagy az orbitális rázógépen 1-5 percig rázatjuk, majd vá-

kuumban szűrjük.) A gyantát vákuumban szobahőmérsékleten szárítjuk.

### B lépés

A bromid helyettesítése 4-hidroxitiofenollal

20 g (1,1 mekv/g) A lépésben előállított 2-bróm-6-ftaloilhexánsav-hidroxiamid-gyantát 50 ml tetrahidrofuránban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz 12 g (5,0 ekv.) 4-hidroxitiofenolt, 13 g (5,0 ekv.) nátrium-jodidot és 8,9 ml (3,0 ekv.) 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-ént adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 12-16 órán át rázzuk. Ezután szűrjük és 2x20 ml dimetilformamiddal, 2x20 ml dimetilformamid:víz=9:1 arányú eleggyel, 20 ml dimetilformamiddal, 2x20 ml metanollal és 2x20 ml diklórmétánnal mossuk. A gyantát szobahőmérsékleten vákuumban szárítjuk.

### C lépés

Alkilezés 2-brómbutinnal

20 g (1,1 mekv./g) B lépésben előállított 2-(4-hidroxi-fenilszulfanil)-6-ftaloilhexánsav-hidroxiamid-gyantát 50 ml tetrahidrofuránban szuszpendálunk, és a szuszpenziót 0 °C-ra hűtjük. Ezután 8,0 ml (2,0 ekv.) 2-brómbutint és 2,4 g (3,0 ekv.) nátrium-hidridet adunk hozzá, és az elegyet szobahőmérsékleten 1 éjszakán át rázzuk. Ezután szűrjük és 2x20 ml dimetilformamiddal, 2x20 ml metanollal és 2x20 ml diklórmétánnal mossuk. A gyantát vákuumban szobahőmérsékleten szárítjuk.

### D. lépés

A ftaloilcsoport eltávolítása

3,4 g (1,1 mekv./g) C lépésben előállított 2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-ftaloilhexánsav-hidroxiamid-gyantát 150 ml



tetrahidrofuránban és 150 ml etanolban szuszpendálunk, majd a szuszpenzióhoz 30 ml hidrazint adunk. A reakcióelegyet orbitális rázógépen szobahőmérsékleten 12-24 órán át rázatjuk. Ezután szűrjük és 2x50 ml diklórmetánnal, 2x50 ml dimetilformamiddal, 2x50 ml metanollal és 2x50 ml diklórmetánnal mossuk. A gyantát vákuumban szobahőmérsékleten szárítjuk.

#### E. lépés

A primer amin acilezése

0,33 g (1,1 mekv./g) 6-amino-2-[4-(but-2-inoxi)-fenilszulfanil]hexánsav-hidroxiamid-gyantát 60 ml dimetilformamidban szuszpendálunk, és a szuszpenzióhoz 1,5 g (4,0 ekv.) ftaloilglicint, 1,43 g (6,0 ekv.) 1-hidroxibenzotriazol-hidrátot és 0,18 ml (4,0 ekv.) 1,3-diizopropilkarbodiimidet adunk. A reakcióelegyet orbitális rázógépen szobahőmérsékleten 2-16 órán át rázatjuk, ezután szűrjük és 3x5 ml dimetilformamiddal mossuk. A gyantából mintát veszünk és Kaiser-teszttel vizsgáljuk. Amennyiben a teszt szabad amin jelenlétét mutatja (a gyanta kékre színeződik), a kapcsolási reakciót megismételjük, egyébként a gyantát 3x5 ml diklórmetánnal, 2x5 ml metanollal és 2x5 ml diklórmetánnal mossuk. A gyantát vákuumban szobahőmérsékleten szárítjuk.

#### F. lépés

2-[4-(But-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid lehasítása a gyantáról

0,33 g (1,1 mekv./g) E lépésben előállított 2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid-gyantát 1,0 ml diklórmetánban szuszpendálunk és a szuszpenzióhoz 1,0 ml trifluorecetsavat adunk. A reak-



cióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten rázzuk, ezután szűrjük és a gyantát 2x1 ml diklórmétánnal mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékot egyesítjük és egy Savant SpeedVac Plus készülékben szárazra pároljuk. A maradékhoz 1 ml metanolt adunk, és az elegyet bepároljuk. A nyers terméket fordított fázisú HPLC-eljárással tisztítjuk a következő körülmények között:

Oszlop: ODS-AM, 20 mm x 50 mm, 5  $\mu$ m részecskeméret (YMC, Inc. Wilmington, North Carolina)

Oldószer gradiens	Idő	Víz	Acetonitril
	0,0	95	5
	16 perc	5	95

Átfolyási sebesség: 22,5 ml/percx.

#### 14. példa

2-[4-(But-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid, amelynek HPLC retenciós ideje<sup>2</sup> 4,5 perc és MS<sup>3</sup>-értéke 510 (M+H)

A következő hidroxámsav-vegyületeket a 13. példa lépéseit követve állítjuk elő, kiindulási anyagként kinaldinsavat, 2-dibenzilkarbonsavat, 3,4-diklórfenilecetsavat, 3-kinolin-karbonsavat, 4-(2-tienil)vajsavat, xantén-9-karbonsavat, difenil-ecetsavat, 1-izokinolin-karbonsavat, N-metilpirrol-2-karbonsavat, tianaftalin-3-ecetsavat vagy indol-3-ecetsavat használunk.

A példa száma	A vegyület neve	HPLC Retenciósidő <sup>2</sup> (min.)	MS <sup>3</sup> (M+H)
14	Kinolin-2-karbonsav-{5-[4-(2-butiniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}amid	5,0	478
15	N-{5-[4-(But-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}-2-fenetilbenzamid	5,4	529
16	2-[4-(But-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-[2-(3,4-diklórfenil)acetilamino]-hexánsav-hidroxiamid	5,1	511
17	Kinolin-3-karbonsav-{5-[4-(2-butiniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}amid	4,1	478
18	2-[4-(But-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-[4-(tiofén-2-il)butirilamino]hexánsav-hidroxiamid	5,0	475
19	9H-Xantén-9-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}amid	5,3	531
20	2-[4-But-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-difenilacetilaminohexánsav-hidroxiamid	5,4	517
21	Izokinolin-1-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}amid	4,8	478

22	6-(2-Benzo[b]tiofén-3-il-acetilamino)-2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]hexánsav-hidroxiamid	5,0	497
----	---	-----	-----

### 23. példa

Kinolin-2-karbonsav-{5-[4-(2-butiniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}amid

#### A lépés

A szulfid szulfoxiddá oxidálása

6,7 g (1,1 mekv./g) 13. példa C lépésében előállított 2-[4-(but-2-inoxi)fenilszulfanil]-6-ftaloilhexánsav-hidroxiamid-gyantát 200 ml diklórmetánban szuszpendálunk, és a szuszpenzióhoz 45 ml 70 %-os terc-butilhidroperoxidot és 2 g benzolszulfonsavat adunk. A reakcióelegyet orbitális rázógépen szobahőmérsékleten 12-24 órán át rázatjuk. Ezután szűrjük és 2x50 ml diklórmetánnal, 2x50 ml dimetilformamiddal, 2x50 ml metanollal és 2x50 ml diklórmetánnal mossuk. A gyantát vákuumban szobahőmérsékleten szárítjuk.

#### B lépés

A ftaloilcsoport eltávolítása

Az A lépésben előállított 2-[4-(but-2-inoxi)benzolszulfanil]-6-ftaloilhexánsav-hidroxiamid-gyantáról a védőcsoportot a 13. példa D. lépésében leírt eljárással távolítjuk el, így 6-amino-2-[4-(but-2-inoxi)benzolszulfanil]hexánsav-hidroxiamid-gyantát kapunk.

#### C lépés

A primer amin acilezése

0,33 g (1,1 mekv./g) B. lépésben előállított 6-amino-2-[4-(but-2-inoxi)benzolszulfanil]hexánsav-hidroxiamid-gyantát 1,2 g (4,0 ekv.) kinaldinsavval acilezünk a 12. példa E. lépésében leírt eljárást kö-

vetve, így kinolin-2-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}-amid-gyantát kapunk.

#### D lépés

Kinolin-2-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}amid lehasítása a gyantáról

0,33 g (1,1 mekv./g) C. lépésben előállított kinolin-2-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}-amid-gyantát a 13. példa F lépésében leírt módon hasítunk, így a cím szerinti kinolin-2-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}-amidot diasztereomerek elegyeként kapjuk, amelyek HPLC retenciós ideje<sup>2</sup> 4,35, illetve 4,5 perc és MS<sup>3</sup>-értéke 494 ((M+H)).

A következő hidroxámsav-vegyületeket a 23. példa lépéseit követve állítjuk elő, és kiindulási anyagként N-ftaloilglicint, 2-bibenzilkarbonsavat, 3,4-diklórfenilecetsavat, 3-kinolinkarbonsavat, 4-(2-tienil)vajsavat, xantén-9-karbonsavat, difenilecetsavat, 1-izokinolinkarbonsavat, N-metilpirrol-2-karbonsavat, tianaftalin-3-ecetsavat vagy indol-3-ecetsavat használunk.

A példa száma	A vegyület neve	HPLC Retenciós idő <sup>2</sup> (min.)	MS <sup>3</sup> (M+H)
24	2-[4-(2-But-iniloxi)benzolszulfinit]-6-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid	3,97/4,08	526
25	N-{5-[4-(But-2-iniloxi)benzolszulfinit]-5-hidroxi-karbamoilpentil}-2-fenetilbenzamid	4,96/5,02	547
26	2-[4-(But-2-iniloxi)benzolszulfinit]-6-[2-(3,4-diklórfenil)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid	4,6/4,7	527
27	Kinolin-3-karbonsav-{5-[4-(2-butiniloxi)benzolszulfinit]-5-hidroxi-karbamoilpentil}amid	3,57/3,68	494
28	2-[4-(But-2-iniloxi)benzolszulfinit]-6-[4-tiofén-2-ilbutiril-amino]hexánsav-hidroxiamid	4,31/4,42	491
29	9H-Xantén-9-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfinit]-5-hidroxi-karbamoilpentil}amid	4,78/4,8	547
30	2-[4-But-2-iniloxi)benzolszulfinit]-6-difenilacetilaminohexánsav-hidroxiamid	4,78/4,82	533

31	Izokinolin-1-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxikarbamoilpentil}amid	4,06/4,23	495
32	6-(2-Benzo[b]tiofén-3-ilacetil-amino)-2-[4-(but-2-iniloxi)]benzolszulfonil]hexánsav-hidroxiamid	4,44/4,50	513
33	2-[4-(But-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-[2-(1H-indol-3-il)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid	4,0/4,1	496

#### 34. példa

N-{5-[4-(But-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxikarbamoilpentil}-2-fenetilbenzamid

#### A lépés

Szulfid oxidálása szulfonná

6,7 g (1,1 mekv./g) 13. példa C. lépésében előállított 2-[4-(but-2-inoxi)fenilszulfonil]-6-ftaloilhexánsav-hidroxiamid-gyantát 200 ml diklórmetánban szuszpendálunk, és a szuszpenzióhoz 8 g meta-klórperbenzoésavat adunk. A reakcióelegyet orbitális rázógépen szobahőmérsékleten 12-14 órán át rázatjuk. Ezután a reakcióelegyet szűrjük, és a kiszűrt anyagot 2x50 ml diklórmetánnal, 2x50 ml dimetilformamiddal, 2x50 ml metanollal és 2x50 ml diklórmetánnal mossuk. A gyantát vákuumban szobahőmérsékleten szárítjuk.

### B. lépés

A ftaloilcsoport eltávolítása

Az A lépésben előállított 2-[4-(but-2-inoxi)benzolszulfonil]-6-ftaloilhexánsav-hidroxiamid-gyantáról a védőcsoportot a 13. példa D. lépésében leírt eljárással távolítjuk el, így 6-amino-2-[4-(but-2-inoxi)benzolszulfonil]hexánsav-hidroxiamid-gyantát kapunk.

### C. lépés

A primer amin acilezése

0,33 g (1,1 mekv./g) B. lépésben előállított 6-amino-2-[4-(but-2-inoxi)benzolszulfonil]hexánsav-hidroxiamid-gyantát 1,6 g (4,0 ekv.) 2-dibenzilkarbonsavval acilezünk a 13. példa E. lépésében leírt eljárást követve, így N-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxikarbamoilpentil}-2-fenetilbenzamid-gyantát kapunk.

### D. lépés

N-{5-[4-(But-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxikarbamoilpentil}-2-fenetilbenzamid lehasítása a gyantáról

0,33 g (1,1 mekv./g) C. lépésben előállított N-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxikarbamoilpentil}-2-fenetilbenzamid-gyantát a 13. példa F. lépésében leírt módon hasítunk, így a 34. példa szerinti vegyületet, azaz N-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxikarbamoilpentil}-2-fenetilbenzamidot kapunk, amelynek HPLC retenciósideje<sup>2</sup> 5,0 perc és MS<sup>3</sup> értéke 541 (M+H).

A következő hidroxámsav-vegyületeket a 34. példa lépéseit követve állítjuk elő, és kiindulási anyagként kinaldinsavat, N-ftaloilglicint, 3,4-diklórfenilecetsavat, 3-kinolinkarbonsavat, xantén-9-karbonsavat, difenilecetsavat, 1-izokinolinkarbonsavat vagy tianaftalin-3-ecetsavat használunk.

A példa száma	A vegyület neve	Retenciósidő <sup>2</sup> (min.)	MS <sup>3</sup> (M+H)
35	Kinolin-2-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}amid	4,82	510
36	2-[4-(But-2-iniloxibenzolszulfonil)-6-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid	4,35	542
37	2-[4-(But-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-[2-(3,4-diklórfenil)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid	5,00	542
38	Kinolin-3-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}amid	3,91	510
39	9H-Xantén-9-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}amid	5,12	563
40	2-[4-But-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-didifenilacetilamino-hexánsav-hidroxiamid	5,16	549
41	Izokinolin-1-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}amid	4,49	510

42	6-(2-Benzo[b]tiofén-3-ilacetil-amino)-2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]hexánsav-hidroxiamid	4,7	529
----	--	-----	-----

#### 43. példa

2-[4-(But-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-{2-[2-(3,4-diklórfenil)acetil-amino]acetilamino}hexánsav-hidroxiamid

#### A lépés

A ftaloilcsoport eltávolítása

A 13. példa E. lépésben előállított 2-[4-(but-2-inoxi)benzolszulfanil]-6-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid-gyantáról a védőcsoportot a 13. példa D. lépésében leírt eljárással távolítjuk el, így 6-amino-2-[4-(but-2-inoxi)benzolszulfanil]hexánsav-hidroxiamid-gyantát kapunk.

#### B. lépés

A primer amin acilezése

0,33 g (1,1 mekv./g) A. lépésben előállított 6-(amino-acetilamino)-2-[4-(but-2-inoxi)benzolszulfanil]hexánsav-hidroxiamid-gyantát 1,5 g (4,0 ekv.) 3,4-diklórfenilecetsavval acilezünk a 13. példa E. lépésében leírt eljárást követve, így 2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-{2-[2-(3,4-diklór-fenil)acetilamino]acetilamino}hexánsav-hidroxiamid-gyantát kapunk.

#### C. lépés

2-[4-(But-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-{2-[2-(3,4-diklórfenil)-acetil-amino]acetilamino}hexánsav-hidroxiamid lehasítása a gyantáról

0,33 g (1,1 mekv./g) B. lépésben előállított 2-[4-(but-2-iniloxi)-benzolszulfanil]-6-{2-[2-(3,4-diklórfenil)acetilamino]acetilamino}hexánsav-hidroxiamid-gyantát a 13. példa F. lépésében leírt módon hasítunk, így a 43. példa cím szerinti vegyületét, azaz a 2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-{2-[2-(3,4-diklórfenil)-acetilamino]acetilamino}hexánsav-hidroxiamidot kapjuk, amelynek HPLC retenciós ideje 4,94 perc, MS<sup>3</sup> értéke 567 (M+H).

A következő hidroxámsav-vegyületeket a 43. példa lépéseit követve állítjuk elő, és kiindulási anyagként kinaldinsavat, N-ftaloilglicint, 2-dibenzilkarbonsavat, 3-kinolinkarbonsavat, xantén-9-karbonsavat, difenilecetsavat, 1-izokinolinkarbonsavat, N-metilpirrol-2-karbonsavat vagy tianaftalin-3-ecetsavat használunk.

A példa száma	A vegyület neve	HPLC retenciós idő <sup>2</sup> (min.)	MS <sup>3</sup> (M+H)
44	Kinolin-2-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-karbamoilpentilkarbamoil}metil}amid	4,7	535
45	2-[4-(But-2-iniloxifenilszulfanil)-6-{2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-izoindol-2-il)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid	4,36	567
46	N-({5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-karbamoilpentilkarbamoil}metil)-2-fenetilbenzamid	5,27	588

47	Kinolin-3-karbonsav{5-[4-(but-2-inil-oxifenolszulfanil]-5-hidroxikarbamoilpentilkarbamoil}metil)amid	3,96	535
48	9H-Xantén-9-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxikarbamoilpentilkarbamoil}metil)amid	4,94	588
49	2-[4-But-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-(2-difenilacetilaminoacetilamino)hexánsav-hidroxiamid	5,09	574
50	Izokinolin-1-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxikarbamoilpentilkarbamoil})metil)amid	4,52	535
51	1-Metil-1H-pirrol-2-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxifenilszulfanil)-5-hidroxikarbamoilpentilkarbamoil}metil)amid	4,33	487
52	6-[2-(2-Benzol[b]tiofén-3-ilacetilamino)acetilamino]-2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-hexánsav-hidroxiamid	4,80	554

53. példa

Kinolin-3-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszlfanil]-5-

-hidroxikarbamoilpentil}amid

#### A lépés

A szulfid szulfoxiddá oxidálása

A 13. példa E. lépésében előállított 2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid-gyantát a 23. példa A lépésében leírt eljárással 2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-6-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid-gyantává oxidáljuk.

#### B. lépés

A ftaloilcsoport eltávolítása

Az A lépésben előállított 2-[4-(but-2-inoxi)benzolszulfanil]-6-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid-gyantáról a védőcsoportot a 13. példa D. lépésében leírt eljárással távolítjuk el, így 6-(amino-acetilamino)-2-[4-(but-2-inoxi)benzolszulfanil]hexánsav-hidroxiamid-gyantát kapunk.

#### C. lépés

A primer amin acilezése

0,33 g (1,1 mekv./g) B. lépésben előállított 6-(amino-acetilamino)-2-[4-(but-2-inoxi)benzolszulfanil]hexánsav-hidroxiamid-gyantát 1,2 g (4,0 ekv.) 3-kinolinkarbonsavval acilezünk a 13. példa E. lépésében leírt eljárást követve, így {5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-5-hidroxikarbamoilpentil}amid-gyantát kapunk.

#### D. lépés

Kinolin-3-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-5-hidroxikarbamoilpentil}amid lehasítása a gyantáról

0,33 g (1,1 mekv./g) C. lépésben előállított kinolin-3-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-5-hidroxikarbamoilpentil}amid-

-gyantát a 13. példa F. lépésében leírt módon hasítunk, így az 53. példa cím szerinti vegyületét, azaz kinolin-3-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfinitil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}amidot kapunk diasztereomerek elegyeként, amelynek HPLC retenciós ideje<sup>2</sup> 3,49 perc és MS<sup>3</sup> értéke 551 (M+H).

A következő hidroxámsav-vegyületeket az 53. példa lépéseit követve állítjuk elő, és kiindulási anyagként kinaldinsavat, N-ftaloilglicint, 2-dibenzilkarbonsavat, 3,4-diklórfenilecetsavat, 4-(2-tienil)vajsavat, xantén-9-karbonsavat, difenilecetsavat és N-metilpirrol-2-karbonsavat használunk.

A példa száma	A vegyület neve	HPLC retenciós idő <sup>2</sup> (min.)	MS <sup>3</sup> (M+H)
54	Kinolin-2-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfinitil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}amid	4,19/4,27	551
55	2-[4-(But-2-iniloxibenzolszulfinitil)-6-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoidol-2-il)-acetilamino]hexánsav-hidroxiamid	3,85/3,90	583
56	N-{5-[4-(But-2-iniloxi)benzolszulfinitil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}-2-fenetilbenzamid	4,8	604
57	2-[4-(But-2-iniloxi)benzolszulfinitil]-6-[2-(3,4-diklórfenil)acetilamino]-hexánsav-hidroxiamid	4,48	583

58	2-[4-(But-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-(4-tiofén-2-ilbutirilamino)hexánsav-hidroxiamid	3,49/3,56	548
59	9H-Xantén-9-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxikarbamoilpentil}amid	4,58	604
60	2-[4-But-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-(2-difenilacetilaminohexánsav-hidroxiamid	4,65	590
61	1-Metil-1H-pirrol-2-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxikarbamoil}metil)amid	3,76/3,85	503

### 62. példa

2-[4-(But-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-(2-difenilacetilamino-acetilamino)hexánsav-hidroxiamid

#### A lépés

A szulfid sulfoxiddá oxidálása

A 13. példa E. lépésében előállított 2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfonil]-6-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid-gyantát a 34. példa A lépésében leírt eljárással 2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid-gyantává oxidáljuk.

#### B. lépés

A ftaloilcsoport eltávolítása

Az A lépésben előállított 2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid-gyantáról a védőcsoportot a 13. példa D. lépésében leírt eljárással távolítjuk el, így 6-(amino-acetilamino)-2-[4-(but-2-inoxi)benzolszulfonil]hexánsav-hidroxiamid-gyantát kapunk.

#### C. lépés

A primer amin acilezése

0,33 g (1,1 mekv./g) B. lépésben előállított 6-(aminoacetilamino)-2-[4-(but-2-inoxi)benzolszulfonil]hexánsav-hidroxiamid-gyantát 1,5 g (4,0 ekv.) difenilecetsavval acilezünk a 13. példa E. lépésében leírt eljárást követve, így 2-[4-but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-(2-difenilacetilaminoacetilamino)hexánsav-hidroxiamid-gyantát kapunk.

#### D. lépés

2-[4-(But-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-(2-difenilacetilaminoacetilamino)hexánsav-hidroxiamid lehasítása a gyantáról

0,33 g (1,1 mekv./g) C. lépésben előállított 2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-(2-difenilacetilaminoacetilamino)hexánsav-hidroxiamid-gyantát a 13. példa F. lépésében leírt módon hasítunk, így a 62. példa cím szerinti vegyületét, azaz 2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-(2-difenilacetilaminoacetilamino)hexánsav-hidroxiamidot kapunk, amelynek HPLC retenciós ideje<sup>2</sup> 4,90 perc és MS<sup>3</sup> értéke 606 (M+H).

A következő hidroxámsav-vegyületeket a 62. példa lépéseit követve állítjuk elő, és kiindulási anyagként N-ftaloilglicint, 2-dibenzilkarbonsavat, 3,4-diklórfenilecetsavat, 3-kinolin-

-karbonsavat, xantén-9-karbonsavat, 1-izokinolin-karbonsavat, tianaftén-3-ecetsavat vagy indol-3-ecetsavat használunk.

A példa száma	A vegyület neve	Retenciós idő <sup>2</sup> (min.)	MS <sup>3</sup> (M+H)
63	2-[4-(But-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-{2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)acetilamino]acetilamino}hexánsav-hidroxiamid	4,49	599
64	N-{5-[4-(But-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxi-karbamoilpentilkarbamoil}metil-2-fenetilbenzamid	4,18	620
65	2-[4-(But-2-iniloxibenzolszulfonil)-6-{2-[2-(3,4-diklórfenil)acetilamino]acetilamino}hexánsav-hidroxiamid	5,08	599
66	Kinolin-3-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxi-karbamoilpentilkarbamoil}metil)amid	4,77	567
67	9H-Xantén-9-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxi-	3,80	620

	karbamoilpentilkarbamoil}-metil)amid		
68	Izokinolin-1-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxikarbamoilpentilkarbamoil}metil)amid	4,90	567
69	6-[2-(2-benzo[b]tiofén-3-ilacetilaminoacetilamino)-2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonilhexánsav-hidroxiamid	4,33	586
70	2-[4-(But-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-[2-(2-1H-indol-3-ilacetilamino)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid	4,61	570

#### Hivatkozások:

1. Rickter L. S., Desi M. C., *Tetrahedron Letters* **38**, 321-322 (1997).
2. A folyadékromatografálás körülményei: Hewlett Packard 1100; YMC ODS-A 4,6 mm x 50 mm x 5 µ oszlop 23 °C-on; 10 µl injektált mennyiség; A oldószer: 0,05% trifluorecetsav/víz; B oldószer: 0,05% trifluorecetsav/acetonitril; Gradiens: 0 idő: 98% A; 1 perc 98% A; 7 perc: 10% A, 8 perc 10% A; 8,9 perc 98% A; Várakozási idő: 1 perc; átfolyási sebesség: 2,5 ml/perc; kimutatás: 220 és 254 nm DAD.
3. A tömegspektrum felvételi körülményei: API-elektrospray

### 71. példa

2-{{4-(2-Butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-4-{{4-[2-(1-piperidinil)etoxifenil]butánamid

#### 1. lépés

2-{{4-(2-Piperidin-1-iletoxi)fenil}etanol

5,02 g (36,3 mmol) 4-hidroxifenetil-alkohol és 7,36 g (39,96 mmol) klóretilpiperidin 30 ml dimetilformamiddal készült oldatához 5 g kálium-karbonátot adunk. A reakcióelegyet 1 éjszakán át 80 °C-on keverjük. Ezután lehűtjük, vízzel megbontjuk és kloroformmal extraháljuk. A szerves réteget elválasztjuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 4,58 g (18,4 mmol) 2-{{4-(2-piperidin-1-iletoxi)-fenil}etanolt kapunk barna olaj alakjában. Hozam: 51 %, Tömegspektrum: 250,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 2. lépés

1-{{2-{{4-(Klóretil)fenoxi}etil}piperidin

4,23 g (16,98 mmol) 2-{{4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenil}etanolt 200 ml tetrahidrofuránban oldunk. Az oldatba 0 °C-on 5 percig hidrogén-klorid-gázt buborékoltatunk. Még mindig 0 °C-on 2,48 ml (33,9 mmol) tionol-kloridot csepegtetünk az elegyhez és 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd bepároljuk. 4,74 g (15,6 mmol) 1-{{2-{{4-(klóretil)fenoxi}etil}piperidint kapunk barna félszilárd anyag alakjában. Hozam: 92 %. Tömegspektrum: 268,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 3. lépés

Etil-{{2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-4-{{4-[2-(1-piperidinil)etoxifenil]butanoát)

4,74 g (15,64 mmol) 1-{{2-{{4-(klóretil)fenoxi}etil}piperidinből és

3,56 g (12 mmol) [4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]ecetsav-etil-észterből az 1. példa 4. lépésében körvonalazott általános módszerrel 1,21 g nyers terméket kapunk. Hozam: 19 %, barna olaj; tömegspektrum: 528,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 4. lépés

2-{{4-(2-Butiniloxi)fenil}szulfonil}-4-{{4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil}butánsav

1,21 g (2,29 mmol) etil-(2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-4-{{4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil}-butanoát)-ból az 1. példa 5. lépésében körvonalazott általános módszerrel 750 mg szürkésfehér szilárd anyagot állítunk elő. Hozam: 65 %; tömegspektrum: 500,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 5. lépés

660 mg (1,32 mmol) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-4-{{4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil}butánsavból a 1. példa 6. lépésében körvonalazott eljárással 50 mg 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-4-{{4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil}butánamidot állítunk elő halványsárga szilárd anyag alakjában. Op.: 68 °C; hozam: 7%; tömegspektrum: 515,2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,853 (m, 2H), 1,36 (s, 2H), 1,67-1,82 (sáv, 4H), 1,84 (s, 3H), 1,95 (q, 2H), 2,94 (m, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,73 (t, 1H), 4,33 (t, J= 4,41 Hz, 2H), 4,88 (d, 2, Hz, 2H), 6,91 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,69, (m, 2H), 9,28 (s, 1H), 988 (s, 1H).

#### 72. példa

2-{{4-(2-Butiniloxi)fenil}szulfonil}-7-ciano-N-hidroxiheptánamid

10 g (33,8 mmol) [4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]ecetsav-etil-észterből és 4,48 ml (33,8 mmol) 6-brómhexánnitrilből az 1. példa 4. lépésében körvonalazott általános módszerrel 7,9 g (60 %) etil-

-(2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-7-cianoheptanoát)-ot állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 63 °C; hozam: 60 %; tömegspektrum (EI): 391,4 (M+H)<sup>+</sup>.

300 mg (0,77 mmol) etil-(2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-7-cianoheptanoát)-ból az 1. példa 5. lépésében körvonalazott általános módszerrel 230 mg (82 %) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-7-cianoheptánsavat állítunk elő sárga gél alakjában. Tömegspektrum: 362,4 (M-H)<sup>-</sup>.

3,78 g (10,78 mmol) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-7-cianoheptánsavból kiindulva és az 1. példa 6. lépésében körvonalazott általános módszerrel 1,11 g (28 %) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-7-ciano-N-hidroxi-heptánamidot állítunk elő fehér por alakjában. Op.: 120 °C; tömegspektrum: 379,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,16-1,31 (sáv, 4H), 1,44 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 2,42 (t, J=7 Hz, 2H), 3,71 (t, J=7,3 Hz 1H), 4,89 (d, 2,19 Hz, 2H), 7,18 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,72 (d, J=8,9 Hz, 2H), 9,24 (s, 1H), 10,88 (s, 1H).

### 73. példa

2-{{4-(2-Butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-ciklohexil-N-hidroxiacetamid

#### 1. lépés

2-Brómciklohexilecetsav

10 g (70 mmol) ciklohexilecetsav 100 ml széntetrakloriddal készült oldatához 6,32 g (204 mmol) vörös foszfort adunk. Az elegyet forrásig melegítjük és a hűtőn keresztül adagolótölcsérből 3 óra alatt 70,7 ml (1,38 mmol) brómot adunk hozzá. A reakcióelegyet 5 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd víz lassú hozzáadásával megbontjuk és 10 %-os nátrium-szulfát-oldattal, vízzel mossuk,

majd nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba extraháljuk. A nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot 1 n sósavval megsavanyítjuk. A kivált szilárd anyagot összegyűjtjük és a vizes szűrletet kloroformmal extraháljuk, majd telített nátrium-hidrogén-szulfát-oldattal és vízzel mossuk. A szerves réteget nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, és a maradékot a szűréssel korábban elkülönített szilárd anyaggal egyesítjük, így 3,22 g (21 %) 2-brómciklohexilecetsavat kapunk fehér szilárd anyag alakjában. Tömegspektrum: 219,1 (M-H)<sup>-</sup>.

### 2. lépés

Ciklohexil-[(4-hidroxifenil)szulfanil]ecetsav

3,08 g (13,9 mmol) 2-bróm-ciklohexilecetsavból és 2 g (14,2 mmol) 4-merkaptofenolból kiindulva az 1. példa 1. lépésében körvonalazott általános módszerrel 3,10 g (84 %) ciklohexil-[(4-hidroxifenil)szulfanil]ecetsavat kapunk sárga olaj alakjában. A termék megfelelően tiszta és ebben a formában használjuk fel a következő átalakításhoz. Tömegspektrum: 265 (M+H)<sup>+</sup>.

### 3. lépés

Etil-{ciklohexil-[(4-hidroxifenil)szulfanil]ecetsav}

3,1 g (15,61 mmol) ciklohexil-[(4-hidroxifenil)szulfanil]ecetsavat 100 ml etanolban oldunk, az oldathoz 1 ml kénsavat adunk és az elegyet 1 éjszakán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután bepároljuk, metilénkloridba extraháljuk, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk. A szerves réteget nátrium-szulfáton szárítjuk, magnezolon át szűrjük és bepároljuk, így 1,22 g (35 %) etil-{ciklohexil-[(4-hidroxifenil)szulfanil]acetát}-ot kapunk sárga olaj alakjában. Tömegspektrum: 295,4 (M+H)<sup>+</sup>.



#### 4. lépés

Etil-[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil](ciklohexil)acetát]

1 g (3,4 mmol) etil-{ciklohexil-[4-(hidroxifenil)szulfanil]acetátból és 0,32 ml (3,7 mmol) 4-bróm-2-butinból az 1. példa 2. lépésében körvonalazott általános módszerrel etil-[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil](ciklohexil)]acetátot állítunk elő 1,25 g (100 %) sárga olaj alakjában. Tömegspektrum (EI): 346,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 5. lépés

[[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfanil](ciklohexil)ecetsav

1,2 g (3,47 mmol) etil-[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil](ciklohexil)acetát]-ból kiindulva az 1. példa 5. lépésében körvonalazott általános módszerrel 1,19 g (100 %) [[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil](ciklohexil)ecetsavat állítunk elő sárga olaj alakjában. Tömegspektrum: 317,4 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 6. lépés

[[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfanil](ciklohexil)ecetsav

[[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfanil](ciklohexil)ecetsavból kiindulva az 1. példa 6. lépésében leírt eljárást követve 672 mg (75 %) 2-[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil]-2-ciklohexil-N-hidroxiacetamidot állítunk elő fehér por alakjában. Op.: 163 °C. Tömegspektrum: 334,1 (M+H)<sup>+</sup>.  
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,86-1,12 (sáv, 5H), 1,62 (m, 5H), 1,83 (t, J=2, Hz, 3H), 2,05 (d, J=11,9 Hz, 1H), 3,12 (d, J=9,1 Hz, 1H), 4,73 (d, J=2,34 Hz, 2H), 6,92 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,36 (d, J=8,7 Hz, 2H), 8,92 (s, 1H), 10,5 (s, 1H).

#### 74. példa

2-[[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfanil]-2-ciklohexil-N-hidroxiacetamid

580 mg (1,74 mmol) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-2-ciklohexil-N-hidroxiacetamidból kiindulva és a 7. példában körvonalazott eljárást követve 230 mg (38 %) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-2-ciklohexil-N-hidroxiacetamidot kapunk fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 188 °C; hozam: 38%; tömegspektrum: 350,2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,05 (m, 3H), 1,24 (m, 2H), 1,41-1,72 (sáv, 5H), 1,84 (t, J=2,22 Hz, 3H), 2,5 (m, 1H), 3,14 (d, J=7,23 Hz, 1H), 4,89 (m, 2H), 7,16 (d, J=9 Hz, 2H), 7,61 (d, J=8,7 Hz, 2H), 9,0 (d, 1H), 10,4 (d, 1H),

#### 75. példa

2-{{4-(2-Butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-ciklohexil-N-hidroxiacetamid

180 mg (0,52 mmol) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-2-ciklohexil-N-hidroxiacetamid metanol és tetrahidrofurán elegyével készült oldatához keverés közben szobahőmérsékleten 5,0 g (feleslegben vett) oxont adunk 20 ml vízben. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük, majd szűrjük. A metanolt és a tetrahidrofuránt lepároljuk, és a maradékot kloroformmal extraháljuk. A szerves réteget vízzel alaposan mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A terméket szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 4:1 térfogatarányú elegyét használjuk, így 45 mg (24 %) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-ciklohexil-N-hidroxiacetamidot kapunk fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 191 °C; tömegspektrum: 366,3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,95-1,12 (sáv, 5H); 1,58 (m, 5H); 1,85 (t, J=2,22 Hz, 3H), 2,05 (m, 1H), 3,63 (d, J=9,1 Hz, 1H), 4,87 (d, J=2,34 Hz, 2H), 7,16 (d, J=9 Hz, 2H), 7,76 (d, J=9 Hz, 2H), 9,01 (s, 1H), 10,7 (s, 1H).

### 76. példa

2-{{4-(2-Butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxi-2-[4-metoxi-fenil)acetamid

#### 1. lépés

Etil-{{(4-hidroxifenil)szulfanil}(4-metoxifenil)acetát}

10 ml trietil-amin és 7,63 g (60,4 mmol) 4-merkaptofenol 200 ml kloroformmal készült oldatához keverés közben 16,5 g (60,4 mmol) etil-[bróm-(4-metoxifenil)acetát]-ot adunk. Az elegyet 1 éjszakán át visszafolyatás közben forraljuk, majd bepároljuk, és a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, és az extraktumot vízzel mossuk. A szerves réteget nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A vegyületet szilikagél oszlopon kromatográfiás eljárással különítjük el, eluálószerként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. Így módon 15,82 g (82 %) etil-{{(4-hidroxifenil)szulfanil}(4-metoxifenil)-acetát}-ot kapunk sárga olaj formájában. Tömegspektrum: 317,2 (M+H)<sup>+</sup>.

15,82 g (49,7 mmol)] etil-{{(4-hidroxifenil)]szulfanil}(4-metoxifenil)acetátból és 4,79 ml (54,7 mmol) 4-bróm-2-butinból az 1. példa 1. lépésében körvonalazott általános módszerrel 17,66 g (96 %) etil-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}(4-metoxifenil)acetát}-ot állítunk elő sárga olaj alakjában. MS(EI): 370,1 (M+H)<sup>+</sup>.

10 g (27 mmol) etil-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}(4-metoxifenil)acetátból kiindulva az 1. példa 5. lépésében körvonalazott általános módszerrel, ahol a hidrolízist szobahőmérsékleten 24 órán át végezzük, 5,78 g (63 %) {[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}(4-metoxifenil)ecetsavat kapunk sárga olaj alakjában. Tömegspektrum: 341,2 (M-H)<sup>-</sup>.

5,59 g (16,3 mmol) {[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}(4-metoxifenil)ecetsavból kiindulva és az 1. példa 6. lépésében körvonalazott eljárást követve 450 mg (8 %) 2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}-N-hidroxi-2-(4-metoxifenil)acetamidot állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 156 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,82 (t, J=2,25 Hz, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,65 (s, 1H), 4,71 (q, J=2,3 Hz, 2H), 6,89 (m, 4H), 7,26 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 9,0 (s, 1H), 10,8 (s, 1H),

#### 77. példa

(2R)-2-{{[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfinil}-N-hidroxi-2-[4-metoxifenil]-etánamid

és

#### 78. példa

(2S)-2-{{[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfinil}-N-hidroxi-2-[4-metoxifenil]etánamid

340 mg (0,95 mmol) 76. példában előállított 2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}-N-hidroxi-2-[4-metoxifenil)acetamidból kiindulva és a 7. példában körvonalazott eljárást követve két diasztereoizomert kapunk, amelyeket szilikagél oszlopon kromatográfiásan választunk szét, eluálószerként 50 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. A gyorsabban mozgó izomert, nevezetesen a (2R)-2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfinil}-N-hidroxi-2-[4-metoxifenil)etánamidot fehér por alakjában különítjük el. Op.: 157 °C; hozam: 49,0 mg (14%); tömegspektrum: 374,3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,83 (t, J=2,25 Hz, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,32 (s, 1H), 4,76 (d, J=2,37 Hz, 2H), 6,8 (d, 2H), 6,99 (m, 4H), 7,13 (d, 2H), 9,2 (s, 1H), 11 (s, 1H).

A lassabban mozgó izomert, nevezetesen a (2S)-2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfinil}-N-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etánamidot fehér por

alakjában különítjük el. Op: 134°C; hozam: 39 mg (10%); tömegspektrum: 374,2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,85 (t, J=2, Hz, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,29 (s, 1H), 4,81 (d, J=2,4 Hz, 2H), 6,93 (d, J=8,76 Hz, 2H), 7,12 (d, J= 8,85 Hz, 2H), 7,32 (d, J=8,76 Hz, 2H), 7,48 (d, J=8,79 Hz, 2H), 8,95 (s, 1H), 10,6 (s, 1H).

#### 79. példa

2-{{4-(2-Butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-acetamid

290 mg (0,8 mmol) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxi-2-(4-metoxifenil)acetamidból kiindulva és a 75. példában körvonalazott eljárást követve 120 mg (39 %) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-(4-metoxifenil)acetamidot kapunk fehér por alakjában. Op.: 190 °C; tömegspektrum: 390,2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,85 (t, J=2,22 Hz, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,85 (d, J=2,31 Hz, 2H), 4,94 (s, 1H), 6,86 (d, J=9 Hz, 2H), 7,08 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,26 (d, J=9 Hz, 2H), 7,45 (d, J=9 Hz, 2H), 9,24 (d, J=1,5 Hz, 1H), 10,9 (s, 1H),

#### 80. példa

2-{{4-(2-Butiniloxi)fenil}szulfanil}-2-(4-klórfenil)-N-hidroxiacetamid

16,5 g (59,6 mmol) etil-[bróm-(4-klórfenil)acetát]ból és 7,5 g (59,6 mmol) 4-merkaptofenolból kiindulva és az 1. példa 1. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 18,8 g (97 %) etil-{{(4-klórfenil)}[(4-hidroxifenil)szulfanil]acetát}-ot kapunk fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 63 °C; tömegspektrum: 321,3 (M-H)<sup>-</sup>.

15,37 g (47,7 mmol) etil-{{4-klórfenil}}(4-hidroxifenil)szulfanil]acetát}-ból és 4,26 ml (48,7 mmol) 4-bróm-2-butinból kiindulva az 1. példa 2. lépésében körvonalazott általános eljárással 12,57 g (69 %) etil-{{[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}}(4-klórfenil)acetát]-ot kapunk sárga olaj alakjában. Tömegspektrum (EI): 374 (M+H)<sup>+</sup>.

3,91 g (10,5 mmol) etil-{{[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}}(4-klórfenil)acetát}-ból kiindulva és az 1. példa 5. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 2,63 g (72 %) {{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}}(4-klórfenil)ecetsavat kapunk sárga olaj alakjában. Tömegspektrum: 345,2 (M-H)<sup>-</sup>.

2,43 g (7,02 mmol) {{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}}(4-klórfenil)ecetsavból kiindulva és az 1. példa 6. lépésében körvonalazott eljárással 65 mg (3 %) 2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}}-2-(4-klórfenil)-N-hidroxiacetamidot kapunk fehér por alakjában. Op.: 152°C; hozam: 3%; tömegspektrum: 362,2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,82 (t, J=2,31 Hz, 3H), 4,72 (m, 3H), 6,89 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,4 (m, 4H), 9,1 (s, 1H), 10,9 (s, 1H).

### 81. példa

2-{{[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfanil}}-2-(4-klórfenil)-N- hidroxiacetamid

1,35 g (3,74 mmol) 80. példában előállított 2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}}-2-(4-klórfenil)-N-hidroxiacetamidból kiindulva és a 7. példában körvonalazott eljárást követve 70 mg (5 %) 2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}}-2-(4-klórfenil)-N-hidroxiacetamidot kapunk fehér por alakjában. Ezt a vegyületet diasztereoizomerek elegyeként vizsgáltuk. Op.: 92 °C; Hozam: 5%; tömegspektrum: 378 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,83 (t, J=2,25 Hz, 3H), 4,43 (s, 1H),



gáltuk. Op.: 92 °C; Hozam: 5%; tömegspektrum: 378 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,83 (t, J=2,25 Hz, 3H), 4,43 (s, 1H), 4,77 (d, J=2,37 Hz, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 9,32 (s, 1H), 11 (s, 1H).

### 82. példa

2-{{4-(2-Butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-(4-klórfenil)-N-hidroxiacetamid

750 mg (1,99 mmol) 80. példában előállított 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-2-(4-klórfenil)-N-hidroxiacetamid és 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-2-(4-klórfenil)-N-hidroxiacetamid keverékéből kiindulva és a 75. példában körvonalazott eljárással 228 mg (29 %) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-(4-klórfenil)-N-hidroxiacetamidot állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 140 °C; hozam: 29%; tömegspektrum: 394,2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,85 (t, J=2,19 Hz, 3H), 4,86 (d, J=2,28 Hz, 2H), 5,05 (s, 1H), 7,1 (d, 2H), 7,4 (m, 4H), 7,5 (d, 2H), 9,33 (s, 1H), 10,8 (s, 1H).

### 83. példa

2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-2-(3-klórfenil)-N-hidroxiacetamid

#### 1. lépés

Etil-{{(3-klórfenil)}{(4-hidroxifenil)}szulfanil}acetát}

6,16 g (16,5 mmol) etil-[bróm-(3-klórfenil)acetát]-ból és 2,08 g (16,5 mmol) 4-merkaptofenolból az 1. példa 1. lépésében körvonalazott általános eljárással 4,36 g (82 %) etil-{{(3-klórfenil)}{(4-hidroxifenil)}szulfanil}acetát}-ot kapunk áttetsző olaj alakjában. Tömegspektrum: 321 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 2. lépés

Etil-[[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}(3-klórfenil)acetát]

4,2 g (13 mmol) etil-[[[3-klórfenil][4-hidroxifenil]szulfanil]acetát] 100 ml tetrahidrofuránnal készült elegyét száraz kétnyakú lombikban közömbös atmoszférában keverjük. Az elegyhez 0,97 ml (13 mmol) 2-butin-1-olt és 3,94 g (15,6 mmol) 1,1'-(azodikarbonil)dipiperidint adunk, majd 0 °C-on 3,90 ml (15,6 mmol) tributilfoszfint csepegtetünk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten nitrogén atmoszférában 2 órán át keverjük, majd bepároljuk. A maradékot dietil-éterrel eldolgozzuk, és a szűrletet bepároljuk, a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, mozgó fázisként metilénkloridot használunk, így 4,08 g (84 %) etil-[[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}(3-klórfenil)acetát]-ot különítünk el sárga olaj alakjában. Tömegspektrum(EI): 375 (M+H)<sup>+</sup>.

4,08 g (10,9 mmol) etil-[[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}(3-klórfenil)acetát]-ból kiindulva és az 1. példa 5. lépésében körvonalozott általános eljárást követve 2,04 g (54 %) {4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}(3-klórfenil)ecetsavat kapunk fehér por alakjában. Op.: 64 °C. Tömegspektrum: 691,4 (2M-H)<sup>-</sup>.

1,86 g (5,37 mmol) {[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}(3-klórfenil)ecetsavból kiindulva és az 1. példa 6. lépésében körvonalozott eljárást követve 130 mg (7 %) 2-[[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil]-2-(3-klórfenil)-N-hidroxiacetamidot állítunk elő fehér por alakjában. Op.: 127 °C; tömegspektrum: 362,1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,82 (t, J=2,31 Hz, 3H), 4,72 (m, 3H), 6,91 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 10,9 (s, 1H).

#### 84. példa

2-{{4-(2-Butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-(3-klórfenil)-N-hidroxiacetamid

210 mg (0,56 mmol) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-2-(3-klórfenil)-N-hidroxiacetamid és 2 {{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-2-(3-klórfenil)-N-hidroxiacetamid keverékéből kiindulva és a 75. példában körvonalazott eljárást követve 60 mg (27 %) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-(3-klórfenil)-N-hidroxiacetamidot kapunk fehér por alakjában. Op.: 50 °C; hozam: 27%; tömegspektrum: 394,1 (M+H)<sup>+</sup>; 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,84 (t, J=2,22 Hz, 3H), 4,86 (d, J=2,31 Hz, 2H), 5,06 (s, 1H), 7,12 (d, J=8,97 Hz, 2H), 7,19-7,39 (sáv, 2H), 7,48 (m, 4H), 9,33 (d, J=1,2 Hz, 1H), 10,9 (s, 1H).

#### 85. példa

2-(4-Brómfenil)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxiacetamid

15 g (45,6 mmol) etil-[bróm-(4-brómfenil)acetát]-ból és 5,75 g (45,6 mmol) 4-merkaptofenolból kiindulva az 1. példa 1. lépésében körvonalazott általános eljárással 15,39 g (92 %) etil-{{4-(brómfenil)-[(4-hidroxifenil)szulfanil]acetát}-ot állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 55,6 °C; hozam: 92 %; tömegspektrum: 365,1 (M-H)<sup>-</sup>.

13,57 g (36,9 mmol) etil-{{4-(brómfenil)}[(4-hidroxifenil)-szulfanil]acetát}-ból és 2,77 ml (36,9 mmol) 2-butin-1-olból kiindulva a 83. példa 2. lépésében körvonalazott általános eljárással 9,05 g (59 %) etil-{{4-(brómfenil)}{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}acetát}-ot állítunk elő áttetsző olaj alakjában. Tömegspektrum(EI): 420,8 (M+H)<sup>+</sup>.

1,2 g (2,86 mmol) etil-{{4-(brómfenil)}{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}acetát}-ból kiindulva és az 1. példa 5. lépésében körvona-

lazott általános eljárást követve 860 mg (77 %) (4-brómfenil){[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}ecetavat állítunk elő barna olaj alakjában. Tömegspektrum: 389,2 (M-H)<sup>-</sup>.

790 mg (2,02 mmol) (4-brómfenil){[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}ecetavból kiindulva és az 1. példa 6. lépésében körvonalazott eljárást követve 61 mg (24 %) 2-(4-brómfenil)-2-{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}-N-hidroxiacetamidot állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 153 °C; Tömegspektrum: 408 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,82 (t, J=2,28 Hz, 3H), 4,68 (s, 1H), 4,71 (q, 2H), 6,89 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 9,07 (s, 1H), 10,8 (s, 1H).

#### 86. példa

(2S)-2-[4-Brómfenil]-2-{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}-N-hidroxiacetamid

és

#### 87. példa

(2R)-2-[4-Brómfenil]-2-{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}-N-hidroxiacetamid

1,54 g (3,7 mmol) 85. példában előállított 2-(4-brómfenil)-2-{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}-N-hidroxiacetamidból kiindulva és a 7. példában körvonalazott eljárást követve két diasztereoizomert állítunk elő. A két diasztereoizomert szilikagél oszlopon kromatográfiásan választjuk szét, eluálószerként 50 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. A gyorsabban mozgó izomert, nevezetesen a (2S)-2-(4-brómfenil)-2-{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}-N-hidroxiacetamidot fehér szilárd anyag alakjában különítjük el. Op.: 167 °C; tömegspektrum: 424 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,85 (t,

J=2,22 Hz, 3H), 4,39 (s, 1H), 4,82 (d, J=2,34 Hz, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 9,07 (s, 1H), 10,7 (s, 1H).

A lassabban mozgó izomert, nevezetesen a (2R)-2-(4-brómfenil)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-N-hidroxiacetamidot szürkésfehér szilárd anyag alakjában különítjük el. Op.: 93 °C; hozam: 20 mg (1,3 %); tömegspektrum: 423,9 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,83 (t, J=2,13 Hz, 3H), 4,42 (s, 1H), 4,77 (d, J=2,28 Hz, 2H), 7,0 (m, 4H), 7,2 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 9,33 (s, 1H), 10,9 (s, 1H).

#### 88. példa

2-(4-Brómfenil)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-N-hidroxiacetamid

1,42 g (3,4 mmol) 2-(4-brómfenil)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-N-hidroxiacetamid és 2-(4-brómfenil)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-2-N-hidroxiacetamid-keverékből kiindulva és a 75. példában körvonalazott eljárást követve 610 mg (41 %) 2-(4-brómfenil)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-N-hidroxiacetamidot kapunk fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 187 °C; tömegspektrum: 440 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,85 (t, J=2,22 Hz, 3H), 4,86 (d, J=2,31 Hz, 2H), 5,03 (s, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 9,32 (s, 1H), 10,9 (s, 1H).

#### 89. példa

2-{{4-(2-Butiniloxi)fenil}szulfinil}-N-hidroxi-2-[4-(2-tienil)fenil]acetamid

##### 1. lépés

Etil-{{4-(2-tienil)fenil}acetát}

15,68 ml (49,4 mmol) 2-tributylsztatanniltiofén, 6 g (24,7 mmol) etil-[(4-brómfenil)acetát] és 250 ml toluol elegyén nitrogéngázt buborékolatunk át, majd 0,5 g tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0)-t adunk hozzá. Az elegyet nitrogén alatt 4 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd magnezolon át szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. 4,15 g (68 %) etil-{4-(2-tienil)fenil}acetát]-ot különítünk el sárga olaj alakjában. Tömegspektrum: 247,5 (M+H)<sup>+</sup>.

## 2. lépés

### Etil-{bróm[4-(2-tienil)fenil]acetát}

4,1 g (16,6 mmol) etil-{[4-(2-tienil)fenil]acetát} 150 ml széntetrakloriddal készült oldatához 0,5 g benzoil-peroxidot és 3,26 g (18,3 mmol) N-brómszukcinimidet adunk. Az elegyet nitrogén alatt 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd szűrjük és bepároljuk. A maradékot kloroformmal extraháljuk, és az extraktumot vízzel mossuk. A szerves réteget nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 15 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. Így módon 2,19 g (40 %) alacsony olvadáspontú etil-{bróm[4-(2-tienil)fenil]acetát]-ot különítünk el fehér szilárd anyag alakjában. MS(EI): 325,2 (M+H)<sup>+</sup>.

2 g (6,15 mmol) etil-{bróm[4-(2-tienil)fenil]acetát}-ból és 0,82 g (6,5 mmol) 4-merkaptofenolból kiindulva az 1. példa 1. lépésében körvonalazott általános eljárással 1,68 g (73 %) etil-{[(4-hidroxifenil)sulfanil][4-(2-tienil)fenil]acetát]-ot állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 103 °C; tömegspektrum: 369,1 (M-H)<sup>-</sup>.

1,6 g (4,3 mmol) etil-{{(4-hidroxifenil)szulfanil}[4-(2-tienil)-fenil]acetát}-ból és 0,33 ml (4,32 mmol) 2-butin-1-olból kiindulva és a 83. példa 2. lépésében körvonalazott eljárást követve 1,34 g (74 %) etil-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}[4-(2-tienil)fenil]acetát}-ot állítunk elő sárga olaj alakjában. MS (EI): 421,71 (M+H)<sup>+</sup>.

1,34 g (3,17 mmol) etil-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}[4-(2-tienil)fenil]acetát}-ból kiindulva és az 1. példa 5. lépésében körvonalazott eljárást követve 1,07 g (85 %) {[4-(2-butiniloxi)-fenil]szulfanil}[4-(2-tienil)fenil]ecetsavat állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 137 °C; tömegspektrum: 439,1 (M+FA-H)<sup>-</sup>.

840 mg (2,13 mmol) {[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}[4-(2-tienil)fenil]ecetsavból kiindulva és az 1. példa 6. lépésében körvonalazott eljárást követve 1,052 g (99 %) 2-{{[4-(2-butiniloxi)-fenil]szulfanil}-N-hidroxi-2-[4-(2-tienil)fenil]acetamidot állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 182°C; tömegspektrum: 410 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,81 (t, J=2,31 Hz, 3H), 4,71 (m, 3H), 6,9 (d, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,44-7,62 (sáv, 6H), 9,07 (s, 1H), 10,8 (s, 1H).

#### 90. példa

(2R)-2-{{[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfanil}-N-hidroxi-2-[4-(2-tienil)fenil]etánamid

1 g (2,13 mmol) 2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}-N-hidroxi-2-[4-(2-tienil)fenil]acetamidból kiindulva és a 7. példában körvonalazott eljárást követve 160 mg (18 %) (2R)-2-{{[4-(2-butiniloxi)-fenil]szulfanil}-N-hidroxi-2-[4-(2-tienil)fenil]etánamidot állítottuk elő szürkésfehér szilárd anyag alakjában. Op.: 158 °C; tömegspektrum: 425,9 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,79 (t, J=2,1 Hz,

3H), 4,43 (s, 1H), 4,75 (d, J=2,31 Hz, 2H), 6,98 (d, J=8,85 Hz, 2H), 7,12 (m, 3H), 7,22 (d, J=8,79 Hz, 2H), 7,54 (m, 4H), 9,31 (d, 1H), 11 (s, 1H).

#### 91. példa

2-{{4-(2-Butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-[4-(2-tienil)fenil]acetamid

410 mg (0,96 mmol) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxi-2-[4-(2-tienil)fenil]acetamid és 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxi-2-[4-(2-tienil)fenil]etánamid keverékből kiindulva és a 75. példában körvonalazott eljárást követve 110 mg (26 %) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-[4-(2-tienil)fenil]acetamidot állítunk elő szürke színű szilárd anyag alakjában. Op.: 175 °C; tömegspektrum: 442,2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,83 (t, 3H), 4,85 (d, J=2,01 Hz, 2H), 5,04 (s, 1H), 7,11 (m, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,49-7,63 (sáv, 5H), 9, (s, 1H), 10,9 (s, 1H).

#### 92. példa

2-{{4-(2-Butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxi-2-(1-naftil)acetamid

11,0 g (38 mmol) etil-[bróm(1-naftil)acetát]ból és 4,8 g (38 mmol) 4-merkaptofenolból kiindulva és az 1. példa 1. lépésében körvonalazott eljárást követve 8,14 g (64 %) etil-{{(4-hidroxi)fenil}szulfanil}(1-naftil)acetát}-ot különítünk el borostyánszínű olaj alakjában. Tömegspektrum: 337,1 (M-H)<sup>-</sup>.

7,74 g (23 mmol) etil-{{4-(hidroxifenil)szulfanil}(1-naftil)acetát}-ból és 3,4 g (25 mmol) 1-bróm-2-butinből kiindulva az 1. példa 2. lépésében körvonalazott eljárást követve 7,64 g (85 %) etil-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}(1-naftil)acetát}-ot állítunk elő borostyánszínű olaj alakjában. Tömegspektrum: 390,5 (M+H)<sup>+</sup>.

7,64 g (19,6 mmol) etil-[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil](1-naftil)acetát]-ból kiindulva az 1. példa 5. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 4,92 g (69 %) [[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil](1-naftil)ecetsavat állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 98,7 °C, Tömegspektrum: 722,8 (2M-H).

4,69 g (12,95 mmol) [[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil](1-naftil)ecetsavból kiindulva, az 1. példa 6. lépésében körvonalazott eljárást követve 2,95 g 2-[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil]-N-hidroxi-2-(1-naftil)acetamidot állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 139,6 °C; MS 378,1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,87 (t, 3H), 4,62 (m, 2H), (s, 1H), 6,87 (d, J=10 Hz, 2H), 7,37 (d, J=8 Hz, 2H), 7,46 (bm, 4H), 7,80 (d, J=3 Hz, 1H), (d, J=4 Hz), 8,03 (d, J=8 Hz, 2H), 9,2 (s, 1H).

### 93. példa

2-[[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfanil]-N-hidroxi-2-(1-naftil)acetamid

1,95 g (5,2 mmol) 2-[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil]-N-hidroxi-2-(1-naftil)acetamidból kiindulva és a 7. példában körvonalazott eljárást követve 0,19 g 2-[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil]-N-hidroxi-2-(1-naftil)acetamidot állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 159,4 °C; MS 394,1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,55 (t, 3H), 4,60 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 6,72 (d, J=11,7 Hz, 2H), 7,24 (2H), 7,37 (m, 3H), 7,77 (m, 3H), 8,19 (s, 1H), 10,68 (s, 1H).

### 94. példa

2-[[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfonil]-N-hidroxi-2-(1-naftil)acetamid

0,6 g (15,9 mmol) 2-[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil]-N-hidroxi-2-(1-naftil)-acetamidból kiindulva és a 75. példában körvonalazott eljárást követve 162 mg 2-[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil]-N-hidroxi-2-

-(1-naftil)acetamidot állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 213,3 °C; MS 410,0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,84 (t, 3H), 4,81 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 7,0 (d, J=9 Hz, 2H), 7,45 (d, J=11 Hz, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 8,01 (d, J=17 Hz, 2H), 9,28 (s, 1H), 11,0 (s, 1H).

#### 95. példa

2-{{[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfanil}}-2-(4-fluorfenil)-N-hidroxi-2-(1-naftil)acetamid

7,2 g (28 mmol) etil-[bróm-(4-fluorfenil)acetát]-ból és 3,8 g (30 mmol) 4-merkaptofenolból kiindulva és az 1. példa 1. lépésében körvonalazott eljárást követve 7,08 g (82,6 %) etil-{{(4-fluorfenil)}[(4-hidroxifenil)szulfanil]acetát}-ot állítunk elő borostyánszínű olaj alakjában. Tömegspektrum: 305,3 (M-H)<sup>-</sup>.

7,05 g (23 mmol) etil-{{(4-fluorfenil)}[(4-hidroxifenil)szulfanil]acetát}-ból és 4,02 g (30 mmol) 1-bróm-2-butinből kiindulva és az 1. példa 2. lépésében körvonalazott általános módszerrel 6,82 g (83 %) etil-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}}(4-fluorfenil)acetát]-ot állítunk elő borostyánszínű olaj alakjában. Tömegspektrum: 358,0 (M-H)<sup>-</sup>.

4,73 g (13 mmol) etil-{{(4-fluorfenil)}[(4-hidroxifenil)szulfanil]acetát}-ból kiindulva és az 1. példa 5. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 3,26 g {{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}}(4-fluorfenil)ecetsavat állítunk elő borostyánszínű gumi alakjában. Tömegspektrum: 329,3 (M-H)<sup>-</sup>.

3,0 g (9,1 mmol) {{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}}(4-fluorfenil)ecetsavból kiindulva, és az 1. példa 6. lépésében körvonalazott eljárást követve 0,295 g 2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}}-2-

-(4-fluorfenil)-N-hidroxiacetamidot állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 105,7 °C; tömegspektrum: 346,1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,82 (t, 3H), 4,70-4,72 (m, 3H), 6,00 (s, 1H), 6,19-6,91 (d, J=6,9 Hz, 2H), 7,15-7,21 (d, J=17 Hz, 2H), 7,24-7,27 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,4 (m, 2H), 9,08 (s, 1H), 10,78 (s, 1H).

1,29 g (3,3 mmol) 2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}-2-(4-fluorfenil)-N-hidroxiacetamidból kiindulva és a 7. példában körvonalazott eljárást követve 0,086 g cím szerinti vegyületet állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 91,1 °C. A nagyobb mennyiségben képződött diasztereoizomert különítjük el. Tömegspektrum: 362,3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,83 (t, 3H), 4,41 (s, 1H), 4,76-4,77 (d, J=3 Hz, 2H), 6,97-7,01 (d, J=9,9 Hz, 2H), 7,07-7,10 (dd, J=8,9 Hz, 4H), 7,16-7,19 (d, J=8,8 HZ, 2H) 9,3 (s, 1H) 10,98 (s, 1H).

#### 97. példa

2-{{[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfonil}-2-(4-fluorfenil)-N-hidroxiacetamid

1,29 g (3,3 mmol) 2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}-2-(4-fluorfenil)-N-hidroxiacetamidból kiindulva és a 75. példában körvonalazott eljárást követve 0,106 g cím szerinti vegyületet különítünk el fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 160 °C. Tömegspektrum: 378,2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,84 (t, 3H), 4,85-4,86 (d, J=2,4 Hz, 2H), 5,04, (s, 1H), 7,08-7,11 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,16-7,19 (t, J=9,0 Hz, 2H) 7,38-7,40 (d, J=5,4 Hz, 2H) 7,45-7,47 (d, J=6,9 Hz, 2H), 9,3 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).

#### 98. példa

2-(2-Metoxifenil)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxiacetamid

24 g (87,5 mmol) etil-[bróm(2-metoxifenil)acetát]-ból és 11,0 g (87,5 mmol) 4-merkaptofenolból kiindulva és az 1. példa 1. lépésében körvonalazott általános módszert követve 24,9 g (89 %) etil-{{(2-metoxifenil)}{(4-hidroxifenil)szulfanil}acetát}-ot állítunk elő borostyánszínű olaj alakjában. Tömegspektrum: 320 (M+H)<sup>+</sup>

3,2 g (10 mmol) etil-{{(2-metoxifenil)}{(4-hidroxifenil)szulfanil}acetát}-ból és 1,5 g (11,2 mmol) 1-bróm-2-butinből kiindulva és az 1. példa 2. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 3,2 g (87 %) etil-{{(2-metoxifenil)}{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}acetát}-ot állítunk elő áttetsző olaj alakjában. MS(EI): 371 (M+H)<sup>+</sup>

3,1 g (8,3 mmol) etil-{{(2-metoxifenil)}{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}acetát}-ból kiindulva és az 1. példa 5. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 2,7 g (93 %) (2-metoxifenil)-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}ecetsavat állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Tömegspektrum: 341,4 (M-H)<sup>-</sup>.

2,6 g (7,6 mmol) (2-metoxifenil){4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}ecetsavból kiindulva és az 1. példa 6. lépésében körvonalazott eljárást követve 2,6 g (97 %) 2-(2-metoxifenil)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxiacetamidot állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 172-173°C; tömegspektrum: 358,4 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 5,12 (s, 1H), 6,62 (m, 4H), 7,3- 7,5 (m, 4H), 9,3 (bs, 1H).

99. példa

2-(2-Metoxifenil)-2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfinil}-N-hidroxiacetamid

3,0 g (8,37 mmol) 2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}-2-(2-metoxifenil)-N-hidroxiacetamidból kiindulva és a 7. példában körvonalazott eljárást követve 2,75 g 2-(2-metoxifenil)-2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfinil}-N-hidroxiacetamidot állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 167,8 °C (csak a nagyobb mennyiségben képződött diasztereoizomert különítjük el). Tömegspektrum: 374 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,83 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 5,2 (s, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,44 (m, 3H), 7,22-7,40 (m, 3H), 7,81 (d, 1H), 8,62 (s, 1H) 10,41 (s, 1H).

#### 100. példa

2-{{[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfanil}-N-hidroxi-2-[4-etoxifenil]-acetamid

30 ml trietil-amin, 3,0 g (23,8 mmol) nátrium-szulfid és 3,5 g (27,8 mmol) 4-merkaptofenol 200 ml metanollal készült oldatához keverés közben 7,6 g (27,8 mmol) metil-[bróm(4-etoxifenil)acetát]-ot adunk. Az elegyet egy éjszakán át keverjük, majd bepároljuk, és a maradékot etil-acetáttal extraháljuk. A szerves réteget vízzel mosuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A vegyületet szilikagél oszlopon kromatográfiásan különítjük el, eluálószerként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. Így módon 7,76 g (24,4 mmol) metil-{{[(4-hidroxifenil)szulfanil](4-etoxifenil)acetát}-ot kapunk nyers termék alakjában. Hozam: 88 %. Tömegspektrum: 317,1 (M-H)<sup>-</sup>.

7,76 g (24,4 mmol) etil-{{[(4-hidroxifenil)szulfanil](4-metoxifenil)-acetát]-ból és 3,26 g (24,4 mmol) 1-bróm-2-butinből kiindulva és az

1. példa 2. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 8,65 g (95 %) metil-[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil](4-etoxifenil)acetát]-ot kapunk sárga olaj alakjában. Tömegspektrum (EI): 369,72 (M)<sup>+</sup>.

8,55 g (23 mmol) etil-[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil](4-etoxifenil)acetátból kiindulva és az 1. példa 5. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 7,86 g (96 %) [[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil](4-etoxifenil)ecetsavat állítunk elő. Tömegspektrum: 355,1 (M-H)<sup>-</sup>.

7,61 g (20,6 mmol) [[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil](4-etoxifenil)ecetsavból kiindulva és az 1. példa 6. lépése szerinti eljárást követve 2,904 g (38 %) 2-[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil]-N-hidroxi-2-(4-etoxifenil)acetamidot állítunk elő. Tömegspektrum: 372,2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,25 (t, J=2,22 Hz, 3H), 1,80 (s, 3H), 4,00 (q, J=2,22 Hz, 3H), 4,60 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 6,80 (d, J=9 Hz, 2H), 6,90 (d, J=9 Hz, 2H), 7,20 (d, J=9 Hz, 2H), 7,35 (d, J=9 Hz, 2H), 9,00 (s, 1H), 10,8 (s, 1H).

#### 101. példa

2-[[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfanil]-N-hidroxi-2-(4-etoxifenil)-acetamid

808 mg (2,27 mmol) 2-[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil]-N-hidroxi-2-(4-etoxifenil)-acetamidból kiindulva és a 7. példában körvonalazott eljárást követve 640 mg 2-[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil]-N-hidroxi-2-(4-etoxifenil)acetamidot állítunk elő barna por alakjában. Hozam: 73%; tömegspektrum: 388,2 (M+H)<sup>+</sup>; op.: 192-193 °C.

#### 102. példa

2-[[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfonil]-2-(4-klórfenil)-N-hidroxiacetamid

808 mg (2,27 mmol) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxi-2-(4-etoxifenil)acetamidból kiindulva és a 75. példa szerinti eljárást követve 1,1 g 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-(4-klórfenil)-N-hidroxiacetamidot állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Tömegspektrum: 404,2 (M+H)<sup>+</sup>. Op.: 138-140 °C.

### 103. példa

2-{{4-(2-Butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxi-2-(3-brómfenil)acetamid

30 ml trietil-amin, 3,0 g (23,8 mmol) nátrium-szulfid és 2,94 g (23,3 mmol) 4-merkaptofenol 200 ml metanollal készült oldatához keverés közben 7,2 g (23,3 mmol) metil-[bróm(3-brómfenil)acetát]-ot adunk. Az elegyet egy éjszakán át keverjük, majd bepároljuk és a maradékot etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A vegyületet szilikagél oszlopon kromatográfiásan különítjük el, eluálószerként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. Így módon 8,64 g metil-{{(4-hidroxifenil)szulfanil}(3-brómfenil)acetát}-ot kapunk nyers termék alakjában. Tömegspektrum: 353,0 (M-H)<sup>-</sup>.

8,0 g (22,7 mmol) metil-{{(4-hidroxifenil)szulfanil}(3-brómfenil)acetát}ból és 3,04 g (22,7 mmol) 1-bróm-2-butinből kiindulva és az 1. példa 2. lépésében körvonalazott eljárást követve 4,91 g (52 %) metil-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}(3-brómfenil)acetátot állítunk elő sárga olaj alakjában. Tömegspektrum: 405,6 (M+H)<sup>+</sup>.

4,04 g (10 mmol) metil-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}(3-brómfenil)acetátból kiindulva és az 1. példa 5. lépésében körvonalazott

eljárást követve 3,83 g (98 %) {[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}(3-brómfenil)ecetsavat állítunk elő félszilárd anyag alakjában. Tömegspektrum: 389,0 (M-H)<sup>-</sup>.

3,83 g (9,8 mmol) {[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}(3-brómfenil)ecetsavból kiindulva és az 1. példa 6. lépésében körvonalazott eljárást követve 1,675 g (42 %) 2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}-N-hidroxi-2-(3-brómfenil)acetamidot állítunk elő. Tömegspektrum: 408,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,60 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 4,45 (s, 1H), 4,47 (m, 2H), 6,66 (d, J=9 Hz, 2H), 7,03 (d, J=9 Hz, 2H), 7,06-7,38 (m, 5H), 8,87 (s, 1H), 10,41 (s, 1H).

#### 104. példa

(2R)-2-{{[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfanil}-N-hidroxi-2-(3-brómfenil)acetamid

és

#### 105. példa

(2S)-2-{{[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfanil}-N-hidroxi-2-(3-brómfenil)acetamid

470 mg (1,2 mmol) 2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}-N-hidroxi-2-(3-brómfenil)acetamidból kiindulva és a 7. példában körvonalazott eljárást követve a szulfidot szulfoxiddá oxidáljuk. A két diasztereoiszomer elegyét szilikagél oszlopon kromatográfiásan választjuk el, eluálószerként 50 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. A gyorsabban mozgó izomert, nevezetesen a (2R)-2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}-N-hidroxi-2-(3-brómfenil)acetamidot barna por alakjában különítjük el. Hozam: 230 mg (47%); tömegspektrum: 423,9 (M+H)<sup>+</sup>.

A lassabban mozgó izomert, nevezetesen a (2S)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-(3-brómfenil)acetamidot barna por alakjában különítjük el. Hozam: 100 mg (20 %); tömegspektrum: 423,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 106. példa

2-{{4-(2-Butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-(3-brómfenil)-N-hidroxiacetamid

480 mg (1,2 mmol) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-(3-brómfenil)acetamidból kiindulva és a 75. példában körvonalazott eljárást követve 270 mg (52 %) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-(4-brómfenil)-N-hidroxiacetamidot állítunk elő barna por alakjában. Tömegspektrum: 440,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,60 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 4,45 (s, 1H), 4,47 (m, 2H), 6,66 (d, J=9 Hz, 2H), 7,03 (d, J=9 Hz, 2H), 7,06-7,38(m, 5H), 8,87 (s, 1H), 10,41 (s, 1H).

#### 107. példa

2-{{4-(2-Butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-izopropil-N-hidroxiacetamid

##### 1. lépés

2,09 g (10 mmol) etil-(2-brómizovalerát)-ból és 1,26 g (10,0 mmol) 4-merkaptofenolból kiindulva és az 1. példa 1. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 2,5 g (99 %) etil-{izopropil-[(4-hidroxifenil)szulfonil]acetát}-ot állítunk elő sárga olaj alakjában. A termék megfelelően tiszta, és ebben a formában használjuk fel a további átalakításhoz. Tömegspektrum: 255 (M+H)<sup>+</sup>.

##### 2. lépés

2,54 g (10 mmol) etil-{izopropil-[(4-hidroxifenil)szulfonil]acetátból és 1,34 g (10 mmol) 4-bróm-2-butinből kiindulva és az

1. példa 2. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 3,0 g (99 %) etil-[[4-(2-butiniloxi) fenil]szulfanil](izopropil)acetát]-ot állítunk elő sárga olaj alakjában. MS(EI): 307 (M+H)<sup>+</sup>.

### 3. lépés

3,06 g (10 mmol) etil-[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil](izopropil)acetát]-ból kiindulva és az 1. példa 5. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 2,7 g (99 %) [[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil](izopropil)ecetsavat állítunk elő sárga olaj alakjában. Tömegspektrum: 277 (M-H)<sup>-</sup>.

1,39 g (5 mmol) [[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil](izopropil)ecetsavból kiindulva és az 1. példa 6. lépésében körvonalazott eljárást követve 800 mg (54 %) 2-[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil]-2-izopropil-N-hidroxiacetamidot állítunk elő fehér por alakjában. Op.: 128 °C; tömegspektrum: 294,1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,9 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 3,0 (d, 1H), 3,2 (s, 1H), 4,8 (s, 2H), 6,8 (d, J=9 Hz, 2H), 7,4 (d, J=9 Hz, 2H), 9,0 (s, 1H), 10,81 (s, 1H).

### 108. példa

R-2-[[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfanil]-2-izopropil-N-hidroxiacetamid

### 109. példa

R-2-[[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfanil]-2-izopropil-N-hidroxiacetamid

1,45 g (5 mmol) 2-[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil]-2-izopropil-N-hidroxiacetamidból kiindulva és a 7. példában körvonalazott eljárást követve 123 mg R-2-[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil]-2-izopropil-N-hidroxiacetamidot állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. A két

diasztereozomert szilikagél oszlopon kromatográfiásan választjuk szét, eluálószerként 50 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. Op.: 68 °C; tömegspektrum: 310(M+H)<sup>+</sup>.

A lassan mozgó izomert, nevezetesen az S-2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfinil}-2-izopropil-N-hidroxiacetamidot fehér por alakjában különítjük el. Op.: 148 °C; Hozam: 135 mg (17 %); tömegspektrum: 310 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 110. példa

2-{{[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfonil}-2-izopropil-N-hidroxiacetamid  
1,4 g (5 mmol) 2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}-N-hidroxi-2-izopropilacetamidból kiindulva és a 75. példában körvonalazott eljárást követve 800 mg 2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-2-izopropil-N-hidroxiacetamidot állítunk elő fehér por alakjában. Hozam: 49 %; tömegspektrum: 326,1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,8 (d, 3H), 1,0 (d, 3H), 2,0 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 3,51 (d, 1H), 3,2 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 7,0 (d, J=9 Hz, 2H), 7,56 (d, J=9 Hz, 2H), 9,5 (s, 1H), 11,41 (s, 1H).

#### 111. példa

2-{{[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfanil}-2-fenil-N-hidroxiacetamid

##### 1. lépés

2,42 g (10 mmol) etil-[2-(brómfenil)acetát]-ból és 1,26 g (10,0 mmol) 4-merkaptofenolból kiindulva és az 1. példa 1. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 2,7 g (93 %) etil-{{fenil-{{(4-hidroxifenil)szulfanil]acetát}-ot állítunk elő sárga olaj alakjában. A termék megfelelően tiszta és ebben a formában használjuk fel a következő átalakításhoz. MS: 289 (M+H)<sup>+</sup>.

##### 2. lépés

2,88 g (10 mmol) etil-{{fenil-[(4-hidroxifenil)szulfanil]acetát}}-ból és 1,34 g (10 mmol) 4-bróm-2-butinból kiindulva és az 1. példa 2. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 3,2 g (94 %) etil-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}}(fenil)acetátot állítunk elő sárga olaj alakjában. Tömegspektrum: 341 (M+H)<sup>+</sup>.

### 3. lépés

3,4 g (10 mmol) etil-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}}(fenil)-acetát]-ból kiindulva és az 1. példa 5. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 3,0 g (88 %) {{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}}(fenil)ecetsavat állítunk elő sárga olaj alakjában. Tömegspektrum: 311 (M-H)<sup>-</sup>.

3,12 g (10 mmol) {{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}}(fenil)ecetsavból kiindulva és az 1. példa 6. lépésében körvonalazott eljárást követve 3,0 g (91 %) 2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}}-2-fenil-N-hidroxiacetamidot állítunk elő fehér por alakjában. Op.: 151 °C; Hozam: 91%; tömegspektrum: 328 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,8 (s, 3H), 4,8 (s, 2H), 4,9 (s, 1H), 6,8- 7,6 (m, 9H), 9,2 (bs, 1H), 11 (bs, 1H).

### 112. példa

R-2-{{[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfinil}}-2-fenil-N-hidroxiacetamid

### 113. példa

S-2-{{[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfinil}}-2-fenil-N-hidroxiacetamid

1,5 g (4,5 mmol) 2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}}-2-fenil-N-hidroxiacetamidból kiindulva, és a 7. példában körvonalazott eljárást követve 400 mg (51 %) R-2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfinil}}-2-fenil-N-hidroxiacetamidot állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. A két diasztereoizomert szilikagél oszlopon kromatográfiásan vá-

lasztjuk el, eluálószerként 50 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. Op.: 153 °C; tömegspektrum: 344 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,8 (s, 3H), 4,5 (s, 1H), 4,9 (s, 2H), 6,9-7,6 (m, 9H), 9,0 (bs, 1H), 10,8 (bs, 1H).

A lassan mozgó izomert, az S-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-2-fenil-N-hidroxiacetamidot fehér szilárd anyag alakjában különítjük el. Op.: 55 °C; Hozam:300 mg (38 %); tömegspektrum: 344 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,7 (s,3H), 4,4 (s, 1H), 4,7 (s, 2H), 7,0-7,6 (m, 9H), 9,3 (s, 1H), 11,0 (s, 1H).

#### 114. példa

2-{{4-(2-Butiniloxi)fenil}szulfanil}-2-(2-naftil)-N-hidroxiacetamid

##### 1. lépés

2,93 g (10 mmol) α-bróm-2-naftilecetsav-etil-észterből és 1,26 g (10,0 mmol) 4-merkaptofenolból kiindulva és az 1. példa 1. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 3,3 g (99 %) etil-{{(2-naftil)-2-[(4-hidroxifenil)szulfanil]acetát}-ot állítunk elő sárga olaj alakjában. Tömegspektrum: 339 (M+H)<sup>+</sup>.

##### 2. lépéd

2,54 g (10 mmol) etil-{{(2-naftil)-2-[(4-hidroxifenil)szulfanil]acetát}-ból és 1,34 g (10 mmol) 4-bróm-2-butinből kiindulva és az 1. példa 2. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 3,7 g (99 %) etil-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}-2-(2-naftil)acetát]-ot állítunk elő sárga olaj alakjában. Tömegspektrum(EI): 377 (M+H)<sup>+</sup>.

##### 3. lépés

3,76 g (10 mmol) etil-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}-2-(2-naftil)acetátból kiindulva és az 1. példa 5. lépésében körvonalazott

általános eljárást követve 3,5 g (96 %) {[4-(2-butiniloxi)-fenil]szulfanil}-2-(2-naftil)ecetsavat állítunk elő sárga olaj alakjában. Tömegspektrum: 361 (M-H)<sup>+</sup>.

3,6 g (10 mmol) {[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}-2-(2-naftil)ecetsavból kiindulva és az 1. példa 6. lépésében körvonalazott eljárást követve 3,2 g (84 %) 2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}}-2-(2-naftil)-N-hidroxiacetamidot állítunk elő fehér por alakjában. Op.: 148 °C; tömegspektrum: 378 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,8 (s, 3H), 4,7 (s, 2H), 4,95 (s, 1H), 6,8-8,0 (s, 11H), 9,0 (bs, 1H), 11 (bs, 1H).

#### 115. példa

2-{{[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfanil}}-2-(2-naftil)-N-hidroxiacetamid  
1,88 g (5 mmol) 2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}}-2-(2-naftil)-N-hidroxiacetamidból kiindulva, és a 7. példában körvonalazott eljárást követve 900 mg (46 %) 2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}}-2-(2-naftil)-N-hidroxiacetamidot állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. A két diasztereoizomert nem különítjük el. Op.: 157 °C; Tömegspektrum: 394 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 116. példa

2-{{[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfonil}}-2-(2-naftil)-N-hidroxiacetamid  
1,81 g (5 mmol) 2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}}-N-hidroxi-2-(2-naftil)acetamidból kiindulva, és a 75. példában körvonalazott eljárást követve 1,2 g (61 %) 2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}}-2-(2-naftil)-N-hidroxiacetamidot állítunk elő fehér por alakjában. Tömegspektrum: 410 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,5 (s, 3H), 4,9 (s, 2H), 5,2 (s, 1H); 7,0 - 7,9 (m, 11H), 9,3 (bs, 1H), 11 (s, 1H).

#### 117. példa

(terc-Butil){-4-[1-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-(hidroxiami-  
no)-2-oxoetil]1-piperidinkarboxilát}

A (terc-butil)-[4-(2-etoxi-2-oxoetil)-1-piperidinkarboxilát]-ot az Ashwood és munkatársai által leírt eljárással [Ashwood Michael S., Gibson Andrew W., Houghton Peter G., Humphrey Guy R., Roberts D. Craig, Wright Stanley H. B., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*(6), 641-643 (1995)] állítottuk el két lépésben, N-(terc-butoxikarbonil-4-piperidonból kiindulva, így 4,69 g (a két lépésre 95%) terméket kapunk áttetsző olaj alakjában; tömegspektrum: 272,2 (M+H)<sup>+</sup>.

### 1. lépés

Egy száraz lombikba nitrogén alatt 7,05 g (38 mmol) (terc-butil)-[4-(1-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-etoxi-2-oxoetil)-1-piperidinkarboxilát]-nátrium-bisz(trimetilszilil)amidot mérünk. Lassan 100 ml tetrahidrofuránt adunk hozzá, és az elegy hőmérsékletét -15 °C-ra csökkentjük. Ezután 4,6 g (16,97 mmol) (terc-butil)-[4-(2-etoxi-2-oxoetil)-1-piperidinkarboxilát]-ot és 4,08 g (17,9 mmol) 4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil-fluoridot 50 ml tetrahidrofuránban oldunk és az oldatot cseppenként a fenti elegyhez adjuk, miközben a reakció hőmérsékletét -15 °C alatt tartjuk. Ezt követően az elegyet -10 °C-on 1,5 órán át keverjük, majd vízzel megbontjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves réteget vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A (terc-butil)-[4-(1-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-etoxi-2-oxoetil)-1-piperidinkarboxilát]-ot szilikagél oszlopon kromatográfiásan különítjük el, eluálószerként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk, így 3,74 g (46 %) áttetsző gélt kapunk. Tömegspektrum: 480,2 (M+H)<sup>+</sup>.

### 2. lépés

2,5 g (5,2 mmol) (tert-butil)-{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-2-  
-etoxi-2-oxoetil)-1-piperidinkarboxilát]-ból kiindulva és az 1. példa 5.  
lépésében körvonalazott általános eljárást követve 1,85 g (79 %) [1-  
-(terc-butoxikarbonil)-4-piperidinil]{[4-(2-butiniloxi)-  
fenil]szulfonil}ecetsavat állítunk elő sárga, alacsony olvadáspontú  
szilárd anyag alakjában. Tömegspektrum: 450,3 (M-H)<sup>-</sup>.

### 3. lépés

1,75 g (3,88 mmol) [1-(terc-butoxikarbonil)-4-piperidinil]{[4-(2-  
-butiniloxi)fenil]szulfonil}ecetsavból kiindulva és az 1. példa 6. lépé-  
sében körvonalazott eljárást követve 283 mg (16 %) (tert-butil)-{4-  
-[1-{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-2-(hidroxiamino)-2-oxoetil]1-  
-piperidinkarboxilát}-ot állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában.  
Op.: 80°C; tömegspektrum: 467,1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz,  
DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,08-1,25 (sáv, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,53 (m, 1H), 1,85 (t,  
J=2,22 Hz, 3H), 1,99-2,12 (sáv, 2H), 2,70 (m, 1H), 3,67 (d, J=19,8  
Hz, 1H), 3,83 (m, 2H), 4,88 (d, J=2,31 Hz, 2H), 7,17 (d, J=9 Hz, 2H),  
7,76 (d, J=9 Hz, 2H), 9,1 (s, 1H), 10,65 (s, 1H).

### 118. példa

2-{[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfonil}-N-hidroxi-2-(4-piperidinil)-  
acetamid

160 mg (0,34 mmol) (tert-butil)-{[4-{[4-(2-butiniloxi)fenil]-  
szulfonil}-2-(hidroxiamino)-2-oxoetil]1-piperidin-karboxilát}-ot 50 ml  
metanolos hidrogén-klorid-oldatban oldunk, s a kapott oldatot szo-  
bahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezután bepároljuk, egy éjsza-  
kán át szárítjuk, így 80 mg (59 %) 2-{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-  
-N-hidroxi-2-(4-piperidinil)acetamidot állítunk elő rózsaszínű por  
alakjában. Op.: 140°C; tömegspektrum: 367,2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300

MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,46-1,70 (sáv, 3H), 1,85 (t, 3H), 2,16-2,30 (sáv, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,79 (d,  $J = 8,79$  Hz, 1H), 4,88 (d,  $J = 2,28$  Hz, 2H), 7,17 (d,  $J = 9$  Hz, 2H), 7,77 (d,  $J = 9$  Hz, 2H), 8,52 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,9 (s, 1H).

#### 119. példa

2-{{[4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfonil}-N-hidroxi-2-[1-(4-metoxibenzil)-4-piperidinil]acetamid

2,5 g (5,2 mmol) (terc-butil)-[4-(1-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-2-etoxi-2-oxoetil)-1-piperidinkarboxilát]ból kiindulva és a 113. példa 1. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 1,88 g (87 %) etil-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-(4-piperidinil)acetát]-ot állítunk elő sárga szilárd anyag alakjában. Tömegspektrum: 380,2 (M+H)<sup>+</sup>.

1,08 g (2,86 mmol) etil-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-(4-piperidinil)acetát] 150 ml kloroformmal készült oldatához 2 ml trietil-amint és 0,39 ml (2,86 mmol) p-metoxibenzil-kloridot adunk. Az elegyet egy éjszakán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután kloroformmal extraháljuk, és két alkalommal vízzel mossuk. A szerves réteget nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 50 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. Így módon 650 mg (46 %) etil-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}[1-(4-metoxibenzil)-4-piperidinil]acetát]-ot kapunk sárga olaj alakjában. Tömegspektrum: 500,1 (M+H)<sup>+</sup>.

650 mg (1,3 mmol) etil-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}[1-(4-metoxibenzil)-4-piperidinil]acetát]-ból kiindulva és az 1. példa 5. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 540 mg (88 %)

{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}[1-(4-metoxibenzil)-4-piperidinil]-ecetsavat állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Tömegspektrum: 472,1 (M+H)<sup>+</sup>.

430 mg (0,913 mmol) {[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}[1-(4-metoxibenzil)-4-piperidinil]ecetsavból kiindulva és az 1. példa 6. lépésében körvonalazott eljárást követve 220 mg (50 %) 2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-N-hidroxi-2-[1-(4-metoxibenzil)-4-piperidinil]acetamidot kapunk fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 138°C; tömegspektrum: 487,1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,67 (m, 3H), 1,85 (t, J=2,04 Hz, 3H), 2,12-2,26 (sáv, 2H), 2,86 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,12 (m, 2H), 4,88 (d, J=2,22 Hz, 2H), 6,99 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,16 (d, J=9 Hz, 2H), 7,46 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,77 (d, J=8,7 Hz, 2H), 10,32 (s, 1H), 10,87 (s, 1H).

#### 120. példa

2-(1-Benzoil-4-piperidinil)-2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-N-hidroxiacetamid

2 g (4,8 mmol) etil-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}(4-piperidinil)acetát] 100 ml metilénkloriddal készült oldatához jeges vizes hűtés mellett 1,34 ml (9,6 mmol) trietil-amint adunk, majd 0 °C-on tartva a hőmérsékletet 0,56 ml (4,8 mmol) benzoil-kloridot csepegtetünk. Az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük és egy éjszakán át keverjük, majd bepároljuk. A maradékot kloroformmal extraháljuk és két alkalommal vízzel mossuk. A szerves réteget nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Az etil-{{(1-benzoil-4-piperidinil){{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}acetát]-ot szilikagél oszlopon kromatográfiásan különítjük el, eluálószerként 50 % etil-acetátot

tartalmazó hexánt használunk, így 1,8 g (72 %) sárga szilárd anyagot kapunk. Op.: 120 °C; tömegspektrum: 484,1 (M+H)<sup>+</sup>.

1,39 g (2,88 mmol) etil-[(1-benzoil-4-piperidinil){[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}acetát]-ból kiindulva és az 1. példa 5. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 1,3 g (99 %) (1-benzoil-4-piperidinil){[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}ecetsavat állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 90 °C; tömegspektrum: 456,1 (M+H)<sup>+</sup>.

1,22 g (2,68 mmol) (1-benzoil-4-piperidinil){[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}ecetsavból kiindulva és az 1. példa 6. lépésében körvonalazott eljárást követve 860 mg (68 %) 2-(1-benzoil-4-piperidinil)-2-[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil]-N-hidroxiacetamidot állítunk elő fehér por alakjában. Op.: 224°C; tömegspektrum: 470,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,16-1,62 (sáv, 3H), 1,84 (t, J=2,1 Hz, 3H), 2,06-2,24 (sáv, 2H), 2,73-2,99 (sáv, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,71 (d, J=8,61, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,88 (d, J=2,28 Hz, 2H), 7,17 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,77 (d, J=8,7Hz, 2H), 9,14 (s, 1H), 10,7 (s, 1H).

#### 121. példa

2-(1-Acetil-4-piperidinil)-2-[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil]-N-hidroxiacetamid

1,5 g (3,61 mmol) etil-[[[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}(4-piperidinil)acetát]-ból és 0,26 ml (3,61 mmol) acetil-kloridból kiindulva és a 116. példa 1. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 1,35 g (89 %) etil-[(1-acetil-4-piperidinil){[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}acetát]-ot állítunk elő sárga olaj alakjában. Tömegspektrum: 422 (M+H).

1,23 g (2,92 mmol) etil-[(1-acetil-4-piperidinil){[4-(2-butiniloxi)-fenil]szulfonil}acetát]-ból kiindulva és az 1. példa 5. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 400 mg (35 %) (1-acetil-4-piperidinil){[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}ecetavat állítunk elő fehér gél alakjában. Tömegspektrum: 391,9 (M-H)<sup>-</sup>.

290 mg (0,74 mmol) (1-acetil-4-piperidinil){[4-(2-butiniloxi)-fenil]szulfonil}ecetsavból kiindulva és az 1. példa 6. lépésében körvonalazott eljárást követve 60 mg (20 %) 2-(1-acetil-4-piperidinil)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-N-hidroxiacetamidot állítunk elő szürkésfehér por alakjában. Op.: 103 °C; tömegspektrum: 408,9 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,07-1,55 (m, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,95 (m, 3H), 2,18 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,67-3,76 (sáv, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,88 (d, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,78 (t, 2H), 9,15 (d, 1H), 10,7 (s, 1H).

### 122. példa

2-{{4-(2-Butiniloxi)fenil]szulfonil}-N-hidroxi-2-(tetrahydro-2H-pirán-4-il)acetamid

#### 1. lépés

9,0 g (90 mmol) tetrahidropirán-4-onból és 20,16 g (90 mmol) dietilfoszfonoetil-acetátból dimetilformamid és kálium-karbonát jelenlétében 80 °C-on 16,3 g (96 %) etil-(tetrahydro-4Hpirán-4-ilidénacetát)-ot állítunk elő színtelen olaj alakjában. Tömegspektrum: 171 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 2. lépés

16,0 g (94 mmol) etil-(tetrahydro-4Hpirán-4-ilidénacetát)-ból palládium/NH<sub>4</sub>COOH jelenlétében 80 °C-on 16,3 g (kvantitatív ho-

zam) etil-(tetrahydro-4Hpirán-4-ilacetát)-ot állítunk elő színtelen olaj alakjában. Tömegspektrum: 173,2 (M+H)<sup>+</sup>

### 3. lépés

4,0 g (23,3 mmol) etil-(tetrahydro-4Hpirán-4-ilacetát)-ból és 7,1 g (26,0 mmol) 4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil-fluoridból kiindulva és a 113. példa 1. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 7,0 g (89 %) [2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}(tetrahydro-2H-pirán-4-il)etil]-acetátot állítunk elő sárga olaj alakjában. A terméket szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 50 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. Tömegspektrum: 381 (M+H)<sup>+</sup>.

### 4. lépés

7,0 g (18,4 mmol) [2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}(tetrahydro-2H-pirán-4-il)etil]-acetátból kiindulva és az 1. példa 5. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 6,1 g (kvantitatív hozam) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}(tetrahydro-2H-pirán-4-il)ecetsavat állítunk elő. Tömegspektrum: 351,4(M-H)<sup>+</sup>

### 5. lépés

4,0 g (11,4 mmol) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil} (tetrahydro-2H-pirán-4-il)ecetsavból kiindulva és az 1. példa 6. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 3,4 g (84 %) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-(tetrahydro-2H-pirán-4-il)acetamidot állítunk elő. A terméket szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 75 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. Fehér szilárd anyag, op.: 208-211 °C. Tömegspektrum: 368,4 (M-H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,25 (m, 2H), 1,42-1,66 (m,

4H), 2,45 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,68 (d, 1H), 5,15 (m, 1H), 6,82 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 9,15 (bs, 1H).

### 123. példa

2-{{4-(2-Butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-(tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)acetamid

#### 1. lépés

10,0 g (86 mmol) tetrahydrotiopirán-4-onból és 21,2 g (95 mmol) dietilfoszfonoetil-acetátból dimetilformamid/kálium-karbonát jelenlétében 80 °C-on 15,4 g (96 %) etil-(tetrahydro-4Htiopirán-4-ilidénacetát)-ot állítunk elő színtelen olaj alakjában. Tömegspektrum: 187 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 2. lépés

8,0 g (43 mmol) etil-(tetrahydro-4Htiopirán-4-ilidénacetát)-ból 8,2 g (5 ekv.) nátrium-bór-hidriddel és 5,0 g nikkel(II)-kloriddal 0 °C-on 1 óra alatt 8,1 g (kvantitatív hozam) etil-(tetrahydro-4Htiopirán-4-ilacetát)-ot állítunk elő színtelen olaj alakjában. Tömegspektrum: 189 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 3. lépés

5,0 g (26,6 mmol) etil-(tetrahydro-4Htiopirán-4-ilacetát)-ból és 5,5 g (26,0 mmol) 4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil-fluoridból kiindulva a 113. példa 1. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 9,3 g (88 %) [2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}(tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)etil]-acetátot állítunk elő sárga olaj alakjában. A terméket szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 50 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. Tömegspektrum: 398 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 4. lépés

7,0 g (17,7 mmol) [2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}(tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)etil]-acetátból kiindulva és az 1. példa 5. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 6,8 g (kvantitatív hozam) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}(tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)ecetsavat állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 141-143 °C. Tömegspektrum: 370 (M-H)<sup>+</sup>.

#### 5. lépés

4,5 g (12,2 mmol) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}(tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)ecetsavból kiindulva és az 1. példa 6. lépésében körvonalazott általános eljárást követve 4,6 g (98 %) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-(tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)acetamidot állítunk elő. A terméket szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Fehér szilárd anyag; op.: 175-177 °C; tömegspektrum: 385 (M-H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,52(m,2H), 1,81 (s,3H), 2,1 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,69 (m, 4H), 3,73 (d, 1H), 4,71 (s, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 9,18 (bs, 1H), 10,62 (s, 1H).

#### 124. példa

2-{{4-(2-Butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-(1-oxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)acetamid

0,6 g (1,6 mmol) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-(tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-acetamidból kiindulva és a 7. példában körvonalazott eljárást követve kvantitatív hozammal 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-(1-oxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)acetamidot állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 219-220 °C; tömegspektrum: 401 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$  1,82 (s, 3H), 1,83-1,85 (m, 1H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,18-2,33 (m, 1H), 2,61-2,68 (m, 2H), 2,72-2,76 (m, 1H), 3,15 -3,22 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,72 (d, 1H), 4,91 (s, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 9,21 (bs, 1H), 10,78 (s, 1H).

#### 125. példa

2-{{4-(2-Butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)acetamid

0,5 g (1,3 mmol) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-(tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)acetamidból kiindulva, és a 75. példában körvonalazott eljárást követve 0,45 g (93 %) 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)acetamidot állítunk elő fehér por alakjában. Tömegspektrum: 417 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1,88 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,15 -2,23 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,92-3,15 (m, 4H), 3,87 (d, 1H), 4,72 (s, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 9,2 (bs, 1H).

#### Farmakológiai vizsgálatok

A találmány szerinti reprezentatív vegyületeket mint MMP-1, MMP-9, MMP-13 és TNF- $\alpha$ -t konvertáló enzimgátlókat értékeltük. Standard farmakológiai vizsgálati módszereket alkalmaztunk, és a kapott eredményeket, amelyek ezt a biológiai profilt megalapozzák, a következőkben mutatjuk be.

#### Tesztmódszerek MMP-1, MMP-9 és MMP-13 enzim gátlásának mérésére

A standard farmakológiai tesztmódszerek egy tiopeptid szubsztrát, például az Ac-Pro-Leu-Gly-(2-merkaptó-4-metil-pentanoil)-Leu-Gly-OEt mátrix-metalloproteináz MMP-1, MMP-13 (kollagenázok) vagy MMP-9 (zselatináz) enzimek által történő hasí-



tásán alapszanak, aminek következtében olyan szubsztrát-termék képződik, amely kolorimetriásan reagál DTNB-vel [5,5'-ditio-bisz(2-nitro-benzoésav)-val]. Az enzimaktivitást a színintenzitás mértékével mérjük. A tiopeptid szubsztrátot frissen készítjük 100%-os DMSO-ban 20 mmol/liter koncentrációjú törzsoldat formájában. A DTNB-t 100 mmol/liter koncentrációjú törzsoldat formájában 100%-os DMSO-ban készítjük, és sötétben, szobahőmérsékleten tároljuk. Alkalmazás előtt a szubsztrátot és a DTNB-t együtt tartalmazó oldatot szubsztrát-pufferrel (50 mmol/liter HEPES, pH = 7,5, 5 mmol/liter CaCl<sub>2</sub>) 1 mmol/liter koncentrációra hígítjuk. Az enzim törzsoldatát a kívánt végkoncentrációra pufferrel (50 mmol/liter HEPES, pH = 7,5, 5 mmol/liter CaCl<sub>2</sub>, 0,02% Brij) hígítjuk. Egy 96 mélyedékes lemez mélyedéseibe 200 µl ösztérfogatban bemérjük sorban a következő anyagokat: puffer, enzim, vivőanyag vagy inhibitor, valamint DTNB/szubsztrát, majd egy lemezleolvasó berendezéssel 405 nm-nél 5 percig spektrofotometriásan nyomon követjük a szín intenzitásának fokozódását, és a színintenzitás növekedését az idő függvényében lineáris vonal formájában ábrázoljuk.

Eljárhatunk úgy is, hogy fluoreszcens peptid szubsztrátot alkalmazunk. Ilyen esetben a peptid szubsztrát egy fluoreszcens csoportot és egy kioltó csoportot tartalmaz. A szubsztrát MMP hatására bekövetkező hasadásával létrejövő fluoreszcenciát egy fluoreszcenciás lemezleolvasó berendezéssel mérjük. A vizsgálatot HCBC vizsgáló pufferben (50 mmol/liter HEPES, pH 7,0, 5 mmol/liter Ca<sup>2+</sup>, 0,02% Brij, 0,5% cisztein), humán rekombináns MMP-1, MMP-9 és MMP-13 alkalmazásával folytatjuk le. A szubsztrátot metanolban oldjuk, és 1 mmol/liter koncentrációjú alikvotokban fagyasztva tá-

roljuk. A vizsgálathoz a szubsztrátot és az enzimeket HCBC pufferrel a kívánt koncentrációra hígítjuk. A vegyületeket a 96 mélyedé-  
ses lemez enzim tartalmú mélyedéseibe mérjük, és a reakciót a  
szubsztrát adagolásával indítjuk. A leolvasást 10 percig végezzük  
(gerjesztés 340 nm-nél, emisszió 444 nm-nél), és a fluoreszcencia  
intenzitásának az idő függvényében végbemenő fokozódását lineáris  
vonal formájában ábrázoljuk.

A tiopeptid, illetve a fluoreszcens peptid alkalmazásával vég-  
zett teszt módszerek esetén a vonal meredekségét számoljuk, ez  
képviseli a reakció sebességét. A reakciósebesség linearitását  
ellenőrizzük ( $r^2 > 0,85$ ). A kontroll minta esetében mért sebességek  
közéértékét ( $\bar{x} \pm \text{sem}$ ) számoljuk, és a statisztikai szignifikan-  
ciára ( $p < 0,05$ ) nézve a Dunnett-féle többszörös összehasonlító teszt se-  
gítségével összehasonlítjuk a hatóanyaggal végzett mérések ered-  
ményeként kapott sebesség-értékekkel. A dózis-válaszreakció ösz-  
szefüggést a hatóanyag többszörös dózisának adagolásával lehet  
megállapítani, és az  $IC_{50}$  értékek 95%-os CI (konfidenciaintervalum)  
mellett lineáris regresszió segítségével becsülhetők.

#### Teszt módszerek TACE-gátlás mérésére

96 mélyedé-  
ses fekete mikrotitráló lemezek minden mélye-  
désbe bemérjük a következő oldatokat: 10  $\mu$ l TACE (végkoncentrá-  
ció 1  $\mu$ g/ml), 70  $\mu$ l, 10% glicerint tartalmazó Tris puffer, pH = 7,4  
(végkoncentráció 10 mmol/liter), 10  $\mu$ l, DMSO-val készült tesztve-  
gyület-oldat (végkoncentráció 1  $\mu$ mol/liter, DMSO-koncentráció  
<1%), és a lemezeket 10 percig szobahőmérsékleten inkubáljuk. A  
reakciót minden mélyedésben fluoreszcens peptidil szubsztrát ada-

golásával (végkoncentráció 100  $\mu\text{mol/liter}$ ) iniciáljuk, majd a lemezeket 5 másodpercig rázatjuk.

A leolvasást 10 percig végezzük (gerjesztés 340 nm-nél, emisszió 420 nm-nél), és a fluoreszcencia intenzitásának az idő függvényében végbemenő fokozódását lineáris vonal formájában ábrázoljuk. A vonal meredekségét számoljuk, ez képviseli a reakció sebességét.

A reakciósebesség linearitását ellenőrizzük ( $r^2 > 0,85$ ). A kontroll minta esetében mért sebességek középértékét ( $\bar{x} \pm \text{sem}$ ) számoljuk, és a statisztikai szignifikanciára ( $p < 0,05$ ) nézve a Dunnett-féle többszörös összehasonlító teszt segítségével összehasonlítjuk a hatóanyaggal végzett mérések eredményeként kapott sebesség-értékekkel. A dózis-válaszreakció összefüggést a hatóanyag többszörös dózisának adagolásával lehet megállapítani, és az  $\text{IC}_{50}$  értékek 95%-os CI-vel lineáris regresszió segítségével becsülhetők.

#### Humán monocita THP-1 sejt differenciálódási vizsgálat oldható proteinekre nézve (THP-1 oldható protein vizsgálat)

A THP-1 sejtek mitogén stimulálása makrofágszerű sejtekké történő differenciálódást okoz, egyidejűleg - más proteinek mellett - tumornekrózis faktor ( $\text{TNF-}\alpha$ ) és TNF receptor ( $\text{TNF-R p75/80}$  és  $\text{TNF-R p55/60}$ ), valamint interleukin-8 (IL-8) szekréciójával. Emellett a nem-stimulált THP-1 sejtek idővel mind a  $\text{p75/80}$ , mind a  $\text{p55/60}$  receptort elveszítik. A membránhoz kötött  $\text{TNF-}\alpha$  és esetleg a  $\text{TNF-R p75/80}$  és  $\text{TNF-R p55/60}$  felszabadulását egy enzim, a  $\text{TNF-}\alpha$ -t konvertáló enzim vagy TACE közvetíti, de az IL-8 felszabadulását nem. Ez a vizsgálat egy gátló vagy stimuláló vegyület TACE enzimre gya-

korolt hatásának és az ilyen vegyület citotoxikus konzekvenciáinak bemutatására alkalmazható.

A THP-1 sejtek (az ATCC intézettől) egy akut monocitás leukémiában szenvedő egyéves fiú perifériás véréből elkülönített humán monocita sejtvonalból származnak. Ezek a sejtek tenyészetben növeszthetők és mitogénekkal stimulálva makrofágszerű sejtekké történő differenciálódásra bírhatók.

A vizsgálathoz a THP-1 sejteket egy az ATCC intézettől származó mintából oltjuk, amelyet előzőleg növesztettünk, majd  $5 \times 10^6$ /ml/fiola koncentrációban visszafagyasztottunk. Egy fiolával egy T25 flakont oltunk be, amely 16 ml RPMI-1640 tápközeget tartalmaz, kiegészítve glutamaxszal (Gibco), 10 térfogat% szarvasmarha-embrió-szérummal, 100 egység/ml penicillinnel, 100 µg/ml sztreptomocinnel és  $5 \times 10^{-5}$  mol/liter 2-merkaptó-etanolal (THP-1 tápközeg). Minden fiola tartalmát körülbelül két hétig tenyésztjük, mielőtt a vizsgálathoz felhasználnánk, majd csupán 4-6 hétig használjuk a vegyületek szkrínelésére. A sejteket hétfőnként és csütörtökönként oltjuk át  $1 \times 10^5$ /ml koncentrációban.

A vizsgálat elvégzéséhez a THP-1 sejteket egy 24 mélyedéssel lemezen  $1,091 \times 10^6$  sejt/ml koncentrációban (1,1 ml/mélyedés) összesen 24 óra hosszat, 37 °C-on, 5 térfogat% CO<sub>2</sub>-t tartalmazó légterben együtt inkubáljuk 50 ml/mélyedés mennyiségű 24 mg/ml koncentrációjú lipopoliszacharid (LPS) (Calbiochem, Sarzszám B13189) törzsoldattal. Ugyanakkor a megfelelő mélyedésekbe 50 ml/mélyedés mennyiségben hatóanyagot, vivőanyagot, illetve THP-1 tápközeget mérünk be, összesen 1,2 ml/mélyedés végtérfogat eléréséig. A standard- és tesztvegyületeket 36 mmol/liter koncentráció-

ban DMSO-ban oldjuk, és THP-1 tápközeggel a megfelelő koncentrációra hígítjuk, majd az inkubálás megkezdésekor a mélyedésekbe bemérjük, úgy, hogy a következő végkoncentrációkat kapjuk: 100 mmol/liter, 30 mmol/liter, 10 mmol/liter, 3 mmol/liter, 1 mmol/liter, 300 nmol/liter és 100 nmol/liter. A sejtek DMSO-terhelését 0,1% végkoncentrációban maximáltuk. A kísérletben pozitív kontrollként olyan mélyedéseket alkalmazunk, amelyekhez mitogént adunk, de hatóanyagot nem. Vivőanyagos kontrollmélyedéseket is alkalmazunk, amelyek azonosak a pozitív kontroll-helyekkel, azzal a különbséggel, hogy DMSO-t adagolunk 0,083% végkoncentrációig. A kísérletekben alkalmazott negatív kontroll-helyek esetén a sejtekhez vivőanyagot adunk, de mitogént, illetve hatóanyagot nem. A vegyületeket arra nézve, hogy milyen mértékben gyakorolnak hatást a receptorok eredeti (nem-stimulált) elvesztésére, oly módon értékeljük, hogy az LPS-t 50 ml/mélyedés mennyiségű THP-1 tápközegre cseréljük ki. A lemezeket 5 térfogat% CO<sub>2</sub>-t tartalmazó légterű, 37 °C-os inkubátorba helyezzük. 4 óra hosszat végzett inkubálás után 300 ml/mélyedés szövettényészet felülúszót kiveszünk a TNF- $\alpha$  ELISA méréséhez. 24 óra hosszat végzett inkubálás után 700 ml/mélyedés TCS-t veszünk ki a TNF-R p75/80, a TNF-R p55/60 és az IL-8 ELISA mérésekhez.

Ezenkívül a 24 órás időpontban a sejteket az egyes mérési csoportokban összegyűjtjük, 500  $\mu$ l/mélyedés THP-1 tápközegben újraszuszpendáljuk, és FACS csövekbe helyezzük. Hozzáadunk 2 ml/cső 0,5 mg/ml propidium-jodid (PI) törzsoldatot (Boehringer Mannheim, katalógusszám 1348639). A mintákat a Becton Dickinson FaxCaliber FLOW citometriás berendezésben futtatjuk, és az egyes

sejtek által felvett festéket a nagy vörös hullámhossznál (FL3) mérjük. Csak a károsodott membránnal rendelkező (halott vagy haldokló) sejtek képesek PI-t felvenni. Az élő sejtek százalékát úgy számoljuk, hogy a PI-vel nem festődött sejtek számát osztjuk a mintában levő összes sejttszámmal. A hatóanyaggal kezelt csoportok esetén számolt életképességi értékeket összevetjük a vivőanyaggal kezelt, mitogénnel stimulált csoport ("vivőanyag, pozitív kontroll") esetén számolt értékkel, így meghatározzuk a "százalékos változást a kontrollhoz képest". Ez a "százalékos változás a kontrollhoz képest" a hatóanyag toxicitásának indikátora.

A THP-1 sejttenyészetekből kapott TCS-ben az oldható TNF- $\alpha$ , TNF-R p75/80, TNF-R p55/60 és IL-8 tartalmat a kereskedelemben kapható ELISA segítségével R&D rendszerekből határozzuk meg oly módon, hogy a készletben található standardokkal kapott standard görbéből extrapolálunk. A PI-t felvevő, illetve fel nem vevő sejtek számát FLOW citometriás berendezéssel mérjük, és minden vizsgálati és kontrollcsoportra nézve a kereskedelemben kapható Cytology szoftver segítségével készült hisztogramok formájában jelenítjük meg.

A THP-1 sejttenyészetek válaszreakciójának a nagyságrendjében megjelenő biológiai változatosság miatt a kísérleteket az egyes hatóanyag-koncentrációk esetén a "vivőanyag, pozitív kontroll"-hoz képest bekövetkezett százalékos változás alapján kell összehasonlítani. Az egyes oldható proteinek esetén a "vivő-anyag, pozitív kontroll"-hoz képest bekövetkezett változást a vegyületek egyes koncentrációjánál a következő képlettel számoljuk:

$$\% \text{-os változás} = \frac{\text{pg/ml(vegyület)} - \text{pg/ml (vivőanyag, pozitív kontroll)}}{\text{pg/ml (vivőanyag, pozitív kontroll)} - \text{pg/ml (vivőanyag, negatív kontroll)}} \times 100$$

Az oldható proteinek (TNF- $\alpha$ , p75/80, p55/60, IL-8) stimulált körülmények közötti vizsgálatához két-két mélyedés pg/ml értékének átlagát határoztuk meg, és az eredményeket a "vivő-anyag, pozitív kontroll"-hoz képest bekövetkező %-os változásként fejeztük ki. Az oldható fehérjék (p75/80 és p55/60 receptorok) nem-stimulált körülmények közötti vizsgálatához két-két mélyedés pg/ml értékének átlagát határoztuk meg, és az eredményeket a "vivőanyag, pozitív kontroll"-hoz képest bekövetkező %-os változásként fejeztük ki a következő képlet alkalmazásával:

$$\% \text{-os változás} = \frac{\text{pg/ml (vegyület, negatív kontroll)} - \text{pg/ml (vivőanyag, negatív kontroll)}}{\text{pg/ml (vivőanyag negatív kontroll)}} \times 100$$

Az egyes vegyületekhez tartozó IC<sub>50</sub> értékeket nem-lineáris regresszió analízissel számoljuk a JUMP statisztikai csomagot felhasználó szoftver alkalmazásával.

A sejtek életképességét vizsgáló kísérletekben két-két mélyedés összesítéséből nyert mintákon határozzuk meg az életképességet (PI fel nem vétele), és az eredményeket a "vivőanyag, pozitív kontroll"-hoz képest bekövetkező százalékos változás formájában fejezzük ki. A kezelt csoportok esetén számolt életképesség-értékeket összevetettük a "vivőanyag, pozitív kontroll" esetén számolt értékekkel, és így kaptuk a "kontrollhoz viszonyított százalékos

változás" értékeket, amint azt az alábbiakban bemutatjuk. Ez a "kontrollhoz viszonyított százalékos változás" a hatóanyag toxicitásának indikátora.

$$\% \text{-os változás} = \left( \frac{\text{élő sejtek, \% (vegyület)}}{\text{élő sejtek, \% (vivőanyag, pozitív kontroll)}} - 1 \right) \times 100$$

Irodalmi hivatkozások:

Björnberg G., Lantz M., Olsson I., Gullberg U.: Mechanisms involved in the processing of the p55 and the p75 tumor necrosis factor (TNF) receptors to soluble receptor forms. (A p55 és p75 tumor nekrozis faktor (TNF) receptorok oldható receptor formákká való feldolgozásában résztvevő mechanizmusok.) *Lymphokine Cytokine Res.* 13, 203-211 (1994);

Gatanaga T., Hwang C., Gatanaga M., Cappuccini F., Yamamoto R., Granger G.: The regulation of TNF mRNA synthesis, membrane expression, and release by PMA- and LPS-stimulated human monocytic THP-1 cells in vitro. (A TNF mRNS szintézisének, membrán-expressziójának és PMA-val és LPS-sel stimulált humán monocita THP-1 sejtek által *in vitro* való felszabadításának szabályozása.) *Cellular Immun.*, 138, 1-10, (1991);

Tsuchiya S., Yamabe M., Yamaguchi Y., Kobayashi Y., Konno T., Tada K.: Establishment and characterization of human acute monocytic leukemia cell line (THP-1). (Humán akut monocita leuké-

nia sejtvonal (THP-1) létrehozása és jellemzése.) *Int. J. Cancer*, **26**, 1711-176 (1980).

A fenti *in vitro* mátrix metalloproteináz gátlási, TACE-gátlási és THP standard farmakológiai vizsgálatok eredményeit az 1. táblázatban foglaljuk össze.

**1. táblázat**

A példa száma	TACE IC <sub>50</sub> (nM)	THP (%-os gátlás)	MMP1 IC <sub>50</sub> (μM)	MMP9 IC <sub>50</sub> (nM)	MMP13 IC <sub>50</sub> (nM)
1	191	25 %	2	180	200
2	207	5 %	2,2	207	597
3	15,7	14 %	1,4	142	69
4	47,2	2 %	IA	IA	IA
5	74,8	6 %	10	2500	500
6	105	5 %	15	3000	2000
7	4,3	67 %	3	1500	900
8	12,4	35 %	3,2	1000	150
9	30	16 %	10	10000	10000
10	610	NT	10	10000	10000
11	20%	NT	10	10000	10000
12	14 %	NT	10	10000	10000
13	42,5				
14	62,9				
15	137,9				
16	24,9				
17	43,7				
18	36,9				

19	43,3				
20	88,6				
21	20,1				
22	32,8				
23	20,5		3,3		
24	30,0				
25	43,5				
26	29,9				
27	46,3				
28	26,6				
29	18,9		2,0		
30	20,1		3,3		
31	28,3				
32	46,8				
33	35,6				
34	146,8				
35	68,3				
36	16,8				
37	43,7				
38	39,9				
39	65,1				
40	59,1				
41	37,2				
42	24,9				
43	32,5				
44	32,1				

45	16,1				
46	84,2				
47	18,9				
48	82,1				
49	53,8				
50	35,9				
51	22,4				
52	70,2				
53	15,2		4,0		
54	27,2				
55	38,5				
56	21,9		3,9		
57	24,4		4,6		
58	20,1		4,6		
59	22,6		3,4		
60	40,9				
61	22,5		5,6		
62	31,9				
63	16,1				
64	42,0				
65	52,1				
66	145,3				
67	34,8				
68	21,2				
69	29,2				
70	88,1				

A példa száma	TACE IC <sub>50</sub> <sup>a</sup>	MMP9 <sup>a</sup>	MMP13 <sup>a</sup>	MMP1 <sup>a</sup>	TNF $\alpha$ 3 $\mu$ M-nál <sup>b</sup>
71.		2514 nM	894 nM	10 $\mu$ M	-11 %
72.	14,2	1363 nM	341 nM	46,20 %	-54 %
73.	119	55,90%	55,90 %	4,80 %	0
74.	52	336 nM	93,5 nM	1502 nM	-31 %
75.	26,7	68,20 %	708 nM	34,60 %	-39 %
76.	50,7	21,60 %	26,80 %	3 %	-15 %
77.	201	45,40 %	3687 nM	17,50 %	-12 %
78.	17,6	32,70 %	54,50 %	5,90 %	-13 %
79.	48,1	27,30 %	56,80 %	23,30 %	-14 %
80.	102	10,90 %	48,80 %	0,00 %	-4 %
81.	223	NT	21,6 % (1 $\mu$ M)	30,50 %	-6 %
82.	108	38 %	5057 nM	27,10 %	-14 %
83.	133	NT	36,40 %	9,40 %	0
84.	145	NT	23 % (1 $\mu$ M)	10 %	7 %
85.	391	NT	30,50 %	6,80 %	10 %
86.	60	NT	51 %	24 %	2 %
87.	336	NT	33 % (1 $\mu$ M)	17 %	5 %
88.	226	NT	21 % (1 $\mu$ M)	20 %	-4 %
89.	617	NT	5 %	0	-2 %
90.	682	NT	16 % (1 $\mu$ M)	7 %	-1 %
91.	48 %	NT	35 %	10 %	-2 %
92.	931	NT	25 %	8 %	7 %
93.	15,63 %	NT	17 %	7 %	1 %

94.	423	NT	34 %	8 %	11 %
95.	108 nM	5,70 %	26 %	9 %	7%
96.	148	5,7 %	53,40 %	18,40 %	12 %
97.	109	0,50 %	47,40 %	0,50 %	-10 %
98.	464	NT	59 %	23 %	-1 %
99.	1,1 $\mu$ M	NT	33,60 %	0	-1 %
100.	100	NT	15 %	2 %	0 %
101.	76	NT	51 %	8 %	1 %
102.	82	NT	71 %	26 %	-10 %
103.	113	NT	12 %	4 %	15 %
104.	63	NT	54 %	6 %	-4 %
105.	106	NT	32 %	9 %	4 %
106.	65	NT	56 %	0	5 %
107.	157	56,80 %	59,40 %	2,80 %	13 %
108.	48	399 nM	216 nM	6477 nM	-29 %
109.	49	893 nM	107 nM	2992 nM	-20 %
110.	17	5141 nM	1262 nM	39,60 %	-25 %
111.	50	13,50 %	0,80 %	6,60 %	10 %
112.	28	8,20 %	23,60 %	9,90 %	-15 %
113.	162	25,70 %	59 %	6,20 %	-4 %
114.	40,90 %	NT	30,50 %	3,50 %	-12 %
115.	141	NT	45,1 (1 $\mu$ M)	4,11 %	-11 %
116.	495	NT	33,6 % (1 $\mu$ M)	5,60 %	-7 %
117.	190	NT	52 %	22 %	-50 %
118.	299	NT	69,50 %	23,80 %	-24 %
119.	263	NT	50 %	9 %	-30 %



120.	88,5	NT	51 % (1 $\mu$ M)	24 %	-63 %
121.					
122.	51,4	NT	57 %	9 %	-36 %
123.					
124.					
125.					

a) = % 10 $\mu$ M koncentrációnál vagy IC<sub>50</sub> (nM), amennyiben másképpen nem adjuk meg

b) THP (%-os változás).

A fentebb leírt standard farmakológiai vizsgálatokkal kapott eredmények alapján a találmány szerinti vegyületek gátolják az MMP-1, az MMP-9, az MMP-13 és a TNF- $\alpha$ -t konvertáló enzimet (TACE), és ezért olyan rendellenességek kezelésére használhatók, mint az ízületi gyulladás, tumormetasztázis, szövetfekélyesedés, abnormális sebgyógyulás, periodontális betegség, implantátum-kilökődés, inzulinrezisztencia, csontbetegség és HIV fertőzés.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók továbbá mátrix-metalloproteinázok által közvetített patológiás változások kezelésére vagy gátlására, ilyenek például az ateroszklerózis, az ateroszklerotikus plakk-képződés, az ateroszklerotikus plakkok szétzúzásából kialakuló koronaér trombózis csökkentése, a resztenózis, az MMP által közvetített osteopéniák, a központi idegrendszer gyulladásos betegségei, a bőr öregedése, az angiogenezis, a tumormetasztázis, a tumornövekedés, a csontízületi gyulladás, a reumaszerű ízületi gyulladás, a szepszises ízületi

gyulladás, a szaruhártya kifekélyesedése, a proteinuria, az aneurizmás aortabetegség, a baleseti ízületi sérülést követő degeneratív porcvesztés, az idegrendszer velővesztéses betegségei, a májcirrózis, a vese gomolyos betegsége, a korai magzatburok-repedés, a gyulladásos bélbetegség, a korral járó pigment-folt degenerálódás, a diabéteszes retinopátia, a proliferatív vitreoretinopátia, a korai retinopátia, a szemgyulladás, a keratokonusz, a Sjögren-tünetegyüttes, a rövidlátás, a szem-tumorok, a szem-angiogenezis/neovaszkularizáció és a beültetett szaruhártya kilökődése.

A találmány szerinti vegyületeket tisztán vagy gyógyszerészeti hordozóval adagolhatjuk az ilyen kezelést igénylő betegnek. A gyógyszerészeti hordozó szilárd vagy folyékony lehet.

Az alkalmazható szilárd hordozók egy vagy több olyan anyagot foglalhatnak magukban, amelyek ízesítőszerként, kenőanyagként, szolubilizáló szerként, szuszpendálószerként, töltőanyagként, csúsztatóanyagként, kompressziós segédanyagként, kötőanyagként vagy a tabletták szétválását elősegítő szerként vagy kapszulázó anyagként is szolgálhatnak. A porokban a hordozó finomeloszlású szilárd anyag, amely a finomeloszlású hatóanyaggal van összekeverve. A tablettákban a hatóanyag a szükséges kompressziós tulajdonságokkal rendelkező hordozóval van keverve a megfelelő arányban és a kívánt alakra és méretre tömörítve. A porok és tabletták előnyösen legfeljebb 99% hatóanyagot tartalmaznak. Megfelelő szilárd hordozó például a kalcium-foszfát, a magnézium-sztearát, a talkum, a cukrok, a laktóz, a dextrin, a keményítő, a zselatin, a cellulóz, a metilcellulóz, a nátrium-karboximetilcellulóz, a poli(vinil-

pirrolidin), az alacsony olvadáspontú viaszok és az ioncserélő gyanták.

Folyékony hordozókat oldatok, szuszpenziók, emulziók, szirupok és elixírek előállításánál használhatunk. A találmány szerinti hatóanyagot gyógyászati lag elfogadható folyékony hordozóban, például vízben, szerves oldószerben, ezek elegyében vagy gyógyászati lag elfogadható olajokban vagy zsírban oldhatjuk vagy szuszpendálhatjuk. A folyékony hordozó más gyógyászati lag elfogadható adalékanyagokat, így szolubilizálószereket, emulgeálószereket, puffereket, tartósítószereket, édesítőszereket, aromaanyagokat, szuszpendálószereket, sűrítőszereket, színezőanyagokat, viszkozitás-szabályzókat, stabilizátorokat vagy ozmo-regulátorokat tartalmazhatnak. Az orális és parenterális adagolásra alkalmas folyékony hordozók megfelelő példáként a vizet (különösen a fentebb említett adalékokat, például cellulóz-származékokat tartalmazó vizet, előnyösen a nátrium-karboximetilcellulóz-oldatot), az alkoholokat (ezen belül egyértékű és többértékű alkoholokat, például a glikolokat) és ezek származékait, és az olajokat (például a frakcionált kókuszdió-olajat és a földimogyoró-olajat) említjük. Parenterális adagolás esetén a hordozó olajos észter, például etil-oleát és izopropil-mirisztát is lehet. Steril folyékony hordozókat használunk a parenterális adagolásra alkalmas steril folyékony készítményekben.

Azok a folyékony gyógyászati készítmények, amelyek steril oldatok vagy szuszpenziók, például intramuszkuláris, intraperitoneális vagy szubkután injekcióként használhatók. A steril oldatokat intravénásan is adagolhatjuk. Az orális adagolás folyékony vagy szilárd készítmény formájában történhet.

A találmány szerinti vegyületeket rektálisan a hagyományos kúp formában is beadhatjuk. Intranazális és intrabronchiális inhalálásra vagy befúvásra a találmány szerinti vegyületekből vizes vagy részben vizes oldatokat készítünk, amelyek aeroszol formában használhatók. A találmány szerinti vegyületeket transz-dermális tapasz alakjában is adagolhatjuk, amely hatóanyagot és egy a hatóanyaggal szemben közömbös hordozót tartalmaz, amely a bőrre nézve nem mérgező, és lehetővé teszi a hatóanyag bőrön keresztül való szisztémás felszívódását a véráramba. A hordozó különféle formájú, például krém és kenőcs, paszta, gél vagy abszorbeáló eszköz lehet. A krémek és kenőcsök az olaj-a-vízben vagy víz-az-olajban típusú viszkózus folyékony vagy félszilárd emulziók lehetnek. A paszták, amelyek a hatóanyagot tartalmazó, petróleumban vagy hidrofil petróleumban diszpergált felszívódó porok, szintén alkalmazhatók. Különféle abszorbeáló eszközök használhatók a hatóanyagnak a véráramba juttatásához, ilyen például egy féligáteresztő membrán, amely egy a hatóanyagot hordozóval vagy hordozó nélkül tartalmazó tartályt fed, vagy egy a hatóanyagot tartalmazó mátrix. Az irodalomban más abszorbeáló eszközök is ismertek.

Az MMP-től vagy TACE-től függő állapotokban szenvedő betegeknek a kezelésére használt dózist a kezelő orvosnak az adott betegre vonatkozóan kell meghatározni. A számításba veendő változók többek között a rendellenesség súlyossága és a beteg mérete, kora és a kezelésre adott válaszána milyensége. A kezelést általában a vegyület optimális dózisánál kisebb dózissal kezdjük. Ezután a dózist addig növeljük, míg az adott körülmények között az optimális hatást elérjük. Az orálisan, parenterálisan, nazálisan vagy

intrabronchiálisan adagolandó pontos dózist a kezelő orvos határozza meg a kezelt egyeddel szerzett tapasztalatai és standard orvosi elvek alapján.

A gyógyászati készítményből előnyösen egységdózis formákat, például tablettákat vagy kapszulákat készítünk. A készítmény ilyen formában tovább osztható olyan egységdózisra, amely a hatóanyag megfelelő mennyiségeit tartalmazza; az egységdózis forma lehet csomagolt készítmény, például csomagolt porok, fiolák, ampullák, előretöltött fecskendők vagy folyadékot tartalmazó levélkék. Az egységdózis forma lehet például maga a kapszula vagy tableta, vagy megfelelő számú ilyen készítmény csomagolt formában.

## Szabadalmi igénypontok:

## 1. (I) általános képletű vegyületek, a képletben

- $R_1$  jelentése hidrogénatom, aril-, heteroaril-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy 5-8 szénatomos cikloheteroalkil-csoport, amely a nitrogénatom, az  $-NR_7$ - általános képletű csoport, a kénatom és az oxigénatom közül választott 1-2 heteroatomot tartalmaz;
- $R_2$  és  $R_3$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, cianocsoport vagy  $-CCH$  csoport;
- $R_5$  jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, aril-, heteroaril- vagy 4-8 szénatomos cikloheteroalkilcsoport;
- $R_7$  jelentése hidrogénatom, aril-, aralkil-, 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-, oxi-, 1-8 szénatomos alkanoil-,  $-COOR_5$ ,  $-COR_5$ ,  $-SO_2$ (1-8 szénatomos alkil),  $-SO_2$ -aril-,  $-SO_2$ -heteroaril- vagy  $-CO-NHR_1$  általános képletű csoport;
- $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  és  $R_{11}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, arilcsoport, aralkilcsoport, 5-10-tagú heteroarilcsoport, amely a nitrogénatom, az  $-NR_7$ - általános képletű csoport, az oxigénatom és a kénatom közül választott 1-3 heteroatomot tartalmaz, heteroaralkilcsoport, amely a nitrogénatom, az  $-NR_7$ - általános képletű csoport, az oxigénatom és a kénatom közül választott 1-3 heteroatomot tartalmaz, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 4-8 szénatomos cikloheteroalkilcsoport, amely a nitrogénatom, az  $-NR_7$ - általános képletű csoport, az oxigénatom és a kénatom közül választott 1-3 heteroatomot tartalmaz, 1-18 szénatomos

alkilcsoport, 2-18 szénatomos alkenilcsoport vagy 2-18 szénatomos alkinilcsoport;

$R_{12}$  jelentése hidrogénatom, arilcsoport vagy 5-10-tagú heteroarilcsoport, amely a nitrogénatom, az  $-NR_7-$  általános képletű csoport, a kénatom és az oxigénatom közül választott 1-3 heteroatomot tartalmaz, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 5-8 szénatomos cikloheteroalkilcsoport, amely a nitrogénatom, az  $-NR_7-$  általános képletű csoport, a kénatom és az oxigénatom közül választott 1-2 heteroatomot tartalmaz, vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

A jelentése  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR_7-$  vagy  $-CH_2-$  csoport;

X jelentése  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR_7-$  vagy  $-CH_2-$  csoport;

Y jelentése aril- vagy heteroarilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy

A és X nem kapcsolódik Y szomszédos atomjaihoz; és

n értéke 0, 1 vagy 2;

vagy gyógyászatiilag elfogadható sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben Y jelentése fenil-, piridil-, tienil-, furanil-, imidazolil-, triazolil- vagy tiadiazolilcsoport.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben  $R_2$  és  $R_3$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti olyan vegyület, amelyben  $R_2$  és  $R_3$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti olyan vegyület, amelyben  $R_{12}$  jelentése hidrogénatom.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyet a következők közül választunk:

2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-N-hidroxi-2-metil-3-(piridin-3-il)-propionamid;

2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-N-hidroxi-2-propionamid;

2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-N-hidroxi-2-metil-3-[4-(2-piridin-3-il)propionamid];

3-(bifenil-4-il)-2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-N-hidroxi-2-metilpropionamid;

2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]oktánsav-hidroxiamid;

2-(but-2-iniloxibenzolszulfonil)oktánsav-hidroxiamid;

2-[(R)-(4-butil-2-iniloxi)fenilszulfanil]-N-hidroxioktánamid;

2-[(S)-(4-butil-2-iniloxi)fenilszulfanil]-N-hidroxioktánamid;

3-[4-(but-2-iniloxi)fenoxi]-N-hidroxi-2-propionamid;

4-[4-(but-2-iniloxi)fenoxi]-N-hidroxi-2-ivajsavamid;

2-[4-(but-2-iniloxi)fenoxi]-N-hidroxi-2-acetamid;

4-[4-(but-2-iniloxi)fenoxi]-N-hidroxi-2-ivajsavamid;

kinolin-2-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-2-karbamoilpentil}amid;

2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid;

N-{5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-2-karbamoilpentil}-2-fenetilbenzamid;

2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-[2-(3,4-diklórfenil)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid;

kinolin-3-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-2-karbamoilpentil}amid;

2-[4-(but-2-iniloxifenilszulfanil]-6-(4-tiofén-2-ilbutirilamino)hexánsav-  
-hidroxiamid;

9H-xantén-9-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-  
karbamoilpentil}amid;

2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-difenilacetilaminohexán-  
savhidroxiamid;

izokinolin-1-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-  
-hidroxikarbamoilpentil};

6-(2-benzo[b]tiofén-3-ilacetilamino)-2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-  
hexánsav-hidroxiamid;

kinolin-2-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-5-hidroxi-  
karbamoilpentil}amid};

2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-6-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizo-  
indol-2-il)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid;

N-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-5-hidroxikarbamoilpentil}-2-  
-fenetilbenzamid;

2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-6-[2-(3,4-diklórfenil)acetilamino]-  
hexánsav-hidroxiamid;

kinolin-3-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-5-hidroxi-  
karbamoilpentil}amid;

2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-6-(4-tiofén-2-il-butirilami-  
no)hexánsav-hidroxiamid;

9H-xantén-9-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-5-hidroxi-  
karbamoilpentil}amid;

2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-6-difenilacetilaminohexánsav-  
-hidroxiamid;

izokinolin-1-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}amid;

6-(2-benzo[b]tiofen-3-ilacetilamino)-2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]hexánsav-hidroxiamid;

2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-(2-1H-indol-3-ilacetilamino)-hexánsav-hidroxiamid;

kinolin-2-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}amid;

2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizoindol-2-il)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid;

N-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}-2-fenetilbenzamid;

2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-[2-(3,4-diklórfenil)acetilamino]hexánsav-hidroxiamid;

kinolin-3-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}amid;

9H-xantén-9-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}amid;

2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-difenilacetilaminohexánsav-hidroxiamid;

izokinolin-1-karbonsav-{5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxi-karbamoilpentil}amid;

6-(2-benzo[b]tiofén-3-ilacetilamino)-2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]hexánsav-hidroxiamid;

kinolin-2-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfonil]-5-hidroxi-karbamoilpentilkarbamoil}metil)amid;

2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-{2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-  
izoindol-2-il)acetilamino]acetilamino}hexánsav-hidroxiamid;  
N-({5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-karbamoilpentil-  
karbamoil}metil)-2-fenetilbenzamid;  
2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-{2-[2-(3,4-diklórfenil)acetilami-  
no]acetilamino}hexánsav-hidroxiamid;  
kinolin-3-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-  
karbamoilpentilkarbamoil}metil)amid;  
9H-xantén-9-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-  
karbamoilpentilkarbamoil}metil)amid;  
2-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-6-(2-difenilacetilaminoacetilamino)-  
hexánsav-hidroxiamid;  
izokinolin-1-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-hidroxi-  
karbamoilpentilkarbamoil}metil)amid;  
1-metil-1H-pirrol-2-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)fenilszulfanil]-5-  
-hidroxi-karbamoilpentilkarbamoil}metil)amid;  
6-[2-(2-benzo[b]tiofén-3-ilacetilamino)acetilamino]-2-[4-(but-2-inil-  
oxi)fenilszulfanil]hexánsav-hidroxiamid;  
kinolin-2-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-5-hidroxi-  
karbamoilpentilkarbamoil}metil)amid;  
2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-6-{2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizo-  
indol-2-il)acetilamino]acetilamino}hexánsav-hidroxiamid;  
N-({5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-5-hidroxi-karbamoilpentil-  
karbamoil}metil)-2-fenetilbenzamid;  
2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-6-{2-[2-(3,4-diklórfenil)acetilami-  
no]acetilamino}hexánsav-hidroxiamid;  
kinolin-3-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfanil]-5-

-hidroxikarbamoilpentilkarbamoil}metil)amid;  
2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-[2-(4-tiofén-2-ilbutirilamino)-  
acetilamino]hexánsav-hidroxiamid;  
9H-xantén-9-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-  
-hidroxikarbamoilpentilkarbamoil}metil)amid;  
2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-(2-difenilacetilaminoacetilami-  
no)hexánsav-hidroxiamid;  
1-metil-1H-pirrol-2-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-  
-hidroxikarbamoilpentilkarbamoil}metil)amid;  
2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-{2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizo-  
indol-2-il)acetilamino]acetilamino}hexánsav-hidroxiamid;  
N-({5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxikarba-  
moilpentilkarbamoil}metil)-2-fenetilbenzamid;  
2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-{2-[2-(3,4-diklórfenil)acetilami-  
no]acetilamino}hexánsav-hidroxiamid;  
kinolin-3-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-hidroxi-  
karbamoilpentilkarbamoil}metil)amid;  
9H-xantén-9-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-  
-hidroxikarbamoilpentilkarbamoil}metil)amid;  
2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-(2-difenilacetilaminoacetilami-  
no)hexánsav-hidroxiamid;  
izokinolin-1-karbonsav-({5-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-5-  
-hidroxikarbamoilpentilkarbamoil}metil)amid;  
6-[2-(2-benzo[b]tiofen-3-ilacetilamino)acetilamino]-2-[4-(but-2-inil-  
oxi)benzolszulfonil]hexánsav-hidroxiamid;  
2-[4-(but-2-iniloxi)benzolszulfonil]-6-[2-(2-1H-indol-3-ilacetilamino)-  
acetilamino]hexánsav-hidroxiamid;

2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-4-{{4-[2-(1-piperidinil)etoxifenil]}butanamid};

2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-7-ciano-N-hidroxiheptánamid};

2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-2-ciklohexil-N-hidroxiacetamid};

2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-2-ciklohexil-N-hidroxiacetamid};

2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-ciklohexil-N-hidroxiacetamid};

2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-acetamid};

(2R)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-N-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-etánamid};

(2S)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-N-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-etánamid};

2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-acetamid};

2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-2-(4-klórfenil)-N-hidroxiacetamid};

2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-2-(4-klórfenil)-N-hidroxiacetamid};

2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-(4-klórfenil)-N-hidroxiacetamid};

2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-2-(3-klórfenil)-N-hidroxiacetamid};

2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-(3-klórfenil)-N-hidroxiacetamid};

2-(4-brómfenil)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxiacetamid};

(2S)-2-(4-brómfenil)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-N-hidroxiacetamid};

(2R)-2-(4-brómfenil)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-N-hidroxiacetamid};

2-(4-brómfenil)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxiacetamid};

2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-N-hidroxi-2-[4-(2-tienil)fenil]-acetamid};

(2R)-2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfinil}-N-hidroxi-2-[4-(2-tienil)-fenil]etánamid};

2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-N-hidroxi-2-[4-(2-tienil)fenil]-acetamid};

2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}-N-hidroxi-2-(1-naftil)acetamid};

2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfinil}-N-hidroxi-2-(1-naftil)acetamid};

2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-N-hidroxi-2-(1-naftil)acetamid};

2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}-2-(4-fluorfenil)-N-hidroxi-2-(1-naftil)acetamid};

2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfinil}-2-(4-fluorfenil)-N-hidroxiacetamid};

2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-2-(4-fluorfenil)-N-hidroxiacetamid};

2-(2-metoxifenil)-2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}-N-hidroxiacetamid};

2-(2-metoxifenil)-2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfinil}-N-hidroxiacetamid};

2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}-N-hidroxi-2-(4-etoxifenil)acetamid};

2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfinil}-N-hidroxi-2-(4-etoxifenil)acetamid};

2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-2-(4-klórfenil)-N-hidroxiacetamid};

2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}-N-hidroxi-2-(3-brómfenil)acetamid};

(2R)-2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfinil}-N-hidroxi-2-(3-brómfenil)acetamid};

(2S)-2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfinil}-N-hidroxi-2-(3-brómfenil)acetamid};

2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-2-(3-brómfenil)-N-hidroxiacetamid};

2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfanil}-2-izopropil-N-hidroxiacetamid};

R-2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfinil}-2-izopropil-N-hidroxiacetamid};

S-2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfinil}-2-izopropil-N-hidroxiacetamid};

2-{{[4-(2-butiniloxi)fenil]szulfonil}-2-izopropil-N-hidroxiacetamid};

2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-2-fenil-N-hidroxiacetamid;  
 R-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-2-fenil-N-hidroxiacetamid;  
 S-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-2-fenil-N-hidroxiacetamid;  
 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfanil}-2-(2-naftil)-N-hidroxiacetamid;  
 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfinil}-2-(2-naftil)-N-hidroxiacetamid;  
 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-(2-naftil)-N-hidroxiacetamid;  
 (terc-butil)-{4-[1-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-2-(hidroxiamino)-2-  
 -oxoetil]1-piperidinkarboxilát};  
 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-(4-piperidinil)acetamid;  
 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-[1-(4-metoxibenzil)-4-  
 -piperidinil]acetamid;  
 2-(1-benzoil-4-piperidinil)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-  
 -hidroxiacetamid;  
 2-(1-acetil-4-piperidinil)-2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-  
 acetamid;  
 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-(tetrahydro-2H-pirán-4-  
 -il)acetamid;  
 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-tetrahydro-2H-tiopirán-  
 -4-il)acetamid;  
 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-(1-oxidotetrahydro-2H-  
 -tiopirán-4-il)acetamid és  
 2-{{4-(2-butiniloxi)fenil}szulfonil}-N-hidroxi-2-(1,1-dioxidotetrahydro-  
 -2H-tiopirán-4-il)acetamid.

7. Eljárás TNF- $\alpha$ -t konvertáló enzim (TACE) által közvetített patológiás változások gátlására ilyen kezelést igénylő emlősben, azzal jellemezve, hogy az emlősnek egy (I) általános képletű ve-

gyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható sójának terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk, a képletben

$R_1$  jelentése hidrogénatom, aril-, heteroaril-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy 5-8 szénatomos cikloheteroalkilcsoport, amely a nitrogénatom, az  $-NR_7$ - általános képletű csoport, a kénatom és az oxigénatom közül választott 1-2 heteroatomot tartalmaz;

$R_2$  és  $R_3$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, cianocsoport vagy  $-CCH$  csoport;

$R_5$  jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, aril-, heteroaril- vagy 4-8 szénatomos cikloheteroalkilcsoport;

$R_7$  jelentése hidrogénatom, aril-, aralkil-, 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-, oxi-, 1-8 szénatomos alkanoil-,  $-COOR_5$ ,  $-COR_5$ ,  $-SO_2$ (1-8 szénatomos alkil),  $-SO_2$ -aril-,  $-SO_2$ -heteroaril- vagy  $-CO-NHR_1$  általános képletű csoport;

$R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  és  $R_{11}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, arilcsoport, aralkilcsoport, 5-10-tagú heteroarilcsoport, amely a nitrogénatom, az  $-NR_7$ - általános képletű csoport, az oxigénatom és a kénatom közül választott 1-3 heteroatomot tartalmaz, heteroaralkilcsoport, amely a nitrogénatom, az  $-NR_7$ - általános képletű csoport, az oxigénatom és a kénatom közül választott 1-3 heteroatomot tartalmaz, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 4-8 szénatomos cikloheteroalkilcsoport, amely a nitrogénatom, az  $-NR_7$ - általános képletű csoport, az oxigénatom és a kénatom közül választott 1-3 heteroatomot tartalmaz, 1-18 szénatomos

alkilcsoport, 2-18 szénatomos alkenilcsoport vagy 2-18 szénatomos alkinilcsoport;

$R_{12}$  jelentése hidrogénatom, arilcsoport vagy 5-10-tagú heteroarilcsoport, amely a nitrogénatom, az  $-NR_7-$  általános képletű csoport, a kénatom és az oxigénatom közül választott 1-3 heteroatomot tartalmaz, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 5-8 szénatomos cikloheteroalkilcsoport, amely a nitrogénatom, az  $-NR_7-$  általános képletű csoport, a kénatom és az oxigénatom közül választott 1-2 heteroatomot tartalmaz, vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

A jelentése  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR_7-$  vagy  $-CH_2-$  csoport;

X jelentése  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR_7-$  vagy  $-CH_2-$  csoport;

Y jelentése aril- vagy heteroarilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy

A és X nem kapcsolódik Y szomszédos atomjaihoz; és

n értéke 0, 1 vagy 2.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, ahol a kezelt állapot reuma-szerű ízületi gyulladás, implantátum-kilökődés, cachexia, gyulladás, láz, inzulinrezisztencia, szepszises sokk, pangásos szívelégtelenség, a központi idegrendszer gyulladáisos betegsége, gyulladáisos bélbetegség vagy HIV fertőzés.

9. Gyógyászati készítmény, amely (I) általános képletű vegyületet, a képletben

$R_1$  jelentése hidrogénatom, aril-, heteroaril-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy 5-8 szénatomos cikloheteroalkilcsoport, amely a nitrogénatom, az  $-NR_7-$  általános képletű cso-

port, a kénatom és az oxigénatom közül választott 1-2 heteroatomot tartalmaz;

R<sub>2</sub> és R<sub>3</sub> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, cianocsoport vagy -CCH csoport;

R<sub>5</sub> jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, aril-, heteroaril- vagy 4-8 szénatomos cikloheteroalkilcsoport;

R<sub>7</sub> jelentése hidrogénatom, aril-, aralkil-, 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-, oxi-, 1-8 szénatomos alkanoil-, -COOR<sub>5</sub>, -COR<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>(1-8 szénatomos alkil), -SO<sub>2</sub>-aryl-, -SO<sub>2</sub>-heteroaril- vagy -CO-NHR<sub>1</sub> általános képletű csoport;

R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> és R<sub>11</sub> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, arilcsoport, aralkilcsoport, 5-10-tagú heteroarilcsoport, amely a nitrogénatom, az -NR<sub>7</sub>- általános képletű csoport, az oxigénatom és a kénatom közül választott 1-3 heteroatomot tartalmaz, heteroaralkilcsoport, amely a nitrogénatom, az -NR<sub>7</sub>- általános képletű csoport, az oxigénatom és a kénatom közül választott 1-3 heteroatomot tartalmaz, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 4-8 szénatomos cikloheteroalkilcsoport, amely a nitrogénatom, az -NR<sub>7</sub>- általános képletű csoport, az oxigénatom és a kénatom közül választott 1-3 heteroatomot tartalmaz, 1-18 szénatomos alkilcsoport, 2-18 szénatomos alkenilcsoport vagy 2-18 szénatomos alkinilcsoport;

R<sub>12</sub> jelentése hidrogénatom, arilcsoport vagy 5-10-tagú heteroarilcsoport, amely a nitrogénatom, az -NR<sub>7</sub>- általános képletű csoport, a kénatom és az oxigénatom közül választott 1-3 heteroatomot tartalmaz, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 5-8

szénatomos cikloheteroalkilcsoport, amely a nitrogénatom, az -NR<sub>7</sub>- általános képletű csoport, a kénatom és az oxigénatom közül választott 1-2 heteroatomot tartalmaz, vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

A jelentése -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>7</sub>- vagy -CH<sub>2</sub>- csoport;

X jelentése -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>7</sub>- vagy -CH<sub>2</sub>- csoport;

Y jelentése aril- vagy heteroarilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy

A és X nem kapcsolódik Y szomszédos atomjaihoz; és

n értéke 0, 1 vagy 2;

vagy gyógyászatilag elfogadható sóját és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

10. Eljárás 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben n, X, Y, A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> és R<sub>11</sub> jelentése a fenti, vagy reakcióképes származékát



általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, a képletben R<sub>12</sub> jelentése a fenti, így egy (I) általános képletű vegyületet kapunk; vagy

b) egy (III) általános képletű vegyületről, a képletben n, X, Y, A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> és R<sub>12</sub> jelentése a fenti, és R<sub>30</sub> egy alkalmas védőcsoport, például terc-butil-, benzil- vagy trialkilszililcsoport, a védőcsoportot eltávolítjuk, így egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet kapunk; vagy

c) egy (IV) általános képletű csoportot tartalmazó hidroxamát-származékot hordozó gyantáról a hidroxamát-származékot lehasít-

jük, a képletben  $n$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $A$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  és  $R_{11}$  jelentése a fenti, így egy (I) általános képletű vegyületet kapunk; vagy

d) egy (I) általános képletű vegyület optikailag aktív izomerjeinek elegyét (például racemátját) rezolváljuk az egyik enantiomer vagy diaszteromer elkülönítésére, amely a másik enantiomertól vagy diasztereomertől lényegében mentes;

vagy

e) egy (I) általános képletű bázikus vegyületet egy gyógyászatiilag elfogadható savval megsavanyítunk, így egy gyógyászatiilag elfogadható sót kapunk; vagy

f) egy (I) általános képletű vegyületet, amely egy reakcióképes csoporttal vagy hellyel rendelkezik, egy eltérő csoportot vagy helyet tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítunk.

12 oldal ragaszt

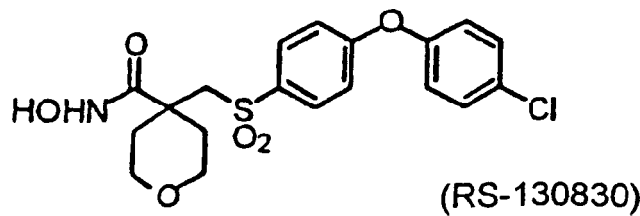
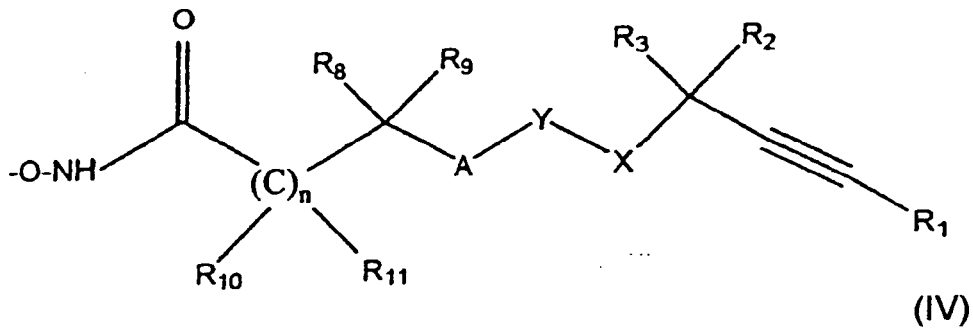
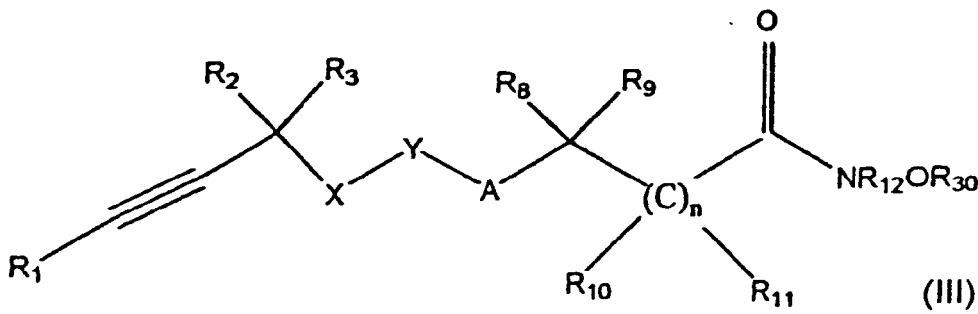
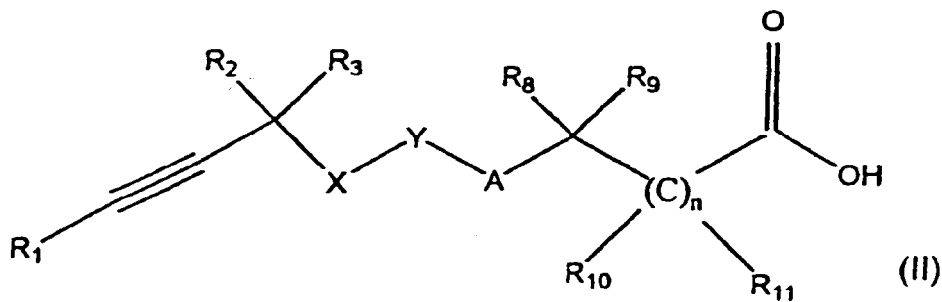
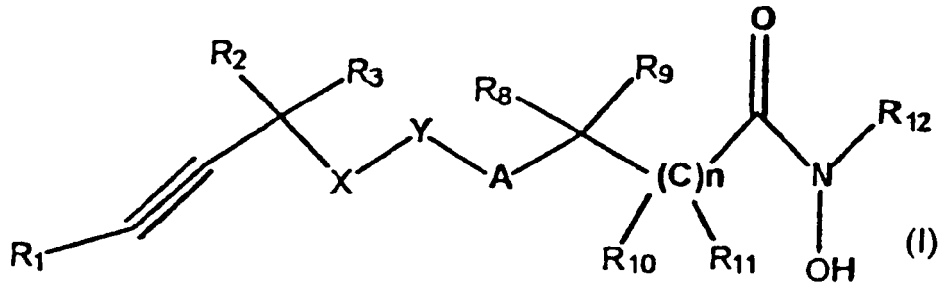
2002. 03. 11

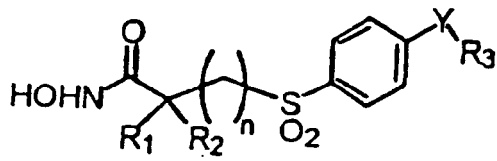
FK

A meghatalmazott:

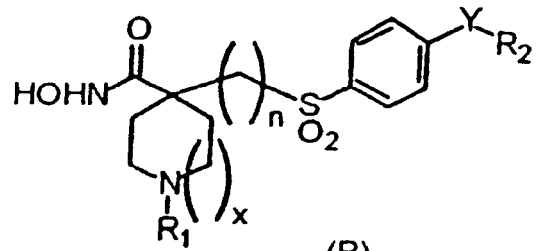
Török  
DANUBIA  
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.  
dr. Török Ferenc  
szabadalmi ügyvivő

P 0200213

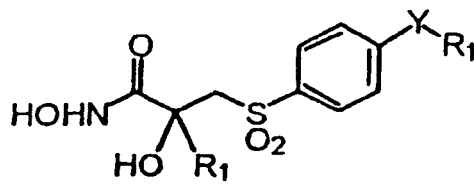




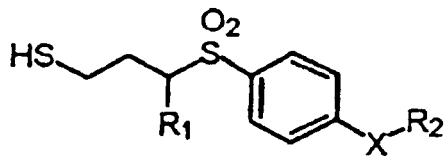
(A)



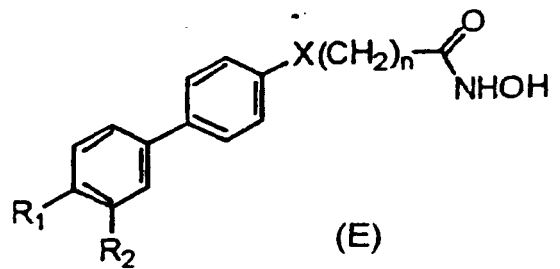
(B)



(C)



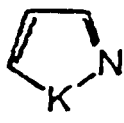
(D)



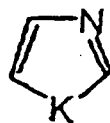
(E)



(a)



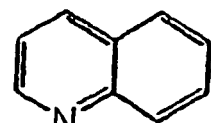
(b)



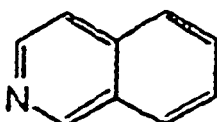
(c)



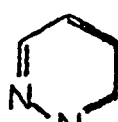
(d)



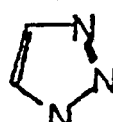
(e)



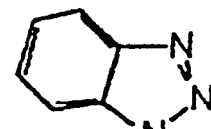
(f)



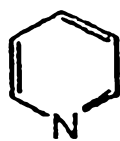
(g)



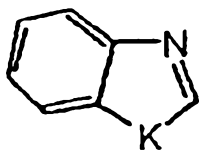
(h)



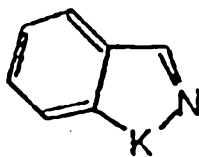
(i)



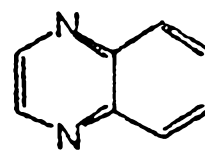
(j)



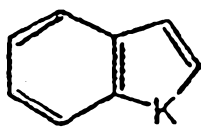
(k)



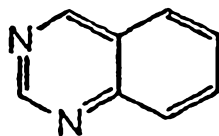
(l)



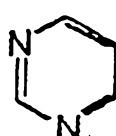
(m)



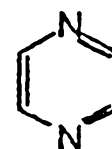
(n)



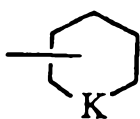
(o)



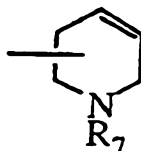
(p)



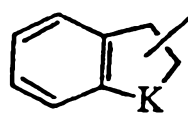
(q)



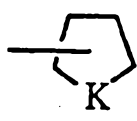
(r)



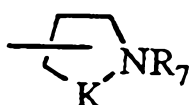
(s)



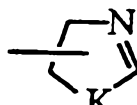
(t)



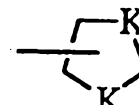
(u)



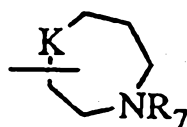
(v)



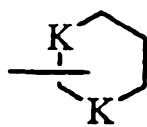
(w)



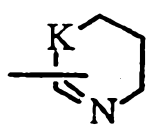
(x)



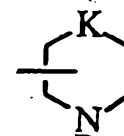
(y)



(z)

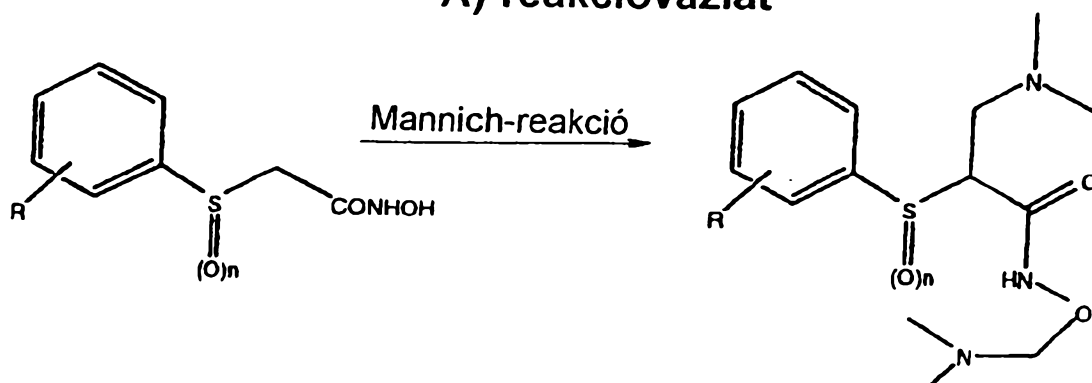


(aa)

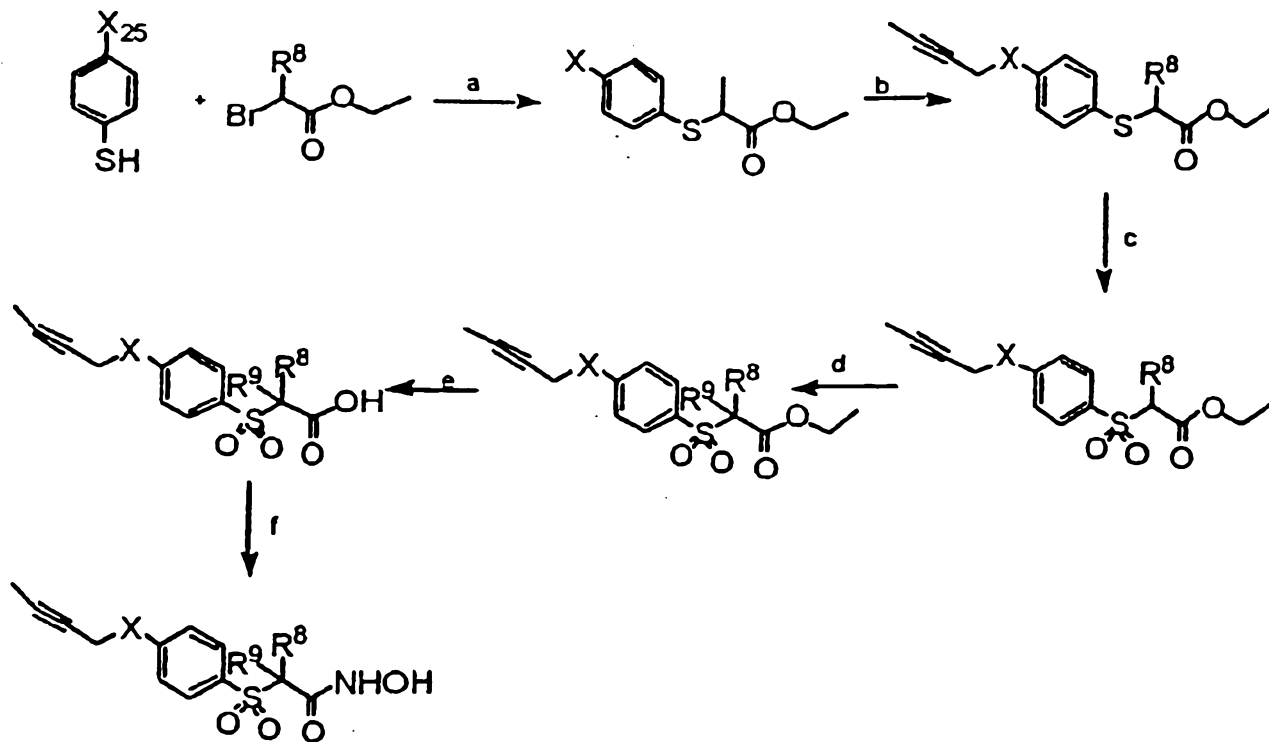


(ab)

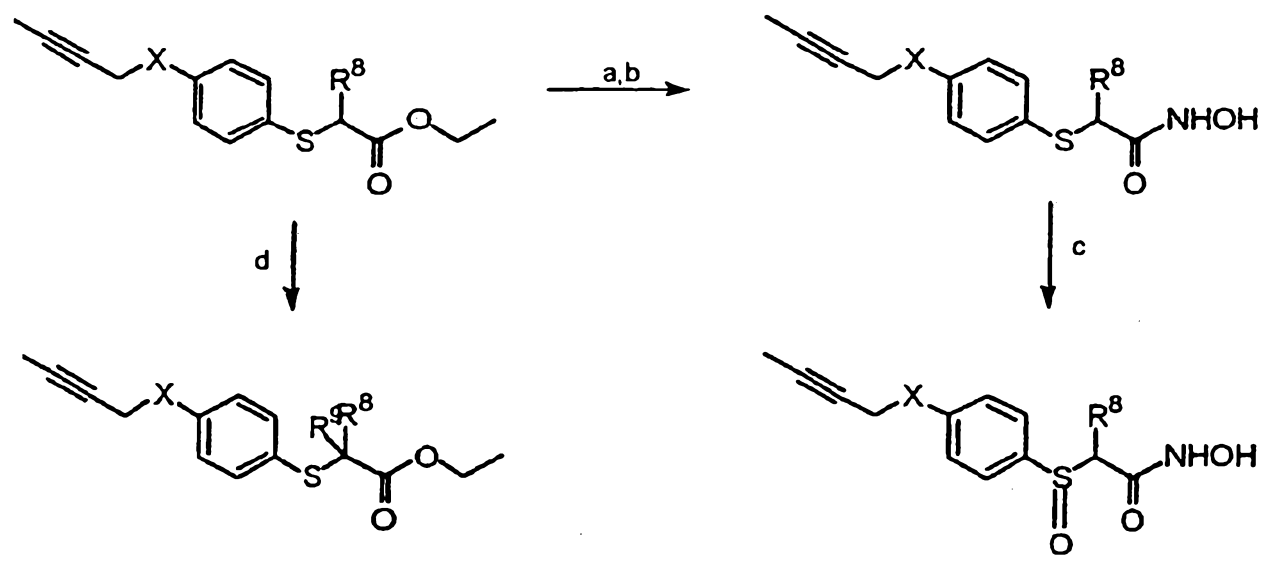
A) reakcióvázlat



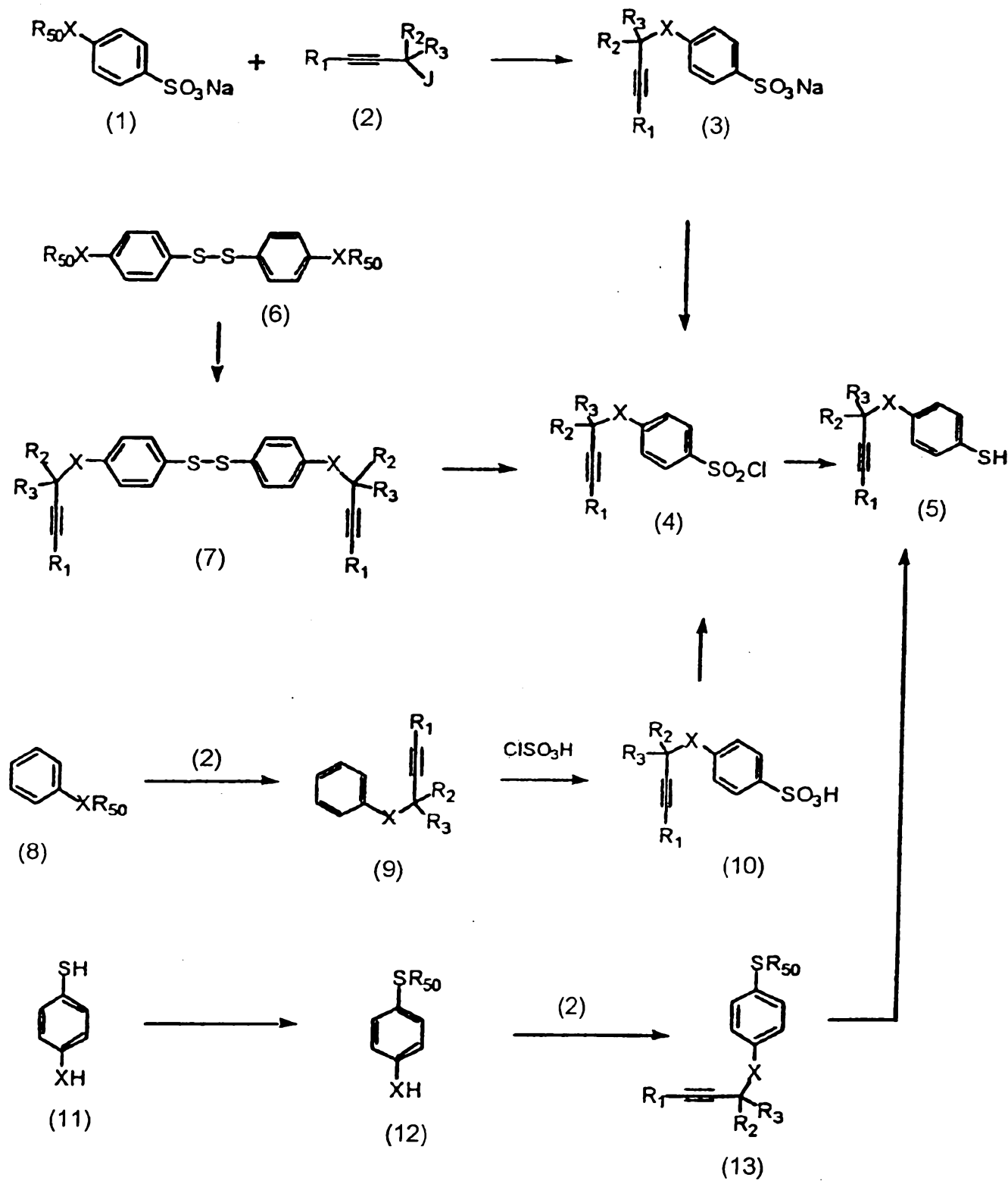
1. reakcióvázlat



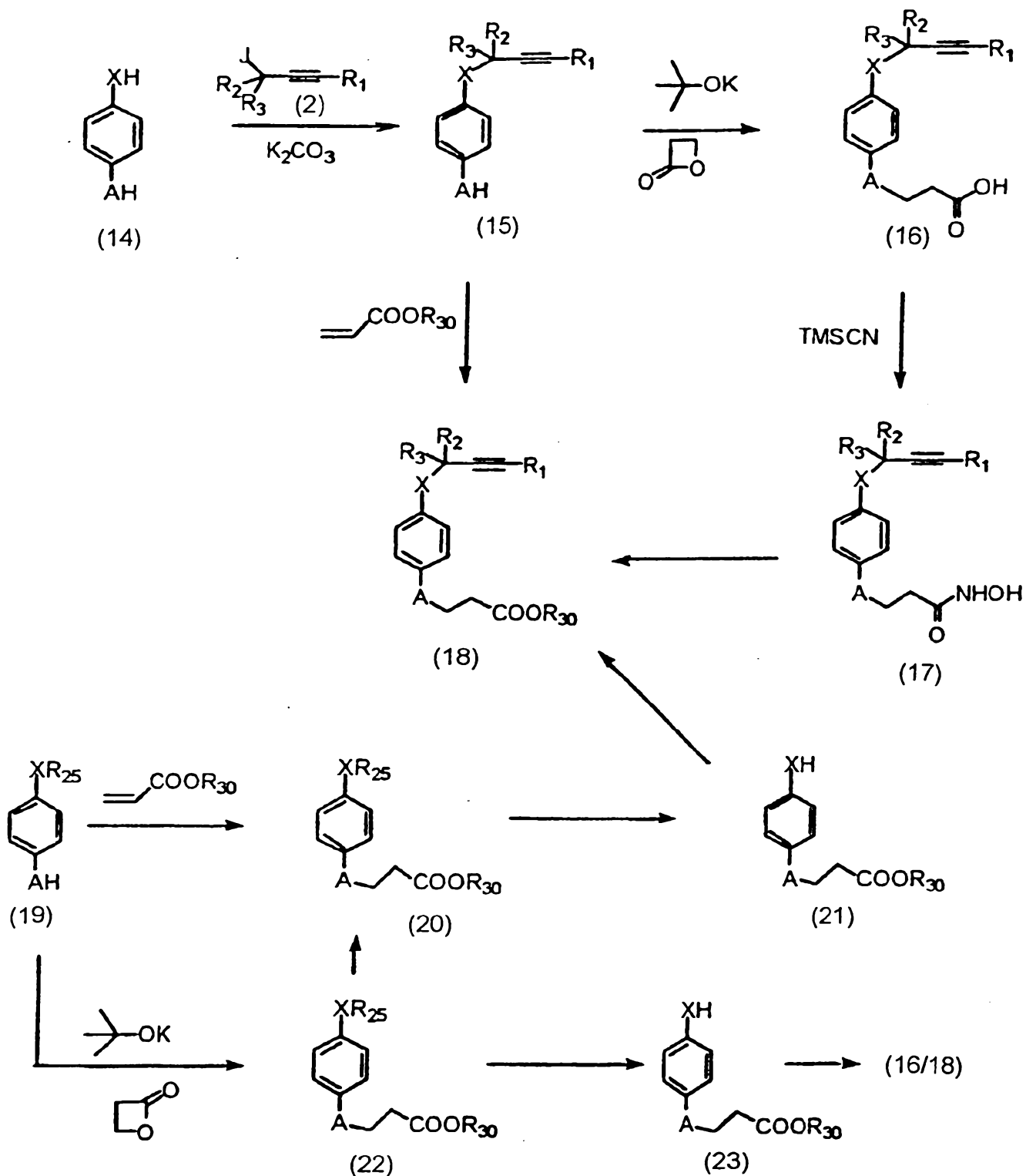
2. reakcióvázlat



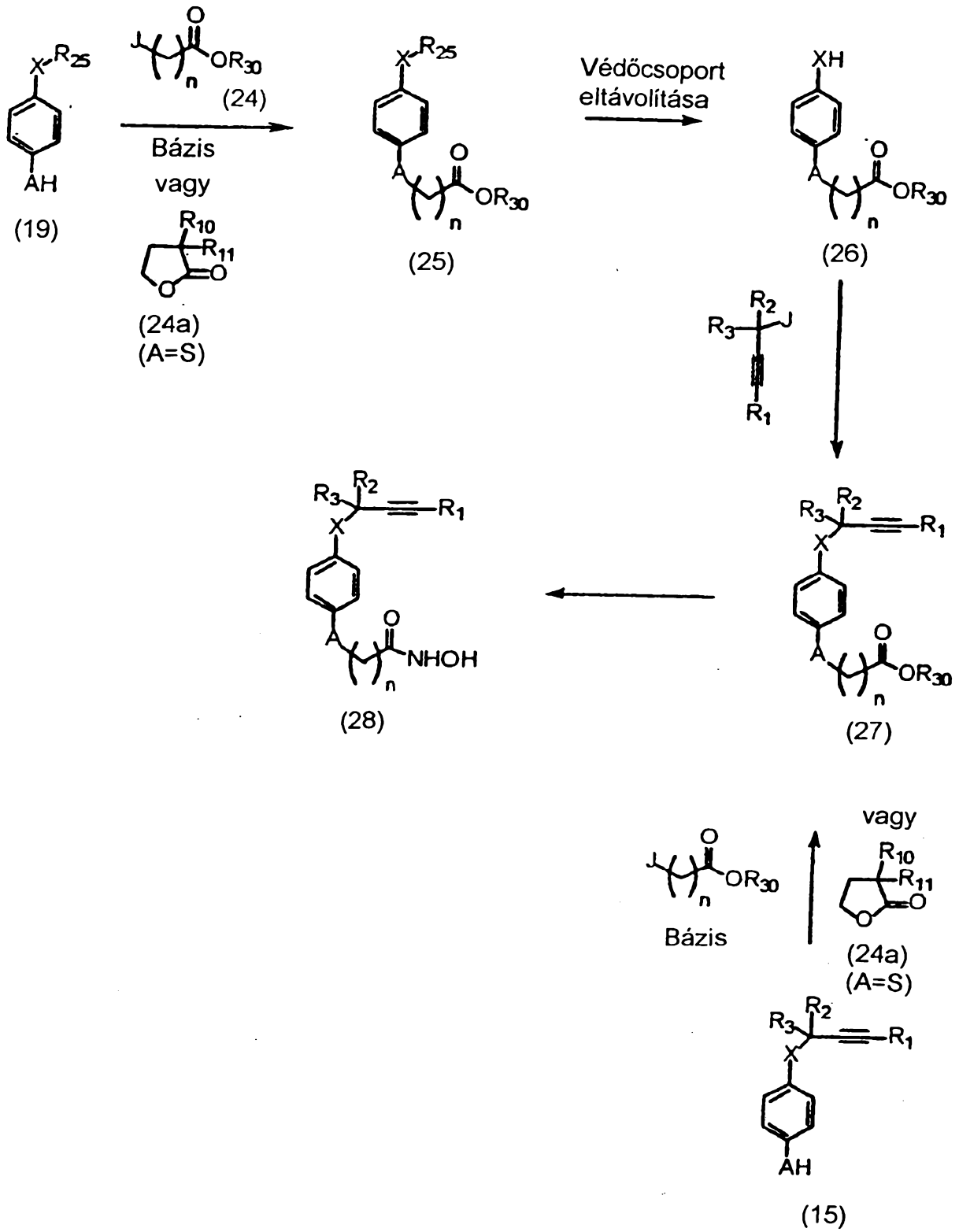
3. reakcióvázlat



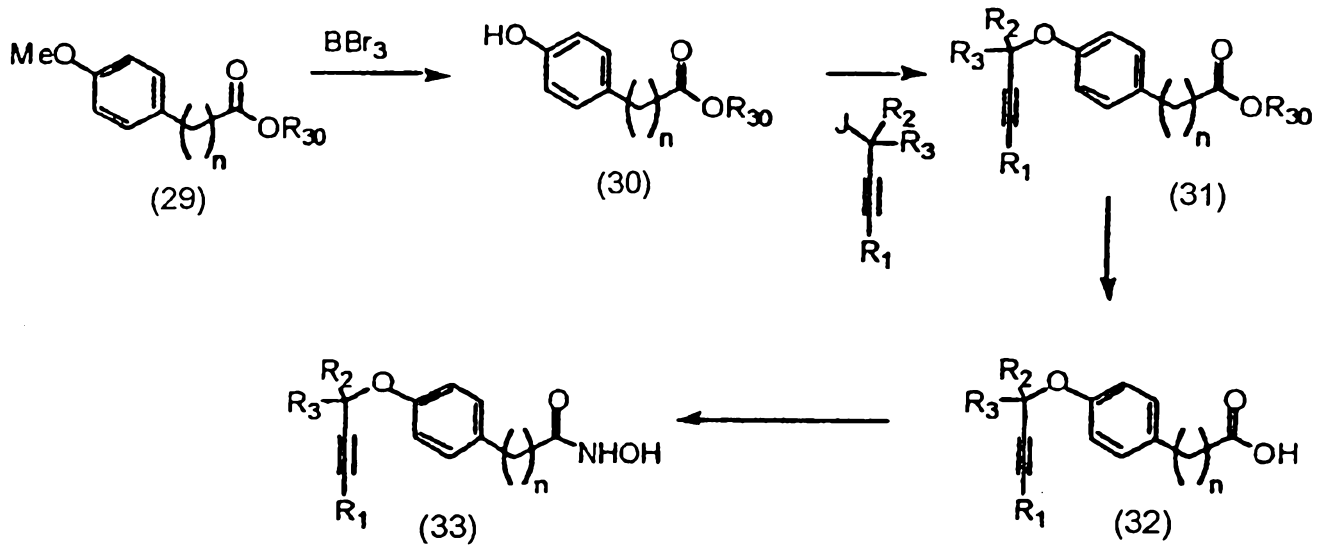
4. reakcióvázlat



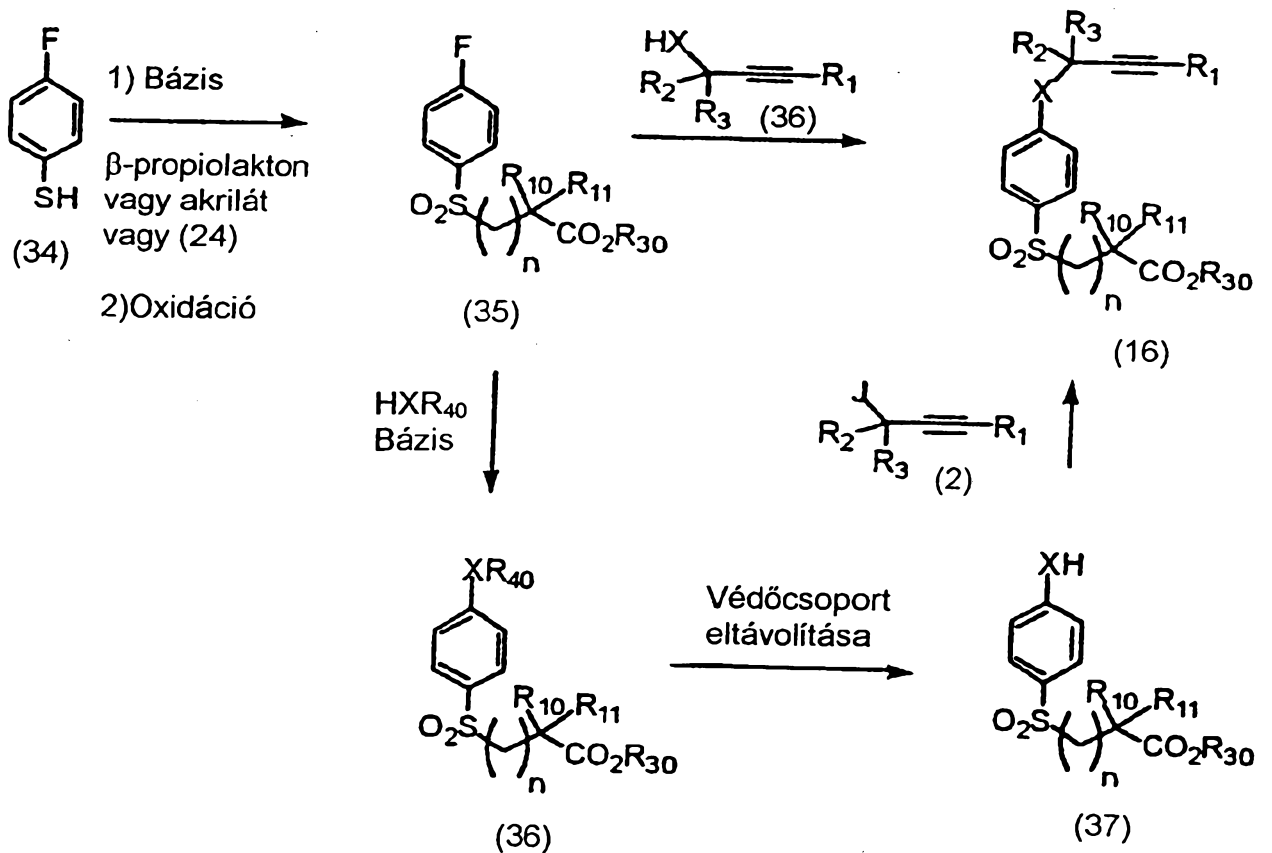
5. reakcióvázlat



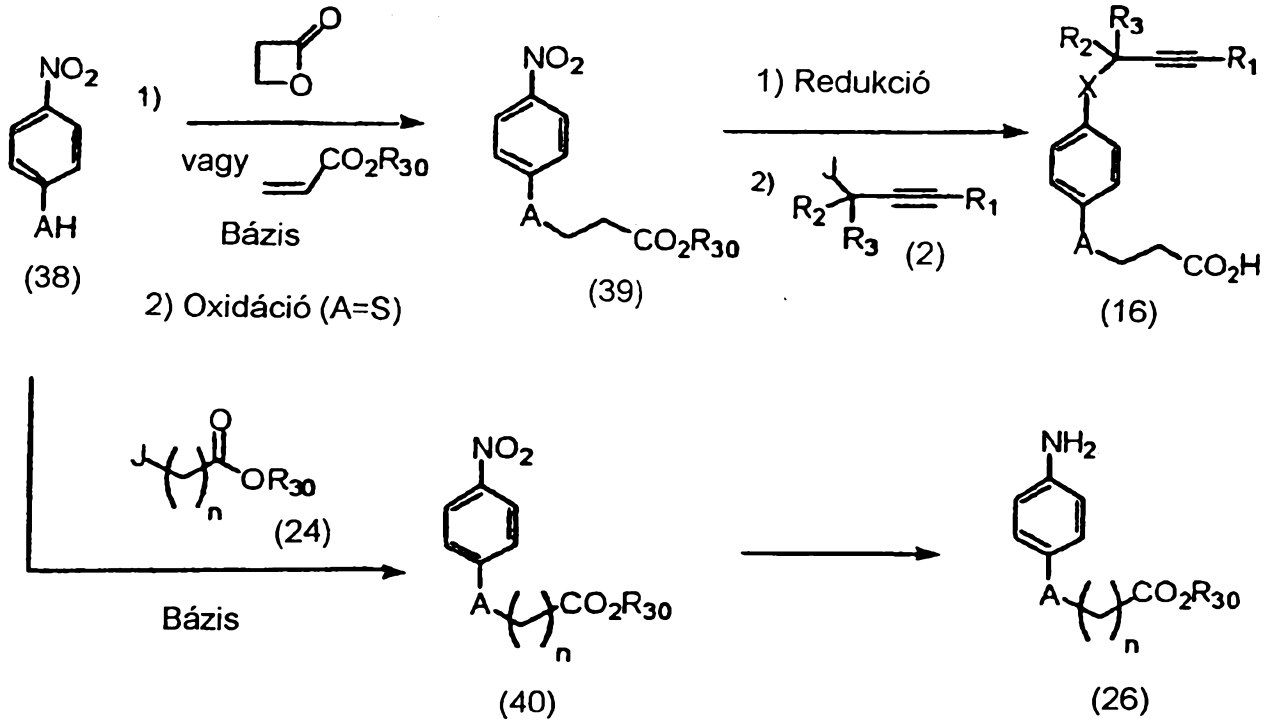
6. reakcióvázlat



7. reakcióvázlat



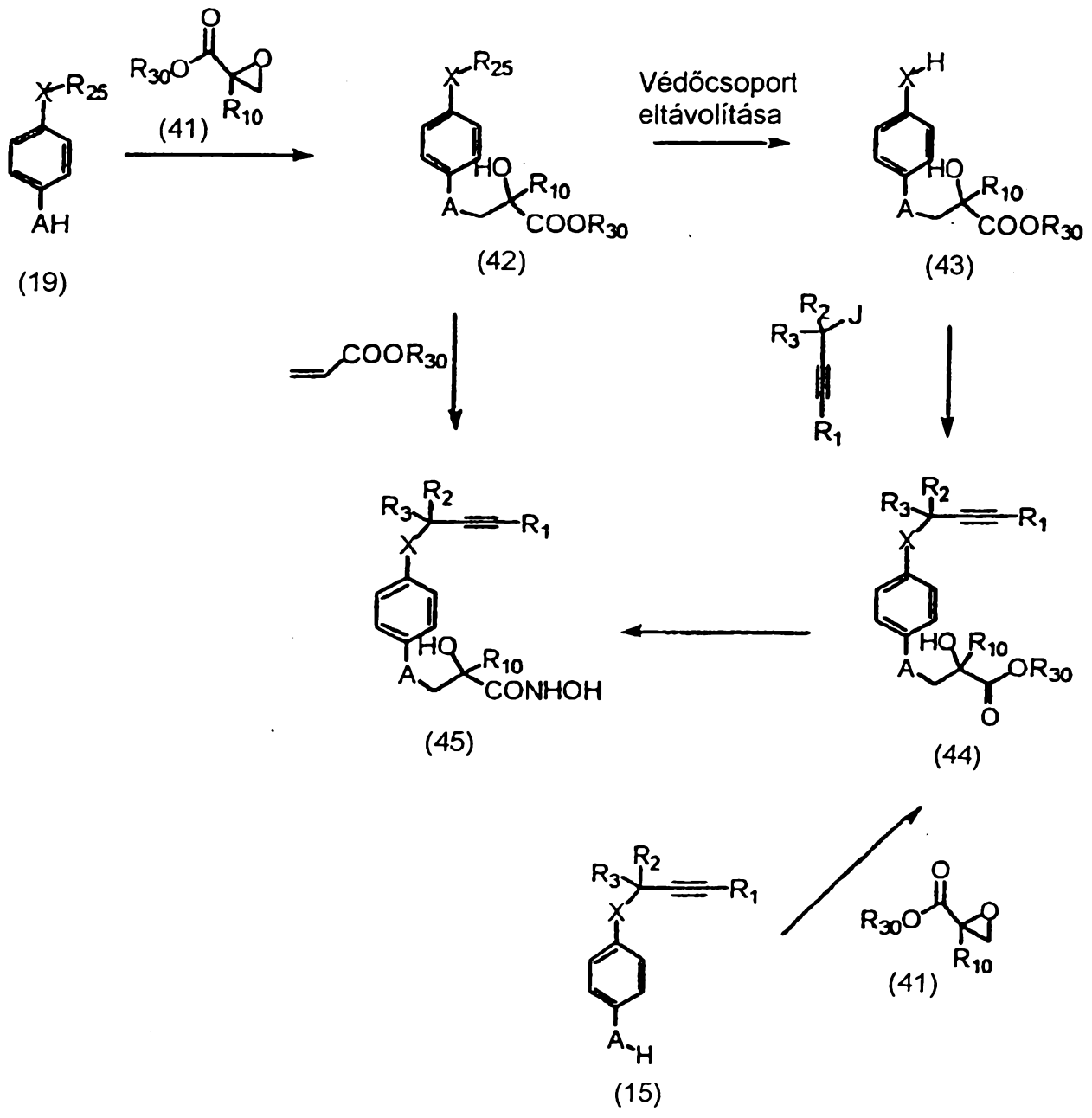
8. reakcióvázlat



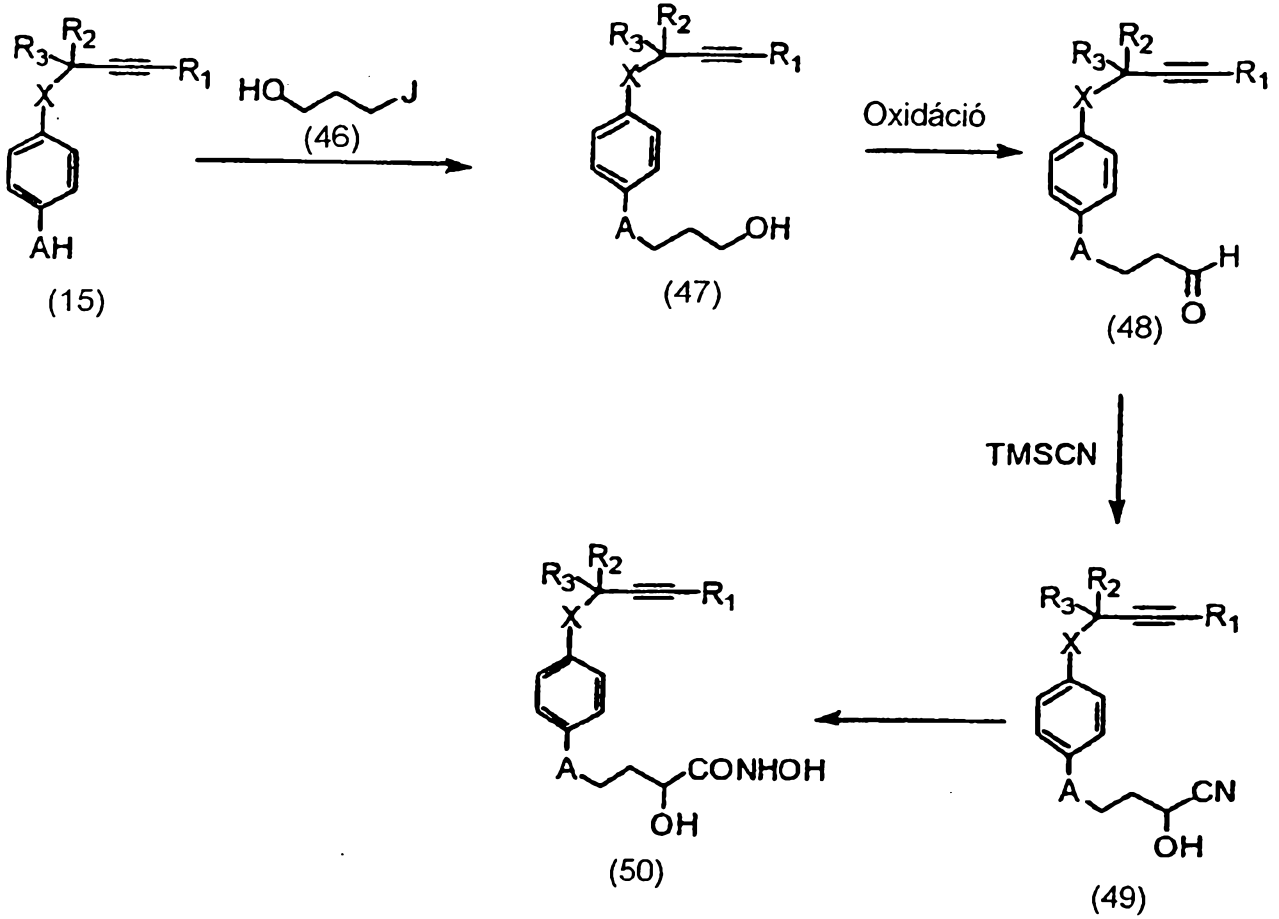
0200213

5070

9. reakcióvázlat



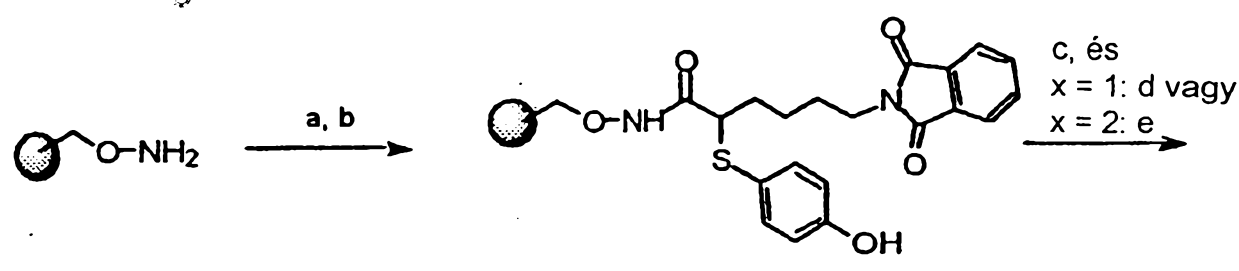
10. reakcióvázlat



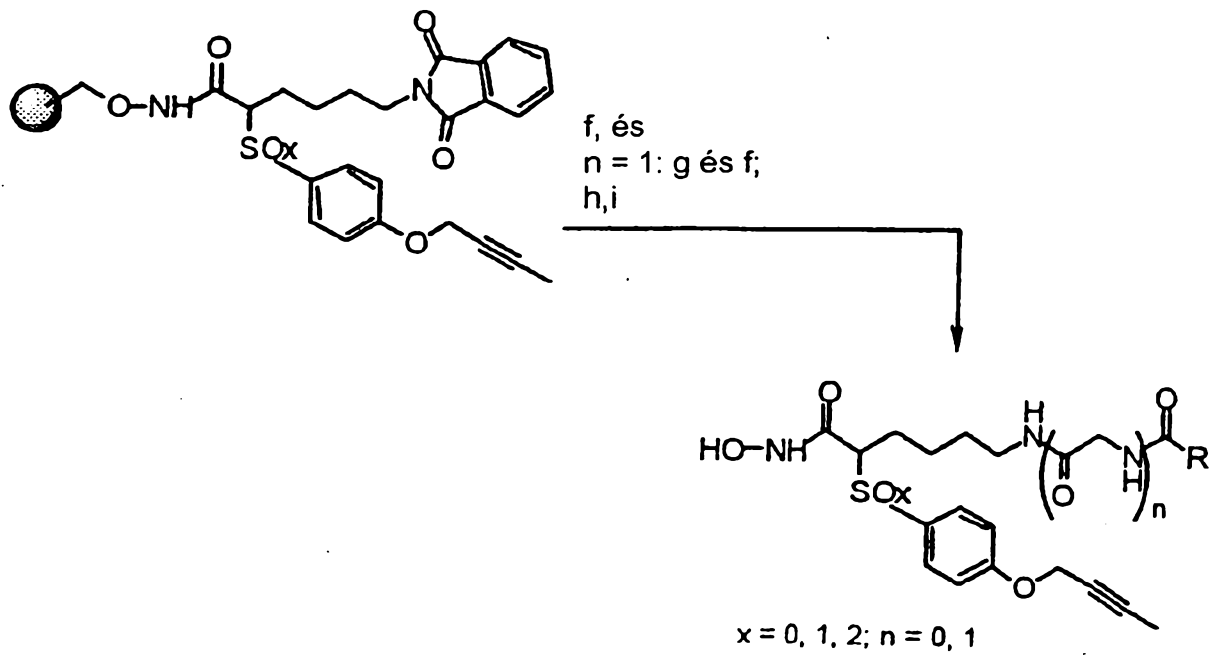
0200213

12/12

11. reakcióvázlat



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



12. reakcióvázlat

